

Cefetamet pivoxil に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症における評価

後藤 純・生田 真澄・重野 秀明・田代 隆良・那須 勝
大分医科大学第二内科*

宮 子 博・中島 真由美
大分医科大学附属病院中央検査部

明 石 光 伸
大分県厚生連鶴見病院内科

新しく開発された経口エステル型セフェム系抗生物質 cefetamet pivoxil (CEMT-PI) について、臨床分離菌に対する抗菌力、ヒトに投与した際の血中濃度・喀痰中濃度の推移、呼吸器感染症に対する有用性を検討し、以下の成績を得た。

1) 抗菌力：臨床材料から分離した 26 菌種 918 株について最小発育阻止濃度を測定し、cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), ceftoram (CFTM) の抗菌力と比較した。グラム陽性球菌では他剤と同等か、やや劣った抗菌力を示した。グラム陰性桿菌では腸内細菌群に対して CFIX, CFTM とほぼ同等であったが、ブドウ糖非発酵菌のうち *Pseudomonas cepacia* に対しては cefetamet (CEMT) が最も優れた抗菌力を示した。

2) 血中濃度および喀痰中濃度：慢性気管支炎 2 例、気管支拡張症 1 例に CEMT-PI 500 mg を投与した際の濃度を経時的に測定した。血中濃度の C_{max} は投与後 2~3 時間目に 5.4~6.2 $\mu\text{g/ml}$ が得られ、8 時間後にも 2.1~2.6 $\mu\text{g/ml}$ の濃度であった。喀痰中濃度の C_{max} は 4~7 時間目に、0.36~0.68 $\mu\text{g/ml}$ が得られ、最高血中濃度に対する最高喀痰内濃度比率は 5.9~10.8 %であった。

3) 呼吸器感染症における臨床成績：急性気管支炎 2 例、びまん性汎細気管支炎 1 例、慢性気管支炎 6 例に CEMT-PI 1 回 250 mg~500 mg を 1 日 2 回、7~10 日間投与した。著効 1 例、有効 4 例、やや有効 3 例、無効 1 例であった。CEMT-PI 投与により臨床検査値に異常や副作用は認められなかった。

Key words : Cefetamet pivoxil, セフェム, MIC, 喀痰内移行, 呼吸器感染症

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は日本ロシュ社にて開発された経口用エステル型セフェム系抗生物質である。内服後腸管壁の非特異的エステラーゼにより加水分解を受け、体内では脱ピバロイルオキシメチル体の cefetamet (CEMT) に代謝されるプロドラッグである。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い抗菌スペクトラムを有し、特に従来の経口セフェム剤では比較的抗菌力の弱かった *Haemophilus influenzae* や *Proteus* sp. *Pseudomonas cepacia* などのグラム陰性菌に対しても優れた抗菌力を示す。また各種 β -ラクタマーゼにも安定なため、 β -ラクタマーゼ産生株に対しても抗菌活性を有する。一般薬理、一般毒性、生殖試験、さらに第一相臨床試験

では特に問題となる所見はなく、安全性が高いことが確認されている¹⁾。今回私達は、本剤の各種臨床分離株に対する抗菌力を既存の経口用セフェム剤と比較検討した。また、慢性気道感染症症例に使用した際の血中および喀痰中移行濃度を測定し、さらに呼吸器感染症患者に対する臨床効果について検討したので、若干の考察を加えて報告する。

I. 材料ならびに方法

1. 臨床分離株に対する抗菌力

大分医科大学附属病院検査部において最近の各種臨床材料から分離された 26 菌種 918 株について、CEMT と他の同系薬剤の抗菌力を測定した。使用した菌株および薬剤は以下のとおりである。

