

耳鼻咽喉科領域感染症に対する Cefotiam hexetil の基礎的・臨床的研究

古田 茂・鶴丸浩士・深水浩三・大山 勝
鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

松山博文

薩摩郡医師会立病院耳鼻咽喉科

矢野博美

国立都城病院耳鼻咽喉科

河野もと子

曾於郡医師会立病院耳鼻咽喉科

大野郁夫

県立大島病院耳鼻咽喉科

Cefotiam hexetil (CTM-HE) の吸収・排泄試験および耳鼻咽喉科領域組織内移行濃度に関する基礎的検討を行うとともにその臨床効果について検討した。その結果、

1. Cefaclor (CCL) 250 mg と本剤 200 mg を cross over 法にて、吸収・排泄試験を行った結果、血漿中濃度は CCL の方が高かったが、両薬剤の抗菌力を勘案するとほぼ同等の臨床効果が期待できる濃度であった。

2. 20 例の慢性副鼻腔炎手術例で、本剤の副鼻腔粘膜移行濃度を測定したところ、100 mg 投与の 2 例で投与 5 時間後に 0.2~0.3 $\mu\text{g/g}$ の移行が認められた。また、200 mg 投与の 12 例では投与 1~6.5 時間後に 0.1~0.7 $\mu\text{g/g}$ の組織内移行が認められた。

3. 耳鼻咽喉科感染症 32 例の有効率は、32 例中 22 例、68.8%であった。

4. これら感染症を疾患別に検討すると、急性期の病変には 75%以上の有効率が得られた。

5. 細菌学的検討では、抗菌スペクトルを示す菌種に対して、高い消失率が認められた。

6. 忌むべき副作用は証明されなかった。

以上の成績から、CTM-HEは耳鼻咽喉科感染症に対して、極めて有用な薬剤と考えられる。

Key words : Cefotiam hexetil, 吸収・排泄, 耳鼻咽喉科感染症, 組織内移行, 臨床的検討

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は武田薬品工業(株)中央研究所にて開発された薬剤で、注射用セファロsporinである cefotiam (CTM) をエステル化して経口投与可能としたセファロsporin剤である。すなわち、本剤は経口投与により、小腸壁においてエステル部分が加水分解を受け、血中では親化合物 CTM として、その抗菌活性を発揮すると考えられている。した

がって、既存の経口セファロsporin剤よりは臨床効果がより期待できるとされている¹⁾。過去、耳鼻咽喉科領域感染症に対して CTM の有用性は既に報告されている^{2,3)}。しかし、注射剤のため、外来診療に用いるにはその使用範囲は限られていた。そのため、本剤のような経口剤の登場が待たれていた。

今回、われわれは、CTM-HE を武田薬品工業(株)から

提供を受け、基礎的および臨床的検討を加える機会を得た。ここでは、耳鼻咽喉科領域における二重盲検比較対照試験の用量設定の基礎として、吸収・排泄および耳鼻咽喉科領域組織内移行濃度に関する検討ならびに各種耳鼻咽喉科感染症に対する臨床応用を行った結果、興味ある成績が得られたので、その概要について報告する。

I. CTM-HE と CCL の血漿中濃度、尿中排泄の比較

本剤と他剤との二重盲検比較臨床試験を行うにあたり、対照薬として、ceftioam (以下 CCL) が選択された。そのため比較試験に先立ち、本剤と CCL の体液内における動態を検討することとした。今回は、両薬剤の血漿中濃度と尿中排泄について検討を加えた。

1. 試験方法

(1) 対象

被験者は Table 1 に示した健康成人男子 6 名で年齢は 18~25 歳、体重は 59~72 kg、身長は 157~181 cm に分布していた。被験者は 1 週間前のスクリーニングテストで健常と判断されたものに限定し、試験に先立ち試験の目的、内容、使用薬剤、防護対策、保証などについて十分な説明を行ったのち承諾を得て自発的に参加してもらった volunteers である。

(2) 使用薬剤および投与方法

使用薬剤は、CTM-HE では 200 mg 錠を 1 錠、CCL では 250 mg カプセルを 1 カプセル用いた。投与方法は共に単回投与とした。6 名を 3 名ずつの 2 群に分け、1 週間おいて両薬剤の推移を見る cross over 試験とした。被験者は試験前日激しい運動を避け、夕食は同一の食事を摂取した。試験当日の検査項目およびスケジュールは Fig. 1 に示す通りである。薬剤の投与は同一の朝食を摂食させた後とし、食後投与における推移を検討した。

(3) 体内濃度測定方法

血漿中濃度測定方法は、CTM では、*Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とするアガーウェル法を用いて行い、標準希釈液には、人血漿を使用した。また、CCL では、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とするペーパーディスク法で測定した。標準希釈液には人血漿を使用した。

尿中排泄濃度測定方法は、CTM では *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とするアガーウェル法を用いて行い、標準希釈液には、pH 7.0 Phosphate buffer を使用した。CCL では *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とするアガーウェル法で測定した。標準希

Table 1 Subjects in phase I studies on cefotiam hexetil and cefaclor

No.	Name	Sex	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)
1	Y. S.	M	19	63	157
2	S. S.	M	19	62	168
3	S. M.	M	18	59	157
4	N. N.	M	25	65	181
5	T. I.	M	23	72	175
6	I. T.	M	23	64	173

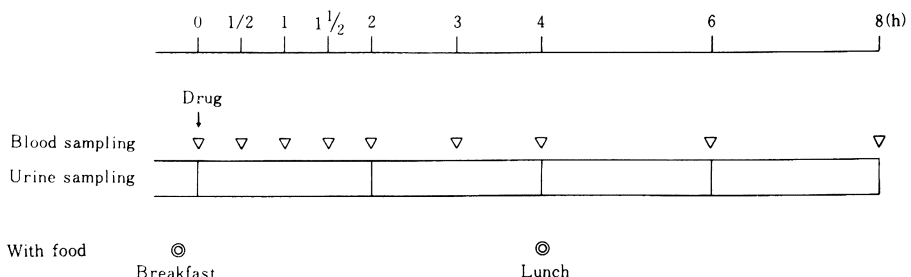


Fig. 1 Sampling intervals of blood and urine in phase I studies on cefotiam hexetil and cefaclor

