

Cefetamet pivoxil の薬動学的モデルを用いた基礎的研究ならびに臨床的研究

島田 馨・浦山 京子
東京大学医科学研究所感染免疫内科*

佐野 靖之・宮本 康文
同愛記念病院内科

稲松 孝思・深山 牧子
東京都老人医療センター感染症科

In vitro pharmacokinetic system を用い、各々 250 mg 内服時の cefetamet (CEMT) と cefaclor (CCL) の体内動態にシミュレートさせて、*Streptococcus pneumoniae* II D533, *Haemophilus influenzae* II D984, *Escherichia coli* NIHJ の生菌数の推移を検討した。12 時間後の各菌種の生菌数はコントロールに対し CEMT でそれぞれ $1/10^6$, $1/10^3$, $1/10^5$, CCL で $1/10^3$, $1/10^2$ であった。呼吸器感染症 17 例と尿路感染症 2 例の計 19 例に cefetamet pivoxil (CEMT-PI) を投与し、臨床効果を検討した。呼吸器感染症の有効率は、急性咽喉炎 1/1, 下気道感染症 14/15 (93.3%), 肺炎 1/1 で、呼吸器感染症全体では 16/17 (94.1%) であった。尿路感染症の 2 例はいずれも有効であった。呼吸器感染症のうち 9 例で起炎菌が同定されたが、*H. influenzae* は 3 例中 2 例および *S. pneumoniae* の 2 例と *Branhamella catarrhalis* の 1 例は除菌された。*H. influenzae* の 1 例は *Pseudomonas aeruginosa* に菌交代し、*Staphylococcus aureus* や *E. coli* 検出例にも菌交代がみられた。また *P. aeruginosa* や *Morganella morganii* は除菌されなかった。呼吸器感染症に対する投与量別臨床効果を見ると、250 mg 1 日 2 回群は 5/6, 250 mg 1 日 3 回群は 1/1, 500 mg 1 日 2 回群は 10/10 であった。副作用としては軽度の腹部膨満感と中等度の下痢が各 1 例みられた。

Key words : Cefetamet pivoxil, CEMT-PI, *In vitro* pharmacokinetic system, 内科領域感染症

Roche で開発された新経口セフェム剤 cefetamet pivoxil (CEMT-PI) を *in vitro* pharmacokinetic system で cefaclor (CCL) と比較し、呼吸器感染症 17 例と尿路感染症 2 例の計 19 例に使用したので、その成績を報告する。検討期間は昭和 63 年 3 月から昭和 63 年 6 月の 4 か月間であり、患者の同意が得られたものを対象とした。

I 対象・方法

1. *In vitro* pharmacokinetic system での生菌数の変動

In vitro pharmacokinetic system¹⁾を用いて cefetamet (CEMT) と CCL を各々の薬物の体内動態にシミュレートさせ、薬物濃度を連続的に変化させながら生菌数の推移を検討した。両薬物とも 250 mg 服用モデルで比較検討した。

2. 臨床的検討

対象とした呼吸器感染症 17 例と尿路感染症 2 例の性別は男性 10, 女性 9, 年齢は 18~88 歳, 平均 65.5 歳である。CEMT-PI は 1 錠 250 mg (力価: 194 mg) を含有する製剤を用い、症状に応じ 1 回 250 mg~500 mg を 1 日 2~3 回投与した。原則として本剤単独で投与し、臨床経過を観察した。効果判定には発熱, 咳嗽, 喀痰, 膿尿などの感染症状が 3 日以内に著明に軽減し、白血球数, CRP などの検査値が 7~10 日以内にほぼ正常に復したものを著効, 臨床症状や検査値の改善はこれより数日遅れたが、主要な感染症状や異常成績が最後には消失したものを有効, 不完全な消失はやや有効, 改善の見られなかったものや悪化したものは無効とした。また投与前後を通じて発疹, 下痢, 食欲不振等の副作用症状の有無に留意し、併せて尿所見, 血液所見,

*〒 108 東京都港区白金台 4-6-1

肝機能、腎機能の変動を検討した。

II. 成 績

1. *In vitro* pharmacokinetic system での生菌数

の変動

Streptococcus pneumoniae II D 553 に対して CEMT は 12 時間後まで再増殖を抑え、コントロール に対し 12 時間後で $1/10^6$ まで生菌数を減少させた。ま