* 〒 879-56 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘 1-1

Table 1. MIC distribution of cefetamet, ceferam, cefixime and cefaclor

Organisms	Drugs	No. of strains	Range ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
Methicillin sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	cefetamet	23	25 - 50	25	50
	ceferam	23	1.56 - 6.25	3.13	6.25
	cefixime	23	6.25 - 25	6.25	12.5
	cefaclor	23	0.39 - 6.25	1.56	
Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	cefetamet	31	>100	>100	
	ceferam	31	25 - >100	>100	
	cefixime	31	100 - >100	>100	
	cefaclor	31	12.5 - >100	100	>100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	cefetamet	36	0.05 - 25	0.39	1.56
	ceferam	36	≤ 0.0125 - 0.78	≤ 0.0125	0.10
	cefixime	36	0.05 - 12.5	0.20	1.56
	cefaclor	36	0.10 - 50	0.39	0.78
<i>Enterococcus faecalis</i>	cefetamet	54	6.25 - >100	>100	
	ceferam	54	1.56 - >100	>100	
	cefixime	54	3.13 - >100	>100	
	cefaclor	54	25 - >100	50	
<i>Enterococcus faecium</i>	cefetamet	24	>100	>100	
	ceferam	24	50 - >100	>100	
	cefixime	24	12.5 - >100	>100	
	cefaclor	24	6.25 - >100	>100	
<i>Enterococcus avium</i>	cefetamet	26	>100	>100	
	ceferam	26	0.78 - >100	>100	
	cefixime	26	0.78 - >100	>100	
	cefaclor	26	0.39 - >100	>100	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	cefetamet	26	0.39 - 3.13	0.78	3.13
	ceferam	26	0.05 - 1.56	0.78	1.56
	cefixime	26	≤ 0.0125 - 0.20	0.10	0.20
	cefaclor	26	0.39 - 3.13	0.39	3.13
<i>Escherichia coli</i>	cefetamet	54	≤ 0.05 - 6.25	0.20	0.39
	ceferam	54	≤ 0.05 - 0.78	0.20	0.39
	cefixime	54	≤ 0.05 - 6.25	0.20	0.39
	cefaclor	54	0.20 - 25	0.78	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	cefetamet	53	≤ 0.05 - 1.56	≤ 0.05	0.78
	ceferam	53	≤ 0.05 - 3.13	0.10	1.56
	cefixime	53	≤ 0.05 - 0.78	≤ 0.05	0.39
	cefaclor	53	0.39 - 6.25	0.39	1.56
<i>Klebsiella oxytoca</i>	cefetamet	23	≤ 0.05 - 0.39	≤ 0.05	0.10
	ceferam	23	≤ 0.05 - 1.56	0.10	0.20
	cefixime	23	≤ 0.05 - 0.78	≤ 0.05	0.20
	cefaclor	23	0.39 - 3.13	0.39	0.78
<i>Proteus mirabilis</i>	cefetamet	24	≤ 0.05 - 0.10	≤ 0.05	0.10
	ceferam	24	≤ 0.05 - 0.10	≤ 0.05	0.10
	cefixime	24	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10
	cefaclor	24	1.56	1.56	
<i>Proteus vulgaris</i>	cefetamet	27	0.10 - >100	0.20	50
	ceferam	27	0.10 - >100	0.20	100
	cefixime	27	≤ 0.05 - 50	≤ 0.05	6.25
	cefaclor	27	1.56 - >100	>100	
<i>Providencia stuartii</i>	cefetamet	26	≤ 0.05 - 3.13	0.10	0.78
	ceferam	26	≤ 0.05 - 6.25	0.39	3.13
	cefixime	26	≤ 0.05 - 3.13	0.10	0.78
	cefaclor	26	1.56 - >100	100	>100
<i>Providencia rettgeri</i>	cefetamet	15	≤ 0.05 - 12.5	≤ 0.05	0.20
	ceferam	15	≤ 0.05 - 25	≤ 0.05	6.25
	cefixime	15	≤ 0.05 - 12.5	≤ 0.05	0.78
	cefaclor	15	0.20 - >100	100	>100
<i>Morganella morganii</i>	cefetamet	23	6.25 - >100	50	>100
	ceferam	23	≤ 0.05 - >100	0.20	12.5
	cefixime	23	3.13 - >100	12.5	100
	cefaclor	23	100 - >100	>100	
<i>Enterobacter cloacae</i>	cefetamet	54	0.20 - >100	100	>100
	ceferam	54	0.10 - >100	50	>100
	cefixime	54	≤ 0.05 - >100	100	>100
	cefaclor	54	1.56 - >100	100	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	cefetamet	27	0.20 - >100	50	100
	ceferam	27	0.20 - 100	25	50
	cefixime	27	0.39 - >100	100	>100
	cefaclor	27	25 - >100	100	>100
<i>Citrobacter freundii</i>	cefetamet	27	≤ 0.05 - >100	100	>100
	ceferam	27	≤ 0.05 - 100	3.13	>100
	cefixime	27	≤ 0.05 - >100	12.5	>100
	cefaclor	27	0.39 - >100	100	>100
<i>Serratia marcescens</i>	cefetamet	54	0.39 - >100	12.5	>100
	ceferam	54	0.78 - 100	12.5	>100
	cefixime	54	1.56 - >100	50	>100
	cefaclor	54	>100	>100	
<i>Haemophilus influenzae</i>	cefetamet	45	0.05 - 0.78	0.10	0.20
	ceferam	45	≤ 0.0125	≤ 0.0125	
	cefixime	45	≤ 0.0125 - 0.05	≤ 0.0125	0.025
	cefaclor	45	0.39 - 6.25	1.56	3.13

