

Cefetamet の抗菌力ならびに cefetamet pivoxil の臨床効果に関する検討

栗村 統・佐々木英夫・福原 弘文・甲田 徹三

国立呉病院内科

野 崎 公 敏

国立呉病院放射線科

石 本 三 洋・古 居 順

国立呉病院薬剤科

土井 秀之・河野 通子・下中 秋子・近藤 満子

国立呉病院臨床検査科

市 村 宏・田 村 偉 久 夫

国立呉病院臨床研究部

新たに開発された cephem 系抗生剤である cefetamet (CEMT) の抗菌力と、その prodrug である cefetamet pivoxil (CEMT-PI) の臨床効果について検討した。臨床分離保存株 30 菌種、445 株について CEMT の MIC を測定し、cephalexin (CEX), ceftamandole (CFTM), cefixime (CFIX), cefazolin (CEZ) および cefotaxime (CTX) の MIC と比較検討した。グラム陽性菌: *Staphylococcus* sp. に対しては CEZ の抗菌力が最も強く、CEMT の抗菌力は最も劣った。*Streptococcus* sp. に対する抗菌力は CFTM が最も強く、CEMT の抗菌力は CEX より優れていたが、他の 3 剤より劣っていた。グラム陰性菌: 腸内細菌科に属する菌種に対する CEMT の抗菌力は一般的に強かった。しかし *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* に対する抗菌力は CFIX より 3 管ないし 5 管劣った。*Haemophilus influenzae* に対して CEMT の MIC のピークは $0.2 \mu\text{g/ml}$ と優れていたが、CFTM, CFIX, CTX より劣った。*Pseudomonas cepacia* に対する抗菌力は CEMT が最も優れ、MIC のピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。*Acinetobacter calcoaceticus*, *Flavobacterium* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia* に対する抗菌力は弱かった。肺炎 6 例、慢性気管支炎 3 例、急性上気道炎 2 例に対し CEMT-PI を 250 mg または 500 mg 1 日 2 回経口的に投与した。投与日数は 7 日から 14 日にわたる。肺炎 4 例、慢性気管支炎 2 例、急性上気道炎 2 例に有効以上であった。分離された *Streptococcus pneumoniae* 2 株中 1 株、*H. influenzae* 株は除菌された。副作用は認められなかったが、急性上気道炎の 1 例に GOT, GPT, γ -GTP 値の上昇がみられた。

Key words : Cefetamet, Cefetamet pivoxil, CEMT-PI, MIC, 臨床効果

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は最近開発された経口的に投与される cephem 系抗生剤であるが、服用後活性型の cefetamet (CEMT) となり抗菌力を示す。CEMT はグラム陽性菌から *Haemophilus influenzae* を含むグラム陰性菌まで広範囲の菌種に対し抗菌力を有するとされている¹⁾。

今回我々は CEMT-PI の臨床効果ならびに CEMT の抗菌力について検討を加えたので、その結果について報告する。

I. 試験管内抗菌力

1. 方法

日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈法を用いて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した²⁾。使用した培地は感受性 disk 用培地で、血液寒天培地およびチョコレート寒天培地には 3% の羊赤血球を加えた。接種菌量は 10^6 cfu/ml, 37°C で培養し、24 時間および 48 時間後に集落形成の有無について観察した。CEMT と同様に cefazolin (CEZ), cefotaxime (CTX), cephalexin

*〒 737 呉市青山町 3-1

(CEX), cefteram (CFTM), cefixime (CFIX) についても MIC を測定し、比較検討した。

2. 対象

国立呉病院に保存されている臨床分離株 30 菌種、445 株を対象とした。その内訳はグラム陽性菌として *Staphylococcus aureus* 15 株, coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS) 15 株, *Streptococcus pneumoniae* 15 株, α -*Streptococcus* 15 株, β -*Streptococcus* 15 株, *Enterococcus* sp. 15 株, グラム陰性菌として *Escherichia coli* 15 株, *Klebsiella pneumoniae* 15 株, *Citrobacter freundii* 15 株, *Proteus vulgaris* 15 株, *Proteus mirabilis* 15 株, *Proteus inconstans* 15 株,

Providencia rettgeri 15 株, *Morganella morganii* 15 株, *Serratia marcescens* 15 株, *Salmonella* sp. 15 株, *Salmonella typhi* 15 株, *Enterobacter* sp. 15 株, *Hafnia* sp. 14 株, *Shigella* sp. 15 株, *Haemophilus influenzae* 15 株, *Vibrio parahaemolyticus* 15 株, *Vibrio alginolyticus* 12 株, *Vibrio fluvialis* 14 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 15 株, *Aeromonas* sp. 15 株, *Flavobacterium* sp. 15 株, *Pseudomonas aeruginosa* 15 株, *Pseudomonas cepacia* 15 株, *Xanthomonas maltophilia* 15 株である。

3. 結果

グラム陽性球菌に対する抗菌力を Table 1 に示し

Table 1. Susceptibility of clinical isolates of Gram positive cocci to cefetamet and other cepheims

