

## 慢性呼吸器感染症における cefetamet pivoxil に関する検討

野口 昌幸・坪井 永保・山口 昭彦・成井 浩司・中谷 龍王  
中森 祥隆・蝶名林直彦・中田紘一郎

虎の門病院呼吸器科\*

杉 裕子

虎の門病院細菌検査室

経口セファロsporin系抗生物質 cefetamet pivoxil (CEMT-PI) を慢性呼吸器感染症 11 例に使用しその臨床効果および副作用を検討した。投与期間は平均 13.2 日であった。臨床効果は著効 1 例, 有効 3 例, やや有効 3 例, 無効 4 例で有効率は 36.4% であった。起炎菌は *Haemophilus influenzae* 3 例, *Klebsiella pneumoniae* 3 例等であった。軽度の肝機能障害, 食欲不振があった。CEMT-PI は慢性呼吸器疾患における下気道感染症特に軽症の症例において使用する抗菌薬の 1 つになり得ると考えられた。

**Key words** : Cefetamet pivoxil, CEMT-PI, 慢性呼吸器感染症, 急性増悪

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は経口吸収されない 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をエステル結合することにより経口吸収を可能にした薬剤であり, 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  $\beta$ -ラクタマーゼに対しても安定な薬剤である。今回 CEMT-PI (以下本剤) を慢性呼吸器疾患の下気道感染症に対して使用し, その臨床効果および副作用を検討したので報告する。

対象は慢性呼吸器疾患を基礎疾患とする下気道感染症患者で男性 8 例, 女性 3 例, 21 ~ 79 歳 平均年齢  $55.1 \pm 19.1$  歳である。疾患の内訳は慢性気管支炎 4 例, 気管支拡張症ならびに肺気腫症, Diffuse pan-bronchiolitis (DPB) の下気道感染症 7 例である。本剤使用前に同定された起炎菌は *Haemophilus influenzae* 3 株, *Klebsiella pneumoniae* 3 株, *Staphylococcus aureus* 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* 1 株, *Alcaligenes calcoaceticus* 1 株であり, 2 例が不明であった。本剤の投与量は 500 mg  $\times$  2 が 7 例, 250 mg  $\times$  2 が 4 例であった。投与日数は 2 例が 8, 9 日, 2 例が 15 日, 他の症例では 14 日で, 平均  $13.2 \pm 2.4$  日であった。総投与量は 7 g から 14.5 g まで平均  $10.5 \pm 3.6$  g であった。治療効果は臨床症状, 喀痰細菌検査, 血液検査成績 (赤沈, 白血球数, CRP など) の推移を判定した。さらに, 本剤投与による副作

用の有無および血液像, 血小板数, 肝, 腎機能を中心とする臨床血液検査値の異常の有無について検討した。本剤投与による症例毎の治療成績を Table 1 に示す。治療効果は 4 段階 (著効, 有効, やや有効, 無効) で判定した。各疾患毎の治療効果は慢性気管支炎では 4 例中著効 1 例, 有効 2 例, 無効 1 例, 気管支拡張症 5 例では有効 1 例, やや有効 3 例, 無効 1 例で, DPB と肺気腫症各 1 例では無効であった (Table 2)。一方喀痰より明らかにできた起炎菌 9 株について結果を Table 3 に示した。起炎菌は *K. pneumoniae* 3 例, *H. influenzae* 3 例, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* 各 1 例であった。細菌学的効果は *K. pneumoniae* 3 例中消失 1 例, 菌交代 1 例, 不変 1 例, *H. influenzae* 3 例中不変 2 例, 不明 1 例, *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* 各 1 例は減少, *S. aureus* は不変であった。以上本剤の臨床成績を疾患別ならびに起炎菌別に分けて述べたが, 全体としては 11 例中 4 例に有効以上の臨床効果が得られ, 細菌学的効果は消失 1 例, 減少 2 例, 不変 4 例, 菌交代 1 例, 不明 3 例であった。

