

Cefotiam hexetil の耳鼻咽喉科領域における臨床的検討

原田 康夫・夜陣 紘治・田頭 宣治

鈴木 衛・平川 勝洋

広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

新しいエステル型セファロスポリン系経口抗生物質である cefotiam hexetil (CTM-HE) の耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床的検討を行った。対象は中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎、咽頭炎、外耳道炎で、急性、慢性および慢性の急性増悪症を含む計 14 例であった。

臨床効果の判定は自覚症状および菌の消長などを用い、その有効率は中耳炎 80%、副鼻腔炎 80%、扁桃炎 100% であった。

起炎菌の消失率はグラム陽性、陰性菌とも 100% であった。

副作用として、14 例中 1 例に軽度の下痢がみられた。また、臨床検査値の異常は、血小板数の増加が 1 例に認められた。しかし、これらはいずれも重篤なものではなかった。

Key words : Cefotiam hexetil, 臨床的検討, 中耳炎, 副鼻腔炎, 扁桃炎

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は、武田薬品工業(株)で開発された経口セファロスポリン系抗生物質で、その構造式は Fig.1 のとおりである。本剤は経口吸収を高めるために注射用セファロスポリンの cefotiam (CTM) の 4 位カルボキシル基をエステル化したプロドラッグで、小腸粘膜組織のエステラーゼによりエステル部分が加水分解され、活性体である CTM となる。CTM はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、既知経口セファロスポリンよりも優れた抗菌力を示すことが報告されている¹⁾。また、CTM-HE は各種の安全性試験や臨床第 1 相試験において安全性が確認されている。

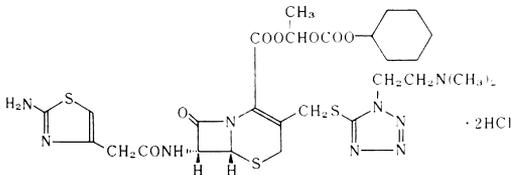


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

著者らは今回 CTM-HE の提供を受け、耳鼻咽喉科領域の感染症に対する有効性および安全性の検討を行ったので、その成績を報告する。

I. 対象ならびに研究方法

1. 対象

治療対象は昭和 61 年 6 月から 12 月までに広島大学医学部耳鼻咽喉科を受診した感染症 14 例である。その内訳は慢性中耳炎急性増悪症 5 例、急性副鼻腔炎 2 例、慢性副鼻腔炎急性増悪症 2 例、慢性副鼻腔炎 1 例、急性扁桃炎 2 例、急性咽頭炎 1 例、急性外耳道炎 1 例であった。年齢分布は 13~70 歳(平均年齢 37 歳)で、性別では男性 6 例、女性 8 例であった。

2. 投与方法

投与方法は原則として 1 回 100 mg, 1 日 3 回, 3 日間以上の投与とし、症状に応じて適宜増減した。

3. 臨床効果の判定

治療効果の判定は臨床症状、検出菌の推移などを総合して著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で行った。