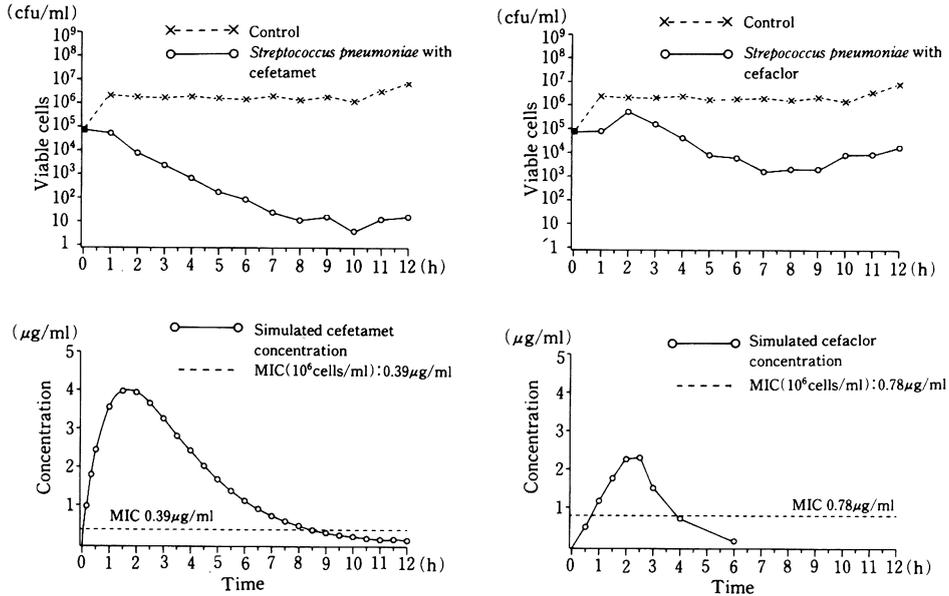


Fig. 1. Antibacterial effect of cefetamet pivoxil (250mg p.o.) and cefaclor (250mg p.o.) on *Streptococcus pneumoniae* IID 553 analysed by an *in vitro* pharmacokinetic system.

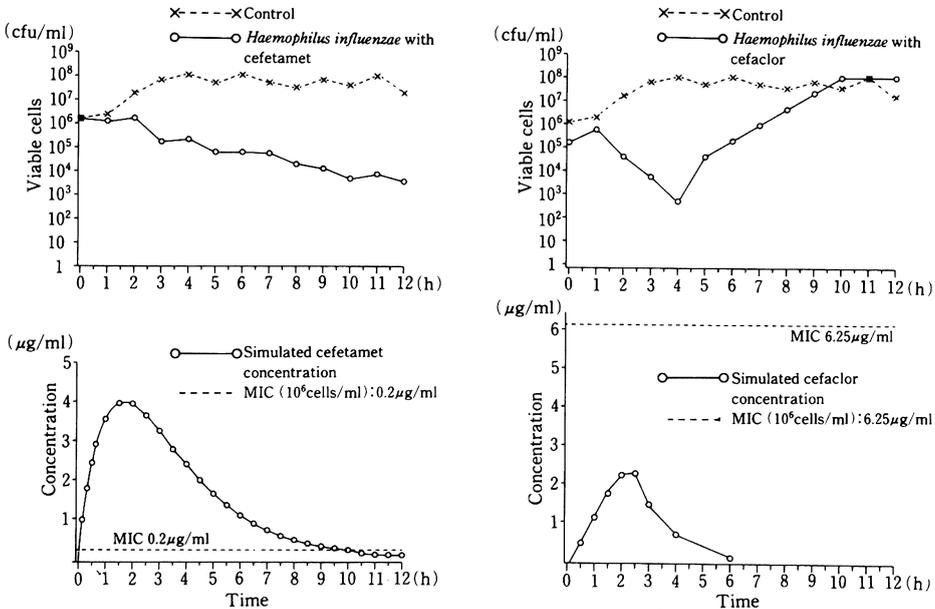


Fig. 2. Antibacterial effect of cefetamet pivoxil (250mg p.o.) and cefaclor (250mg p.o.) on *Haemophilus influenzae* IID 984 analysed by an *in vitro* pharmacokinetic system.

