

耳鼻咽喉科領域における cefetamet pivoxil の基礎的ならびに臨床的検討

加藤 眞二¹⁾・北條 郷明¹⁾・小林 武弘・馬場 駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

¹⁾現：愛知県厚生連尾西病院耳鼻咽喉科丸 尾 猛²⁾・伊藤 晴夫・東 内 朗

厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

²⁾現：丸尾耳鼻咽喉科鈴木 賢二・板谷 純孝³⁾・柘植 勇人・伊藤 靖浩・国井 博史

豊橋市民病院耳鼻咽喉科

³⁾現：愛知県厚生連海南病院耳鼻咽喉科稲 垣 光 昭⁴⁾

厚生連海南病院耳鼻咽喉科

⁴⁾現：稲垣耳鼻咽喉科

新経口セフェム系抗生物質である cefetamet pivoxil (CEMT-PI) の耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的ならびに臨床的検討を行い、次のごとき結果を得た。

1) 耳鼻咽喉科領域感染症由来の臨床分離株に対する cefetamet (CEMT) の MIC を測定したところ *Staphylococcus aureus* 14 株は $>100 \mu\text{g/ml}$, *Proteus mirabilis* 13 株は $0.1 \mu\text{g/ml}$, *Pseudomonas aeruginosa* 16 株は $>100 \mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。

2) CEMT-PI を 250 mg および 500 mg 1 回経口投与後の口蓋扁桃組織内濃度, 上顎洞粘膜内濃度, 耳漏中濃度および血清中濃度を測定した。500 mg 投与後の口蓋扁桃移行は 3 時間 16 分～4 時間後において $1.09\sim 2.76 \mu\text{g/g}$, 血清中は $5.09\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$, 上顎洞粘膜移行は 2 時間 46 分～4 時間 38 分後において $1.13\sim 2.76 \mu\text{g/g}$, 血清中は $1.46\sim 4.69 \mu\text{g/ml}$, 耳漏中移行は 1 時間 15 分～4 時間後において $<0.2\sim 1.46 \mu\text{g/ml}$, 血清中は $1.96\sim 7.82 \mu\text{g/ml}$, 対血清比は口蓋扁桃, 上顎洞, 耳漏それぞれ 19.9～45.5%, 48.1～106.9%, 10.0～37.5% であった。250 mg 投与の 1 例の口蓋扁桃移行は 2 時間 43 分後において $0.75 \mu\text{g/g}$ であり, 血清中は $1.96 \mu\text{g/ml}$, 対血清比は 38.3% であった。

3) 中耳炎 28 例, 副鼻腔炎 22 例, 扁桃炎 5 例, 咽喉頭炎 1 例に CEMT-PI 500 mg～1000 mg /日 を 3～12 日間経口投与した結果, 総合臨床効果は著効 20 例, 有効 24 例, やや有効 6 例, 無効 4 例, 不明 2 例であり, 不明例を除いた有効率は 81.5% であった。

4) 副作用は全例について認められなかった。

Key words : Cefetamet pivoxil, 抗菌力, 組織内濃度, 耳鼻咽喉科感染症, 臨床効果

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は日本ロシュ株式会社において新しく開発された新経口セフェム系抗生物質であり, cefetamet (CEMT) の 2 位のカルボキシル基にピバロイルオキシメチル基をエステル結合することによって腸管からの吸収を可能にした薬剤である。CEMT-PI は腸管壁エステラーゼによって抗菌活性を有する CEMT に加水分解され, 体内で抗菌力を発揮する。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対して優れた抗菌力を示す。また β -ラクタマーゼに対しても安定な薬剤である¹⁾。

今回, 我々は耳鼻咽喉科領域感染症における本剤の基礎的ならびに臨床的検討を行い若干の成績を得たので報告する。

I. 抗 菌 力

標準菌株 10 株と耳鼻咽喉科領域感染症由来の臨床

*〒467 名古屋市端穂区端穂町字川澄 1

分離株のうち, *Staphylococcus aureus* 14 株, *Proteus mirabilis* 13 株, *Pseudomonas aeruginosa* 16 株の計 53 株について日本化学療法学会標準法²⁾に準じその最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

