

Cefetamet pivoxil に関する基礎的・臨床的研究

青沼 清一¹⁾・大泉耕太郎²⁾・渡辺 彰・本田 芳宏・徳江 豊,
北村 直人・庄 司 聡・本宮 雅吉・今野 淳³⁾

東北大学抗酸菌病研究所内科*

¹⁾ 現：青沼内科医院院長

²⁾ 現：久留米大学医学部第一内科

³⁾ 現：東北中央病院

長 井 弘 策

古川市立病院内科

新経口用セファロスポリン剤である cefetamet pivoxil (CEMT-PI) の抗菌活性体 cefetamet (CEMT) について、臨床分離病原細菌 6 菌種 120 株に対する抗菌力を Dynatech MIC 2000 system を用いた液体培地希釈法により検討した。また、CEMT-PI を呼吸器感染症 8 例に 1 回 250 mg または 500 mg を 1 日 2 回、3~8 日間投与して、臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。*Staphylococcus aureus* に対する CEMT の MIC 分布のピークは 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にあり cefixime (CFIX) より 2 段階、cefaclor (CCL) より 4 段階劣っていた。*Escherichia coli* に対しては 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にピークを有し CFIX よりやや劣るが CCL よりはるかに優れていた。*Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* に対しては CFIX より劣るが CCL より優れていた。*Enterobacter cloacae* に対しては CFIX と同等で、*Pseudomonas aeruginosa* に対してはほとんど抗菌力を示さなかった。呼吸器感染症 8 例に対する臨床効果は急性咽頭炎 2 例中有効 1 例、やや有効 1 例、急性気管支炎 1 例は有効、陳旧性肺結核の感染性急性増悪 2 例は有効、肺炎 3 例は有効であった。本剤投与前の喀痰から *Streptococcus pneumoniae* 2 株が分離され、1 株は消失したが 1 株は不変であった。本剤投与によると思われる副作用として 1 例にふらふら感がみられたが、臨床検査値の異常化は 1 例もみられなかった。

Key words : Cefetamet pivoxil, CEMT-PI, 経口用セファロスポリン剤, 呼吸器感染症

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は新しい経口用セファロスポリン剤で、経口吸収されない cefetamet (CEMT) の 2 位カルボキシル基にピパロイルオキシメチルをエステル結合することにより経口吸収を可能にした prodrug である¹⁾。CEMT-PI は経口投与後、腸管から吸収され、腸管壁のエステラーゼにより加水分解されて活性体 CEMT となって血中に入る。CEMT はグラム陽性菌および陰性菌に対して広範なスペクトラムを有し、特にグラム陰性菌に優れた抗菌力を示す²⁻⁴⁾。

今回、私共は本剤の臨床分離株に対する試験管内抗菌力を測定すると共に、呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討したので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

Dynatech MIC 2000 system を用いた液体培地希釈法により、主に喀痰から分離された *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* の 6 菌種それぞれ 20 株ずつ、計 120 株に対する CEMT の MIC を測定し、同時に cefixime (CFIX), cefaclor (CCL) の MIC も測定して比較検討した。増菌用および感受性測定用培地として Mueller Hinton Broth (Difco) を使い、接種菌量は *S. aureus* が 10^6 CFU/ml, 他は 10^8 CFU/ml である。また薬剤濃度はいずれも 0.05~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 12 段階とした。この方法により得られる成績は、日本化学療法学会標準法⁵⁾により得られる成績とほぼ相関することが知られている^{6,7)}。

2. 臨床的検討

咳嗽・喀痰などの臨床症状および赤沈、CRP、白血

Table 1. Antimicrobial activity of cefetamet, cefixime and cefaclor

Strain (No.)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (20)	cefetamet	25 ~ >100	100	100
	cefixime	6.25 ~ >100	25	100
	cefaclor	1.56 ~ 50	6.25	50
<i>Escherichia coli</i> (20)	cefetamet	0.2 ~ >100	0.78	>100
	cefixime	≤ 0.05 ~ >100	0.78	>100
	cefaclor	0.78 ~ >100	25	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20)	cefetamet	0.2 ~ 6.25	0.2	0.78
	cefixime	≤ 0.05 ~ 12.5	0.1	0.2
	cefaclor	1.56 ~ 12.5	3.13	3.13
<i>Serratia marcescens</i> (20)	cefetamet	0.39 ~ >100	1.56	6.25
	cefixime	≤ 0.05 ~ >100	0.2	3.13
	cefaclor	50 ~ >100	>100	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> (20)	cefetamet	0.39 ~ >100	12.5	>100
	cefixime	≤ 0.05 ~ >100	12.5	>100
	cefaclor	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	cefetamet	25 ~ >100	>100	>100
	cefixime	12.5 ~ >100	>100	>100
	cefaclor	>100	>100	>100