Inoculum size : 10⁶cfu/ml

Strain	Drug	No. of strains	MIC (μ g/ml)			
			MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Peak of MIC
<i>Staphylococcus aureus</i>	cefazolin	15	0.2~12.5	0.39	0.78	0.39
	cefotaxime	15	1.56~50	3.13	25	3.13
	cephalexin	15	6.25~100	6.25	100	6.25
	cefteram	15	1.56~50	1.56	12.5	1.56
	cefixime	15	6.25~100	12.5	100	12.5
	cefetamet	15	12.5~100	25	100	25
coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	cefazolin	15	0.2~100	0.78	12.5	0.39
	cefotaxime	15	0.78~100	6.25	50	3.13, 6.25
	cephalexin	15	0.1~100	12.5	100	1.56, 50
	cefteram	15	0.78~100	6.25	100	50
	cefixime	15	6.25~100	50	100	100
	cefetamet	15	6.25~100	100	100	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	cefazolin	15	0.05~1.56	0.05	0.1	0.05
	cefotaxime	15	0.0125~0.78	0.025	0.2	0.025
	cephalexin	15	1.56~100	3.13	12.5	3.13
	cefteram	15	0.0062~0.78	0.0125	0.2	0.0125
	cefixime	15	0.1~6.25	0.2	1.56	0.1
	cefetamet	15	0.2~12.5	0.2	1.56	0.2
α - <i>Streptococcus</i>	cefazolin	15	0.05~25	0.39	6.25	0.1
	cefotaxime	15	0.0125~100	0.1	1.56	0.05, 0.78
	cephalexin	15	3.13~100	12.5	100	3.13, 12.5
	cefteram	15	0.0062~12.5	0.05	3.13	0.025, 0.05
	cefixime	15	0.05~100	0.78	50	0.2
	cefetamet	15	0.1~100	0.78	100	0.1, 0.2, 0.78
β - <i>Streptococcus</i>	cefazolin	15	0.1~0.2	0.2	0.2	0.2
	cefotaxime	15	0.0125~0.1	0.05	0.1	0.05
	cephalexin	15	0.78~6.25	3.13	3.13	3.13
	cefteram	15	0.0062~0.05	0.025	0.05	0.025
	cefixime	15	0.1~0.39	0.2	0.39	0.1, 0.2, 0.39
	cefetamet	15	0.025~0.78	0.39	0.78	0.78
<i>Enterococcus</i> sp.	cefazolin	15	12.5~100	25	25	25
	cefotaxime	15	0.78~100	3.13	6.25	6.25
	cephalexin	15	100	100	100	100
	cefteram	15	3.13~100	6.25	100	6.25
	cefixime	15	6.25~100	12.5	100	6.25
	cefetamet	15	6.25~100	12.5	100	6.25

た。*S. aureus* に対する抗菌力は CEZ が最も強く、MIC のピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。CEZ について CTX, CFTM が強く、MIC のピークはそれぞれ $3.13 \mu\text{g/ml}$, $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。CFIX の抗菌力がそれにつき、CEMT の MIC のピークは $25 \mu\text{g/ml}$ で 6 剤中最も劣った。CNS に対してもほぼ同様の傾向がみら

Table 2. Susceptibility of clinical isolates to cefetamet and other cepems against Gram-negative bacilli (Enterobacteriaceae) Inoculum size : 10^6cfu/ml