Table 1. Therapeutic effect of cefetamet pivoxil

No.	Sex Age	BW (kg)	Diagnosis	Daily dose (g × times)	Days	Total dose (g)	Isolated organisms	Bacteriolo- gical effect	Clinical effect	Side effects
			Underlying disease							
1	F 46	—	Acute pharyngitis	0.25 × 3	7	5.25	normal flora	unknown	good	(—)
			Bronchial asthma				not detected			
2	M 51	—	Pneumonia	0.5 × 2	14	14	not detected	unknown	good	(—)
			Bronchial asthma				normal flora			
3	M 53	59	Acute bronchitis	0.5 × 2	7	7	normal flora	unknown	good	(—)
			Pulmonary emphysema				not detected			
4	M 18	57	Acute bronchitis	0.5 × 2	7	7	normal flora	unknown	good	(—)
			Bronchial asthma				not detected			
5	M 69	62	Chronic bronchitis	0.5 × 2	10	10	<i>Staphylococcus aureus</i>	replaced	good	(—)
			—				<i>Enterobacter agglomerans</i>			
6	M 64	60	Chronic bronchitis	0.5 × 2	7	7	<i>Escherichia coli</i>	replaced	good	(—)
			—				<i>Staphylococcus aureus</i>			
7	F 65	—	Chronic bronchitis	0.25 × 2	14	7	<i>Branhamella catarrhalis</i>	eradicated	good	(—)
			Diabetes mellitus				(—)			
8	M 88	—	Chronic bronchitis	0.25 × 2	14	7	<i>Staphylococcus aureus</i>	eradicated	good	(—)
			—				<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>			
9	F 67	50	Chronic bronchitis	0.25 × 2	3	1.5	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	eradicated	excellent	Abdominal discomfort
			—				(—)			
10	F 84	38	Chronic bronchitis	0.25 × 2	14	7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	unchanged	fair	Diarrhoea
			Lung cancer				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
11	M 61	52	Chronic bronchitis	0.5 × 2	7	7	normal flora	unknown	good	(—)
			Old tuberculosis				normal flora			
12	M 88	48	Chronic bronchitis	0.5 × 2	7	7	normal flora	unknown	good	(—)
			Bronchial asthma				normal flora			
13	M 78	47	Chronic bronchitis	0.5 × 2	14	14	normal flora	unknown	good	(—)
			—				<i>Xanthomonas maltophilia</i>			
14	F 56	—	Chronic bronchitis	0.5 × 2	7	7	Normal flora	unknown	good	(—)
			Bronchial asthma				<i>Haemophilus influenzae</i>			
15	F 47	50	Bronchiectasia	0.5 × 2	7	7	<i>Haemophilus influenzae</i>	replaced	good	(—)
			—				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
16	F 77	30	Bronchiectasia	0.25 × 2	7	3.5	<i>Haemophilus influenzae</i>	eradicated	good	(—)
			Chronic sinusitis				(—)			
17	M 70	—	Bronchiectasia	0.25 × 2	7	3.5	<i>Morganella morganii</i>	unchanged	good	(—)
			Old tuberculosis				<i>Morganella morganii</i>			
18	F 87	33	Chronic cystitis	0.25 × 2	10	5	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	eradicated	good	(—)
			CVD				<i>Citrobacter freundii</i>			
19	F 76	26.5	Acute cystitis	0.25 × 2	5	2.5	<i>Escherichia coli</i>	replaced	good	(—)
			CVD				<i>Enterococcus faecium</i>			

