

Cefetamet pivoxil の呼吸器感染症に対する臨床的有用性の検討

沖本 二郎・副島 林造・二木 芳人・日野 二郎・角 優・中川 義久
川崎医科大学呼吸器内科*

新しい経口セフェム系抗生物質 cefetamet pivoxil (CEMT-PI) について、細菌学的および呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) Cefetamet (CEMT) の *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* および *Proteus vulgaris* に対する MIC は $0.025\sim 3.13\ \mu\text{g}/\text{ml}$ にみられ、いずれも cefaclor (CCL) に勝る成績であった。しかし *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC は高値を示した。

2) 呼吸器感染症 17 例を対象に、CEMT-PI を使用した結果、臨床効果は著効 1 例、有効 9 例、やや有効 4 例、無効 3 例で有効率は 58.8 % であった。副作用は 1 例に嘔気がみられたが、臨床検査値に著明な異常を認めた症例はなかった。

Key words : Cefetamet, Cefetamet pivoxil, CEMT-PI, 抗菌力, 呼吸器感染症

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) はロシュ社で新しく開発された経口用セファロスポリン剤である。本剤は経口吸収されない cefetamet (CEMT) の 2 位カルボキシル基にビバ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薬剤であり、経口投与後、腸管から吸収され、腸管壁エステラーゼによって加水分解され抗菌活性を有する CEMT に代謝される prodrug である。活性体 CEMT はグラム陽性菌およびグラム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活性を示す。また、各種 β -ラクタマーゼに安定なため、 β -ラクタマーゼ産生株に対しても抗菌活性を有する薬剤である。本剤 500 mg (388 mg 力価) を健常成人に経口投与したときの血中濃度は空腹時より食後投与時で高く、 $T_{1/2}$ 1.7 時間、 T_{max} 2.7 時間、 C_{max} $6.4\ \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、投与後 12 時間までの尿中排泄率は約 60 % である¹⁾。

今回、我々はこの CEMT について各種臨床分離株に対する MIC を測定し、併せて呼吸器感染症 17 例に CEMT-PI を使用して、その有効性ならびに安全性を検討したので報告する。

I. 研究方法

1. 抗菌力

使用菌株は教室保存の臨床分離 *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Acinetobacter calcoaceticus*, *Pseudomonas aeruginosa* 各 50 株、*Staphylococcus aureus* 34 株、*Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* 30 株、*Enterobacter cloacae* 28 株、*Proteus vul-*

garis 20 株、methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) 16 株、*Morganella morganii* 7 株である。MIC の測定は日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈法で行い、接種菌量は $10^6\ \text{cells}/\text{ml}$ とした。同時に cefteram (CFTM), cefixime (CFIX), cefaclor (CCL) の MIC を測定し、比較検討した。

2. 臨床的検討

対象は川崎医科大学呼吸器内科を受診した呼吸器感染症患者 17 例で、男性 6 例、女性 11 例、年齢は 25 歳から 78 歳であった。患者の内訳は慢性気管支炎の感染増悪 6 例、気管支喘息に下気道感染症を併発した 6 例、感染を伴う気管支拡張症 3 例、急性気管支炎 1 例、陳旧性肺結核に下気道感染を併発した 1 例である。これらに対し、CEMT-PI を 1 回 $250\ \text{mg}\sim 500\ \text{mg}$ を 1 日 2 回、2~14 日間使用し、臨床的有用性を検討した。

臨床効果は発熱、咳嗽、喀痰性状、胸部ラ音などの臨床症状、胸部 X 線所見、赤沈値、CRP 値、白血球数の正常化なし改善の程度ならびに喀痰中の起炎菌の消失の有無により著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair) および無効 (poor) の 4 段階に判定した²⁾。さらに本剤投与中の自他覚症状、投与前後の臨床検査成績についても検討し、安全性を評価した。

II. 成績

1. 抗菌力

各種臨床分離菌の MIC 分布を Table 1 に示した。*E. coli*, *Klebsiella* sp., *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* は CFIX や CFTM にやや劣る

* 〒701-01 倉敷市松島 577

ものの、ほとんどの株が $0.025\sim3.13\text{ }\mu\text{g/ml}$ で発育が阻止され、いずれも CCL より優れていた。

M. morganii に対する本剤の MIC は 0.1~200 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *A. calcoaceticus* に対しては 0.78~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と幅広い分布を示した。

S. aureus に対しては 12.5~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布を示し、CCL, CFTM, CFIX に劣る成績であった。

MRSA, *P. aeruginosa*に対するMICのピークは200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に認められた。