副作用は 1 例に軽度の食欲不振を認めたが内服継続中に自然軽快した。検査成績では 1 例で投与後に GOT 32 (KU), Al-P 11.1 (KAU), と軽度の上昇を認めたが, 投与終了後正常化した。その他の症例では本剤投与前後で臨床検査値異常や副作用を認めなかった (Table 4)。

\*〒105 東京都港区虎ノ門 2-2-2

Table 1. Clinical efficacy of cefetamet pivoxil

Case	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Cefetamet pivoxil			Isolated organisms		MIC 10 <sup>6</sup> /ml ( $\mu$ g/ml)	Clinical effect	Bacterio- logical effect	Remarks
			daily dose (mg $\times$ times)	duration (days)	total dose (g)	Before	After				
1	79 M	RTI	250 $\times$ 2	14	7.0	normal flora	—	poor	unknown	—	
		DPB				normal flora					
2	21 F	RTI	250 $\times$ 2	14	7.0	<i>Haemophilus influenzae</i> (++)	—	fair	unchanged	—	
		Bronchiectasis				<i>Haemophilus influenzae</i> (++)					
3	58 F	RTI	500 $\times$ 2	8	7.0	<i>Haemophilus influenzae</i> (###)	—	excellent	unknown	—	
		Chronic bronchitis				not done					
4	44 F	RTI	500 $\times$ 2	15	14.5	<i>Haemophilus influenzae</i> (###)	—	good	unchanged	anorexia	
		Chronic bronchitis				<i>Haemophilus influenzae</i> (###)					
5	66 M	RTI	500 $\times$ 2	14	14.0	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (+)	0.05	good	eradicated	—	
		Bronchiectasis				—					
6	54 M	RTI	500 $\times$ 2	14	14.0	not done	—	good	unknown	—	
		Chronic bronchitis				not done					
7	46 M	RTI	500 $\times$ 2	15	14.5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (###)	>100	poor	decreased	GOT $\uparrow$ Al-P $\uparrow$	
		Chronic bronchitis				<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+)	>100				
8	68 M	RTI	500 $\times$ 2	9	9.0	<i>Alcaligenes calcoaceticus</i> (##)	50	poor	decreased	—	
		Bronchiectasis				<i>Alcaligenes calcoaceticus</i> (+)	50				
9	74 M	RTI	250 $\times$ 2	14	7.0	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (+)	0.025	poor	unchanged	—	
		CPE				<i>Klebsiella pneumoniae</i> (##)	0.025				
10	26 M	RTI	500 $\times$ 2	14	14.0	<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	>100	fair	unchanged	—	
		Bronchiectasis				<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	—				
11	70 M	RTI	250 $\times$ 2	14	7.0	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (+)	<0.025	fair	replaced	—	
		Bronchiectasis				<i>Alcaligenes calcoaceticus</i> (+)	>100				

RTI : respiratory tract infection DPB : diffuse panbronchiolitis CPE : chronic pulmonary emphysema

Table 2. Clinical response to cefetamet pivoxil treatment

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Chronic bronchitis	4	1	2	1	1	
Bronchiectasis	5	1	1	3	1	
Diffuse panbronchiolitis	1				1	
Pulmonary emphysema	1				1	
Total	11	1	3	3	4	

Table 3. Bacteriological results of cefetamet pivoxil

Isolated pathogen	Total	Eradicated	Decreased	Persisted	Changed	Unknown
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1		1	1	
<i>Haemophilus influenzae</i>	3			2		1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1		1			
<i>Alcaligenes calcoaceticus</i>	1		1			
Total	9	1	2	4	1	1

Table 4. Laboratory findings before and after administration of cefetamet pivoxil