標準菌株に対する CEMT の MIC は, *S. aureus* 209 PJ-2 は 50 $\mu\text{g/ml}$, *S. aureus* TERAJIMA は 50 $\mu\text{g/ml}$, *Micrococcus luteus* ATCC 9341 は 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 は 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *Escheri-*

chia coli NIHJ-2 は 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* ATCC 39188 は 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis* IFO 3849 は 0.10 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus vulgaris* OX-19 は 0.05 $\mu\text{g/ml}$, *Morganella morganii* IFO 3848 は 0.05 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* NCTC 10490 は >100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

耳鼻咽喉科領域由来の臨床分離株に対する CEMT の MIC は, *S. aureus* 14 株では >100 $\mu\text{g/ml}$ に 6 株と耐性傾向を示した。*P. mirabilis* 13 株については 0.1

Table 1. Concentration of cefetamet in serum, tissue and otorrhea

Case No.	Sex Age (y)	BW (kg)	Sampling time	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)		Tissue/Serum (%)
				serum	tissue or otorrhea	
1	M 34	65	2*43'	1.96	0.75(tonsil)	38.3
2	M 32	68	3*16'	5.09	1.76(tonsil)	34.6
3	F 52	33	3*31'	5.89	1.76(tonsil)	29.9
4	F 25	43	3*47'	6.07	2.76(tonsil)	45.5
5	M 34	66	3*59'	6.25	2.56(tonsil)	41.0
6	F 17	50	4*00'	5.09	1.28(tonsil)	25.2
7	F 49	61	4*00'	5.48	1.09(tonsil)	19.9
8	M 15	55	2*46'	1.46	1.56(maxillary sinus)	106.9
9	F 16	53	3*28'	3.13	1.76(maxillary sinus)	56.2
10	M 16	—	3*33'	4.30	2.16(maxillary sinus)	50.2
11	F 22	52	4*00'	4.69	2.76(maxillary sinus)	58.9
12	F 20	50	4*08'	4.50	2.36(maxillary sinus)	52.4
13	M 15	56	4*15'	2.35	1.13(maxillary sinus)	48.1
14	M 15	56	4*38'	4.30	2.66(maxillary sinus)	61.9
15	M 46	63	1*15'	1.96	<0.2(otorrhea)	—
16	F 49	49	1*25'	6.25	<0.2(otorrhea)	—
17	F 64	51	2*00'	4.69	<0.2(otorrhea)	—
18	F 65	55	3*20'	3.91	1.46 (otorrhea)	37.5
19	F 54	56	4*00'	5.89	0.62 (otorrhea)	10.5
20	F 57	43	4*00'	7.82	0.78 (otorrhea)	10.0

