

呼吸器感染症における cefetamet pivoxil の臨床的検討

大道 光秀・平賀 洋明・伊藤 寧
札幌鉄道病院呼吸器内科*

新経口用セフェム剤 cefetamet pivoxil (CEMT-PI) を 1 回 250 mg, 1 日 2 回, 呼吸器感染症 7 例に投与し, 臨床効果および安全性, 有用性を検討した。呼吸器感染症 7 例 (急性気管支炎 1 例, 慢性気管支炎 6 例) で, 有効 5 例 (急性気管支炎 1 例, 慢性気管支炎 4 例), やや有効 1 例 (慢性気管支炎 1 例) であった。副作用, 臨床検査値異常は 1 例も認められなかった。

Key words: Cefetamet pivoxil, CEMT-PI, 呼吸器感染症, 臨床的検討

近年の経口用抗生物質の進歩は目覚ましく, 急性肺炎, 慢性気道感染症の治療において, 多くの症例で外来での経口抗生物質の内服のみで治療が可能となってきている。また人口の老齢化, 基礎疾患を有する患者の増加により, 最近の呼吸器感染症の起炎菌も変貌を遂げ, グラム陽性菌から陰性菌へと幅広い抗菌力を有する抗生物質が必要となってきている。

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は日本ロシュ社で開発された経口用セフェム剤で, 経口投与によりほとんど吸収されなかった cefetamet (CEMT) の 2 位カルボキシル基をエステル化することにより経口吸収を可能にした薬剤である。本剤はそれ自体に抗菌作用はないが, 経口投与後, 腸管で吸収され, 腸管壁で脱エステル化され, 抗菌作用を発揮する¹⁾。その抗菌スペクトルは, グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広く, 特にグラム陰性菌に優れた抗菌力を示す。また各種 β -lactamase に安定であるので, β -lactamase 産生株に対しても抗菌力を有する¹⁾。

今回は, 呼吸器感染症に本剤を使用し, その有効性, 安全性を検討してみた。

昭和 63 年 2 月から 63 年 12 月までに当科外来を受診または入院し, 呼吸器の感染症状, すなわち膿性痰の喀出, 発熱, CRP 陽性, 白血球増多, 胸部 X 線写真で異常陰影の増加などが明らかな急性気管支炎 1 例, 慢性気管支炎 6 例の計 7 例を対象とした。ただし, 妊婦および授乳中の婦人, 重篤な基礎疾患等を有する患者, cephalosporin, penicillin 系抗生物質にアレルギーの既往のある患者, 重篤な腎および肝機能障害を有する症例, furosemide などの利尿剤を使用している症例には投薬しなかった。

投与方法は, 1 回 1 錠 (250 mg) を 1 日 2 回 (1 日量 500 mg) 食後 30 分に内服させた。投与期間は 7 日間 6

例, 14 日間 1 例で, 総投与量は最低 3.5 g から最高 7 g であった。投与症例の背景因子として性別では男 5 例, 女 2 例で, 年齢別では 43~49 歳まで 1 例, 50~59 歳まで 1 例, 60~69 歳まで 3 例で, 70~78 歳までは 2 例であった。重症度別では軽症 6 例, 中等症 1 例であった。呼吸器系の基礎疾患は陳旧性肺結核, 気管支拡張症の各 1 例計 2 例であった。

起炎菌が検出されたのは *Staphylococcus aureus* 2 例, *Streptococcus pneumoniae* 1 例, *Klebsiella pneumoniae* 2 例であった。

効果判定は三木, 松本の治療効果評価方式^{2,3)}の点数化に空洞, 蓄水, 密度, 濃度変化を加えた改訂平賀の様式⁴⁾により著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階にて判定した。

臨床検査は投与前・中・後に RBC, Hb, Ht, 血小板, 白血球分画, s-GOT, s-GPT, Al-P, BUN, 血清クレアチニン等を測定した。副作用については皮疹, 食欲不振, 下痢等の自覚症状の発現有無を観察した。

検討した 7 症例の概要を Table 1 に示した。

慢性気管支炎 6 例に対する CEMT-PI の臨床効果は有効 4 例, やや有効 1 例, 急性気管支炎の 1 例は有効で, 全体の 7 例では有効 5 例, やや有効 1 例であった。

喀痰から常在菌以外の細菌が検出された起炎菌の *S. aureus* 2 例の 1 例は消失, 1 例は不変, *S. pneumoniae* 1 例は消失, *K. pneumoniae* 2 例は消失した。