Case No.		RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Platelet (×10 <sup>4</sup> )	Eosinophil (%)	S-GOT (KU)	S-GPT (KU)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)
1	B	526	16.3	21.4	1	16	10	6.0	25	0.9
	A	508	15.5	18.9	1	21	16	5.5	27	0.9
2	B	407	12.8	32.5	0	6	3	4.6	9	0.7
	A	393	12.5	31.1	0	6	3	4.2	11	0.7
3	B	431	12.3	24.4	3	10	5	6.9	22	0.8
	A	459	13.3	24.0	4	16	10	6.9	17	0.9
4	B					22	20	6.9	17	0.8
	A	397	11.9	24.3	0	15	7	4.9	11	0.8
5	B	524	14.9	16.3	4	16	11	5.0	21	1.3
	A	518	15.3	14.7	1	17	9	4.5	23	1.3
6	B	512	16.4	29.6	13	12	10	4.6	16	1.0
	A	509	16.4	33.1	8	13	14	3.9	12	1.1
7	B	519	17.2	20.6	1	17	8	9.2	11	1.0
	A	487	15.9	20.3	0	32	19	11.1	11	1.0
8	B	517	13.2	28.9	1	16	5	4.8	14	1.1
	A	531	13.4	25.0	1	14	6	5.0	13	1.1
9	B	418	13.6	22.0	0	11	7	7.1	14	1.0
	A	410	13.5	20.9	2	9	9	6.0	14	0.9
10	B	473	15.1	29.4	1	6	4	4.7	8	1.0
	A	489	15.4	29.4	1	12	6	5.1	11	0.9
11	B	535	17.1	22.8	2	26	37	5.5	19	1.5
	A	523	17.2	20.0	2	23	32	4.8		1.4

B : before, A : after

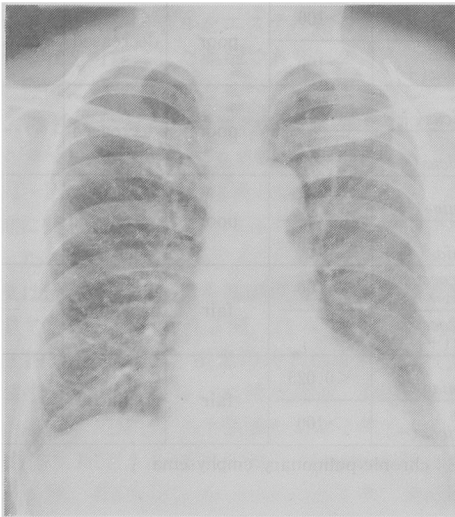


Fig. 1. Chest X-ray before treatment in case No.5

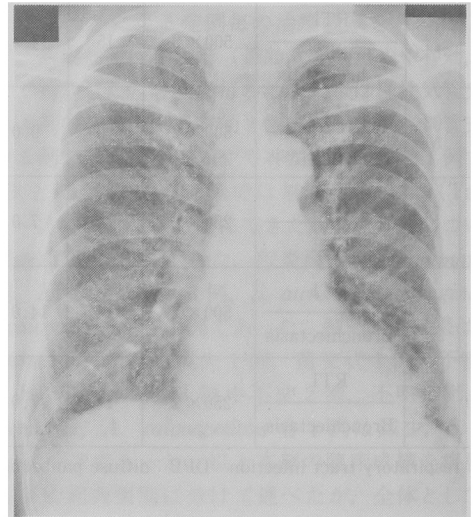


Fig. 2. Chest X-ray after treatment in case No.5

ここで本剤が有効であった症例を提示する。

症例5：66歳，男性，昭和40年43歳頃，気管支拡張症を指摘され，昭和57年60歳の頃から痰量が増加し，下気道感染を繰り返していた。昭和63年10月咳痰が増加し，10月4日当院外来を受診した。来院時胸部レ線左上下肺野に浸潤陰影を認めた(Fig. 1)。喀痰より *K. pneumoniae* が検出され，菌量は (+) で

あったが，本例は過去にも *K. pneumoniae* niyuru 気道感染を繰り返しており，*K. pneumoniae* を起炎菌と推定した。本剤 500 mg 1日2回，2週間の投与により咳，痰等の自覚症状の改善，胸部レ線の改善が認められ (Fig. 2)，菌も消失し本剤が有効であった。起炎菌と考えた *K. pneumoniae* の MIC は 0.05 μg/ml であった (Fig. 3)。