Case No.1 : 250mg p.o. fasting

Cases No.2~14 : 500mg p.o. fasting

Cases No.15~20 : 500mg p.o. non-fasting

Table 2. Clinical studies on cefetamet pivoxil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Organism (before ↓ after)	MIC (10 ⁶ cfu/ml)	Dosage			Bacteriological effect	Clinical effect	Side efficacy	Remarks* (X-ray findings after No.35)
					daily dose	duration (days)	total dose (g)				
1	44 M	Acute purulent otitis media	CNS ↓ (-)	>100	250mg × 2	7	3.5	eradicated	good	(-)	
2	30 F	Acute purulent otitis media	CNS ↓ (-)	12.5	500mg × 2	4	3.5	eradicated	excellent	(-)	
3	52 F	Acute purulent otitis media	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ not tested	100	500mg × 2	7	7.0	unknown	good	(-)	
4	36 F	Acute purulent otitis media	(-) ↓ (-)	—	250mg × 2	6	3.0	unknown	excellent	(-)	
5	40 M	Acute purulent otitis media	(-) ↓ (-)	—	500mg × 2	4	3.5	unknown	good	(-)	
6	34 M	Acute purulent otitis media	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	12.5	250mg × 2	7	3.5	eradicated	good	(-)	
7	72 F	Acute purulent otitis media	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	0.2 25	500mg × 2	7	7.0	eradicated	good	(-)	
8	72 F	Acute purulent otitis media	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	>100	500mg × 2	5	5.0	eradicated	good	(-)	
9	43 F	Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	>100	250mg × 2	3	1.5	eradicated	good	(-)	
10	18 M	Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ (-)	>100	250mg × 2	4	2.0	eradicated	excellent	(-)	
11	64 F	Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>Staphylococcus aureus</i> (#) ↓ <i>Staphylococcus aureus</i> (#)	>100 >100	250mg × 2	10	5.0	unchanged	poor	(-)	
12	58 F	Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>Staphylococcus aureus</i> (#) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ <i>Staphylococcus aureus</i> (+)	6.25 >100 6.25	500mg × 2	4	4.0	partially eradicated	fair	(-)	
13	31 F	Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	>100	250mg × 2	11	5.5	eradicated	good	(-)	
14	48 M	Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	12.5	250mg × 2	8	4.0	eradicated	good	(-)	
15	71 F	Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ (-)	>100	500mg × 2	7	6.5	eradicated	good	(-)	
16	70 F	Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>Alcaligenes denitrificans</i> ↓ (-)	>100	500mg × 2	8	7.5	eradicated	excellent	(-)	
17	44 F	Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>Proteus mirabilis</i> ↓ not tested	0.05	500mg × 2	6	6.0	unknown	fair	(-)	
18	51 F	Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	25	250mg × 2	5	2.25	eradicated	excellent	(-)	
19	75 F	Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	CNS ↓ (-)	12.5	250mg × 2	9	4.5	eradicated	good	(-)	
20	59 M	Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>Staphylococcus aureus</i> (+) ↓ <i>Staphylococcus aureus</i> (+) <i>Streptococcus mitis</i>	100 100 1.56	250mg × 2	11	5.25	unchanged	fair	(-)	
21	60 M	Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>Staphylococcus aureus</i> (#) ↓ <i>Staphylococcus aureus</i> (#)	>100 >100	500mg × 2	6	5.5	unchanged	poor	(-)	
22	67 F	Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	CNS (#) ↓ CNS (+)	12.5 12.5	250mg × 2	7	3.5	decreased	fair	(-)	
23	71 M	Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ↓ (-)	0.2	250mg × 2	7	3.5	eradicated	good	(-)	
24	53 F	Chronic purulent otitis media	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	12.5	500mg × 2	8	8.0	eradicated	excellent	(-)	
25	57 F	Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>Pseudomonas putida</i> (+) ↓ <i>Pseudomonas putida</i> (+)	>100 >100	500mg × 2	7	7.0	unchanged	fair	(-)	
26	40 F	Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	CNS ↓ (-)	12.5	500mg × 2	3	3.0	eradicated	excellent	(-)	
27	61 F	Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	50	500mg × 2	3	3.0	eradicated	excellent	(-)	
28	66 F	Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>Alcaligenes denitrificans</i> (#) ↓ <i>Alcaligenes denitrificans</i> (+) CNS	>100 >100 >100	250mg × 2	7	3.5	unchanged	poor	(-)	

