

呼吸器感染症に対する cefetamet pivoxil の使用経験

林 泉

癌研究会附属病院内科*

大沼菊夫・蓮池美樹

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) の呼吸器感染症に対する有効性・安全性の検討を肺炎 2 例、慢性下気道感染症 6 例を対象に行った。CEMT-PI の 1 日投与量は 500mg あるいは 1,000 mg 分 2 で各 4 例食後に経口投与した。投与期間は 4~9 日間であった。本剤投与前、喀痰から分離された起炎菌は 5 株あり、3 株が消失したが、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* 各 1 株は残存した。臨床効果は著効 2 例、有効 5 例、やや有効 1 例であった。副作用、臨床検査値の異常変動は認められなかった。

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

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は日本ロシュ社で開発された経口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ピバロイルオキシメチルをエステル結合することにより消化管吸収を可能にしたもので、腸管から吸収されると同時に加水分解され、活性を有する CEMT に代謝される。

CEMT はグラム陰性菌・陽性菌に強い抗菌力を示すが、*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* には抗菌力を示さない¹⁾。β-lactamase に安定である。

本剤 500mg (388mg 力価) を経口投与すると、食後投与で 2.7 時間後に血中最高濃度 (C_{max}) は 6.4 μg/ml となり、血中半減期 ($T_{1/2}$) は 1.7 時間である。投与後 12 時間までの尿中排泄率は約 60% である¹⁾。

これらの性質をふまえ、CEMT-PI の薬効評価を行ったので報告する。

対象としては、昭和 63 年 6 月から平成元年 1 月までの間にいわき市立総合磐城共立病院呼吸器科外来を受診した 34 歳から 76 歳までの成人男性 1 例、女性 7 例、計 8 例の呼吸器感染症であり、肺炎 2 例、慢性下気道感染 6 例である。基礎疾患を有するものは 6 例あり、気管支喘息 4 例、陈旧性肺結核 1 例、塵肺 + 肺気腫 1 例で、基礎疾患のない 2 例は Fletcher の定義した狭義の慢性気管支炎であった。CEMT-PI の 1 日投与量は 500mg 分 2 を 4 例、1,000mg 分 2 を 4 例にそれぞれ食後に経口投与した。投与期間は 4 日間 2 例、7 日間 5

例、9 日間 1 例であった (Table 1)。

起炎菌の動向および臨床症状の変化ならびに臨床検査値の動向を以下の基準にもとづき本剤投与前、3 日後、7 日後、14 日後に判定した。投与が 14 日未満のものあるいは 14 日以上になったものは投与終了時に行った。最終判定結果を Table 1 に示した。

著効：起炎菌が 3 日以内に消失し、発熱、咳、痰などの臨床症状が 3 日以内に著明改善し、CRP, WBC, ESR などの臨床検査値が 3 日以内に著明に改善したものの。

有効：起炎菌が 7 日以内に消失するか、著明に減少し、臨床症状および臨床検査値が 7 日以内に改善するか、14 日以内に正常に戻ったもの。

やや有効：起炎菌の減少が認められても、14 日たっても消失せず、14 日以内に臨床症状の改善および臨床検査値の正常化の傾向がみられても正常化しないものの。

無効：14 日たっても菌の減少がみられなかったり、菌交代症を来たしたものの、または臨床症状および臨床検査値のまったく改善しないものあるいは悪化したものの。

細菌学的効果は、CEMT-PI 投与前喀痰から分離された起炎菌は 5 株あった。その内訳は *S. aureus* 2 株、*Streptococcus pneumoniae* 2 株、*Haemophilus influenzae* 1 株であるが、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* の各 1 株は消失したものの、*S. aureus* 1 株と *S. pneumoniae* 1 株は残存した。また、投与後出現菌