2. 臨床的檢討

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates

Organisms (No. of strains tested)	Drugs	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)														
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.18	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	200 <
<i>Staphylococcus aureus</i> (34)	cefetamet											1	4	27	2	
	cefteram							1	25	8						
	cefixime							2	4		17	10	1			
	cefaclor				2	1	15	15	1							
Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (16)	cefetamet												2	3	11	
	cefteram									2	1	2	1	8	1	1
	cefixime									1	1	1	1	1		13
	cefaclor							1	1	1	1	6	4	1	1	
<i>Escherichia coli</i> (50)	cefetamet		4	4	15	22	4		1							
	cefteram	1	3	5	16	23	2									
	cefixime	3	1	7	14	17	7		1							
	cefaclor					6	10	26	5	2						1
<i>Klebsiella</i> sp. (50)	cefetamet	1	1	15	24	6	1	2								
	cefteram		1	4	22	15	6	2								
	cefixime	23	19	5	1	2										
	cefaclor				1	28	14	4		1	2					
<i>Acinetobacter</i> <i>calcoaceticus</i> (50)	cefetamet					1	2	4	8	24	5	4	2			
	cefteram					1	2	7	1	8	8	13	6	3	1	
	cefixime				2	2	3	4	10	22	6					
	cefaclor					1	2	2		3	6	11	15	10		
<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> (50)	cefetamet								1		2	2	5	1	39	
	cefteram									1	1		2	1	45	
	cefixime							2		5	2	7	12	3	19	
	cefaclor														50	
<i>Enterobacter</i> <i>cloacae</i> (28)	cefetamet			2	6	3	5									12
	cefteram		1	3	3	5	1	1	1							10
	cefixime				7	2	1	3				1	3			11
	cefaclor										2	4	5	1	16	
<i>Serratia</i> <i>marcescens</i> (30)	cefetamet			5	7	7	3	4	3							
	cefteram			4	5	2	12	2	3	2						
	cefixime	1	7	5	7	2		4	3							
	cefaclor															30
<i>Proteus</i> <i>mirabilis</i> (30)	cefetamet	16	14													
	cefteram	1	16	12	1											
	cefixime	30														
	cefaclor						4	11	10	5						
<i>Proteus</i> <i>vulgaris</i> (20)	cefetamet	2	5	7	6											
	cefteram	1	7	10	2											
	cefixime	20														
	cefaclor															
<i>Morganella</i> <i>morganii</i> (7)	cefetamet		1		1	1		1	1				1			
	cefteram		2	2	2								1			
	cefixime	1	1		1	1							1			
	cefaclor												3			4

CEMT-PI 投与症例の年齢、性、診断名、喀痰分離菌、投与量、投与日数、細菌学的効果、臨床的効果を Table 2 に示した。

症例 1~6 の慢性気管支炎の感染増悪 6 例では CEMT-PI 1 回 250 mg を 1 日 2 回、7~14 日間使用した。臨床的には有効 4 例、無効 2 例であった。菌が分離されたのは 5 症例 8 株で、うち 5 株 (*Streptococcus pneumoniae* 2 株, *Haemophilus influenzae* 1 株, *Klebsiella pneumoniae* 1 株, *Streptococcus pyogenes* 1 株)

は除菌されたが、*S. aureus* の 3 株はいずれも除菌されなかった。

症例 7~12 の気管支喘息に下気道感染症を併発した 6 例では本剤 1 回 250~500 mg を 1 日 2 回、5~14 日間使用した。その結果、臨床的には著効 1 例、有効 3 例、やや有効 2 例であった。菌が分離されたのは 2 症例 3 株で、*Branhamella catarrhalis* 1 株、*S. pneumoniae* 1