Strain	Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
			MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Peak of MIC
<i>Escherichia coli</i>	cefazolin	15	0.78~6.25	1.56	3.13	1.56
	cefotaxime	15	0.0125~0.39	0.1	0.2	0.1
	cephalexin	15	12.5~25	12.5	25	12.5
	cefteram	15	0.025~0.78	0.39	0.78	0.78
	cefixime	15	0.2~1.56	0.39	0.78	0.39
	cefetamet	15	0.1~1.56	0.78	0.78	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	cefazolin	15	0.78~6.25	1.56	1.56	1.56
	cefotaxime	15	0.05~0.2	0.1	0.2	0.1
	cephalexin	15	6.25~25	12.5	25	12.5
	cefteram	15	0.2~0.78	0.78	0.78	0.78
	cefixime	15	0.025~0.2	0.1	0.2	0.1
	cefetamet	15	0.1~0.39	0.2	0.39	0.2
<i>Citrobacter freundii</i>	cefazolin	15	3.13~100	100	100	100
	cefotaxime	15	0.1~100	0.39	50	0.2, 0.39
	cephalexin	15	12.5~100	100	100	100
	cefteram	15	0.39~100	1.56	100	0.78
	cefixime	15	0.2~100	1.56	100	1.56
	cefetamet	15	0.39~100	3.13	100	3.13
<i>Proteus vulgaris</i>	cefazolin	15	100	100	100	100
	cefotaxime	15	0.1~25	0.78	12.5	0.1, 0.78
	cephalexin	15	100	100	100	100
	cefteram	15	0.1~25	0.39	6.25	0.39, 0.78
	cefixime	15	0.0125~0.39	0.025	0.2	0.0125, 0.025
	cefetamet	15	0.1~3.13	0.39	3.13	0.39
<i>Proteus mirabilis</i>	cefazolin	15	1.56~12.5	3.13	6.25	3.13
	cefotaxime	15	0.0125~0.1	0.025	0.05	0.025
	cephalexin	15	12.5~25	25	25	25
	cefteram	15	0.025~0.2	0.05	0.1	0.05, 0.1
	cefixime	15	0.0062~0.05	0.0125	0.0125	0.0125
	cefetamet	15	0.05~0.39	0.1	0.2	0.1
<i>Proteus inconstans</i>	cefazolin	15	0.39~100	12.5	100	12.5
	cefotaxime	15	0.0062~0.78	0.025	0.1	0.0125
	cephalexin	15	6.25~100	100	100	100
	cefteram	15	0.025~6.25	0.1	0.39	0.025
	cefixime	15	0.0062~0.39	0.0125	0.05	0.0062
	cefetamet	15	0.0062~0.78	0.025	0.05	0.0125
<i>Providencia rettgeri</i>	cefazolin	15	0.2~100	12.5	100	12.5
	cefotaxime	15	0.0062~0.78	0.0062	0.39	0.0062
	cephalexin	15	3.13~100	100	100	100
	cefteram	15	0.0062~12.5	0.025	3.13	0.025
	cefixime	15	0.0062~3.13	0.0062	0.2	0.0062
	cefetamet	15	0.0062~0.78	0.0062	0.39	0.0062
<i>Morganella morganii</i>	cefazolin	15	100	100	100	100
	cefotaxime	15	0.025~12.5	0.2	1.56	0.2
	cephalexin	15	100	100	100	100
	cefteram	15	0.05~1.56	0.2	1.56	0.2
	cefixime	15	0.2~50	0.78	6.25	0.78
	cefetamet	15	0.78~100	12.5	50	6.25

れ、CEZ の抗菌力が最も強く、CEMT が最も劣った。*S. pneumoniae* に対しては CFTM の抗菌力が最も強く、MIC は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、そのピークは 0.0125 $\mu\text{g/ml}$ であった。ついで CTX の抗菌力が強く MIC のピークは 0.025 $\mu\text{g/ml}$ であった。CEMT の MIC は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ から 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ で、CEX より 4 管ほど優れていた。しかし CEZ, CFIX よりは 1 管ないし 2 管程度劣った。 α -Streptococcus, β -Streptococcus に対しても同様な傾向がみられた。*Enterococcus sp.* に対する CTX の MIC は 1 株を除いて 0.78 $\mu\text{g/ml}$ から 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、他の 5 剤より明らかに優れていた。

グラム陰性桿菌中腸内細菌科に属する菌種に対する MIC を Table 2 および Table 3 に示した。*E. coli* に対する抗菌力は、MIC のピークが 0.1 $\mu\text{g/ml}$ を示した CTX が最も優れていた。CEMT の MIC は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ から 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CFIX, CFTM とほぼ同等の抗菌力を示した。CEZ, CEX はより劣った。*K. pneumoniae* に対しては CTX, CFIX の MIC のピークは 0.1 $\mu\text{g/ml}$ で最も優れていた。CEMT の MIC は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ から 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。CEZ の MIC のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CEX はさらに劣った。*C. freundii* に対しても CTX が最も強

Table 3. Susceptibility of clinical isolates to cefetamet and other cepheims against gram negative bacilli (Enterobacteriaceae)

Inoculum size : 10⁶cfu/ml

Strain	Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
			MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Peak of MIC
<i>Serratia marcescens</i>	cefazolin	15	100	100	100	100
	cefotaxime	15	0.39~6.25	0.78	3.13	0.78
	cephalexin	15	100	100	100	100
	cefteram	15	1.56~25	3.13	25	3.13
	cefixime	15	0.2~1.56	0.39	1.56	0.78
	cefetamet	15	0.78~6.25	1.56	6.25	1.56, 3.13
<i>Salmonella sp.</i>	cefazolin	15	0.78~6.25	1.56	6.25	0.78
	cefotaxime	15	0.1~0.39	0.2	0.2	0.2
	cephalexin	15	6.25~12.5	12.5	12.5	12.5
	cefteram	15	0.39~1.56	0.78	0.78	0.78
	cefixime	15	0.05~0.2	0.2	0.2	0.2
	cefetamet	15	0.2~1.56	0.39	0.78	0.39
<i>Salmonella typhi</i>	cefazolin	15	0.78~1.56	1.56	1.56	1.56
	cefotaxime	15	0.05~0.2	0.1	0.2	0.1
	cephalexin	15	6.25~12.5	6.25	12.5	6.25
	cefteram	15	0.2~0.78	0.39	0.78	0.39
	cefixime	15	0.025~0.1	0.05	0.1	0.05
	cefetamet	15	0.39~0.78	0.39	0.78	0.39
<i>Enterobacter sp.</i>	cefazolin	15	1.56~100	100	100	100
	cefotaxime	15	0.1~100	0.39	50	0.39
	cephalexin	15	12.5~100	100	100	100
	cefteram	15	0.2~100	1.56	100	0.78, 1.56
	cefixime	15	0.05~100	0.78	100	0.78
	cefetamet	15	0.39~100	1.56	100	1.56
<i>Hafnia sp.</i>	cefazolin	14	100	100	100	100
	cefotaxime	14	0.78~25	3.13	25	3.13
	cephalexin	14	100	100	100	100
	cefteram	14	3.13~100	12.5	50	12.5
	cefixime	14	6.25~100	25	100	12.5, 25
	cefetamet	14	3.13~50	12.5	50	12.5
<i>Shigella sp.</i>	cefazolin	15	0.39~3.13	1.56	3.13	1.56
	cefotaxime	15	0.0125~0.1	0.1	0.1	0.1
	cephalexin	15	6.25~25	12.5	25	12.5
	cefteram	15	0.05~0.39	0.2	0.39	0.2
	cefixime	15	0.1~0.78	0.39	0.78	0.39
	cefetamet	15	0.1~0.78	0.39	0.78	0.39