Table 2. Clinical studies of cefetamet pivoxil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Organism (before ↓ after)	MIC (10 ⁸ cfu/ml)	Dosage			Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side effects	Remarks* (X-ray findings after No.35)
					daily dose	duration (days)	total dose (g)				
29	20 M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ↓ (-)	<0.025	500mg × 2	5	5.0	eradicated	good	(-)	
30	33 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Streptococcus pyogenes</i> ↓ (-)	0.05	500mg × 2	3	3.0	eradicated	excellent	(-)	
31	25 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Haemophilus influenzae</i> ↓ (-)	0.05	500mg × 2	5	4.5	eradicated	excellent	(-)	
32	33 M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Enterobacter aerogenes</i> ↓ (-)	1.56	500mg × 2	4	4.0	eradicated	excellent	(-)	
33	26 F	Acute lacunar tonsillitis	normal flora ↓ (-)	—	500mg × 2	5	5.0	unknown	good	(-)	
34	31 M	Chronic pharyngolaryngitis (acute exacerbation)	<i>Branhamella catarrhalis</i> ↓ (-)	0.39	250mg × 3	8	6.0	eradicated	good	(-)	
35	20 F	Acute paranasal sinusitis	<i>Branhamella catarrhalis</i> ↓ (-)	0.39	250mg × 2	5	2.5	eradicated	good	(-)	M : 1 → 1 E : 1 → 0
36	49 F	Acute paranasal sinusitis	<i>Staphylococcus aureus</i> (-)	12.5	500mg × 2	8	7.5	eradicated	excellent	(-)	M : 1 → ? E : 1 → ?
37	40 F	Acute paranasal sinusitis	CNS ↓ (-)	6.25	250mg × 2	7	3.5	eradicated	poor	(-)	M : 1 → 1 E : 1 → 0
38	37 F	Acute paranasal sinusitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> ↓ (-)	0.1 0.05	500mg × 2	7	7.0	eradicated	excellent	(-)	M : 2 → 2 E : 2 → 1
39	37 F	Acute paranasal sinusitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ↓ (-)	0.2	500mg × 2	8	8.0	eradicated	good	(-)	M : ? → 0 E : ? → 0
40	17 F	Acute paranasal sinusitis	<i>Streptococcus morbillorum</i> ↓ (-)	3.13	500mg × 2	7	7.0	eradicated	excellent	(-)	M : 2 → 0 E : 0 → 0
41	28 M	Acute paranasal sinusitis	<i>Streptococcus anginosus</i> ↓ (-)	0.025	500mg × 2	7	7.0	eradicated	good	(-)	M : 2 → 2 E : 1 → 0
42	31 F	Acute paranasal sinusitis	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ not tested	>100	500mg × 2	4	4.0	unknown	unknown	(-)	M : 1 → ? E : 1 → ?
43	35 F	Acute paranasal sinusitis	<i>Agrobacterium radiobacter</i> ↓ (-)	0.78	500mg × 2	12	12.0	eradicated	excellent	(-)	M : 1 → 0 E : 1 → 0
44	59 F	Acute paranasal sinusitis	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ↓ not tested	0.1	500mg × 2	4	4.0	unknown	fair	(-)	M : 1 → ? E : 0 → ?
45	48 F	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	<i>Haemophilus influenzae</i> ↓ (-)	0.78	500mg × 2	10	10.0	eradicated	excellent	(-)	M : 1 → 0 E : 1 → 0
46	40 M	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	(-) ↓ (-)	—	500mg × 2	12	12.0	unknown	good	(-)	M : 1 → 1 E : 1 → 1
47	23 F	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	CNS ↓ (-)	100	500mg × 2	3	3.0	eradicated	excellent	(-)	M : 1 → 1 E : 0 → 0
48	57 M	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	50	500mg × 2	6	6.0	eradicated	excellent	(-)	M : 1 → 1 E : 1 → 1
49	33 F	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	CNS(+) ↓ CNS(+)	12.5 50	500mg × 2	7	7.0	unchanged	good	(-)	M : 0 → 0 E : 1 → 1
50	35 M	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	CNS ↓ (-)	12.5	250mg × 2	8	4.0	eradicated	excellent	(-)	M : 1 → 0 E : 1 → 1
51	70 F	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ↓ (-)	0.05	250mg × 2	11	5.5	eradicated	good	(-)	M : 2 → 1 E : 0 → 0
52	12 M	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	CNS ↓ <i>Streptococcus sanguis</i>	>100 0.78	500mg × 2	8	8.0	replaced	good	(-)	M : 1 → 1 E : 1 → 1
53	37 F	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	(-) ↓ not tested	—	500mg × 2	6	6.0	unknown	unknown	(-)	M : 1 → ? E : 1 → ?
54	46 M	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	not tested	—	500mg × 2	7	7.0	unknown	good	(-)	M : 1 → 1 E : 1 → 0
55	56 F	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	<i>Streptococcus intermedius</i> ↓ <i>Peptostreptococcus micros</i>	0.2 6.25	500mg × 2	6	6.0	replaced	good	(-)	M : 1 → 1 E : 1 → 1
56	62 F	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	<i>Branhamella catarrhalis</i> ↓ (-)	0.39	500mg × 2	7	7.0	eradicated	excellent	(-)	M : 1 → ? E : 0 → ?