Table 2. Clinical efficacy of cefetamet pivoxil

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or Complication	Isolated organisms	Daily dose and Duration (mg × times × days)	Evaluation		Side effects
						bacteriological	clinical	
1	78 M	Chronic bronchitis	BPH Gastric ulcer	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	250mg × 2 × 7	eradicated	good	—
2	62 M	Chronic bronchitis	none	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	250mg × 2 × 7	→ <i>Staphylococcus aureus</i>	good	—
3	70 F	Chronic bronchitis	Chronic sinusitis	<i>Streptococcus pyogenes</i>	250mg × 2 × 7	eradicated	good	—
4	71 F	Chronic bronchitis	Hypertension	<i>Staphylococcus aureus</i>	250mg × 2 × 7	persisted	poor	—
5	59 M	Chronic bronchitis	Polyarteritis nodosa	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	250mg × 2 × 14	→ <i>Staphylococcus aureus</i>	good	—
6	73 M	Chronic bronchitis	none	normal flora	250mg × 2 × 14	not tested	poor	—
7	49 F	Bronchial asthma with infection	none	normal flora	500mg × 2 × 5	unknown	good	EOS ↑
8	42 F	Bronchial asthma with infection	none	normal flora	500mg × 2 × 7	unknown	fair	—
9	65 M	Bronchial asthma with infection	none	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Branhamella catarrhalis</i>	500mg × 2 × 7	→ <i>Staphylococcus aureus</i>	fair	—
10	66 M	Bronchial asthma with infection	none	normal flora	500mg × 2 × 14	unknown	good	GOT ↑
11	49 F	Bronchial asthma with infection	none	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	250mg × 2 × 10	eradicated	excellent	—
12	66 F	Bronchial asthma with infection	Rib fracture	normal flora	250mg × 2 × 14	unknown	good	—
13	34 F	Bronchiectasis	none	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	500mg × 2 × 10	→ <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	fair	—
14	33 F	Bronchiectasis	none	<i>Klebsiella</i> sp.	250mg × 2 × 6	persisted	fair	—
15	59 F	Bronchiectasis	Diabetes mellitus	normal flora	250mg × 2 × 10	unknown	good	—
16	25 F	Acute bronchitis	none	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	500mg × 2 × 2	not tested	good	Nausea
17	70 F	Old tuberculosis with infection	Liver cirrhosis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	250mg × 2 × 14	persisted	poor	—

BPH : benign prostatic hypertrophy

株は除菌されたが、*S. aureus* の 1 株は本剤投与後も存続した。

症例 13~15 の感染を伴う気管支拡張症 3 例では本剤 1 回 250~500 mg を 1 日 2 回、6~10 日間使用した。その結果、臨床的には有効 1 例、やや有効 2 例であった。菌が分離されたのは 2 症例 2 株 (*P. aeruginosa* 1 株, *Klebsiella* sp. 1 株) であったが、いずれも除菌されず、症例 13 では本剤投与後に *P. aeruginosa* に加え *S. aureus* も分離された。

症例 16 の急性気管支炎例は本剤 500 mg を 1 日 2

回、2 日間使用したところで嘔気を訴えるため中止したが、解熱、膿性痰の改善を認め、臨床的には有効であった。

症例 17 の陳旧性肺結核に下気道感染を併発した例は本剤 250 mg を 1 日 2 回、14 日間使用したが、臨床的には無効であった。細菌学的にも分離された *P. aeruginosa* は本剤投与後も存続した。

以上 17 例での総合臨床成績は著効 1 例、有効 9 例、やや有効 4 例、無効 3 例で有効率 58.8 % であった。

副作用は先ほど述べた症例 16 の嘔気 1 例のみであ

Table 3. Laboratory findings of patients treated with cefetamet pivoxil

Case No.		Ht (%)	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	WBC (/mm 3)	Eosinophil (%)	S-GPT (IU)	S-GOT (IU)	AL-P (IU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	44.9	14.7	467	5,300	3	9	14	44	16	0.9
	A	42.7	14.2	451	5,700	3	10	18	40	15	0.8
2	B	43.1	13.4	455	6,200	1	0	12	46	19	0.8
	A	42.4	14.3	466	5,500	0	2	13	49	23	0.8
3	B	36.1	11.4	350	5,300	2	13	14	52	20	0.8
	A	—	—	—	—	—	10	15	53	23	0.9
4	B	41.1	13.3	449	6,800	7	22	23	71	21	0.7
	A	39.3	12.9	433	6,100	8	17	21	68	20	0.7
5	B	40.1	13.6	426	8,300	29	24	19	46	11	1.0
	A	42.9	14.7	455	7,200	25	27	20	60	11	1.1
6	B	44.1	15.7	451	4,600	3	20	22	34	15	1.2
	A	45.5	15.2	449	4,900	1	20	30	32	15	1.2
7	B	40.7	13.5	453	11,200	7	25	24	45	12	0.7
	A	41.9	13.5	452	6,500	17	9	15	38	10	0.7
8	B	48.2	16.9	521	8,200	27	7	10	63	9	0.8
	A	42.9	14.6	477	11,100	19	5	8	50	11	0.8
9	B	46.5	14.8	485	4,400	1	21	22	44	19	1.0
	A	45.8	15.7	499	6,100	1	17	18	42	17	1.1
10	B	42.0	14.3	433	6,400	4	12	16	45	15	1.1
	A	43.8	14.9	456	5,400	4	22	26	44	16	1.0
11	B	39.1	13.3	425	11,400	0	30	30	47	9	0.8
	A	41.8	12.8	445	5,100	5	18	21	47	16	0.9
12	B	39.0	12.8	424	6,900	0	14	13	94	11	0.6
	A	36.2	11.6	383	5,100	1	14	11	109	8	0.6
13	B	36.5	11.1	471	6,800	1	6	11	55	9	0.7
	A	37.4	11.5	479	7,500	0	5	10	51	10	0.8
14	B	35.0	11.0	430	12,200	0	16	16	39	11	0.7
	A	36.8	11.4	449	11,100	3	15	16	37	13	0.7
15	B	39.2	12.7	418	5,200	0	13	18	71	12	0.6
	A	39.9	12.8	425	4,800	0	10	17	60	14	0.6
16	B	41.8	13.9	430	9,200	2	47	27	48	10	0.7
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
17	B	43.0	13.2	362	5,100	3	39	53	92	13	0.8
	A	42.5	14.0	384	6,500	1	45	69	91	14	0.8