Table 1. Continued

Organisms	Drugs	No. of strains	Range ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	cefetamet	54	3.13 ->100	>100	
	cefteram	54	0.78 ->100	>100	
	cefixime	54	0.78 ->100	>100	
	cefaclor	54	>100	>100	
<i>Pseudomonas putida</i>	cefetamet	23	>100	>100	
	cefteram	23	50 ->100	>100	
	cefixime	23	25 ->100	>100	
	cefaclor	23	25 ->100	>100	
<i>Pseudomonas cepacia</i>	cefetamet	12	1.56 ->100	6.25	>100
	cefteram	12	0.78 ->100	25	>100
	cefixime	12	1.56 ->100	12.5	>100
	cefaclor	12	50 ->100	>100	
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	cefetamet	42	100 ->100	>100	
	cefteram	42	50 ->100	>100	
	cefixime	42	50 ->100	>100	
	cefaclor	42	>100	>100	
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	cefetamet	54	3.13 ->100	12.5	50
	cefteram	54	3.13 ->100	25	100
	cefixime	54	1.56 ->100	12.5	50
	cefaclor	54	0.20 ->100	50	100
<i>Flavobacterium</i>	cefetamet	38	3.13 ->100	>100	
	cefteram	38	3.13 ->100	>100	
	cefixime	38	1.56 ->100	>100	
	cefaclor	38	12.5 ->100	>100	
<i>Bacteroides fragilis</i>	cefetamet	23	6.25 ->100	50	>100
	cefteram	23	3.13 ->100	50	>100
	cefixime	23	3.13 ->100	100	>100
	cefaclor	23	>100	>100	

グラム陽性球菌：*Staphylococcus aureus* 54 株，
[methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)
23, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*
(MRSA) 31]，*Streptococcus pneumoniae* 36 株，*Enterococcus faecalis* 54 株，*Enterococcus faecium* 24 株，*Enterococcus avium* 26 株

グラム陰性球菌：*Branhamella catarrhalis* 26 株

グラム陰性桿菌：*Escherichia coli* 54 株，*Klebsiella pneumoniae* 53 株，*Klebsiella oxytoca* 23 株，*Proteus mirabilis* 24 株，*Proteus vulgaris* 27 株，*Providencia stuartii* 26 株，*Providencia rettgeri* 15 株，*Morganella morganii* 23 株，*Enterobacter cloacae* 54 株，*Enterobacter aerogenes* 27 株，*Citrobacter freundii* 27 株，*Serratia marcescens* 54 株，*H. influenzae* 45 株

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌：*Pseudomonas aeruginosa* 54 株，*Pseudomonas putida* 23 株，*P. cepacia* 12 株，*Xanthomonas maltophilia* 42 株，*Acinetobacter calcoaceticus* 54 株，*Flavobacterium* 38 株