球数などの検査所見から細菌感染が疑われかつ中等症以下で経口剤の投与が適当と考えられる呼吸器感染症8例(内訳は急性咽頭炎2例, 急性気管支炎1例, 陳旧性肺結核の感染性急性増悪2例, 肺炎3例)に本剤を経口投与し, 臨床効果, 細菌学的効果, 副作用を検討した。男性5例, 女性3例で, 年齢は39~77歳である。本剤1回250mgまたは500mgを1日2回, 3~8日間経口投与した。臨床効果の判定に際しては臨床症状(咳嗽, 喀痰, 咽頭痛, 発熱, 呼吸困難等), 胸部聴診所見および臨床検査成績(細菌学的所見, 赤沈値, 白血球数, CRP, 胸部レ線所見等)の改善を目標としたが, 従来から私共は以下の判定基準に従った。

著効: 起炎菌が消失, 臨床症状の改善が速やかでかつ著しく, 投与開始3日以内に改善傾向が強く認められたものおよびほぼこれに準ずるもの。

有効: 起炎菌が消失あるいは著明に減少し, 臨床症状の改善が投与開始5日以内に認められたものおよびほぼこれに準ずるもの。

やや有効: 細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの, または細菌学的効果はなかったが投与開始7日以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効: 細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの, あるいは悪化したもの。

II. 成 績

1. 抗菌力

菌種別にみた CEMT と今回検討した他の抗菌剤の

MIC 分布を Table 1 に示した。 *S. aureus* 20 株に対する CEMT の MIC 分布のピークは 100 $\mu\text{g/ml}$ にあり, CFIX より 2 段階, CCL より 4 段階劣っていた。 *E. coli* に対して本剤は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し, CFIX よりやや劣るが CCL よりはるかに優れていた。 *K. pneumoniae* に対する MIC のピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ にあって, CFIX より 2 段階劣るが CCL より 4 段階優れていた。 *S. marcescens* に対しては 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し, CFIX より 3 段階劣るが CCL よりはるかに優れていた。 *E. cloacae* に対する本剤の MIC は 0.39 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$ に nadarakan 分布を示し, CFIX と同等であった。 *P. aeruginosa* に対する本剤の抗菌力は, 他の 2 剤と同様に弱いものであった。

2. 臨床成績

Table 2 に症例の一覧を示した。急性咽頭炎 2 例中 1 例は有効であったが, 1 例は咽頭痛が完全には消失しなかったのでやや有効であった。急性気管支炎 1 例および, 陳旧性肺結核の感染性急性増悪の 2 例はいずれも咳嗽, 喀痰が消失して有効であった。肺炎 3 例はいずれも咳嗽, 発熱などの臨床症状の改善と胸部レ線所見などの検査所見の改善が得られて有効であった。8 例中有効 7 例, やや有効 1 例であった。本剤投与前の喀痰から *Streptococcus pneumoniae* 2 株が分離され, 1 株は本剤投与後に消失したが, 1 株は不変であった。副作用として急性咽頭炎 1 例に本剤投与 4 日目の朝か

Table 2. Efficacy of cefetamet pivoxil in respiratory tract infections

Case No.	Age · Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Cefetamet pivoxil		Organisms	ESR (mm/h)	WBC (/mm ³)	CRP	Clinical efficacy	Side effects
					daily dose (mg/day)	duration (days)						
1	65 · F	55	Acute pharyngitis	(-)	250×2	3	normal flora	18	5,600	(-)	good	(-)
							↓	↓	↓	ND*		
2	41 · F	54	Acute pharyngitis	(-)	250×2	3	normal flora	10	5,500	(-)	fair	Wooziness
							↓	↓	↓	normal flora		
3	43 · M	66	Acute bronchitis	(-)	250×2	5	normal flora	1	13,100	ND	good	(-)
							↓	↓	↓	normal flora		
4	39 · M	45	Acute exacerbation	Old pulmonary tuberculosis	250×2	7	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	27	8,400	ND	good	(-)
							↓	↓	↓	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
5	67 · M	50	Acute exacerbation	Old pulmonary tuberculosis	500×2	7	normal flora	13	5,500	ND	good	(-)
							↓	↓	↓	normal flora		
6	66 · M	50	Pneumonia	(-)	500×2	7	normal flora	36	13,100	(+)	good	(-)
							↓	↓	↓	normal flora		
7	62 · M	58	Pneumonia	(-)	500×2	8	normal flora	6	5,300	(-)	good	(-)
							↓	↓	↓	<i>Pseudomonas sp.</i>		
8	77 · F	50	Pneumonia	(-)	500×2	7	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	40	7,800	6(+)	good	(-)
							↓	↓	↓	normal flora		

* not done

Table 3. Laboratory findings before and after administration of cefetamet pivoxil