CVD : cerebro vascular disease

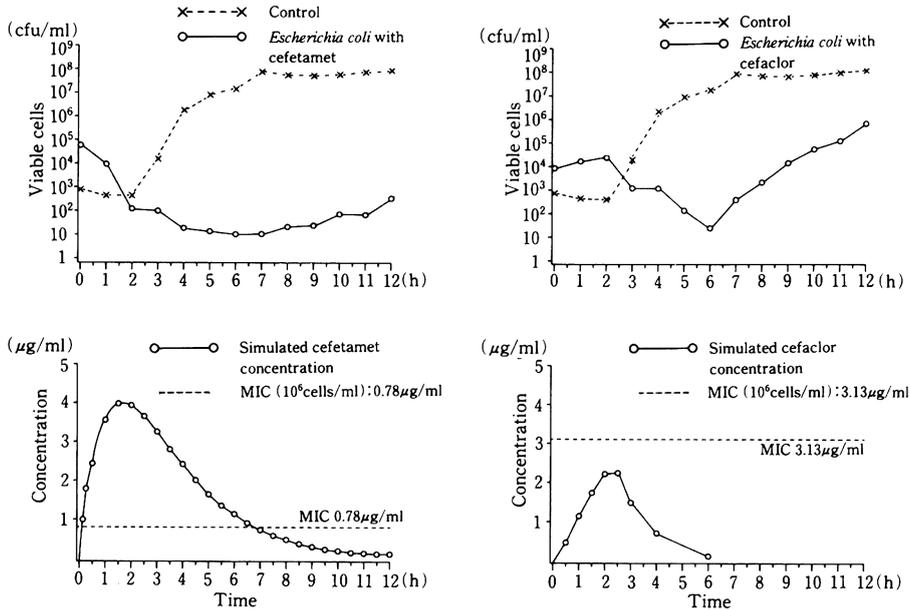


Fig. 3. Antibacterial effect of cefetamet pivoxil (250mg p.o.) and cefaclor (250mg p.o.) on *Escherichia coli* NIHJ analysed by an *in vitro* pharmacokinetic system.

たCCLは12時間後の生菌数をコントロールに対し $1/10^3$ まで減少させた。*Haemophilus influenzae* II D 984に対しCEMTは12時間後まで再増殖を抑え、12時間後の生菌数は、コントロールの $1/10^3$ であった。一方CCLは4時間後より再増殖がみられ、12時間後の生菌数はコントロールと同等であった。*Escherichia coli* NIHJではCEMTの場合8時間後よりわずかに再増殖し、12時間後の生菌数はコントロールの $1/10^5$ となっていたが、CCLでは5時間後より再増殖が始まり、12時間後の生菌数は実験開始時よりも 10^2 増加していた (Fig. 1, 2, 3)。

なお実験に供した *S. pneumoniae* II D 553, *H. influenzae* II D 984, *E. coli* NIHJ に対するCEMTのMICはそれぞれ $0.39 \mu\text{g/ml}$, $0.2 \mu\text{g/ml}$, $0.78 \mu\text{g/ml}$, CCLのMICは $0.78 \mu\text{g/ml}$, $6.25 \mu\text{g/ml}$, $3.13 \mu\text{g/ml}$ で、それぞれのMIC₈₀に相当する。

2. 臨床成績

臨床成績の概要をTable 1に示す。検討症例の呼吸器感染症17例の内訳は急性咽頭炎1例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎10例、気管支拡張症+感染3例、肺炎1例であった。急性咽頭炎の1例と急性気管支炎の2例はともに有効、慢性気管支炎10例では著効1例、有効8例、やや有効1例であり、気管支拡張症+感染の3例と肺炎の1例はいずれも有効であった。呼吸器感染症全体の有効率は17例中16例、94.1%とな

る。呼吸器感染症で起炎菌が把握されたのは9例であるが、最も症例数の多い慢性気管支炎では10例のうち6例から8菌株が分離された (*S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* 各2株, *H. influenzae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Branhamella catarrhalis* 各1株)。このうち *P. aeruginosa* は残存し, *S. aureus* は *Enterobacter agglomerans* に, *E. coli* は *S. aureus* に菌交代し, 残りの3例 (*S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, および *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* の3菌種分離例)は除菌された。症例にすると6例中3例が除菌されたことになる。気管支拡張症+感染の3例のうち2例から *H. influenzae* が検出され, 1例は除菌されている。また *Morganella morganii* が分離された症例では除菌されなかった。