判定基準は以下のとおりである。

著効：投与開始後 7 日以内に全身状態が回復かつ分泌物が消失し、局所所見が消失または著しく改善したもの。

有効：投与開始後 7 日以内に全身状態が回復し、分泌物、局所所見に改善がみられたもの。

Table 1-1 Clinical studies of cefotiam hexetil

| Case | | | Diagnosis (Underlying disease) | Dosage | | Organism | MIC (10 ⁶) (μ g/ml) | Clinical course | Response | | Side effect | |
|------|-------|-----|--------------------------------------|----------------|-----------------------|----------|---|---|--|--------------|----------------|----------|
| No. | Name | Age | | Sex | Daily dose (mg) | | | | Duration (days) | Total (g) | | Clinical |
| 1 | O. H. | 70 | M | 100 \times 3 | 4 | 1.2 | 0.39 | Obstructive sensation \downarrow ; Redness, Amount and property of secretion \searrow ; Perforation of tympanum \rightarrow | Good | Unknown | - | |
| 2 | Y. U. | 35 | F | 100 \times 3 | 5 | 1.5 | 0.39 | Coagulase negative staphylococci (+) \downarrow Not done | Redness, Swelling, Amount and property of secretion \downarrow ; Perforation of tympanum \searrow | Excellent | Eradicated | - |
| 3 | H. S. | 27 | M | 100 \times 3 | 7 | 2.0 | 0.39 | <i>S. aureus</i> (++) \downarrow Coagulase negative staphylococci (+) | Pain \downarrow ; Obstructive secretion, Redness, Amount and property of secretion \searrow ; Perforation of tympanum \rightarrow | Good | Replaced | - |
| 4 | T. Y. | 14 | F | 100 \times 3 | 7 | 2.1 | ≤ 0.1 0.39 | <i>P. mirabilis</i> (++) <i>S. intermedium</i> (++) \downarrow - | Redness, Amount and property of secretion \downarrow | Excellent | Eradicated | - |
| 5 | Y. H. | 51 | M | 200 \times 3 | 5 | 3.0 | | Not done \downarrow Not done | Obstructive secretion, Redness, Perforation of tympanum, Property of secretion \rightarrow ; Amount of secretion \nearrow | Poor | Unknown | - |
| 6 | N. A. | 29 | F | 100 \times 3 | 7 | 2.1 | 0.39 | Coagulase negative staphylococci (+) \downarrow Not done | (subjective symp.) Rhinorrhea \downarrow ; Postnasal droppings \searrow ; Nasal Obstruction, Stench sensation \rightarrow (objective symp.) Edema, swelling, Amount of rhinorrhea, Postnasal droppings \rightarrow (X-ray) Maxillary sinus \rightarrow | Fair | Unknown | - |
| 7 | H. Y. | 38 | M | 100 \times 3 | 7 | 2.1 | ≤ 0.1 | <i>S. pneumoniae</i> (+) \downarrow - | (subjective symp.) Rhinorrhea, Heaviness, headache \downarrow ; Postnasal droppings, Nasal obstruction \rightarrow (objective symp.) Amount and property of rhinorrhea \downarrow ; Redness, Edema, swelling, Postnasal droppings \searrow | Excellent | Eradicated | - |

\downarrow eradicated; \searrow improved; \rightarrow unchanged; \nearrow deteriorated

Table 1-2 Clinical studies of cefotiam hexetil

| Case | | | Diagnosis (Underlying disease) | Dosage | | Organism | MIC(10 ⁶) (μ g/ml) | Clinical course | Clinical | Bacteriological | Side effect | |
|------|-------|-----|-----------------------------------|---------|-----------------|----------|---|--|--|-----------------|-------------|-----------------|
| No. | Name | Age | | Sex | Daily dose (mg) | | | | | | | Duration (days) |
| 8 | F. S. | 53 | F | 100 × 3 | 4 | 1.2 | <i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>S. epidermidis</i> ↓ | (subjective symp.) Rhinorrhea, Nasal obstruction, Heaviness • headache ↓; Postnasal droppings ↓; (objective symp.) Amount and property of rhinorrhea ↓; Redness, Edema • swelling, Postnasal droppings ↓ | Good | Eradicated | - | |
| 9 | T. Y. | 13 | M | 100 × 3 | 7 | 2.1 | Coagulase negative staphylococci (+) ↓ Not done | 0.78 | (subjective symp.) Rhinorrhea, Postnasal droppings, Nasal obstruction, Heaviness • headache ↓; (objective symp.) Postnasal droppings ↓; Edema • swelling, Amount and property of rhinorrhea ↓; Redness ↓ | Excellent | Unknown | - |
| 10 | T. H. | 18 | M | 100 × 3 | 7 | 2.1 | Coagulase negative staphylococci (+) ↓ <i>S. marcescens</i> (+) | 0.2 ↓ 1.58 | (subjective symp.) Postnasal droppings ↓; Rhinorrhea ↓; (objective symp.) Edema • swelling ↓; Redness, Property of rhinorrhea ↓; Amount of rhinorrhea ↓; (x-ray) Ethmoidal sinus ↓; Maxillary sinus ↓ | Good | Replaced | - |
| 11 | H. H. | 25 | F | 100 × 3 | 3 | 0.9 | <i>E. aerogenes</i> (++) ↓ Normal flora | 3.13 | Pharyngalgia, Pain in swallowing, Redness, Swelling, Pyoid fur ↓ | Excellent | Eradicated | - |
| 12 | T. N. | 39 | F | 100 × 3 | 3 | 0.9 | <i>S. pyogenes</i> (##) ↓ | ≤0.1 | Pharyngalgia, Pain in swallowing, Redness, Swelling, Pyoid fur ↓ | Excellent | Eradicated | Diarrhea |
| 13 | T. N. | 56 | F | 100 × 2 | 5 | 0.9 | <i>S. aureus</i> (##) ↓ | 0.2 | Pain, Obstructive sensation, Redness (middle ear), Amount and property of secretion ↓; Redness (external ear) ↓ | Excellent | Eradicated | - |
| 14 | Y. O. | 50 | F | 100 × 3 | 7 | 2.1 | Normal flora ↓ | | Pain in swallowing, Redness ↓ | Excellent | Unknown | - |