嫌気性グラム陰性桿菌：*Bacteroides fragilis* 23 株

比較対照薬剤：cefetamet (CEMT：日本ロシュ¹⁾提供)，cefaclor (CCL：塩野義製薬²⁾提供)，cefixime (CFIX：藤沢薬品工業³⁾提供)，cefteram (CFTM：富士化学⁴⁾提供)

抗菌力の測定方法は日本化学療法学会規定の方法に従い，最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた²⁾。測定用平

板培地はミューラーヒントン寒天培地 (BBL) を用いた。10⁶ cfu/ml の菌液をマイクロプランターにて接種し，18~20 時間培養後判定を行った。培地に含有する薬剤濃度は 100 $\mu\text{g/ml}$ から 0.05 $\mu\text{g/ml}$ あるいは 0.0125 $\mu\text{g/ml}$ までの 2 倍希釈系列で 12~14 段階作成した。対照菌株として，*S. aureus* 209 P 株と *E. coli* NIHJ 株を用いた。

2. 血中および喀痰中への移行濃度

CEMT-PI を慢性気道感染症患者 3 例に食後 1 回投与した際の血中および喀痰中移行濃度を測定した。いずれも 500 mg を 1 回投与量とした。CEMT-PI 投与後 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 時間目に採血し，本剤投与時~1 時間，1~2, 2~3, 3~4, 4~5, 5~6, 6~7, 7~8, 8~10, 10~12 時間目までの喀痰をそれぞれ採取した。血液は血漿を分離したのち，喀痰は N-アセチルシステインを加え充分ホモジナイズしたのち液量を測定し，-80℃で凍結保存した。測定はカップ法で行った。Heart Infusion Agar (Difco) で 37℃一夜培養した検定菌 *E. coli* ATCC 39188 を Heart Infusion Broth (Difco) に懸濁し，OD₆₅₀=0.4 になるように調整した後，検定用培地 (Antibiotic medium, Difco) に 1% 接種した。標準液には血清中濃度測定用にプールしたヒト正常血漿を用い，喀痰中濃度測定用には 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。37℃一夜培養後，阻止円を測定した。

3. 呼吸器感染症への応用

呼吸器感染症患者9例に CEMT-PI を投与した。内訳は慢性気管支炎6例、びまん性汎細気管支炎1例、急性気管支炎2例であった。男性8例、女性1例で年齢は41歳から90歳(平均62.8歳)、体重は42kgから63kg(平均52.8kg)であった。1日投与回数は2回とし、1回投与量は250mgが4例、500mgが5例で、投与期間は8例が7日間、1例が10日間であった。CEMT-PI投与前後に検尿、血清生化学検査、血液学的検査、喀痰細菌検査、胸部X線検査を可能な限り行い、自覚症状、他覚所見による治療効果を判定した。効果判定は体温や胸部理学所見の推移、咳嗽・喀痰の性状などの自覚症状の推移、白血球数、CRP、血沈などの炎症所見、胸部X線所見の変化、起炎菌の消長から総合的に、著効(卍)、有効(+), やや有効(+), 無効(-)の4段階に判定した。またCEMT-PI使用前後の自・他覚的副作用の有無、臨床検査値の変動について併せて評価した。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力 (Table 1)

対照菌株とした *S. aureus* 209 P 株および *E. coli* NIHJ 株に対する抗菌力はそれぞれ CEMT : 50 µg/ml, 0.05 µg/ml, CFIX : 12.5 µg/ml, 0.05 µg/ml, CFTM 0.39 µg/ml, 0.05 µg/ml, CCL : 0.78 µg/ml, 0.78 µg/ml の MIC 値を示した。

グラム陽性菌のうち, MRSA, *E. faecalis*, *E. avium*, *E. faecium* では検討したすべての薬剤の抗菌活性は低く, MSSA に対しては CCL が最も優れ, 次いで CFTM, CFIX の順で, CEMT は劣った成績であった。*S. pneumoniae* に対しては CFTM が優れ, CEMT は CFIX と同等の抗菌力であった。グラム陰性球菌の *B. catarrhalis* では CFTM が最も優れ, 次いで CFIX で, 本剤は CCL よりやや劣った成績であった。