Table 2 Plasma levels of cefotiam after single oral administration of cefotiam hexetil 200 mg in healthy volunteers

No.	Age	Weight (kg)	Height (cm)	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)							
				0.5	1	1.5	2	3	4	6	8(h)
1	19	63	175	1.2	3.3	3.4	1.9	0.6	0.3	—	—
2	19	62	168	0.5	4.1	2.7	1.8	0.7	0.4	0.1	—
3	18	59	157	0.7	2.5	2.5	1.6	0.7	0.3	—	—
4	25	65	181	1.5	3.9	2.7	1.6	0.6	0.2	—	—
5	23	72	175	1.1	4.2	3.3	2.0	0.8	0.3	—	—
6	23	64	173	0.3	1.7	2.5	1.9	0.8	0.3	—	—
Mean	21.2	64.2	171.5	0.88	3.28	2.85	1.80	0.70	0.30	0.02	—

— : Not detected

Table 3 Plasma levels of cefaclor after single oral administration of cefaclor 250 mg in healthy volunteers

No.	Age	Weight (kg)	Height (cm)	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)							
				0.5	1	1.5	2	3	4	6	8(h)
1	19	63	175	—	4.9	9.0	7.5	4.7	2.2	—	—
2	19	62	168	—	6.6	9.2	7.1	3.9	1.7	—	—
3	18	59	157	—	1.5	9.2	7.6	3.7	1.9	—	—
4	25	65	181	—	4.7	7.6	5.3	2.8	1.6	—	—
5	23	72	175	—	9.6	6.1	4.5	2.5	1.2	—	—
6	23	64	173	—	4.0	7.6	6.3	2.5	1.2	—	—
Mean	21.2	64.2	171.5	—	5.22	8.12	6.38	3.35	1.63	—	—

— : Not detected

釈液には pH 6.0 Phosphate buffer を使用した。

2. 試験成績

(1) 血漿中濃度

血漿中濃度の測定結果は Table 2, 3, Fig. 2~4 に示した通りである。

CTM-HE 200 mg 錠を食後に 1 回投与した場合の血漿中濃度は Table 2, Fig. 2 に示したとおりで、各被験者 6 名のピーク値はいずれも 1.5 時間以内に観察されており、6 時間後には 1 例を除き測定限界以下となった。測定時点ごとの平均値をみると 1 時間の値が最高を示し、ピーク濃度は 3.28 $\mu\text{g/ml}$ であった。半減期は 36 分であった。

CCL 250 mg を食後に 1 回投与した場合の血漿中

濃度は Table 3, Fig. 3 に示したとおりで、各被験者 6 名のピーク値はいずれも 1.5 時間以内に観察されており、6 時間後には測定限界以下となった。測定時点ごとの平均値をみると 1.5 時間の値が最高を示し、ピーク濃度は 8.12 $\mu\text{g/ml}$ であった。半減期は 51 分であった。

(2) 尿中排泄

6 名ずつの cross over で食後投与時の尿中濃度測定結果および累積尿中回収率の成績は Table 4~6, Fig. 5, 6 に示したとおりである。両薬剤とも、尿中濃度は各人とも最初の 2 時間が高く、CTM-HE 投与では 0~2 時間尿が平均 310.2 $\mu\text{g/ml}$, 2~4 時間尿が平均 159.8 $\mu\text{g/ml}$, CCL では 0~2 時間尿

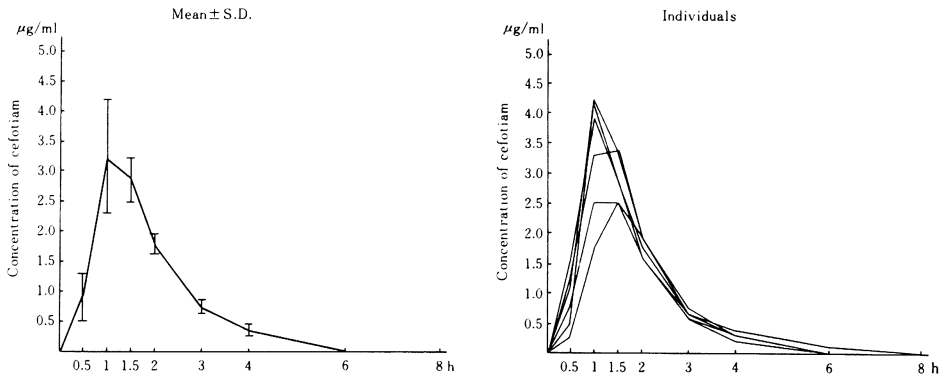


Fig. 2 Plasma concentration of cefotiam after single oral administration of cefotiam hexetil 200 mg in healthy volunteers

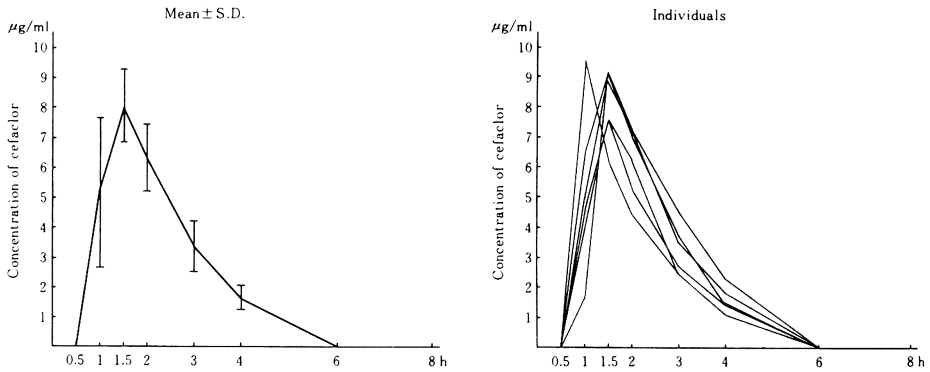


Fig. 3 Plasma concentration of cefaclor after single oral administration of cefaclor 250 mg in healthy volunteers