Case No.	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet (×10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eosinophil (%)	GOT (KU/l)	GPT (KU/l)	Al-P (KA/l)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)
1	380	13.0	ND*	21.5	5,600	0	19	16	10.3	6.7	0.9
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	396	12.8	N.D.	23.3	5,500	0	15	10	5.5	8.3	0.8
3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	427	14.0	41	28.6	7,900	0	16	18	5.9	9.1	0.9
4	442	14.7	44	26.6	13,100	2	21	12	8.8	15.2	1.2
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
5	428	14.2	42	25.1	6,000	1	20	14	6.9	12.3	1.3
	562	15.0	48	25.9	8,400	0	22	17	9.7	5.5	1.1
6	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	528	14.3	45	21.7	6,400	1	24	15	8.5	7.3	1.1
7	358	8.3	28	23.1	5,500	2	24	6	10.6	10.2	1.0
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
8	335	7.5	26	21.1	5,000	8	25	9	8.2	12.3	1.2
	425	14.9	40	30.4	13,100	1	16	7	7.5	10.6	0.8
9	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	385	13.4	38	31.1	8,800	2	21	28	7.6	10.9	1.1
10	464	15.4	43	22.3	5,300	0	18	17	12.5	8.9	1.1
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
11	458	15.1	43	22.2	5,300	3	22	23	12.7	10.4	1.1
	473	15.3	45	16.9	7,800	0	32	17	8.2	14.8	1.0
12	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	420	13.4	39	51.4	3,900	6	30	22	7.0	11.6	0.9

* not done

らふらふら感が出現したが、重篤なものではなく、本剤投与中止後3日目には消失した。本剤投与前後において臨床検査を行い得た7例において、本剤投与によると思われる検査値の異常化はみられなかった (Table 3)。

III. 考 査

近年、経口用セフェム系抗生物質の開発は目覚しく、注射用の第2, 第3世代セフェム系抗生物質に相当する抗菌力を有するものがすでに実用化されている。CEMT-PIはCFIX, ceftoram pivoxil, cefpodoxime proxetil, cefdinir, ceftibuten などと同様に第3群経口用セフェム系抗生物質に属すると考えられる⁸⁾。本剤は *Staphylococcus* に対する抗菌力は弱いものの, *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* などのグラム陽性球菌やグラム陰性桿菌に対しては強い抗菌力を示している¹⁻⁴⁾。呼吸器感染症に対する今回の私共の検討では8例とも軽症～中等症の症例ではあるが、肺炎3例の有効例を含め7例が有効であった。副作用も1例にふらふら感がみられたが、重篤なものではなく、本剤は軽症～中等症の急性および慢性の呼吸器感染症の治療に際し、有用な薬剤であると言える。

文 献

- 1) 大石正夫、小林宏行：第36回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム。Ro15-8075 (cefetamet pivoxil), 新潟, 1989

- 2) PEETERS M, PIOT P: *In vitro* Activity of Ro 15-8074, a new oral cephalosporin. J Antimicrob Chemother 16: 469~473, 1985
- 3) NEU H C, CHIN N, LABTHAVIKUL P: *In vitro* activity and β -Lactamase stability of two oral cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 30: 429~434, 1986
- 4) JONES R N, FUCHS P C, BARRY A L, AYERS L W, GERLACH E H, GAVAN T L: Antimicrobial activity of Ro 15-8074, active metabolite of a new oral cephalosporin (Ro15-8075), against 7775 recent clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 30: 961~963, 1986
- 5) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 6) 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 渡辺 彰, 青沼清一, 大沼菊夫, 今野 淳：ブドウ球菌, グラム陰性桿菌に対する Dynatech MIC 2000 System および化学療法学会標準法 (HI 培地および MH 培地) で測定した常用抗生物質最小発育阻止濃度の比較。Chemotherapy 32: 10~20, 1984
- 7) 角井 徹, 中野 博, 世古昭二, 榎知果夫, 畑地康助, 仁平寛巳：MIC 2000 システムによる MIC 測定方法の検討：日本化学療法学会標準法による MIC 測定との比較。Chemotherapy 33: 537~543, 1985
- 8) 渡辺 彰：経口抗生物質——その適応決定と中止時期——急性呼吸器感染症。化学療法の領域 2: 1203~1214, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFETAMET PIVOXIL AND ITS EFFICACY IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

SEIICHI AONUMA,¹⁾ KOTARO OIZUMI,¹⁾ AKIRA WATANABE,¹⁾ YOSHIHIRO HONDA,¹⁾ YUTAKA TOKUE,¹⁾

NAOTO KITAMURA,¹⁾ SATORU SHOJI,¹⁾ MASAKICHI MOTOMIYA,¹⁾ KIYOSHI KONNO,¹⁾ KOSAKU NAGAI²⁾

¹⁾ Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University, 4-1 Seiryomachi, Aoba-ku Sendai-shi 980, Japan

²⁾ Department of Internal Medicine, Furukawa Municipal Hospital

We examined the *in vitro* antimicrobial activity of cefetamet (CEMT), a metabolite of the orally absorbed cefetamet pivoxil (CEMT-PI), a newly developed cephem antibiotic, by the broth dilution method using the MIC-2000 system. Minimum inhibitory concentrations (MICs) of CEMT against 120 clinical isolates were compared with those of cefixime (CFIX) and cefaclor (CCL). Against *Staphylococcus aureus*, CEMT was less active than CFIX and CCL, but against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens* it was much more active than CCL, though less active than CFIX. Against *Enterobacter cloacae* it was as active as CFIX. Eight patients suffering from respiratory tract infections were given 500mg or 1,000mg of CEMT-PI orally once a day for 3~8 days. Clinical response was good in seven and fair in one patient. Wooziness was observed in one patient.