グラム陰性桿菌のうち, 腸内細菌群に対しては全般

に CEMT は CFIX, CFTM とほぼ同等の抗菌力を示した。すなわち *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis* に対して CEMT は MIC₉₀ で CCL より 1~4 管優れ, CFIX, CFTM と同様に低い MIC 値であった。インドール陽性 *Proteus* に対しては *P. vulgaris*, *P. stuartii*, *M. morganii* では CFIX, CFTM とほぼ同等であったが, *P. rettgeri* では他剤に比べ 2~5 管低い MIC 値を示した。*Enterobacter* sp., *C. freundii*, *S. marcescens* に対しては他の3剤と同様に抗菌活性は低い成績であった。*H. influenzae* に対しては CFTM が最も優れ, 次いで CFIX であり, CEMT は MIC₉₀ が 0.20 µg/ml であった。ブドウ糖非発酵菌については, 検討した4菌属, 6菌種に対して他の3薬剤同様に低い活性を示した。ただし, *P. cepacia* に対する抗菌力は MIC₅₀ が 6.25 µg/ml と他剤に比べて優れていた。

嫌気性菌 *B. fragilis* に対しては CCL の抗菌活性は低く, CEMT は CFIX, CFTM と同等の抗菌活性を示した。

2. ヒトにおける血中濃度および喀痰中移行濃度
腎機能正常の慢性気管支炎2例, 気管支拡張症1例

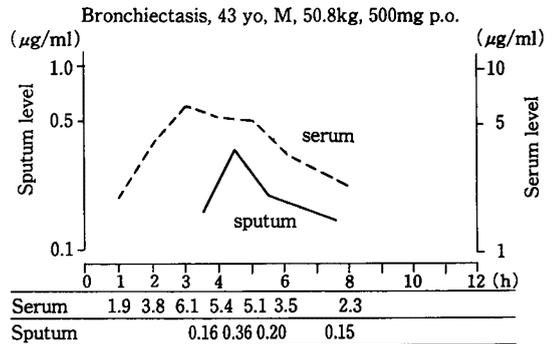


Fig. 2. Serum and sputum levels of cefetamet.

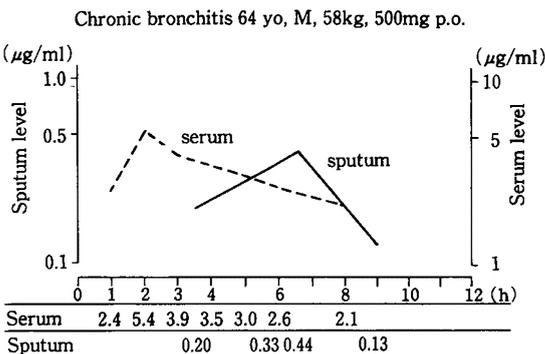


Fig. 1. Serum and sputum levels of cefetamet.

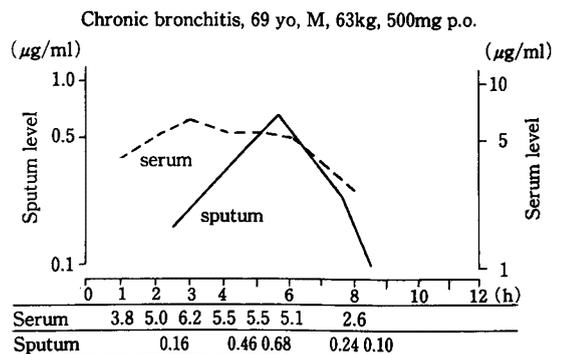


Fig. 3. Serum and sputum levels of cefetamet.