Table 4. Susceptibility of clinical isolates to cefetamet and other cepheims against Gram-negative bacilli
Inoculum size : 10⁶cfu/ml

Strain	Drug	No. of strains	MIC (μ g/ml)			
			MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Peak of MIC
<i>Haemophilus influenzae</i>	cefazolin	15	0.78~25	12.5	25	12.5
	cefotaxime	15	0.0062~0.05	0.025	0.025	0.025
	cephalexin	15	6.25~50	25	50	25
	cefeteram	15	0.0062~0.05	0.025	0.025	0.025
	cefixime	15	0.0062~0.05	0.05	0.05	0.05
	cefetamet	15	0.025~0.39	0.2	0.2	0.2
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	cefazolin	15	6.25~25	25	25	25
	cefotaxime	15	0.025~0.39	0.1	0.2	0.1
	cephalexin	15	12.5~100	100	100	100
	cefeteram	15	0.025~0.39	0.1	0.39	0.1
	cefixime	15	0.1~0.78	0.2	0.39	0.2
	cefetamet	15	0.39~6.25	3.13	3.13	3.13
<i>Vibrio alginolyticus</i>	cefazolin	12	12.5~50	25	50	25, 50
	cefotaxime	12	0.1~0.39	0.2	0.39	0.2
	cephalexin	12	100	100	100	100
	cefeteram	12	0.2~0.78	0.2	0.78	0.2
	cefixime	12	0.2~0.78	0.39	0.78	0.2, 0.39, 0.78
	cefetamet	12	3.13~6.25	6.25	6.25	6.25
<i>Vibrio fluvialis</i>	cefazolin	14	1.56~25	6.25	12.5	12.5
	cefotaxime	14	0.0062~6.25	0.1	1.56	0.0125
	cephalexin	14	12.5~100	50	100	100
	cefeteram	14	0.0062~1.56	0.2	1.56	0.39, 1.56
	cefixime	14	0.025~0.39	0.78	1.56	0.1, 0.2
	cefetamet	14	0.1~6.25	0.78	1.56	1.56
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	cefazolin	15	100	100	100	100
	cefotaxime	15	6.25~100	25	50	25
	cephalexin	15	100	100	100	100
	cefeteram	15	25~100	100	100	100
	cefixime	15	3.13~50	12.5	25	12.5, 25
	cefetamet	15	3.13~100	25	50	25
<i>Aeromonas</i> sp.	cefazolin	15	0.78~100	12.5	100	12.5
	cefotaxime	15	0.0125~0.39	0.05	0.39	0.05
	cephalexin	15	6.25~100	25	100	25
	cefeteram	15	0.05~6.25	0.78	3.13	0.78
	cefixime	15	0.0062~0.2	0.025	0.1	0.025
	cefetamet	15	0.1~1.56	0.39	0.78	0.39
<i>Flavobacterium</i> sp.	cefazolin	15	100	100	100	100
	cefotaxime	15	25~100	100	100	100
	cephalexin	15	100	100	100	100
	cefeteram	15	25~100	100	100	100
	cefixime	15	50~100	100	100	100
	cefetamet	15	50~100	100	100	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	cefazolin	15	100	100	100	100
	cefotaxime	15	12.5~100	50	100	25, 100
	cephalexin	15	100	100	100	100
	cefeteram	15	25~100	100	100	100
	cefixime	15	12.5~100	100	100	100
	cefetamet	15	100	100	100	100
<i>Pseudomonas cepacia</i>	cefazolin	15	100	100	100	100
	cefotaxime	15	6.25~100	12.5	12.5	12.5
	cephalexin	15	100	100	100	100
	cefeteram	15	12.5~100	50	50	50
	cefixime	15	1.56~50	6.25	6.25	6.25
	cefetamet	15	1.56~25	3.13	3.13	3.13
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	cefazolin	15	100	100	100	100
	cefotaxime	15	50~100	100	100	100
	cephalexin	15	100	100	100	100
	cefeteram	15	100	100	100	100
	cefixime	15	12.5~100	100	100	100
	cefetamet	15	100	100	100	100