↓ eradicated; ↘ improved; → unchanged; ↗ deteriorated

やや有効：投与開始後7日以内に全身状態が回復し、分泌物、局所所見の一部に改善がみられたもの。

無効：投与開始後全く症状の改善をみないもの。

4. 細菌学的効果の判定

細菌学的効果判定のために原則としてCTM-HEの投与前後に、中耳炎および外耳道炎では耳漏、副鼻腔炎では鼻漏、扁桃炎では膿栓・膿苔、咽・喉頭炎では粘液を滅菌綿棒で採取し、分離培養、同定を行った。また、CTMの最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

判定は消失、存続、菌交代、不明の4段階で行った。

判定基準は以下のとおりである。

消失：投与開始前に検出された菌が投与後に消失するか分泌物が消失した場合。

存続：投与開始前に検出された菌が投与中に消失することなく終了時まで存続した場合。

菌交代：投与開始前に検出された菌が投与中に消失し、全く別の菌が検出された場合。

不明：投与開始時に菌を検出したが、投与後検査を行わなかった場合。

なお、投与後の検索は耳漏、鼻漏、膿栓・膿苔が肉眼的に明らかに認められるものについてのみ行った。

II. 成 績

1. 臨床効果

耳鼻咽喉科領域感染症14例全症例における個々

の性、年齢、診断名、CTM-HEの投与量と期間、総投与量、分離菌とそのMIC、臨床効果、副作用についてTable 1-1, 1-2に示した。

投与期間は3~7日間(平均5.6日)で、総投与量は0.9~3.0g(平均1.73g)であった。

また、本剤の疾患別の臨床効果をTable 2に示した。

慢性中耳炎急性増悪症5例中著効2例、有効2例で有効率80%、副鼻腔炎5例中著効2例、有効2例で有効率80%、扁桃炎は2例とも著効であった。その他、急性咽頭炎および急性外耳道炎それぞれ1例ずつは、いずれも著効であった。

全14例では著効8例、有効4例、やや有効、無効各1例で、有効率85.7%であった。

細菌学的効果を判定できた症例は9例であった(Table 3)。Staphylococcus aureus 3例を含むグラム陽性菌では消失4例、菌交代2例で、消失率は100%であった。

2. 副作用および臨床検査値異常

CTM-HEを投与した14例中1例に軽度の下痢がみられた。この症例は急性扁桃炎の症例で1回量100mg、1日3回の投与で開始したが、服用直後より下痢が発現し、投与中止により軽快した。臨床的にも細菌学にも著効の症例であった。その他、ショックなどの重篤な副作用は全く認められなかった。