の計3例を対象とした。

1) 64歳男性, 慢性気管支炎, 体重58 kg。血中濃度の推移は CEMT-PI 投与後1時間目に2.4 $\mu\text{g/ml}$, 最高濃度は2時間目に5.4 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 以後漸減し8時間目に2.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。同時に測定した喀痰中濃度は CEMT-PI 投与後3~4時間目に0.20 $\mu\text{g/ml}$, 最高濃度は6~7時間目に得られ0.44 $\mu\text{g/ml}$ であり, 8~10時間目にも0.13 $\mu\text{g/ml}$ を示した。血中濃度に対する喀痰中の濃度比率は8.1%を示した (Fig. 1)。

2) 43歳男性, 気管支拡張症, 体重50.8 kg。CEMT-PI 投与3時間目に最高血中濃度6.1 $\mu\text{g/ml}$ が得られ, その後漸減し8時間目に2.3 $\mu\text{g/ml}$ を示した。喀痰中濃度は投与後4~5時間目に0.36 $\mu\text{g/ml}$ が得られ, 最高血中濃度に対する喀痰中濃度比率は5.9%であった (Fig. 2)。

3) 69歳男性, 慢性気管支炎, 体重63 kg。CEMT-PI 投与後1時間目には血中濃度はすでに3.8 $\mu\text{g/ml}$ を示し, ピーク値は3時間目に6.2 $\mu\text{g/ml}$ が得られた。また, 6時間目にも5.1 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度を長時間

Table 2. Clinical effect of cefetamet pivoxil in respiratory infections

No.	Age Sex BW	Clinical diagnosis	Dosis (g)			Bacteria in sputum	Lab. data		Response	Side effects
			daily dosis	days	total dosis		WBC	CRP		
1	60 M 57	Chronic bronchitis	0.25×2	7	3.5	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (##) ↓ <i>Streptococcus pneumoniae</i> (##)	6470 ↓ 5260	1.0 ↓ 0.7	(+)	(-)
2	41 M 58	Chronic bronchitis	0.25×2	7	3.5	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (##) <i>Haemophilus influenzae</i> (##) → normal flora	8050 ↓ 6030	0.1 ↓ 0.2	(##)	(-)
3	56 F 42	Diffuse pan- bronchiolitis	0.25×2	10	5.0	normal flora ↓ normal flora	11710 ↓ 10340	2.2 ↓ 0.5	(+)	(-)
4	57 M 63	Chronic bronchitis	0.25×2	7	3.5	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (##) ↓ <i>Streptococcus pneumoniae</i> (##)	7410 ↓ 6390	0.3 ↓ 0.1	(+)	(-)
5	74 M —	Acute bronchitis	0.5×2	7	7	normal flora ↓ non test	5100 ↓ 5000	1+ ↓ —	(##)	(-)
6	90 M 44	Chronic bronchitis	0.5×2	7	7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+) ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (##)	4200 ↓ 6400	4+ ↓ 4+	(-)	(-)
7	62 M —	Acute bronchitis	0.5×2	7	7	normal flora ↓ normal flora	5200 ↓ 7900	2+ ↓ 1+	(+)	(-)
8	79 M —	Chronic bronchitis	0.5×2	7	7	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (+) ↓ non test	5400 ↓ 5900	2+ ↓ —	(##)	(-)
9	46 M —	Chronic bronchitis	0.5×2	7	7	<i>Klebsiella</i> sp. (+) <i>Escherichia coli</i> (+) ↓ normal flora	3400 ↓ 3700	4+ ↓ 1+	(##)	(-)

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

No.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	Eosinophil (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	Before	405	13.5	29.2	2.5	15	9	13	1.1
	After	418	13.3	32.5	4.0	16	10	11	1.1
2	Before	476	14.7	33.2	0.8	20	11	11	1.0
	After	428	14.1	23.9	0.6	17	9	12	1.0
3	Before	447	14.3	30.0	1.9	20	11	7	0.9
	After	425	13.1	29.9	1.8	19	9	11	0.9
4	Before	448	14.7	22.4	4.2	22	8	16	1.0
	After	447	13.8	21.8	1.7	24	12	21	1.2
5	Before	312	10.5	10.4		22	12		
	After	349	11.2	12.4		17	10	16.6	1.2
6	Before	344	10.2	8.9	2	15	9	39.8	2.3
	After	333	9.8	9.6	4	18	10	38.5	2.3
7	Before	464	16.2	17.4		22	20	14.1	1.1
	After	463	16.1	15.0	0	23	37		
8	Before	454	15.0	20.3	3	29	15	27.1	1.7
	After	460	15.6	16.0	7	27	14	24.3	1.7
9	Before	380	11.4	21.7	1	45	55	15.7	1.1
	After	384	11.3	21.7	3	41	73	18.9	1.2