* Remarks (M : maxillary sinus, E : ethmoidal sinus) CNS : coagulase-negative staphylococci

$\mu\text{g/ml}$ にピークを認め *P. aeruginosa* 16 株については $>100 \mu\text{g/ml}$ と耐性を示した。以上の結果からみて、CEMT は *P. aeruginosa* を除くグラム陰性菌に対し CFIX と同等の第 3 世代経口セフェム系抗生物質として優れた抗菌力を有するといえる。

II. 組織内濃度

口蓋扁桃摘出術を目的として入院した成人 7 名、上顎洞根術を目的として入院した成人 7 名、慢性化膿性中耳炎にて治療中の成人 6 名に対し、本剤 250 mg (194 mg 力価) または 500 mg (388 mg 力価) を術前空腹時に経口投与し、1 時間 15 分～4 時間 38 分後の口蓋扁桃、上顎洞粘膜組織内濃度、耳漏中濃度、血清中濃度を bioassay 法にて測定した。すなわち、*E. coli* ATCC 39188 株を検定菌とし、検定用培地には Sensitivity Disk Agar-N “Nissui” を用い、口蓋扁桃、上顎洞粘膜組織内濃度、血清中濃度は薄層カップ法により、耳漏中濃度は薄層ディスク法により測定を行った。250, 500 mg 投与における口蓋扁桃、上顎洞粘膜、耳漏中への移行およびそれぞれの血清中濃度の成績を Table 1 に示した。

口蓋扁桃移行の 250 mg 投与例 (Case 1) では 2 時間 43 分後において、口蓋扁桃 $0.75 \mu\text{g/g}$ 、血清 $1.96 \mu\text{g/ml}$ の濃度であり、対血清比 38.3% であった。500 mg 投与例 (Case 2～7) では 3 時間 16 分～4 時間後において、口蓋扁桃 $1.09\sim 2.76 \mu\text{g/g}$ 、血清 $5.09\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の濃度であり、対血清比 19.9～45.5% (平均 32.7%) であった。

上顎洞粘膜移行の 500 mg 投与例 (Case 8～14) では 2 時間 46 分～4 時間 38 分後において、上顎洞 $1.13\sim$

$2.76 \mu\text{g/g}$ 、血清 $1.46\sim 4.69 \mu\text{g/ml}$ の濃度であり、対血清比 48.1～106.9% (平均 62.1%) であった。

耳漏中への移行の 500 mg 投与例 (Case 15～20) では 1 時間 15 分～4 時間後において、耳漏中 $<0.2\sim 1.46 \mu\text{g/ml}$ 、血清 $1.96\sim 7.82 \mu\text{g/ml}$ の濃度であり、対血清比 10.0～37.5% (平均 19.3%) という結果であった。

III. 臨床成績

1. 対象および方法

耳鼻咽喉科領域の感染症患者 56 例を対象とした。その内訳は急性化膿性中耳炎 8 例、慢性化膿性中耳炎急性増悪症 19 例、慢性化膿性中耳炎 1 例、急性陰窩性扁桃炎 5 例、慢性咽喉頭炎急性増悪症 1 例、急性副鼻腔炎 10 例、慢性副鼻腔炎急性増悪症 12 例であり、その概要を Table 2 に示した。年齢分布は 12 歳～75 歳までで、平均年齢は 45.1 歳で、性別は男性 18 例、女性 38 例であった。投与量および投与方法は本剤 1 回 250～500 mg を 1 日 2～3 回、計 500～1,000 mg の経口投与で投与期間は 3～12 日であり総投与量は $1.5\sim 12 \text{g}$ であった。臨床効果は自他覚症状の推移にもとづき著効、有効、やや有効、無効、不明の 5 段階で判定した。

2. 成績

1) 疾患別臨床効果 (Table 3)

急性化膿性中耳炎 8 例では 8 例とも有効以上、慢性化膿性中耳炎急性増悪症 19 例中有効以上は 11 例 (57.9%)、慢性化膿性中耳炎 1 例は著効、急性陰窩性扁桃炎 5 例では 5 例とも有効以上、慢性咽喉頭炎急性増悪症 1 例は有効、急性副鼻腔炎 10 例中 (不明 1 例を含む) 有効以上は 7 例、慢性副鼻腔炎急性増悪症 12 例中 (不明 1 例を含む) 有効以上は 11 例 (100%) の効果