い抗菌力を示し、2株の耐性株があったものの、MICのピークは0.2 µg/ml, 0.39 µg/mlにあった。CFTMおよびCFIXのMICのピークは0.78 µg/mlと1.56 µg/mlにありCTXに次いだが、CEMTのMICはさらに1管ないし2管劣る分布を示した。CEZおよびCEXの抗菌力は非常に弱かった。*P. vulgaris*に対する抗菌力はCFIXが最も強く、MICは0.0125 µg/mlから0.39 µg/mlに分布し、CEMTのMICは0.1 µg/mlから3.13 µg/mlに分布した。CTXおよびCFTMでは一部耐性化がみられた。CEZ, CEXに抗菌力はみられなかった。*P. mirabilis*に対してはCFIXの抗菌力が最も強く、MICは0.0062 µg/mlから0.05 µg/mlに分布した。CTXの抗菌力はCFIXより1管劣ったが、CFTMおよびCEMTはさらに1管ないし2管劣った。CEZ, CEXの抗菌力はさらに劣った。*P. inconstans*に対するCTX, CFIXおよびCEMTの抗菌力はほぼ同等で、MICは1株を除き0.0062 µg/mlから0.1 µg/mlに分布した。CFTMのMICは2管程度高濃度域に分布し、CEZ, CEXのMICは大部分の株に対して6.25 µg/ml以上であった。*P. rettgeri*に対してはCTX, CFTM, CFIXおよびCEMTの抗菌力は強く、そのMICのピークはそれぞれ0.0062 µg/ml, 0.025 µg/ml, 0.0062 µg/ml, 0.0062 µg/mlであった。CEZのMICは0.2 µg/ml以上に、CEXのMICはさらに高濃度域に分布した。*M. morganii*に対する抗菌力はCTXおよびCFTMが強く、MICのピークは0.2 µg/mlであった。CFIXのMICのピークは0.78 µg/mlと2管劣ったが、CEMTのMICは、より高濃度域に分布した。CEZおよびCEXには抗菌力はみられなかった。*S. marcescens*に対する抗菌力はCFIXが最も優れ、MICは0.2 µg/mlから1.56 µg/mlに分布した。CTXのMICは0.39 µg/mlから6.25 µg/mlに分布したが、CEMTのMICもほぼ同様の分布を示した。CFTMは1管程劣り、CEZおよびCEXには抗菌力がみられなかった。*S. typhi*およびその他の*Salmonella* sp.に対してはCTXおよびCFIXの抗菌力が優れ、CFTMおよびCEMTのMICはほぼ2管程劣り、そのピークは0.39 µg/mlないし0.78 µg/mlであった。CEZおよびCEXの抗菌力は劣った。*Enterobacter* sp.に対する抗菌力はCTXが最も優れ、そのMICは2株を除いて0.1 µg/mlから1.56 µg/mlに分布し、ピークは0.39 µg/mlであった。CFTM, CFIXおよびCEMTの抗菌力はほぼ同等で、CTXよりやや劣るもののMICのピークは0.78 µg/mlまたは1.56 µg/mlであった。CEZおよびCEXには抗菌力はほとんどみられなかった。*Hafnia* sp.に対しては検討した

6剤の抗菌力はいずれも比較的弱く、最も優れたCTXでもそのMICは0.78 µg/mlから25 µg/mlに分布し、そのピークは3.13 µg/mlであった。CFTM, CFIXおよびCEMTのMICは同様な分布を示し、そのピークは12.5 µg/mlにあった。CEZおよびCEXにはほとんど抗菌力はみられなかった。*Shigella* sp. に対してはCTXが最も強い抗菌力を示し、MICは0.0125 µg/mlから0.1 µg/mlに分布した。CFTM, CFIXおよびCEMTの抗菌力はほぼ同等で、そのMICは0.05 µg/mlから0.78 µg/mlに分布した。CEZおよびCEXのMICはさらに高濃度域に分布した。