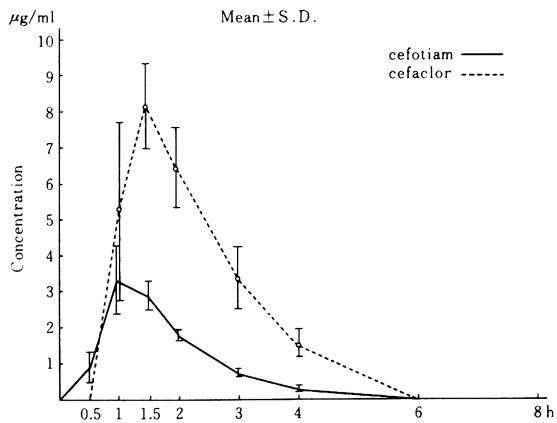


Fig. 4 Plasma concentration of cefotiam and cefaclor after single oral administration of cefotiam hexetil 200 mg or cefaclor 250 mg in healthy volunteers

Table 4 Urinary excretion of cefotiam after single oral administration of cefotiam hexetil 200 mg in healthy volunteers

No.	Item	0~2	2~4	4~6	6~8	0~8(h)
1	Concentration in urine($\mu\text{g/ml}$)	264.0	149.0	14.5	8.1	86.1(43.1%)
	Amount of urine(ml)	240	120	260	120	
	Amount of drug excreted(mg)	63.4	17.9	3.8	1.0	
2	Concentration in urine($\mu\text{g/ml}$)	387.0	153.0	27.1	2.5	77.3(38.7%)
	Amount of urine(ml)	145	110	125	405	
	Amount of drug excreted(mg)	56.1	16.8	3.4	1.0	
3	Concentration in urine($\mu\text{g/ml}$)	275.0	133.0	15.4	3.1	67.4(33.7%)
	Amount of urine(ml)	155	155	215	305	
	Amount of drug excreted(mg)	42.6	20.6	3.3	0.9	
4	Concentration in urine($\mu\text{g/ml}$)	326.5	84.7	15.2	5.3	90.0(45.0%)
	Amount of urine(ml)	210	210	185	150	
	Amount of drug excreted(mg)	68.6	17.8	2.8	0.8	
5	Concentration in urine($\mu\text{g/ml}$)	222.5	170.0	18.7	6.9	91.0(45.5%)
	Amount of urine(ml)	265	155	235	175	
	Amount of drug excreted(mg)	59.0	26.4	4.4	1.2	
6	Concentration in urine($\mu\text{g/ml}$)	386.0	269.0	23.2	4.6	75.4(37.7%)
	Amount of urine(ml)	105	115	140	170	
	Amount of drug excreted(mg)	40.5	30.9	3.2	0.8	
Mean	Concentration in urine($\mu\text{g/ml}$)	310.2	159.8	19.0	5.1	81.2(40.6%)
	Amount of urine(ml)	186.7	144.2	193.3	220.8	
	Amount of drug excreted(mg)	55.0	21.7	3.5	1.0	

Table 5 Urinary excretion of cefaclor after single oral administration of cefaclor 250 mg in healthy volunteers

No.	Item	0~2	2~4	4~6	6~8	0~8(h)
1	Concentration in urine($\mu\text{g/ml}$)	1140.0	1160.0	122.0	25.5	178.0(71.2%)
	Amount of urine(ml)	75	70	82	50	
	Amount of drug excreted(mg)	85.5	81.2	10.0	1.3	
2	Concentration in urine($\mu\text{g/ml}$)	594.0	644.0	66.0	5.6	156.7(62.7%)
	Amount of urine(ml)	145	100	90	50	
	Amount of drug excreted(mg)	86.1	64.4	5.9	0.3	
3	Concentration in urine($\mu\text{g/ml}$)	728.0	666.0	53.0	2.1	179.9(72.0%)
	Amount of urine(ml)	135	105	205	380	
	Amount of drug excreted(mg)	98.3	69.9	10.9	0.8	
4	Concentration in urine($\mu\text{g/ml}$)	746.0	362.0	47.5	10.2	163.3(65.3%)
	Amount of urine(ml)	130	155	195	85	
	Amount of drug excreted(mg)	97.0	56.1	9.3	0.9	
5	Concentration in urine($\mu\text{g/ml}$)	611.0	239.0	13.9	5.1	141.4(56.6%)
	Amount of urine(ml)	155	165	470	160	
	Amount of drug excreted(mg)	94.7	39.4	6.5	0.8	
6	Concentration in urine($\mu\text{g/ml}$)	997.0	720.0	31.6	1.0	161.9(64.8%)
	Amount of urine(ml)	95	85	180	345	
	Amount of drug excreted(mg)	94.7	61.2	5.7	0.3	
Mean	Concentration in urine($\mu\text{g/ml}$)	802.7	631.8	55.7	8.3	163.5(65.4%)
	Amount of urine(ml)	122.5	113.3	203.7	178.3	
	Amount of drug excreted(mg)	92.7	62.0	8.1	0.7	

Table 6 Urinary excretion of cefotiam and cefaclor after single oral administration of cefotiam hexetil 200 mg or cefaclor 250 mg in healthy volunteers