Table 3. Clinical response to cefetamet pivoxil treatment

Diagnosis		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)
Otitis media	acute	8	2	6				8/8
	exacerbation of chronic	19	5	6	5	3		11/19(57.9)
	chronic	1	1					1/1
	sub-total	28	8	12	5	3		20/28(71.4)
Tonsillitis		5	3	2				5/5
Pharyngolaryngitis		1		1				1/1
Paranasal sinusitis	acute	10	4	3	1	1	1	7/9
	exacerbation of chronic	12	5	6			1	11/11(100)
	sub-total	22	9	9	1	1	2	18/20(90.0)
Total		56	20	24	6	4	2	44/54(81.5)

Table 4. Clinical efficacy classified by pattern of organisms

	Organism	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)
G (+)	<i>Staphylococcus aureus</i>	15	5	6	1	2	1	11/14 (78.6)
	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	10	4	4	1	1		8/10 (80.0)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3		3				3/3
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1					1/1
	<i>Streptococcus anginosus</i>	1		1				1/1
	sub-total		30	10	14	2	3	1
G (-)	<i>Brankamella catarrhalis</i>	3	1	2				3/3
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2		1	1			1/2
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1					1/1
	<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2					2/2
	<i>Proteus mirabilis</i>	1			1			0/1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	1				2/2
	<i>Pseudomonas putida</i>	1			1			0/1
	Gram-negative rods	3	2			1		2/3
	sub-total		15	7	4	3	1	
	<i>Streptococcus</i> sp.	2	1	1				2/2
	G (+)+G (+)	1		1				1/1
	G (+)+G (-)	2	1		1			1/2
	Total	50	19	20	6	4	1	39/49 (79.6)

を得た。総合臨床効果は 56 例中著効 20 例、有効 24 例、やや有効 6 例、無効 4 例、不明 2 例であり、不明例を除く著効と有効を併せた有効率は 81.5% であった。

2) 分離菌別臨床効果 (Table 4)

S. aureus は 15 例と最も高頻度に検出され、その有効率は 78.6%、coagulase-negative *Staphylococcus* も 10 例に検出され有効率は 80.0% であった。*Streptococcus pneumoniae* 3 例、*Streptococcus pyogenes* 1 例、*Streptococcus anginosus* 1 例ではいずれも有効以上であり、グラム陽性菌全体で 82.8% の有効率であった。一方グラム陰性菌では、*Brankamella catarrhalis* 3 例、*Enterobacter aerogenes* 1 例、*Haemophilus influenzae* 2 例、*P. aeruginosa* 2 例はいずれも有効以上であり、*Klebsiella pneumoniae* 2 例は 1 例が有効、1 例はやや有効、*P. mirabilis* 1 例、*Pseudomonas putida* 1 例はやや有効、その他のグラム陰性桿菌 (GNR) 3 例は 2 例

が著効、1 例が無効であった。グラム陰性菌全体では 73.3% の有効率であった。嫌気性菌は *Streptococcus intermedius* と *Streptococcus morbillorum* が各 1 例に検出され、それぞれ有効、著効であった。また、グラム陽性菌の混合感染 1 例は有効、グラム陽性菌とグラム陰性菌の混合感染 2 例では 1 例が著効、1 例がやや有効であった。

全体としては、グラム陽性菌が 30 例、グラム陰性菌が 15 例、嫌気性菌が 2 例、グラム陽性菌の混合感染が 1 例、グラム陽性菌とグラム陰性菌の混合感染が 2 例の計 50 例で著効 19 例、有効 20 例、やや有効 6 例、無効 4 例、不明 1 例で不明例を除いた有効率は 79.6% と比較的高い効果が得られた。

3) 細菌学的効果 (Table 5)

グラム陽性菌では、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*S. anginosus* はいずれもす