Table 4に腸内細菌科以外のグラム陰性桿菌に対する抗菌力を表示した。*H. influenzae*に対する抗菌力はCTX, CFTMおよびCFIXが優れ、MICは0.0062 µg/mlから0.05 µg/mlに分布し、そのピークは0.025 µg/mlないし0.05 µg/mlにあった。CEMTのMICは0.025 µg/mlから0.39 µg/mlに分布し、ほぼ3管程度劣った。CEZおよびCEXのMICのピークは12.5 µg/mlおよび25 µg/mlにあった。*V. parahaemolyticus*に対してもCTX, CFTMおよびCFIXの抗菌力は優れ、MICは0.025 µg/mlから0.78 µg/mlに分布し、そのピークは0.1 µg/ml, 0.2 µg/mlであった。CEMTのMICのピークは3.13 µg/mlで、CEZ, CEXのMICは6.25 µg/ml以上に分布した。*V. alginolyticus*に対してもまったく同様の傾向がみられた。*V. fluvialis*に対してはいずれの薬剤のMICも幅広く分布したが、CEMTの抗菌力はやはりCTX, CFTM, CFIXに比して劣り、MICは0.1 µg/mlから6.25 µg/mlに分布した。CEZ, CEXの抗菌力はさらに劣った。*A. calcoaceticus*に対してCEZ, CEXには抗菌力がみられず、他の4剤のMICも3.13 µg/ml以上に分布した。*Aeromonas* sp.に対してはCFIXが最も強い抗菌力を示し、MICのピークは0.025 µg/mlであった。CTXのMICは1管劣り、ピークは0.05 µg/mlであった。CEMTのMICのピークは0.39 µg/mlにあり、CTXに次いで強い抗菌力を示した。CFTMの抗菌力は、CEMTより1管劣った。CEZおよびCEXのMICはほとんどの株に対して、6.25 µg/ml以上の高値を示した。*Flavobacterium* sp., *P. aeruginosa*に対する6剤の抗菌力は弱く、MICはすべて12.5 µg/ml以上に分布した。*P. cepacia*に対してはCEMTの抗菌力が最も強く、15株中14株に対するMICは3.13 µg/ml以下に分布した。CFIXのMIC分布もCEMTに近かったが、CTXおよびCFTMのMICはさらに高濃度域にあった。CEZ, CEXには抗菌力はみられなかった。*X. maltophilia*に対してはCFIXに弱

Table 5. Clinical and bacteriological effect of cefetamet pivoxil

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Treatment			Isolated organism	Effect		Adverse reactions
					daily dose (mg)	duration (days)	total dose (g)		clinical	bacteriological	
1	57	F	—	Pneumonia	500×2	7	7	normal flora	good	unknown	none
2	42	F	49	Pneumonia	500×2	14	13.5	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	good	unknown	none
3	24	M	—	Pneumonia	500×2	7	7	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	fair	unchanged	none
4	78	F	55	Pneumonia	250×2	7	3.5	normal flora	fair	unknown	none
5	65	F	—	Pneumonia	500×2	7	7	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	good	eradicated	none
6	42	F	51	Pneumonia	500×2	13	13	not done	good	unknown	none
7	73	M	62	Chronic bronchitis	500×2	14	14	normal flora	fair	unknown	none
8	41	F	50	Chronic bronchitis	500×2	7	7	not done	good	unknown	none
9	66	M	43	Chronic bronchitis	500×2	14	14	<i>Haemophilus influenzae</i>	good	eradicated	none
10	63	F	57	Acute pharyngitis	250×2	7	3.5	not done	good	unknown	none
11	54	M	—	Acute pharyngolaryngitis	250×2	7	3.5	normal flora	excellent	unknown	GOT↑GPT↑ γ-GTP↑

い抗菌力がみられたのみで、他の5剤にはほとんど抗菌力はみられなかった。

なお今回検討した *P. inconstans* は15株中10株が *Providencia stuartii*, 5株が *Providencia alcalifaciens* である。

II. 臨床効果

1. 対象

呼吸器感染症11例（肺炎6例、慢性気管支炎3例、急性上気道炎2例）である。年齢は24歳から78歳に分布し、60歳以上は5例である。

2. 投与量および投与方法

1回量としてCEMT-PI 500 mgを8例に、250 mgを3例にそれぞれ1日2回、朝、夕食後に経口的に投与した。投与日数は7日が7例、13日が1例、14日が3例である。

3. 結果

臨床的、細菌学的効果をTable 5に、CEMT-PI投与前後の臨床検査値をTable 6に示した。

肺炎6例に対し4例に有効、2例にやや有効であった。有効4例中症例6ではマイコプラズマCF価および寒冷凝集価の著明な上昇が確認され、マイコプラズマ肺炎と考えられた。症例1ではマイコプラズマCF価の上昇はみられなかったが、有意ではないものの寒冷凝集価が高かった。またやや有効と判定した症例3

も寒冷凝集価のみ上昇した。症例3および症例5から *S. pneumoniae* が分離された。また症例2から *Haemophilus parainfluenzae* が分離された。慢性気管支炎3例中2例に有効で、1例はやや有効であった。有効の症例9からは *H. influenzae* が分離された。急性上気道炎2例中1例が著効、1例が有効であった。したがって気道感染症11例に対し、CEMT-PIの臨床効果は著効1例、有効7例、やや有効3例となった。喀痰より分離された細菌は *S. pneumoniae* 2例、*H. influenzae* 1例、*H. parainfluenzae* 1例であるが、CEMT-PI投与後 *S. pneumoniae* は有効症例の1例で消失、やや有効の1例では存続した。*H. influenzae* は消失した。症例2から分離された *H. parainfluenzae* は起炎菌と考えるには問題があるが、CEMT-PI投与後の検索が施行されていないため、細菌学的効果は不明である。

副作用は認められなかったが、症例11でCEMT-PI投与前後のGOTが39 IU/lから48 IU/lに、GPTが47 IU/lから111 IU/lに、γ-GTPが140 IU/lから219 IU/lに上昇した。