Drug	Item	Sample	Number of subjects	Mean value	S.D.	S.E.	Maximum	Minimum
Cefotiam hexetil 200 mg	Concentration in urine ($\mu\text{g/ml}$)	0~2h	6	310.2	67.8	27.7	387.0	222.5
		2~4h	6	159.8	60.9	24.9	269.0	84.7
		4~6h	6	19.0	5.1	2.1	27.1	14.5
		6~8h	6	5.1	2.2	0.9	8.1	2.5
	Accumulated excretion rate (%)	0~2h	6	27.5	5.6	2.3	34.3	20.3
		2~4h	6	38.4	4.5	1.9	43.2	31.6
		4~6h	6	40.1	4.6	1.9	44.9	33.3
		6~8h	6	40.6	4.6	1.9	45.5	33.7
Cefaclor 250 mg	Concentration in urine ($\mu\text{g/ml}$)	0~2h	6	802.7	219.4	89.6	1140.0	594.0
		2~4h	6	631.8	321.0	131.0	1160.0	239.0
		4~6h	6	55.7	37.2	15.2	122.0	13.9
		6~8h	6	8.3	9.0	3.7	25.5	1.0
	Accumulated excretion rate (%)	0~2h	6	37.1	2.2	0.9	39.3	34.2
		2~4h	6	61.9	5.0	2.0	67.3	53.7
		4~6h	6	65.1	5.6	2.3	71.6	56.3
		6~8h	6	65.4	5.7	2.3	71.9	56.6

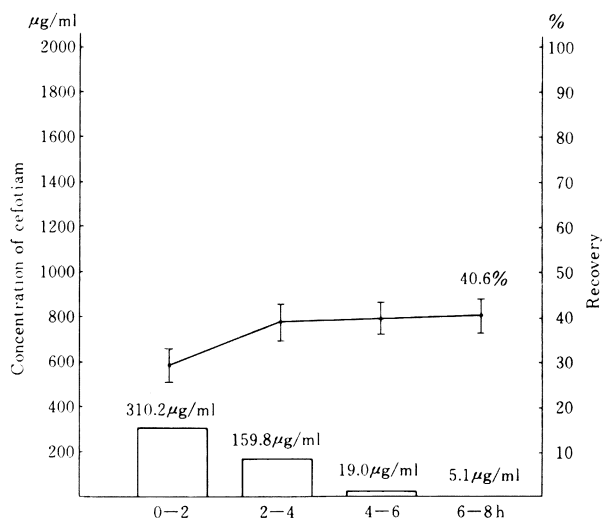


Fig. 5 Urinary excretion of cefotiam after single oral administration of cefotiam hexetil 200 mg in healthy volunteers

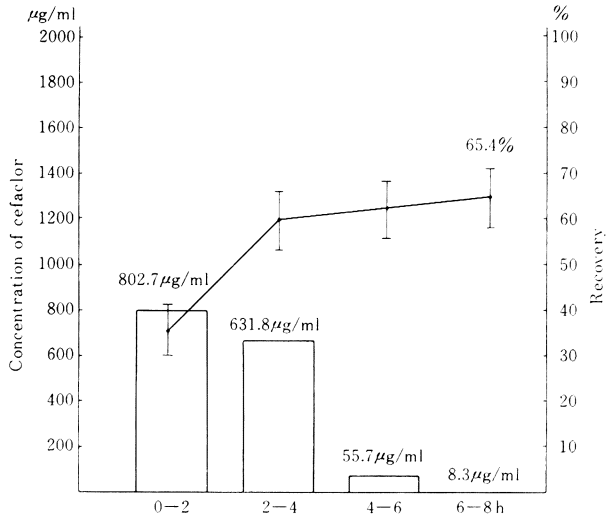


Fig. 6 Urinary excretion of cefaclor after single oral administration of cefaclor 250 mg in healthy volunteers

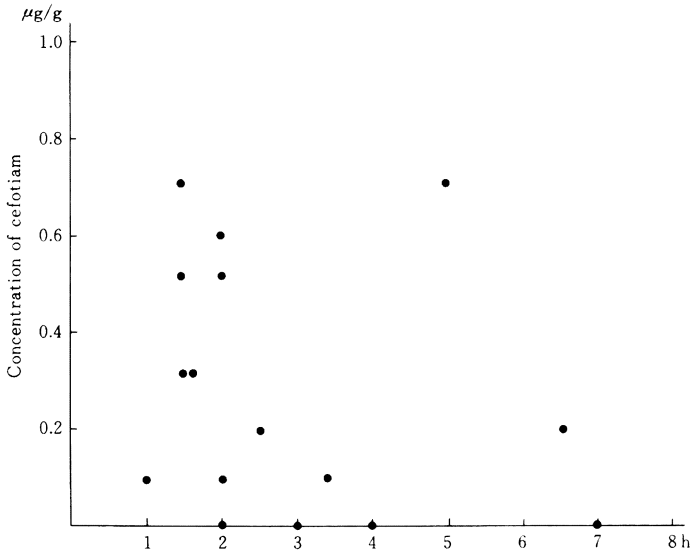


Fig. 7 Tissue concentration of cefotiam in mucous membrane of maxillary sinus after single oral administration of cefotiam hexetil 200 mg

Table 7 Tissue concentration of cefotiam in mucous membrane of maxillary sinus after single oral administration of cefotiam hexetil 100 mg or 200 mg

Name	Sex	Age	Dose (mg)	Concentration of cefotiam			
				Time (h)	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue ($\mu\text{g/g}$)	T/P(%)
S. S.	M	59	200	1.0	0.3	0.1	33.3
H. I.	M	59	100	1.3	0	0	
S. I.	F	62	200	1.5	2.1	0.5	23.8
K. N.	M	17	200	1.5	0.8	0.3	37.5
C. Y.	F	30	200	1.5	0.9	0.3	33.3
H. I.	M	59	200	1.5	1.9	0.7	36.8
T. U.	M	16	200	2.0	0.8	0.5	62.5
E. K.	M	32	200	2.0	0.2	0	
K. N.	M	17	200	2.0	0.7	0.1	14.3
A. A.	M	16	200	2.0	1.6	0.6	37.5
E. N.	F	41	200	2.5	0	0.2	
M. S.	F	17	200	3.0	1.2	0	
Y. U.	M	15	200	3.3	0.4	0.1	25.0
N. S.	F	56	100	3.3	0.5	0	
H. N.	M	14	200	4.0	0.7	0	
I. F.	F	37	200	5.0	0.9	0.7	77.8
N. S.	F	56	100	5.0	0.5	0.3	60.0
Y. E.	F	21	100	5.0	0	0.2	
M. K.	F	28	200	6.5	0.6	0.2	33.3
H. S.	M	51	200	7.0	0	0	