Table 5. Bacteriological response of cefetamet pivoxil

	Organism	No. of strains	Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged	Unknown	Eliminated (%)
G (+)	<i>Staphylococcus aureus</i>	17	11	1		3	2	11/17 (64.7)
	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	10	7	1	1	1		8/10 (80.0)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	4					4/4
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1					1/1
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1					1/1
	<i>Streptococcus anginosus</i>	1	1					1/1
	sub-total	34	25	2	1	4	2	26/34 (76.5)
	G (-)	<i>Branhamella catarrhalis</i>	3	3				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		3	2				1	2/3
<i>Enterobacter aerogenes</i>		1	1					1/1
<i>Haemophilus influenzae</i>		2	2					2/2
<i>Proteus mirabilis</i>		1					1	0/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		3	2	1				2/3
<i>Pseudomonas putida</i>		1				1		0/1
Gram-negative rods		3	2			1		2/3
sub-total		17	12	1		2	2	12/17 (70.6)
<i>Streptococcus</i> sp.		2	1		1			2/2
Total	53	38	3	2	6	4	40/53 (75.5)	

べて除菌されたが, *S. aureus* は 17 株中 11 株, CNS は 10 株中 8 株の消失であり, グラム陽性菌全体では 76.5% の消失率であった。グラム陰性菌では, *B. catarrhalis*, *E. aerogenes*, *H. influenzae* はすべて除菌されたが, *K. pneumoniae* は 3 株中 2 株の消失, *P. mirabilis* 1 株は投与後の検査未実施のため不明, *P. aeruginosa* は 3 株中 2 株の消失, *P. putida* 1 株は不変, GNR は 3 株中 2 株の消失であり, グラム陰性菌全体として 70.6% の消失率であった。嫌気性菌については, *S. intermedius*, *S. morbillorum* 各々 1 株はいずれも除菌された。全体として 53 株中消失 38, 減少 3, 菌交代 2, 不変 6, 不明 4 で 75.5% の菌消失率を示した。

3. 副作用

自他覚的副作用は全 56 例すべてに認められなかった。

IV. 考 察

CEMT-PI は第 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にてその有効性が明らかにされた薬剤である。今回我々は本薬剤の耳鼻咽喉科領域感染症に対する検討を加えることができたのでその結果を報告した次第である。

その内容を振り返ってみると, 臨床分離株の *S. aureus* では 14 株すべて MIC 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上, *P. mirabilis* 13 株に対しては MIC のピークは 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *P. aeruginosa* 16 株については MIC は高く耐性を示した。

組織内移行については, Table 1 に示したごとく本剤 500 mg 投与後では口蓋扁桃移行濃度は 3~4 時間後で平均 1.87 $\mu\text{g}/\text{g}$, 血清で平均 5.65 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 対血清比 平均 32.7%, 上顎洞粘膜濃度は 3~4 時間後で平均 2.06 $\mu\text{g}/\text{g}$, 血清で平均 3.53 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 対血清比 平均 62.1%, 耳漏中濃度は 6 例で検討を試みたが, 検体採

取時間が投与後1~2時間後であった3例については検出限界未満($<0.2 \mu\text{g/ml}$)であった。検体採取時間が投与後3~4時間であった3例の耳漏中濃度は平均 $0.95 \mu\text{g/ml}$ 、血清で平均 $5.87 \mu\text{g/ml}$ 、対血清比平均19.3%であった。これらの組織内移行の成績は他の同系セフェム剤(cefuroxime axetil⁴⁾、cefepodoxime proxetil⁵⁾)に比べ、投与量はそれぞれ違いはあるが総体的に高い組織移行性が認められた。

耳鼻咽喉科領域感染症56例に対する本剤の臨床効果を検討したところ著効20例、有効24例、やや有効6例、無効4例、不明2例で著効と有効を併せた有効率は81.5%であり、経口セフェム剤としては優れた成績を示した。細菌学的効果についてみると耳鼻咽喉科領域に多い *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* は計22株検出され、このうち72.7%が除菌され、またグラム陽性菌全体でも76.5%の除菌率であった。さらにグラム陰性菌全体では、本剤の抗菌力の弱い *Pseudomonas* 属が4株含まれており、除菌率は70.6%であった。

以上の成績から、本剤の抗菌力の弱い *S. aureus*, *P. aeruginosa* を除いたグラム陽性菌、グラム陰性菌を起炎菌とする耳鼻咽喉科領域感染症とくに急性炎症に対して高い有効性が期待できると思われる。副作用については全症例において認められず、また臨床検査値に