III. 考案

CEMTはグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を示し、特にグラム陰性菌に優れた抗菌力を示す抗菌剤として開発された。我々は今回ce-

Table 6. Laboratory findings before and after the cefetamet pivoxil treatment

Case No.	Before or after treatment	RBC 10 ⁶ /mm ³	Hb g/dl	Ht %	WBC /mm ³	Eosino %	Baso %	Neutro %	Lympho %	Mono %	PLT 10 ³ /mm ³	GOT IU/l	GPT IU/l	ALP KAU	T-Bil mg/dl	BUN mg/dl	S-Creatinine mg/dl	CRP mg/dl	ESR /h	MP CF	Cold aggluti- nation
1	Before	368	12.2	36.9	4000	0	0	62	37	1	25.9	23	14	6.9	0.3	13.0	0.5	0.4	70	8	64
	After	386	12.9	38.8	4200	0	0	72	20	8	20.5	31	20	8.7	0.4	13.7		0.1	41	16	32
2	Before	464	12.9	39.6	6600	1	0	81	10	8	17.1	15	10	4.3	0.8	8.2	0.5	4.5	43	16	8
	After	481	13.3	40.2	7000	1	0	82	10	7	35.3	21	19	4.5					56		
3	Before	509	15.2	44.4	5700	0	0	58	32	10	24.7	15	16	8.1	0.4	15.6	0.7	0.1	9	8	16
	After	503	15.1	43.7	5800	1	0	60	36	3	24.0	16	22	7.8	0.5	16.5	0.7			8	128
4	Before	383	11.8	36.1	7400	0	1	77	17	5	20.9	11	6	9.4	0.3	32.7	1.8	3.4	67	8	64
	After	369	11.5	34.7	7300	1	0	68	25	6	28.2	14	9	10.6	0.3	38.9	1.8	2.8	61	8	8
5	Before	381	11.8	37.2	8300	0	0	84	16	0	12.5	16	9	6.0	0.4	13.9	0.6	13.2	88	8	8
	After	370	11.5	35.9	15900	0	0	94	3	3	34.3	12	6	5.4	0.2	10.6	0.6	4.3	87	8	8
6	Before	406	12.7	39.3	4300	0	0	74	22	4	19.3	54	64	9.1	0.3	8.8	0.9	4.4	26	8	8
	After	286	12.1	29.2	4200						29.7	17	24	10.1	0.3	11.9	0.9	0.4	93	2048	256
7	Before	509	15.2	46.5	6700	1	0	55	40	4	28.8	17	10	8.4	0.8	9.9	0.6	7.8	36	8	8
	After	464	13.9	42.2	7300	3	0	68	20	9	16.3	18	14	7.8	1.2	15.3	0.7	1.2	19		
8	Before	491	15.4	46.9	12300	0	0	76	23	1	21.7	19	11	4.1	0.5	16.7	0.5	0.1	11	8	8
	After	498	15.6	47.4	8600	0	0	51	44	5	22.6	20	12	3.4				0.1	9		
9	Before	474	14.1	46.1	8700	2	0	75	18	5	74.5	18	17	7.	0.3	11.7	0.5	5.5	64	8	8
	After	537	16.1	52.4	7000	2	1	77	17	3	26.9	22	13	7.7	0.7	19.2	0.6	0.9	5		
10	Before	440	13.3	39.4	3800	1	0	63	30	6	17.9	18	13	5.9	0.3	13.9	0.5	0.6	19	8	8
	After																				
11	Before	515	16.5	46.3	3900	2	0	66	26	6	15.8	39	47	7.5	0.5	11.2	0.6	1.0	8		
	After	509	15.7	45.7	5100	1	0	69	24	6	37.2	48	111	10.0	0.5	11.3	0.5	0.1	9		

phem系抗菌剤のなかから経口的に投与される CEX, CFTM, CFIX を対照とし、グラム陽性菌として6菌種90株、グラム陰性菌として24菌種355株について CEMT の MIC を測定し比較検討した。また同時に参考として注射剤であるいわゆる第一世代 cephem系抗菌剤の CEZ、および第三世代 cephem系抗菌剤の CTX を選び同時に MIC を測定した。*Staphylococcus* sp. に対しては CEZ の抗菌力が最も強く、CEMT の抗菌力は最も劣った。また *Streptococcus* sp. に対しては CFTM の抗菌力が最も優れ、CEMT の抗菌力は CEX について劣っていた。したがってグラム陽性菌感染症に対する CEMT-PI の臨床効果については、*in vitro* の成績から類推すると今回比較検討した他剤より劣る可能性がある。一方グラム陰性菌のなかの腸内細菌科に属する菌種に対して CEMT は良好な抗菌力を示した。しかし *P. vulgaris* に対し CEMT の MIC は CFIX より3管以上劣り、*M. morgani* に対しても CFTM, CFIX より3管以上劣った。*H. in-*

fluenzae に対する CEMT の MIC のピークは 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と優れていたが CFTM, CFIX, CTX より2管以上劣った。*Vibrio* sp. に対しても CEMT の抗菌力は CFTM, CFIX, CTX より劣っていた。*A. calcoaceticus*, *Flavobacterium* sp., *Pseudomonas* sp., *X. maltophilia* に対しては6剤とも抗菌力は弱かったが、*P. cepacia* に対して CEMT の MIC のピークは 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にあり、CFIX とともに比較的優れていた。以上の結果から CEMT はグラム陰性菌に優れた抗菌力を示すとされているものの、CFTM, CFIX に比してより優れているとは思われなかった。