維持した。喀痰中濃度は2~3時間目から測定され、5~6時間目に0.68 µg/mlの最高濃度を示した (Fig. 3)。

3. 呼吸器感染症における臨床効果

1) 臨床効果 (Table 2)

急性気管支炎2例はいずれも1回500 mgを投与したが、1例有効、1例やや有効であった。びまん性汎細気管支炎の1例は1回250 mgの投与量にもかかわらず、炎症所見は消失し、喀痰性状も改善し有効であった。慢性気管支炎6例では1回投与量が250 mgであった3例中、*S. pneumoniae*が単独で分離されたcase 1, case 4では炎症所見はやや改善したもののいずれも除菌されず、臨床効果はやや有効であった。また、*S. pneumoniae*と*H. influenzae*が分離されたcase 2では両菌とも除菌され著効であった。1回投与量が500 mgであった3例をみると、*K. pneumoniae*が検出されたcase 8, *E. coli*と*Klebsiella sp.*が検出されたcase 9では、ともに炎症所見や喀痰性状の改善が速やかで、有効であった。緑膿菌が検出されたcase 6では炎症所見は不変で、緑膿菌も除菌されず無効であった。CEMTの抗菌域の及ばない緑膿菌感染症であった1例を除いた8例で総合的に評価すると、著効1例、有効4例、やや有効3例であった。投与量別にみると、500 mg投与の4例では有効3例、250 mg投与の4例では著効1例、有効1例であった。

2) 臨床検査値異常および副作用 (Table 3)

Case 9は軽度のGOT, GPTの上昇が当初より存在したが、CEMT-PI投与後にGPTが73とさらに上昇した。しかし上昇の幅も小さく速やかに前値まで改善したため有意とはとらなかった。他の症例に検査値の異常は認めず、副作用は全例に見られなかった。

III. 考 察

近年の抗菌薬開発の動向を見ると、経口剤ではキノロン剤、エステル型セフェム剤がその中心となっている。1986年以降、抗菌力の面ではいわゆる第3世代セフェム注射剤に匹敵する強さとβ-ラクタマーゼに対する安定性を持ち、一方体内動態の面では、長時間作用型として臨床使用可能な血中半減期の長い経口剤が登場してきた³⁾。

CEMT-PIはエステル型セフェム剤である。CEMT-PIは投与後速やかに吸収され、そのほとんどがCEMTに代謝され、未変化体として残存することはない。経口投与時の食事の影響では空腹時よりも食後投与の血中濃度が高いことが確認されている。その血中濃度は我々の成績では500 mg単回投与で、2~3時間目に C_{max} 5.4~6.2 µg/mlを示した。また8時間目にも2.1~2.6 µg/mlの濃度が得られ、CEMT-PIは1日2回投与で十分な臨床効果が期待できるものと思われた。慢性気道感染症患者を対象とした喀痰中移行の検討では3症例の T_{max} は4~7時間目にあり、 C_{max} は

0.36~0.68 $\mu\text{g/ml}$ が得られた。最高血中濃度に対する最高喀痰内濃度比率は 5.9~10.8 % を示し、抗菌力の成績からも慢性気道感染症に対しては 1 回 500 mg の 1 日 2 回投与が妥当と考えられる。

CEMT の抗菌力について、CFIX, CFTM, CCL と比較した成績ではグラム陽性菌で *S. pneumoniae* に対する抗菌力が他剤に比較してやや劣っていた。グラム陰性菌では *B. catarrhalis* に対して CFIX, CFTM にやや劣っており、*H. influenzae* に対して CCL に勝るものの CFIX, CFTM にやや劣っていた。これらの菌種はいずれも呼吸器感染症患者から高頻度に分離されるため、CEMT-PI の呼吸器感染症に対する使用には投与量等の考慮を要するものと考えられる。腸内細菌群やブドウ糖非発酵菌、嫌気性菌に対する抗菌力は CFIX, CFTM とほぼ同等の抗菌活性を示し、CEMT の抗菌力の特徴は β -ラクタマーゼに安定で腸内細菌群に対して強く、グラム陽性菌に対してやや弱いという点があげられよう。