が平均 802.7 $\mu\text{g/ml}$, 2~4 時間尿が 631.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。その後、尿中濃度は急速に減少したが、6~8 時間尿でも検出可能であった。累積尿中回収率を見ると、CTM-HE では、投与後 2 時間までに投与量の約 28%, 投与後 4 時間までに約 38% 程度の回収率を示した。また、8 時間までに投与量の 40% 程度が尿中に回収された。CCL では、投与後 2 時間までに投与量の約 37%, 投与後 4 時間までに約 62% の回収率を示した。また、8 時間までに投与量の 65% 程度が尿中に回収された。この結果、CCLの方が尿中排泄が速やかであることが示された。

II. CTM-HE 組織内移行濃度に関する研究

耳鼻咽喉科感染症に本剤を使用するにあたり、抗

菌力と共に重要な因子として、組織内移行濃度があげられる。耳鼻咽喉科領域の大部分は骨髄から構成されているため、他の領域に比較すると、薬剤移行が比較的困難と言われている。今回、本剤の副鼻腔粘膜への移行濃度を検討したので報告する。

1. 試験方法

(1) 対象

対象は、鹿児島大学医学部附属病院耳鼻咽喉科にて、慢性副鼻腔炎の診断のもとに手術を受けた 20 例の洞粘膜である。年齢は 14 から 62 歳で、男性 11 例、女性 9 例である。

(2) 使用薬剤および方法

使用薬剤は CTM-HE 100 mg または 200 mg 錠で単回投与で行った。投与方法は手術場搬入前に少

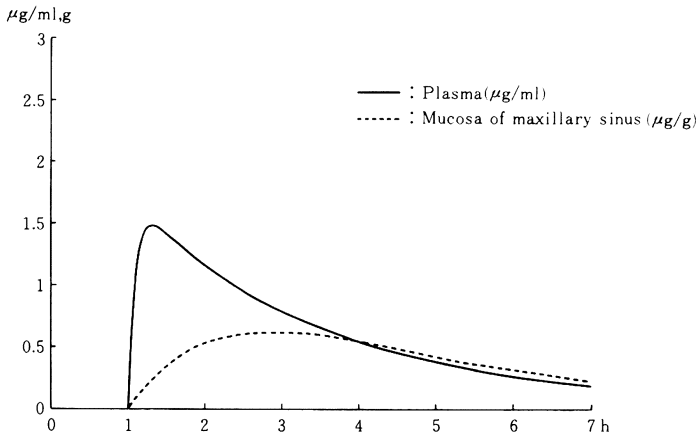


Fig. 8 Tissue and plasma levels of cefotiam after single oral administration of cefotiam hexetil 200 mg

量の水と一緒に経口投与し、副鼻腔粘膜内への移行濃度を測定した。

(3) 組織内濃度測定方法

測定方法は、*P. rettgeri* 9250 を検定菌とするアガーウェル法を用いて行い、標準希釈液には、pH 7.0 Phosphate buffer を使用した。

2. 試験成績

100 mg 投与では、2例は測定限界以下であったが、他の2例で投与5時間後に0.2~0.3 µg/gの組織内移行濃度が認められた。また、本剤200 mgを16例に投与して同様測定した。4例は測定限界以下であったが、他の12例で投与1~6.5時間後に0.1~0.7 µg/gの組織内移行濃度が認められた (Table 7, Fig. 7)。200 mg 投与例についてシミュレーションに基づいて検討すると、Fig. 8のごとく、そのピーク時間は2.7時間で、移行濃度は0.6 µg/gであった。

血漿中濃度は健康成人のそれと比較して低いが、局所麻酔および術前状態が影響していると考えられる。

III. CTM-HE 臨床検討

本剤の耳鼻咽喉科感染症例に対する臨床応用をオープントライアルで試みて得られた成績について報告する。

1. 試験方法

(1) 対象

昭和61年7月から昭和62年2月の間に、鹿児島

大学医学部附属病院耳鼻咽喉科およびその関連病院を受診した耳鼻咽喉科感染症32例を対象とした。対象の年齢分布は17から82歳で、男性14例、女性18例である。感染症の内訳は、急性中耳炎4例、慢性中耳炎2例、慢性中耳炎急性増悪症5例、急性副鼻腔炎4例、慢性副鼻腔炎1例、慢性副鼻腔炎急性増悪症3例、急性扁桃炎4例、慢性扁桃炎急性増悪症4例、咽喉頭炎2例およびその他の感染症3例である (Table 8)。重症度は、重症4例、中等症25例、軽症3例である。

(2) 使用薬剤および投与方法

使用薬剤はCTM-HE 100 mg錠を使用し、一回1錠または2錠を毎食後一日3回投与した。一日300 mg投与症例は16例、一日600 mg投与症例が16例であった。投与日数は最短3日から最長17日で、7日投与症例が約半数を占めた (Table 8)。

効果判定は臨床効果および細菌学的効果で行い、同時にこれらに副作用等を加味して、本剤の有効性についても検討した。臨床効果は自覚症状や他覚所見から総合的に判定した。細菌学的効果は起炎菌の消長について検討した。また、有効性については臨床効果、細菌学的効果および副作用の有無から勘案して総合的に判断した。