*〒170 東京都豊島区上池袋 1-37-1

Table 1. Therapeutic effect of cefetamet pivoxil in respiratory tract infections

Case No.	Sex	Age	BW (kg)	Diagnosis	Cefetamet pivoxil			Isolated organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
					Underlying disease	daily dose (g×times)	days				
1	M	73	55.4	chronic bronchitis	0.5×2	7	7	normal flora	unknown	good	—
				pneumoconiosis CPE				normal flora			
2	F	45	46	chronic bronchitis	0.5×2	9	9	<i>Staphylococcus aureus</i> (1×10 ⁴)	eradicated	good	—
				old tuberculosis				(-)			
3	F	57	36	pneumonia	0.5×2	4	3.5	<i>Haemophilus influenzae</i> (1×10 ⁷) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (1×10 ⁴)	eradicated	good	—
				bronchial asthma				(-)			
4	F	54	55	pneumonia	0.5×2	4	4	<i>Staphylococcus aureus</i> (2×10 ⁵)	decreased	excellent	—
				bronchitis asthma				<i>Staphylococcus aureus</i> (1×10 ²) <i>Enterobacter aerogenes</i> (1×10 ⁸)			
5	F	76	37.5	chronic bronchitis	0.25×2	7	3.5	normal flora	unknown	good	—
				—				normal flora			
6	F	34	64	chronic bronchitis	0.25×2	7	3.5	normal flora	unknown	fair	—
				—				<i>Staphylococcus aureus</i> (1×10 ³)			
7	F	68	52	chronic bronchitis	0.25×2	7	3.5	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (3×10 ⁵)	persisted	good	—
				bronchial asthma				<i>Streptococcus pneumoniae</i> (1×10 ⁵)			
8	F	58	41	chronic bronchitis	0.25×2	7	3.5	normal flora	unknown	excellent	—
				bronchial asthma				normal flora			

CPE: chronic pulmonary emphysema

として *S. aureus*, *Enterobacter aerogenes* が各 1 株検出された (Table 1)。

臨床効果は本剤投与により著効 2 例, 有効 5 例, やや有効 1 例であった。やや有効の 1 例は狭義の慢性気管支炎の 34 歳女性であるが, 咳と膿性痰に対し CEMT-PI 500mg を 1 日 2 回に分けて投与した。膿性痰 (P) が粘膿性痰 (PM) にやや改善したものの, 7 日後にも咳が残存し, *S. aureus* が出現したものである (Table 1)。

本剤投与による副作用は認められず, 臨床検査値に異常を示したものもなかった (Table 1, 2)。

呼吸器感染症の起炎菌は *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, β -streptococcus, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*

などが主要菌とされるが, 特に *H. influenzae* および *S. pneumoniae* の分離頻度は合わせて 70% 以上と高頻度である^{2,3)}。

慢性下気道感染症では施設によって差があるものの, *P. aeruginosa* は最近やや減少傾向にある。*S. aureus* はやや増加傾向にあり, 外来患者に methicillin resistant *Staphylococcus aureus* が関与することもあって⁴⁾, 起炎菌同定に努力すべきである。

Norfloxacin (NFLX) をはじめとするニューキノロン剤は, *S. aureus* や *P. aeruginosa* をもスペクトラムの中に含め, 使用域が広いが, 安全性において幾分不安材料もあるため使用上注意を要する。 β -lactam 剤は安全性においてキノロン剤にまさる⁵⁾。

CEMT-PI はプロドラッグの形態をとることにより

Table 2. Laboratory findings before and after therapy

No.		RBC ($\times 10^4$)	WBC (/mm ³)	Hb (g/dl)	Eosinophil (%)	Platelet ($\times 10^4$)	ESR (mm/h)	CRP	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)
1	B	459	4,200	15.5	0	35.6	27	+1	15	12	162	18.4	0.9
	A	462	3,400	15.7	1	30.8	4	-	21	14	130	14.0	1.1
2	B	412	7,800	10.0	0	30.6	10	+1	17	8	88	12.7	0.6
	A	407	6,200	9.9	0	26.9	16	-	19	10	69	14.8	0.7
3	B	376	12,700	11.6	0	34.1	90	+5	20	12	122	7.6	0.6
	A	354	6,900	11.2	4	29.7	5	+3	14	12	107	12.7	0.8
4	B	463	7,700	14.2	3	36.3	12	+2	20	12	92	13.3	0.7
	A	470	7,000	14.3	3	37.7	4	-	19	17	86	16.3	0.8
5	B	374	3,700	11.9	0	16.8	10	\pm	28	17	104	13.6	0.6
	A	374	2,800	12.1	0	13.8	8	-	25	15	112	18.7	0.7
6	B	459	7,000	13.5	5	35.2	40	+3	24	18	98	13.7	0.5
	A	443	5,800	13.0	0	40.3	17	-	13	12	85	9.7	0.6
7	B	514	6,000	15.7	3	34.2	6	\pm	22	10	118	16.1	0.7
	A	510	5,400	15.6	0	26.4	4	-	18	10	107	17.1	0.6
8	B	458	5,300	14.1	3	23.1	15	+1	19	15	81	12.8	0.6
	A	440	4,700	13.4	0	20.8	3	-	23	20	71	20.0	0.6