皮疹, 下痢等の自覚的な副作用は 1 例も認められなかった。投与前・中・後に測定された臨床検査値に異常変動例は認められなかった (Table 2)。

CEMT-PI は, 経口投与によりほとんど吸収されない CEMT のエステル型のプロドラッグであり, それ

* 〒060 札幌市中央区北 3 条東 1

Table 1. Effect of cefetamet pivoxil in respiratory tract infection

Case No.	Age Sex	Disease (Complication)	Causative organism	Dosage			Efficacy	Side effects
				single dose (mg)	times daily	duration (days)		
1	78 M	Chronic bronchitis	<i>Staphylococcus aureus</i> (++) → (-)	250	2	7	good	—
2	64 M	Chronic bronchitis (Bronchiectasis)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> → (-)	250	2	14	good	—
3	43 F	Chronic bronchitis	normal flora	250	2	7	fair	—
4	61 F	Chronic bronchitis (Old lung tuberculosis)	normal flora	250	2	7	good	—
5	58 M	Acute bronchitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> → (-)	250	2	7	good	—
6	60 M	Chronic bronchitis	<i>Staphylococcus aureus</i> → <i>Staphylococcus aureus</i>	250	2	7	poor	—
7	73 M	Chronic bronchitis	<i>Klebsiella pneumoniae</i> → (-)	250	2	7	good	—

Table 2. Effect of cefetamet pivoxil on clinical laboratory findings

Case No.	Before or After treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential blood count (%)						Platelet (10 ⁶ /mm ³)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	CRP	ESR (mm/h)
						baso.	eosino.	neutro.		lympho.	mono.									
								stab.	seg.											
1	Before	416	14.3	43.8	11200	0	0	12	54	33	1	21.3	26	27	183	0.5	15.5	0.99	3+	26
	After	423	14.4	44.1	7600	0	0	1	51	46	2	24.1	25	26	168	0.5	16.0	1.00	-	18
2	Before	418	13.8	42.5	11000	0	0	5	56	39	0	20.6	24	22	168	0.5	15.5	0.9	5+	36
	After	419	13.6	42.8	6200	0	1	0	46	51	2	25.4	24	20	204	0.5	16.5	0.9	-	16
3	Before	406	13.8	42.1	9200	0	0	8	61	31	0	23.4	16	12	268	0.5	10.0	0.8	3+	25
	After	411	13.9	42.6	7200	0	0	1	53	44	2	24.8	14	10	286	0.5	15.0	0.8	+	16
4	Before	411	13.8	42.1	11200	0	0	12	51	37	0	20.3	20	16	164	0.5	15.5	0.9	4+	31
	After	423	14.1	42.6	8000	0	1	0	49	48	2	23.5	21	14	186	0.5	16.0	0.9	-	16
5	Before	436	14.1	43.2	11800	1	1	6	59	33	0	21.6	28	36	184	0.5	17.5	0.9	3+	30
	After	429	13.8	42.7	6200	2	1	1	46	48	2	24.5	26	32	206	0.5	15.5	0.9	-	18
6	Before	454	13.7	42.8	14500	0	1	11	53	35	0	18.0	21	34	168	0.5	16.5	1.0	4+	32
	After	461	13.8	43.5	13200	0	1	10	48	40	1	23.2	26	28	184	0.5	18.0	1.0	3+	46
7	Before	458	12.6	41.5	9800	0	1	5	61	33	0	26.3	26	30	146	0.5	16.5	0.9	3+	26
	After	462	13.3	42.3	8000	0	1	1	54	44	0	28.0	24	28	150	0.5	15.0	0.9	-	14

自体にはほとんど抗菌作用を持たず、腸管壁エステラーゼにより脱エステル化し、腸管壁より吸収され CEMT として抗菌活性を示す¹⁾。その抗菌力は *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* などのグラム陽性菌, *Escherichia coli*, *K.*

pneumoniae, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Branhamella catarrhalis* などのグラム陰性菌に優れ、また従来の経口セファロsporin 剤では抗菌力の弱い *Haemophilus influenzae*, *Providencia rettgeri*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas cepacia* にも抗菌作用