2. 試験成績

臨床成績はTable 9に示す通り、32例中12例が著効、10例が有効、3例がやや有効、7例が無効で、著効+有効例は32例中22例で68.8%の有効率を

Table 8-1 Clinical summary of cases treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Isolated organism	MIC (10 ⁶)	Bacteriological response	Clinical effect	Side effect
				Dose (mg × times/day)	Duration (days)					
1	39	M	Chronic otitis media	100 × 3	7	<i>S. aureus</i>		Unknown	Poor	—
2	45	F	Chronic otitis externa (acute exacerbation)	100 × 3	7	<i>E. aerogenes</i>	1.56	Eradicated	Good	—
3	78	F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	100 × 3	7	CNS*	0.78	Decreased	Poor	—
4	59	F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	200 × 3	7	<i>P. aeruginosa</i>	>100	Unchanged	Poor	—
5	23	F	Acute parotitis	200 × 3	7	<i>S. bovis</i>	1.56	Eradicated	Good	—
6	23	M	Acute otitis externa	100 × 3	3	CNS*	0.2	Eradicated	Excellent	—
7	71	F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	100 × 3	7	<i>A. calcoaceticus</i>	12.5	Eradicated	Good	—
8	43	M	Chronic tonsillitis (acute exacerbation)	200 × 3	7	<i>K. oxytoca</i>	0.2	Eradicated	Fair	—
9	36	F	Chronic tonsillitis (acute exacerbation)	200 × 3	7	<i>S. pneumoniae</i>	0.2	Eradicated	Excellent	—
10	25	F	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	200 × 3	11	<i>S. aureus</i>	0.39	Eradicated	Poor	—
11	46	M	Acute sinusitis	200 × 3	14	(—)		Unknown	Good	—
12	32	F	Acute tonsillitis	100 × 3	7	<i>S. pneumoniae</i>	≤0.1	Eradicated	Excellent	—
13	52	M	Acute otitis media	100 × 3	8	CNS*	0.2	Replaced	Good	—
14	20	M	Acute otitis media	100 × 3	7	<i>S. aureus</i>	0.39	Eradicated	Excellent	—
15	24	M	Acute pharyngo-laryngitis	100 × 3	7	<i>S. pyogenes</i>	≤0.1	Unknown	Fair	—
16	40	F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	100 × 3	7	<i>P. aeruginosa</i>	>100	Unchanged	Poor	—
17	31	M	Acute pharyngitis	100 × 3	7	<i>H. influenzae</i>	0.39	Eradicated	Excellent	—
18	18	F	Chronic sinusitis	100 × 3	17	<i>E. aerogenes</i>	3.13	Replaced	Good	—

* : Coagulase negative staphylococci

Table 8-2 Clinical summary of cases treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Isolated organism	MIC (10 ⁶)	Bacteriological response	Clinical effect	Side effect
				Dose (mg × times/day)	Duration (days)					
19	38	F	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	200 × 3	16	<i>C. freundii</i>	0.78	Unknown	Excellent	—
20	67	M	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	200 × 3	7	<i>S. pneumoniae</i>	0.2	Eradicated	Excellent	—
21	66	F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	100 × 3	6	<i>S. aureus</i> <i>A. calcoaceticus</i>	0.78 12.5	Decreased	Fair	—
22	19	M	Acute tonsillitis	100 × 3	4	<i>S. pyogenes</i>	≤0.1	Eradicated	Good	—
23	33	M	Chronic tonsillitis (acute exacerbation)	100 × 3	7	<i>P. aeruginosa</i>	>100	Eradicated	Excellent	—
24	30	F	Acute sinusitis	200 × 3	7	<i>S. pneumoniae</i>	≤0.1	Eradicated	Good	—
25	31	M	Chronic tonsillitis (acute exacerbation)	200 × 3	5	<i>S. marcescens</i>	3.13	Eradicated	Good	—
26	33	M	Acute sinusitis	200 × 3	7	CNS*	0.39	Eradicated	Excellent	—
27	17	F	Acute sinusitis	200 × 3	7	Normal flora		Unknown	Good	—
28	50	F	Acute otitis media	200 × 3	5	<i>P. aeruginosa</i>	>100	Unchanged	Poor	—
29	30	F	Acute tonsillitis	100 × 3	3	<i>S. pyogenes</i>	≤0.1	Eradicated	Excellent	—
30	82	F	Chronic otitis media	200 × 3	7	<i>K. oxytoca</i> <i>M. morgani</i> <i>S. intermedius</i>	0.78 0.39 0.39	Unknown	Poor	—
31	29	F	Acute otitis media	200 × 3	5	<i>S. aureus</i>	0.78	Eradicated	Excellent	GOT・GPT † Eosinophil †
32	53	M	Acute tonsillitis	200 × 3	4	Normal flora		Unknown	Excellent	—

* : Coagulase negative staphylococci

Table 9 Clinical efficacy of cefotiam hexetil

Diagnosis		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Otitis media	Acute	4	2	1		1	3/4 (75.0)
	Chronic	2				2	0/2 (0)
	Chronic (acute exacerbation)	5		1	1	3	1/5 (20.0)
	Subtotal	11	2	2	1	6	4/11 (36.4)
Sinusitis	Acute	4	1	3			4/4 (100)
	Chronic	1		1			1/1 (100)
	Chronic (acute exacerbation)	3	2			1	2/3 (66.7)
	Subtotal	8	3	4		1	7/8 (87.5)
Tonsillitis	Acute	4	3	1			4/4 (100)
	Chronic (acute exacerbation)	4	2	1	1		3/4 (75.0)
	Subtotal	8	5	2	1		7/8 (87.5)
Laryngo-pharyngitis		2	1		1		1/2 (50.0)
Other otorhinolaryngological infections		3	1	2			3/3 (100)
Total (%)		32 (100)	12 (37.5)	10 (31.3)	3 (9.4)	7 (21.9)	22/32 (68.8)