B: before A: after

腸管からの吸収を可能とし、生体内では活性体である CEMT となるが、これは CEMT-PI 500mg 中 388mg である。実薬の量を考慮に入れて治療にあたる必要がある。

我々の検討では CEMT-PI で 1 日量 500mg 分 2 および 1,000mg 分 2 の検討を行ったのであるが、重症でない場合での肺炎および慢性下気道感染症においては、1 日量 1,000mg 分 2 が良いと思われた。

除菌率がやや低かったが、*S. aureus* に対しては本剤は十分な力を持っていないことから、菌が判明した時点で薬効を評価すべきであろう。また、*P. aeruginosa* が起炎菌と想定あるいは判明される症例には本剤を用いるべきではない。

急性扁桃炎の起炎菌には β -streptococcus が比較的多いことを考えると、本剤はよろしいと思われる。

また、本剤は抗菌力において *Neisseria* 属にはきわめて良い成績を示す¹⁾ことから、*B. catarrhalis* には優れていることが考えられる。

呼吸器感染症の主要起炎菌の多くは β -lactamase を産生するようになり、その頻度は次第に増加しつつ

ある。黄色ブドウ球菌で 71%、*B. catarrhalis* および *Klebsiella* では 100% との報告⁶⁾があり、 β -lactamase に安定である本剤は有用性が高いと思われる。

以上から CEMT-PI は注目すべき新しい経口セフェム剤であると言える。

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) 林 泉: 慢性気管支炎, *Current Therapy* 3 (12): 76~85, 1985
- 3) 林 泉: 特集: 3. 起炎菌の変化と化学療法, d. 慢性下気道感染症, *日本臨牀* 45 (3): 58~67, 1987
- 4) 林 泉: なかなか見えない病気, MRSA 感染症 (1): SCOPE, 28 (1): 14~15, 1989
- 5) 林 泉: ユーキノロンの安全性—非ステロイド消炎鎮痛剤, キサンチン誘導体との併用, 化学療法の領域 6 (2): 121~130, 1990
- 6) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 千葉潤一, 加藤美和: 喀痰由来病原細菌の β -lactamase 活性と薬剤感受性との相関— β -lactamase 阻害剤配合の意義—*Chemotherapy* 37 (5): 563~577, 1989

CEFETAMET PIVOXIL IN RESPIRATORY
TRACT INFECTIONSIZUMI HAYASHI¹⁾,
KIKUO ONUMA²⁾, MIKI HASUIKE²⁾¹⁾Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital
1-37-1 Kamiikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 170, Japan²⁾Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

We performed a clinical evaluation of cefetamet pivoxil (CEMT-PI) in eight patients with respiratory tract infection. CEMT-PI was given orally in a dose of 500mg or 1,000mg in two divided portions for 4~9 days. Two strains of *Staphylococcus aureus*, two of *Streptococcus pneumoniae* and one of *Haemophilus influenzae* were isolated from sputum before administration. One strain each of *S. aureus*, *S. pneumoniae* and *H. influenzae* were eradicated. The clinical efficacy was evaluated as excellent in two cases, good in five, and poor in one case. There were no side effects or laboratory findings after the therapy. From the above results, we conclude that CEMT-PI is an effective, safe and useful new oral cephem in respiratory tract infections.