尿路感染症は急性膀胱炎と慢性膀胱炎1例ずつで、ともに有効であった。急性膀胱炎から分離された *E. coli* は *Enterococcus faecium* に菌交代し, 慢性膀胱炎からの *Klebsiella pneumoniae* と *Citrobacter freundii* は除菌された。投与量と臨床効果の関係を見ると呼吸器感染症17例のうち6例が250 mg 1日2回, 1例が250 mg 1日3回, 10例が500 mg 1日2回の投与を受けているが, 250 mg 1日2回群で6例中5例が有効以上で, 500 mg 1日2回群では全例有効であった (Table 2)。尿路感染症にはすべて250 mg 1日2回が投与された。

Table 2. Dose and clinical efficacy in respiratory tract infections

Dose (g)	Excellent	Good	Fair	Poor
0.25×2/day	1	4	1	0
0.25×3/day	0	1	0	0
0.5×2/day	0	10	0	0
Total	1	15	1	0

副作用は腹部膨満感と下痢が1例ずつ認められた(症例9, 10)。症例9では服薬2日目に腹部膨満感が現れ、4日目に服薬を中止したところ数日後に消失した。症例10では14日間服薬して中止したところ翌日より1日5~6回の下痢が約2週間続いた。この例では *Clostridium difficile* 陰性で大腸内視鏡で非特異的腸炎像が見られた。臨床検査値の異常を呈した者はなかった。

III. 考 察

In vitro pharmacokinetic system で2種類の抗菌薬の殺菌効果を比較するには、用いる細菌のMICが両薬剤に同じものが望ましい。しかしCEMTとCCLの場合は両者の抗菌力に大きな差があるため、同じMICを示す菌を見つけるのが困難であった。そこでそれぞれのMIC₈₀のMICを持つ菌を使用したか、今回

の成績は野性株におけるCEMTとCCLのMIC分布も加味した結果とも言える。

今回の臨床検討は主として呼吸器感染症を対象にした。これらの呼吸器感染症の重症度は中等症7例、軽症10例で、ほとんどが外来でコントロール可能な症例であったが、これを考慮しても94.1%の有効率(急性咽頭炎1例を除く下気道感染症の有効率は93.8%)は従来の経口抗菌薬に比べて勝るとも劣るものではなく、有効性は評価できる。本剤はグラム陽性球菌に若干弱い、グラム陰性桿菌には cefixime, ceftoram とほぼ同等の抗菌力であり、対象となった呼吸器感染症の半数以上に当たる10例に500mg1日2回投与がなされ、これが全例に有効であったのも好成績の一因と思われる。最も多い分離菌が *S. pneumoniae* と *S. aureus* の2株ずつと少数なので、今回の検討から細菌学的効果について結論を出すことはできない。

文 献

- 1) 島田 馨, 稲松孝思, 浦山京子, 岡 慎一: Cefuroxime axetil (CXM-AX) の薬動力学モデルを用いた基礎的研究ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 34 (S-5): 485~491, 1986

CEFETAMET PIVOXIL ; ITS PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EFFICACY

KAORU SHIMADA¹⁾, KYOKO URAYAMA¹⁾,
YASUYUKI SANO²⁾, YASUFUMI MIYAMOTO²⁾,
TAKASHI INAMATSU³⁾, MAKIKO FUKAYAMA³⁾

¹⁾Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo,
4-6-1, Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108, Japan

²⁾Department of Internal Medicine, Doai-Kinen Hospital

³⁾Infectious Diseases Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI), a new oral cephem, was administered to 19 patients. The clinical efficacy rate in respiratory tract infections was 16/17(94.1%), with the following breakdown: acute pharyngitis; 1/1, bacterial pneumonia; 1/1, acute bronchitis; 2/2, chronic bronchitis; 9/10(90%), bronchiectasis; 3/3. In urinary tract infections, 2/2 patients responded satisfactorily. Eradication of causative pathogens was observed in 4 of 9 bacteriologically documented respiratory tract infections and in 1 of 2 urinary tract infections. The clinical efficacy rate according to dose in respiratory tract infections was: at 250 mg b. i. d.; 5/6, 250 mg t. i. d.; 1/1 and at 500 mg b. i. d. it was 10/10. Adverse reactions were mild abdominal discomfort and moderate diarrhoea in one patient each.