呼吸器感染症に対する成績では慢性気管支炎 6 症例について検討すると、1 回 250 mg 投与の 3 例ではいずれも起炎菌として *S. pneumoniae* が検出されたが、除

菌されたのは 1 例のみで他の 2 例は残存した。また 1 回 500 mg 投与の 3 例では緑膿菌が検出された症例は無効であったものの、*K. pneumoniae* や *E. coli* が検出された他の 2 例はいずれも除菌され、臨床効果も有効であった。すなわち、*S. pneumoniae* や *H. influenzae* の検出頻度の高い慢性気道感染症においては前述の抗菌力の結果をふまえ、1 回 500 mg の臨床使用により十分な効果が期待できるものと考えられる。

以上のように、本剤はグラム陰性桿菌に強い活性を示し、経口投与により十分な血中濃度と喀痰中濃度を長時間維持するため、呼吸器感染症においては慢性気道感染症の急性増悪に対して有用であることが結論される。

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。Ro15-8075 (cefetamet pivoxil), 新潟, 1989
- 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: 76~79, 1981
- 3) 後藤 純, 那須 勝: 新しい抗菌剤とその使い方。臨床医 12: 54~59, 1989

LABORATORY AND CLINICAL STUDY ON CEFETAMET PIVOXIL IN RESPIRATORY INFECTIONS

JUN GOTO¹⁾, MASUMI IKUTA¹⁾, HIDEAKI SHIGENO¹⁾, TAKAYOSHI TASHIRO¹⁾, MASARU NASU¹⁾, HIROSHI MIYAKO²⁾, MAYUMI NAKAJIMA²⁾, MITSUNOBU AKASHI³⁾,

¹⁾Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita,
1-1 Idaigaoka, Hazama-cho, Oita-gun, Oita, 879-56, Japan

²⁾Clinical Laboratory, Medical College of Oita

³⁾Department of Internal Medicine, Oita Koseiren Tsurumi Hospital

We evaluated cefetamet pivoxil (CEMT-PI), a newly developed cephem antibiotic of the ester type, for its antimicrobial activity *in vitro* and for its serum and sputum levels and clinical efficacy in patients with respiratory infections. The results were as follows.

1) Antimicrobial activity : the MICs of cefetamet (CEMT) against 918 strains (26 organisms) isolated from clinical specimens were measured and compared with those of cefaclor (CCL), cefixime (CFIX) and ceftazidime (CFTM). Against Gram-positive cocci, CEMT showed similar or slightly lower activity than other competitive antibiotics. Against Gram-negative rods, it showed almost the same activity as did CFIX and CFTM against intestinal bacteria, and superior activity to other competitive antibiotics against a glucose non-fermenting Gram-negative rod, *Pseudomonas cepacia*.

2) Serum and sputum levels : the time course of changes in serum and sputum levels of CEMT were measured in two patients with chronic bronchitis and one with bronchiectasis after a single oral administration of 500mg of CEMT-PI. The maximum serum levels were 5.4~6.2 μ g/ml at 2~3h after administration, and even at 8h they were 2.1~2.6 μ g/ml. The maximum sputum levels were 0.36~0.68 μ g/ml at 4~7h after administration. The rate of the maximum sputum to the maximum serum level was 5.9~10.8 %.

3) Clinical efficacy in respiratory infections. : we administered 500mg or 1000mg/day b.i.d. for 7~10 days to 9 patients : 2 with acute bronchitis, 1 with diffuse panbronchiolitis, and 6 with chronic bronchitis. The clinical response was excellent in 1, good in 4, fair in 3 and poor in 1. patient. No adverse reactions or abnormal laboratory findings were observed.