示した。疾患別有効率は、急性中耳炎 75%、急性副鼻腔炎 100%、慢性副鼻腔炎急性増悪症 66.7%、扁桃炎 87.5%、その他の感染症 100%と比較的良好な結果が得られた。しかし、咽喉頭炎および慢性中耳炎急性増悪症では 50%および 20%と低い有効率であり、慢性中耳炎では 2 例とも無効であった。投与量別臨床効果について検討すると、一日 300 mg および 600 mg 投与両群ともに 68.8%の有効率を示し、両群に差は認められなかった。分離菌別臨床効果は Table 10 に示す通りである。Gram(+)群では、16 例中 12 例、75%の有効率であった。Gram(-)群では、11 例中 7 例、63.6%の有効率を示した。そして、単独菌種について検討すると、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter* spp., coagulase negative staphylococci など高い

有効率が得られた。細菌学的効果を検討すると、消失 72%、減少 8%、菌交代 8%、不変 12%で、消失と菌交代を合わせた消失率は 80%であった。分離菌別に検討すると、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Enterobacter* spp. の菌種では 100%の消失率が認められた (Table 11)。全 32 例中、副作用が発現した症例は一例も認められなかった。ただ、一例のみ好酸球増多、GOT および GPT 上昇の臨床検査値の異常が観察されたが、忌むべきものではなかった。

IV. 考 案

検出病原菌からみた最近の感染症の特徴は、従来グラム陽性菌が大部分を占めた時代から、次第に耐性菌、グラム陰性菌や嫌気性菌の検出が高率に認

Table 10 Clinical efficacy of cefotiam hexetil classified by isolated organisms

Isolated organism		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	
Single infection	G(+)	<i>S. aureus</i>	4	2		2	2/4 (50.0)	
		CNS*	4	2	1	1	3/4 (75.0)	
		<i>S. pneumoniae</i>	4	3	1		4/4 (100)	
		<i>S. pyogenes</i>	3	1	1	1	2/3 (66.7)	
		<i>Streptococcus</i> sp.	1		1		1/1 (100)	
		Subtotal	16	8	4	1	3	12/16(75.0)
	G(-)	<i>H. influenzae</i>	1	1				1/1 (100)
		<i>Citrobacter</i> sp.	1	1				1/1 (100)
		<i>K. oxytoca</i>	1			1		0/1 (0)
		<i>Enterobacter</i> sp.	2		2			2/2 (100)
		<i>S. marcescens</i>	1		1			1/1 (100)
		<i>Pseudomonas</i> sp.	4	1			3	1/4 (25.0)
		Other	1		1			1/1 (100)
	Subtotal	11	3	4	1	3	7/11(63.6)	
	Mixed infection		2			1	1	0/2 (0)
Unidentified		3	1	2			3/3 (100)	
Total (%)		32 (100)	12 (37.5)	10 (31.3)	3 (9.4)	7 (21.9)	22/32(68.8)	

*: Coagulase negative staphylococci

められ、これらが起炎菌として、難治性感染症やその遷延化を示す例が増加しつつあるのが実情である。耳鼻咽喉科感染症においても、近年、グラム陰性桿菌の検出率が高い傾向が指摘されている。したがって、これらグラム陰性菌をもカバーする広範囲抗菌スペクトルを有する薬剤の登場が望まれ、最近の化学療法の特徴となっている。

従来の化学療法を経口剤に絞って考えて見ると、first choice で選択される薬剤としては、ペニシリン系、マクロライド系およびCCLで代表されるセフェム系であり、最近では、キノロン系薬剤が主役となっている。キノロン系薬剤はその抗菌力で他の薬剤を凌いでいるが、最近、副作用の点が注目され、やや安全性を問題視する風潮が出てきた。また、ペニシリン系やマクロライド系は抗菌力が劣り、グラム陰性桿菌まで守備範囲はないと考えられる。セフェム系では、抗菌力を上げるため、現在、第4世代まで注射剤では開発されているが、経口薬剤は注射剤に比べてその開発は遅れていた。注射剤にお

る優れた抗菌力はよく知られており、耳鼻咽喉科感染症に対してもその臨床効果は見るべきものがある。今回、我々が使用したCTMは、現在セフェム系注射剤として、各領域の感染症に対して広く用いられ、その臨床効果は衆知の事実となっている^{2,3)}。CTMの抗菌スペクトルは従来の経口セフェム剤では抗菌力を発揮し得なかった *H. influenzae*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, Indole 陽性 proteus まで拡大された薬剤であり、耳鼻咽喉科領域感染症に対して非常に有効な薬剤と言える。

今回、本剤と他剤との二重盲検比較臨床試験を行うにあたり、対照薬として、耳鼻咽喉科領域感染症に薬効を示すCCL⁴⁾が選択されたため、比較試験に先立ち、本剤とCCLの体内における動態を検討する必要があった。そのため、両薬剤の血漿中濃度と尿中排泄について検討を加えたが、両者の血漿中濃度の比較はFig. 4に示すごとく、TmaxはCTM-HEでは1.1h、CCLでは1.4hで前者の方がやや早く認められた。そして、Cmaxでは、CTM-HEが

Table 11 Bacteriological efficacy of cefotiam hexetil classified by isolated organisms

Isolated organism		No. of cases	Eradicated	Decreased	Replaced	Persisted	Eradication rate (%)	
Single infection	G (+)	<i>S. aureus</i>	3	3			3/3 (100)	
		CNS*	4	2	1	1	3/4 (75.0)	
		<i>S. pneumoniae</i>	4	4			4/4 (100)	
		<i>S. pyogenes</i>	2	2			2/2 (100)	
		<i>Streptococcus</i> sp.	1	1			1/1 (100)	
		Subtotal	14	12	1	1	13/14 (92.9)	
	G (-)	<i>H. influenzae</i>	1	1			1/1 (100)	
		<i>K. oxytoca</i>	1	1			1/1 (100)	
		<i>Enterobacter</i> sp.	2	1		1	2/2 (100)	
		<i>S. marcescens</i>	1	1			1/1 (100)	
		<i>Pseudomonas</i> sp.	4	1			3	1/4 (25.0)
		Other	1	1			1/1 (100)	
		Subtotal	10	6		1	3	7/10 (70.0)
Mixed infection		1		1			0/1 (0)	
Total (%)		25 (100)	18 (72.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	3 (12.0)	20/25 (80.0)	