ついて測定し得た範囲内では薬剤による異常変動は認められなかった。

以上、CEMT-PIの基礎的、臨床的検討を行ったが、本剤は耳鼻咽喉科領域でも軽症~中等症の感染症に対し起炎菌を選んで投与を行えば、高い治療効果が期待し得る有用な経口セフェム剤であると考えられる。

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) MIC測定改訂委員会: 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) 木下治二, 馬場駿吉, 森 慶人, 鈴木賢二, 島田純一郎, 丸尾 猛, 伊藤晴夫: 耳鼻咽喉科領域における cefixime (CFIX) の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-6): 817~827, 1985
- 4) 藤巻 豊, 河村正三, 掘川治久, 板橋降嗣, 渡辺 洋: Cefuroxime axetil (CXM-AX) の耳鼻咽喉科領域感染症における基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 34 (S-5): 1037~1048, 1986
- 5) 島田純一郎, 馬場駿吉, 木下治二, 森 慶人, 鈴木賢二, 征矢野薫, 稲垣光昭, 小林武弘, 丸尾 猛, 伊藤晴夫: 耳鼻咽喉科領域における CS-807 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-1): 1056~1063, 1988

CEFETAMET PIVOXIL
IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

SHINJI KATO¹⁾*, SATOAKI HOJO¹⁾*, TAKEHIRO KOBAYASHI¹⁾, SHUNKICHI BABA¹⁾,
TAKESHI MARUO²⁾*, HARUO ITO²⁾, AKIRA TOHNAI²⁾, KENJI SUZUKI,³⁾ SUMITAKA ITAYA³⁾*,
HAYATO TSUGE,³⁾ YASUHARU ITO³⁾, HIROSHI KUNII³⁾, MITSUAKI INAGAKI⁴⁾*

¹⁾ Department of Otorhinolaryngology, Medical School, Nagoya City University,
1 Kawazumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya-shi 467, Japan

^{1)*} Department of Otorhinolaryngology, Bisai Hospital

²⁾ Department of Otorhinolaryngology, Showa Hospital

^{2)*} Maruo Otorhinolaryngology

³⁾ Department of Otorhinolaryngology, Toyohashi Citizen's Hospital

^{3)*} Department of Otorhinolaryngology, Kainan Hospital

⁴⁾ Department of Otorhinolaryngology, Kainan Hospital

^{4)*} Inagaki Otorhinolaryngology

From our laboratory and clinical studies on cefetamet pivoxil (CEMT-PI) the following results were obtained.

1) Antibacterial activity: the MIC level was greater than 12.5 $\mu\text{g/ml}$ against 14 strains of *Staphylococcus aureus*. The peak MIC were at 0.1 $\mu\text{g/ml}$ against 13 strains of *Proteus mirabilis* and greater than 100 $\mu\text{g/ml}$ against 16 strains of *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Tissue concentration: palatine tonsil and serum levels were 1.09~2.76 $\mu\text{g/g}$, 5.09~6.25 $\mu\text{g/ml}$ at 3° 16' ~4° 00' after 500 mg p. o. fasting. The rate of tissue/serum was 19.9~45.5%. The mucosal levels of maxillary sinus and serum levels were 1.13~2.76 $\mu\text{g/g}$ and 1.46~4.69 $\mu\text{g/ml}$ at 2° 46' ~4° 38' after 500 mg p. o. fasting. The rate of tissue/serum was 48.1~106.9%. Otorrhea and serum levels were <0.2~1.46 $\mu\text{g/ml}$ and 1.96~7.82 $\mu\text{g/ml}$ at 1° 15' ~4° 00' after 500 mg p. o. non-fasting. The rate of otorrhea/serum was 10.0~37.5%. Palatine tonsil and serum levels were 0.75 $\mu\text{g/g}$ and 1.96 $\mu\text{g/ml}$ at 2° 43' after 250 mg p. o. fasting. The rate of tissue/serum was 38.3%.

3) Clinical results: CEMT-PI was used clinically in 56 cases of various infections in otorhinolaryngological infection. The clinical result was excellent in 20, good in 24, fair in 6, poor in 4 cases and unknown in 2 cases. The efficacy rate was 81.5%.

4) Adverse reaction: no adverse reactions were observed.