を示す。しかし *S. aureus* には抗菌力は弱く、緑膿菌には抗菌作用を示さない¹⁾。

本剤の血中ならびに尿中への移行は食後投与と空腹時投与の比較では、食後投与の方が高く、また連続投与による蓄積性ならびに血中濃度推移の変化は認められない。CEMT-PI の 250 mg, 500 mg, 1000 mg を食後単回経口投与した場合、速やかに吸収され、血中 CEMT の濃度はそれぞれ T_{max} 2.6, 2.7, 3.6 時間に C_{max} 3.88, 6.36, 7.28 $\mu\text{g/ml}$ を示し、12 時間までの尿中回収率はそれぞれ 58.1, 58.4, 44.5% であった¹⁾。喀痰への移行は CEMT-PI の 500 mg 単回投与で 0.28 ~ 0.62 $\mu\text{g/ml}$ であった¹⁾。

安全性については一般毒性試験、生殖試験、腎毒性試験、抗原性試験ならびに一般薬理試験等により確認されている¹⁾。

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 CEMT-PI の成績¹⁾ では、総症例数 1303 例中有効以上 1052 例で、有効以上の有効率は 80.7% であった。うち呼吸器感染症 369 例中、急性気道感染症は 101 例で有効以上は 93 例で有効率 92.1%、肺実質感染症 93 例では、有効以上 82 例で有効率は 88.2%、慢性気道感染症 174 例では、有効以上 133 例で有効率は 76.4% と高い数字であった。著者らの成績では、急性気管支炎の 1 例では有効であったが、慢性気管支炎の 6 例では 4 例有効、やや有効 1 例と有効率がやや低かったが、これは本剤が抗菌力でやや劣る *S. aureus* を起炎菌とする例が 2 例あったことも関係しているように思われた。

分離菌別細菌学的効果では、*in vitro* の抗菌力を反映して、*S. aureus* の 2 例中 1 例消失で 1 例は不変であ

り、全国例での消失率も 60.3% と低かった。一方 *S. pneumoniae* 1 例は消失しているが、全国例での消失率は 75.0%、*K. pneumoniae* は 2 例とも消失しており、全国例でも 93.2% と高い消失率で、著者らの成績は全国例とほぼ一致していた。

副作用は全国の検討症例 1351 例中、消化器症状(下痢、腹痛、悪心、嘔吐等)は 32 例 (2.4%)、アレルギー症状(皮膚症状、発熱、悪寒)は 9 例 (0.7%)、中枢神経症状(頭痛、眠気等) 6 例 (0.4%) その他 1 例 (0.07%) であった。全体の発現例数は 48 例 (3.6%) であった。臨床検査値異常は s-GOT, s-GPT, Al-P, LDH, 総ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, 白血球数, 好酸球数等の異常が 57 例に認められた。これらの副作用、臨床検査値異常には重篤な例は 1 例もなく、他の抗生剤と比較し差は認められなかった¹⁾。また、著者らの検討例では異常を示したものはなかった。

以上より CEMT-PI は呼吸器感染症の治療において期待できる薬剤であると思われた。

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) 三木文雄: 呼吸器感染症に対する抗菌剤の効果判定基準. Chemotherapy 28: 1416~1420, 1980
- 3) 松本慶蔵, 前川暢夫, 長浜文雄, 今野 淳, 滝沢敬夫, 西本幸男, 長野 準, 楠 正: 慢性呼吸器感染症を対象とした比較試験のための化学療法剤評価方法の研究. Chemotherapy 31: 67~78, 1983
- 4) 平賀洋明, 阿部政次, 菊地弘毅, 中橋 勝: 他剤無効の慢性呼吸器感染症に対するセフォキシチンの臨床的研究. Jpn J Antibiot 33: 1111~1124, 1980

CLINICAL EVALUATION OF CEFETAMET PIVOXIL IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MITSUhide OHMICHl, YOHMEI HIRAGA, YASUSHI ITOH

Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital, Hokkaido Railway Company.

Higashi 1, Kita 3, Chuo-ku, Sapporo-shi 060, Japan.

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI), a new oral cephem antibiotic, was given to 7 patients with respiratory tract infections in a daily dose of 500 mg, to evaluate its clinical efficacy, safety and usefulness. Of 7 patients (1 with acute bronchitis and 6 with chronic bronchitis), clinical efficacy was good in 5 patients (1 with acute bronchitis and 4 with chronic bronchitis) and fair in 1 patient with chronic bronchitis. No adverse events or abnormal laboratory findings were noted. These results indicate that CEMT-PI is a reliable antibiotic agent with interesting features.