* : Coagulase negative staphylococci

3.31 $\mu\text{g/ml}$ に対して CCL は 7.97 $\mu\text{g/ml}$ と約 2 倍の濃度を示した。これらの値は過去の報告と比べて、CTM-HE ではやや低く、CCL ではほぼ同等の値を示している³⁾。しかし、これらの血漿中濃度は通常耳鼻咽喉科領域感染症で見られる分離菌に対して抗菌力を示すに充分なものであり、両薬剤の比較試験の薬剤量として適当と考えられる。また、尿中濃度測定結果を比較検討すると、8 時間での累積尿中回収率は、CTM-HE が約 40% に対して、CCL は約 65% の回収率を認めている。したがって、尿中排泄率は、CCL の方がやや勝っているといえる。

耳鼻咽喉科感染症に本剤を使用するにあたり、抗菌力と共に重要な因子として、組織内移行濃度があげられる。耳鼻咽喉科領域の大部分は骨髄から構成されているため、他の領域に比較すると、薬剤移行が比較的困難と言われている。過去、われわれは注射用 CTM における副鼻腔粘膜への移行濃度に関する検討を行った³⁾。その結果、0.5 g 投与にて、投与後 30 分で 5.4 $\mu\text{g/g}$ の移行濃度を認め、1 g 投与にて、20~30 分後に 12.9~20.7 $\mu\text{g/g}$ の組織内濃度を検出した。今回得られた結果と、過去の結果を比較

すると、約 1/10 の移行濃度しか示していない。しかし、血漿中濃度もやはり約 1/10 であるため、移行率についてはほぼ同様の結果といえる。この成績は、副鼻腔炎で通常検出される菌種である *H. influenzae*、*P. mirabilis* に対して本剤が抗菌力を発揮するのに必要な濃度をほぼ満たしている¹⁾。したがって、これら臓器の感染症に対しては優れた臨床効果が期待しうることを立証している。

本剤の臨床効果について検討すると、32 例中著効 12 例、有効 10 例を認め、68.8% の有効率が認められた。また、疾患別に検討すると、急性期の病変、いわゆる一般的な耳鼻咽喉科感染症には 75% 以上の有効率が得られ、その効果が、大いに期待できる薬剤と考えられる。しかし、慢性疾患、特に慢性中耳炎には効果は認められず今後の課題と思われる。そして、細菌学的検討においても、抗菌スペクトルを示す菌種に対しては抗菌力を発揮し、高い消失率を示すことが判明した。

以上の結果から、CTM-HE は耳鼻咽喉科感染症に対して、極めて有用な薬剤と思われ、特にその広域抗菌スペクトルを持つ特徴から考えると、第一選

択抗生物質として日常臨床で大いに期待できる薬剤と考えられる。

参 考 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
- 2) 馬場駿吉, 他(51名): Cefotiamの化膿性中耳炎に対する薬効評価—Cefazolinとの比較対照試験—。耳鼻展 26(補5): 451~468, 1983
- 3) 古田 茂, 小幡悦朗, 花牟礼豊, 福田勝則, 深水浩三, 大山 勝: 耳鼻咽喉科領域感染症に対するCefotiamの基礎的, 臨床的研究。Jpn. J. Antibiot. 36(10): 2742~2749, 1983
- 4) 馬場駿吉, 他(20施設): 急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症に対するS6472(セファクロル持続性製剤)とセファクロル通常製剤の薬効比較試験。耳鼻と臨床31(5): 993~1011, 1985
- 5) 神木照雄, 山田秀雄, 尾熊隆嘉: Cefaclorの臨床第一相試験。Chemotherapy 27(S-7): 158~173, 1979

CEFOTIAM HEXETIL IN THE FIELD OF OTORHINOLARYNGOLOGY

SHIGERU FURUTA, HIROSHI TSURUMARU, KOZO FUKAMI and MASARU OHYAMA

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine,

Kagoshima University, 1208-1 Usuki-cho, Kagoshima 890, Japan

HIROFUMI MATSUYAMA

Department of Otolaryngology, Satsuma Medical Association Hospital, Satsuma-gun, Kagoshima

HIROMI YANO

Department of Otolaryngology, Miyakonojo National Hospital, Miyakonojo

MOTOKO KONO

Department of Otolaryngology, Sou Medical Association Hospital, Sou-gun, Kagoshima

IKUO OHNO

Department of Otolaryngology, Kagoshima Prefectural Ohshima Hospital, Naze

We performed laboratory and clinical studies on cefotiam hexetil (CTM-HE), a new cephem antibiotic in the field of otolaryngology, and the results were as follows:

Absorption and excretion: CTM-HE and cefaclor were administered to 6 healthy adults by the γ -cross over method at a dose 200 mg (CTM-HE) or 250 mg (cefaclor) 30 minutes after breakfast. The antibiotic activity of both drugs was similar judging from the plasma concentration. The tissue concentration of maxillary sinus was measured in 19 patients with chronic sinusitis at different times after administration of 100 mg or 200 mg of CTM-HE. The tissue concentration was observed between 1 hour and 6.5 hours after administration: $0.2 \sim 0.3 \mu\text{g/g}$ with 100 mg and $0.1 \sim 0.7 \mu\text{g/g}$ with 200 mg.

Clinical results: CTM-HE was administered to 32 patients with otolaryngological infections. The overall clinical response was excellent in 12, good in 10, fair in 3 and poor in 7; the efficacy rate was 68.8%. No side effects were observed.

We conclude that CTM-HE is a highly effective antibiotic for otolaryngological infections.