臨床検査値異常は、血小板数の増加が1例(No. 11)に認められた(27.1→51.6)。

Table 2 Clinical response of cefotiam hexetil

| Diagnosis | | No. of cases | Excellent | Good | Fair | Poor | Efficacy rate (%) |
|---------------------|-----------------------------|--------------|-----------|------|------|------|-------------------|
| Otitis media | Chronic, acute exacerbation | 5 | 2 | 2 | | 1 | 4/5 (80.0) |
| | Acute | 2 | 1 | | 1 | | 1/2 (50.0) |
| Paranasal sinusitis | Chronic | 1 | | 1 | | | 1/1 (100) |
| | Chronic, acute exacerbation | 2 | 1 | 1 | | | 2/2 (100) |
| | Sub total | 5 | 2 | 2 | 1 | | 4/5 (80.0) |
| | Tonsillitis | Acute | 2 | 2 | | | 2/2 (100) |
| Otitis externa | Acute | 1 | 1 | | | | 1/1 (100) |
| Pharyngitis | Acute | 1 | 1 | | | | 1/1 (100) |
| Total | | 14 | 8 | 4 | 1 | 1 | 12/14 (85.7) |

Table 3 Bacteriological response to cefotiam hexetil

| | | Isolate. | No. of cases | Eradicated | Replaced | Eradication rate (%) |
|------------------|--|----------------------------------|--------------|------------|----------|----------------------|
| Single infection | G (+) | <i>S. aureus</i> | 3 | 2 | 1 | 3/3 (100) |
| | | Coagulase negative staphylococci | 1 | | 1 | 1/1 (100) |
| | | <i>S. pneumoniae</i> | 1 | 1 | | 1/1 (100) |
| | | <i>S. pyogenes</i> | 1 | 1 | | 1/1 (100) |
| | | Sub total | 6 | 4 | 2 | 6/6 (100) |
| | G (-) | <i>E. aerogenes</i> | 1 | 1 | | 1/1 (100) |
| Mixed infection | <i>S. epidermidis</i> + <i>S. pneumoniae</i> | | 1 | 1 | | 1/1 (100) |
| | <i>S. intermedius</i> + <i>P. mirabilis</i> | | 1 | 1 | | 1/1 (100) |
| | Sub total | | 2 | 2 | | 2/2 (100) |
| Total | | | 9 | 7 | 2 | 9/9 (100) |

III. 考 察

CTM-HE は耳鼻咽喉科領域感染症の主な起炎菌である *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* をはじめとするグラム陽性菌ならびに *Pseudomonas aeruginosa* を除く *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* などのグラム陰性菌に強い抗菌力を示す経口抗生剤であり、セファロスポリン系のため安全性についてもまず問題なく使用し得る薬剤である。

耳鼻咽喉科領域の体液・組織内移行においても、耳漏へは投与2時間後約 $1 \mu\text{g/g}$ 、鼻汁へは3時間後 $2.5 \mu\text{g/g}$ 、扁桃へは2時間後約 $0.8 \mu\text{g/g}$ などの移行が認められており¹⁾、耳鼻咽喉科領域の感染症の

治療成績に好影響を及ぼすことが考えられる。

今回の試験における治療成績も中耳炎 80%、副鼻腔炎 80%、扁桃炎 100% と耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症において高い有効率であった。

副作用は14例中1例に下痢を認めた。また、臨床検査値異常は1例に血小板数の増加が認められた。これらは、いずれも重篤なものではなかった。

以上、今回の耳鼻咽喉科領域感染症に対するCTM-HEの使用経験から、本剤は非常に有用かつ安全性の高い薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 横田 健, 斎藤 篤: SCE-2174 の抗菌作用及び体内動態について。第35回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 230, 盛岡, 1987

CEFOTIAM HEXETIL IN THE TREATMENT OF OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

YASUO HARADA, KOJI YAJIN, NOBUHARA TAGASHIRA,

MAMORU SUZUKI and KATSUHIRO HIRAKAWA

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Hiroshima University,

1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

We performed a clinical study of cefotiam hexetil, a new oral esterized cephem, in the treatment of otorhinolaryngological infections.

Fourteen cases with otitis media, paranasal sinusitis, tonsillitis, pharyngitis, and otitis externa including acute and chronic infections, and acute exacerbation of chronic infections were treated. Clinical efficacy was evaluated by subjective and objective symptoms and bacteriological response.

The clinical efficacy rate was 80% for otitis media, 80% for paranasal sinusitis, and 100% for tonsillitis.

The eradication rate was 100% for both Gram-positive and -negative cells.

A mild diarrhea was observed in 1 of 14 cases. As for abnormal laboratory findings, increase of platelets was noted in 1 case. However, none of these were serious.