B : before A : after

り、投与中止後 Metoclopramide 投与によりすみやかに消失した。本剤投与前後の臨床検査成績は Table 3 に示した。本剤によると思われる好酸球增多を症例 7 に認めたが、投与中止により速やかに改善した。また軽度の GOT 上昇を症例 10 に認めた。

III. 考 察

CEMT は *S. aureus*, *P. aeruginosa* を除く *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* などのグラム陽性菌, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *P. mirabilis*, *B. catarrhalis* などのグラム陰性菌に優れた抗菌力を示すほか、従来の経口セファロスボリン剤では抗菌力が弱い *H. influenzae*, *Providencia rettgeri*, *P. vulgaris*, *Pseudomonas cepacia* に対しても強い抗菌力を示すとされている¹⁾。我々の抗菌力を検討した結果においても、*S. aureus* に対する MIC はほとんどが 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で、抗菌活性が劣ると考えられた。また、最近院内感染の起炎菌の一つとして注目されている MRSA³⁾ や、び慢性汎細気管支炎をはじめとする慢性気道感染症の主要病原菌である *P. aeruginosa* に対する MIC はほとんどが 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で、抗菌力はないものと考えられた。しかし、*P. aeruginosa* を除く他のグラム陰性桿菌に対しては CFTM や CFIX にはやや劣るものの優れた抗菌力を示し、CCL をはるかに凌ぐものであった。

臨床的検討の結果は有効率 58.8% と必ずしも満足すべきものではなかった。しかし内訳をよく検討してみると、やや有効 4 例、無効 3 例の計 7 例は、*S. aureus* か *P. aeruginosa* による感染症であり、MIC の結果を

臨床的によく反映していた。*S. pneumoniae* が起炎菌であった症例は除菌も確実であり、全例有効であった。*S. pneumoniae* は外来治療において最も頻度の高い起炎菌であり、この菌に有効なことが本剤の特徴の一つで、外来治療の first choice になり得るものと考えられた。また、近年慢性気道感染症の起炎菌として注目されている *B. catarrhalis*⁴⁾ は、今回の検討において 1 例のみに分離され、本剤により除菌された。全国集計成績¹⁾ によっても *B. catarrhalis* の除菌率は 100% であり、本剤の特徴のひとつと言えよう。

さらに、本剤投与により高度の臨床検査値に異常をきたした者はなく、安全性の高い薬剤であることが示唆された。

以上より、本剤は *S. aureus* や *P. aeruginosa* を除く急性および慢性気道感染症例に、充分な有用性が期待し得ると考えられる。

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。Ro 15-8075 (cefetamet pivoxil), 新潟, 1989
- 2) 副島林造：本邦におけるこれからの臨床評価のあり方一特に呼吸器感染症について一。最新医学 44 : 2481~2489, 1989
- 3) 中浜 力、築山邦規、副島林造：MRSA。臨床医 15 : 80~83, 1989
- 4) 副島林造、中川義久：各科における新しい抗菌薬の耐性菌からみた使い方一内科・呼吸器科領域一。Prog Med 7 : 1763~1767, 1987

CEFETAMET PIVOXIL IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

NIRO OKIMOTO, RINZO SOEJIMA, YOSHIHITO NIKI, JIRO HINO, MASARU SUMI, YOSHIHISA NAKAGAWA
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
577 Matsushima, Kurashiki-shi 701-01, Japan

We performed bacteriological and clinical studies on cefetamet pivoxil (CEMT-PI), a new oral cephem antibiotic, in respiratory tract infections and obtained the following results.

- 1) The MICs of cefetamet (CEMT) against *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* and *Proteus vulgaris* were 0.025~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$, which were superior to those of cefaclor. They were, however, weak against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*.
- 2) Seventeen patients with respiratory infection were treated with CEMT-PI. The overall efficacy rate was 58.8% (excellent 1, good 9, fair 4, poor 3). One patient experienced nausea. No remarkable abnormal laboratory findings were observed in any of the patients after treatment.