CEMT-PI の臨床効果に関しては6例の肺炎症例を含む11症例で検討した。11症例中8症例で有効以上の成績が得られた。有意と考えられる菌が分離されたのは、*S. pneumoniae* 2例、*H. influenzae* 1例、*H. parainfluenzae* 1例であるが、CEMT-PI 投与後に除菌が確認されたのは、*S. pneumoniae* の1例、*H. influenzae* 分離例である。*S. pneumoniae* が分離され

たやや有効例である症例3は、寒冷凝集価の上昇が認められることから、本剤の有効性について検討するについては問題はあるが、1週間の投与で除菌できなかった事実は、一部の *S. pneumoniae* 株に対する *in vitro* の抗菌力が比較的弱い本剤の特徴を示している。症例6は血清学的にはマイコプラズマ肺炎で、本剤投与の対象ではないと考えられる症例であるにもかかわらず臨床的には有効であり、発症に他の細菌が関与した可能性がある。*H. parainfluenzae* が喀痰より分離された例については有意の菌数が認められたとはいえ、本菌種の病原性から起炎菌とは考え難い。*H. influenzae* が分離された症例2は有効例であり、本剤投与後に除菌されているが、*H. influenzae* に対する CEMT の抗

菌力が CFIX および CFTM に比してやや劣るものの、MIC のピークが $0.2 \mu\text{g/ml}$ にある本剤の特色が出たものといえる。グラム陽性菌による感染症に対する効果に関しては、その抗菌力からやや不安はあるものの、副作用も少なく、呼吸器感染症に効果が期待できる抗菌剤の一つといえるであろう。

文 献

- 1) PEETERS M, PIOT P: *In vitro* activity of Ro 15-8074, a new oral cephalosporin. J Antimicrob Chemother 16: 469~473, 1985
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 70~79, 1981

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF CEFETAMET AND CLINICAL EFFICACY OF CEFETAMET PIVOXIL

OSAMU KURIMURA¹⁾, HIDEO SASAKI¹⁾, HIROFUMI FUKUHARA¹⁾, TETSUZO KOUDA¹⁾, KIMITOSHI NOZAKI²⁾, MITSUHIRO ISHIMOTO³⁾, JUN FURUI³⁾, HIDEYUKI DOI⁴⁾, MICHIKO KOUNO⁴⁾, AKIKO SHIMONAKA⁴⁾, MITSUKO KONDOU⁴⁾, HIROSHI ICHIMURA⁵⁾, IKUO TAMURA⁵⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Kure National Hospital,
3-1 Aoyama-cho, Kure-shi 737, Japan

²⁾Department of Radiology, Kure National Hospital

³⁾Pharmacy, Kure National Hospital

⁴⁾Clinical Laboratory, Kure National Hospital

⁵⁾Institute of Clinical Research, Kure National Hospital

We carried out bacteriological studies on cefetamet (CEMT) and clinical studies on cefetamet pivoxil (CEMT-PI) against respiratory tract infections. The MICs of CEMT against 445 clinically isolated strains of 30 species were measured and compared with those of cephalexin (CEX), ceftamandole (CFTM), cefixime (CFIX), ceftazidime (CEZ) and cefotaxime (CTX). Gram-positive cocci: The MICs of CEMT against *Staphylococcus* sp. were higher than those of the reference drugs, and against *Streptococcus* sp. its MICs were also higher with the exception of CEX. Gram-negative rods: CEMT showed potent antimicrobial activity against strains subject to *Enterobacteriaceae* except for *Morganella morganii* and *Proteus vulgaris*. Against *Haemophilus influenzae* the peak MIC of CEMT was only $0.2 \mu\text{g/ml}$, but CFTM, CFIX and CTX proved even more effective. Against *Pseudomonas cepacia* CEMT was the most potent of the drugs tested, with a peak MIC of $3.13 \mu\text{g/ml}$. CEMT and the reference drugs were scarcely active against *Acinetobacter calcoaceticus*, *Flavobacterium* sp., *Pseudomonas aeruginosa* and *Xanthomonas maltophilia*. Six cases of pneumonia, 3 of chronic bronchitis and 2 of acute upper respiratory tract infection were treated with CEMT-PI at a dose of 250~500 mg b.i.d for 7~14 days. The clinical response was excellent in 1 case of acute upper respiratory tract infection and good in 4 cases of pneumonia, 2 of chronic bronchitis and 1 of acute upper respiratory tract infection. One of two isolated strains of *S. pneumoniae*, and one of *H. influenzae* were eradicated. As to adverse reactions, elevated GOT, GPT and γ -GTP values were observed in one case.