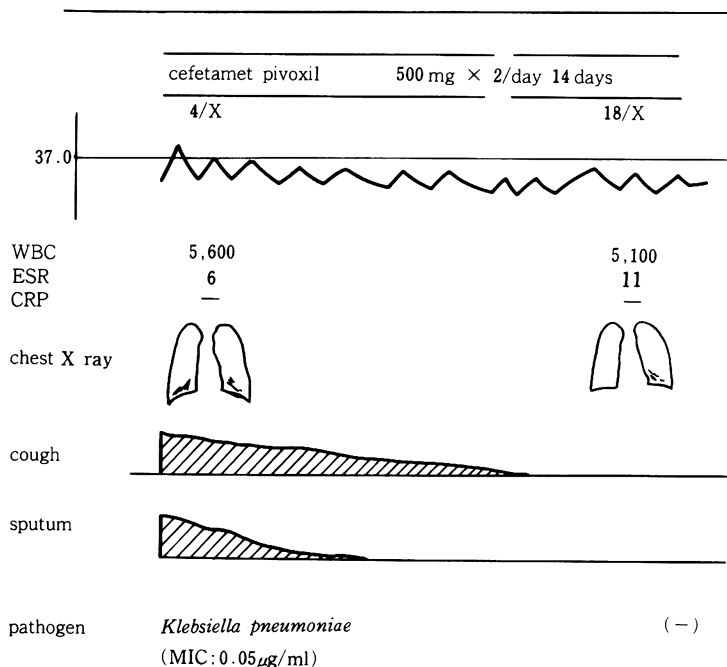


Fig. 3. Case No.5 66 Male, 62kg Bronchiectasis chest X-ray

CEMTはグラム陽性菌および陰性菌に広範なスペクトラムを有し特に慢性気道感染症の主要な起炎菌であるグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示す。また、一部のセフトロキサマーゼに加水分解を受ける以外、いずれの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ついても抗菌力を有する薬剤である。本剤は経口投与により小腸上部から吸収され、腸間壁のエステラーゼにより加水分解され循環血中では抗菌活性を有するCEMTとして存在する。本剤は喀痰への良好な移行が認められ、呼吸器感染症に対する有用性が示唆されている<sup>1)</sup>。

今回慢性気道感染症の急性増悪に対して本剤1日500～1,000mgを平均13.2±2.4日間経口投与し臨床効果を判定したがその有効率は36.4%と低率であった。この原因は慢性気道感染症の急性増悪に対する経口薬による治療の困難さが背景にあり、さらに今回の対象症例の中に本剤が抗菌力を有しない*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus*各1例が含まれていたことも関与していたと考えられるが、本剤が抗菌力を有する*K. pneumoniae* 3例, *H. influenzae* 3例に限定しても、その除菌率は1/6と低値であった。今回の少数例の検討からは慢性呼吸器感染症

に対する本剤の除菌効果は低いので、中等症以上の症例への投与は適当ではなく、軽症例を対象とした場合に使用し得る抗菌薬の1つになるのではないかと考えられた。

副作用は1例に軽度の食欲不振を認めたのみであり、内服継続中に自然軽快した。検査成績では1例で投与後に肝機能検査値に軽度の異常を認めたが、投与終了後自然軽快した。その他の症例では本剤投与前後で臨床検査値異常や副作用を認めず、安全に使用できる薬剤であると考えられた。

#### 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

CLINICAL STUDY ON CEFETAMET PIVOXIL IN THE CHRONIC  
RESPIRATORY TRACT INFECTION

MASAYUKI NOGUCHI<sup>1)</sup>, EIYASU Tsuboi<sup>1)</sup>, AKIHIKO YAMAGUCHI<sup>1)</sup>, KOUJI NARUI<sup>1)</sup>, TATSUO NAKATANI<sup>1)</sup>,  
YOSHITAKA NAKAMORI<sup>1)</sup>, NAOHIKO CHONABAYASHI, KOICHIRO NAKATA<sup>1)</sup>, HIROKO SUGI<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Disease Toranomom Hospital,  
2-2-2 Toranomom, Minatoku, Tokyo 105, Japan

<sup>2)</sup>Department of Bacteriology Toranomom Hospital

We studied the clinical effects and adverse effects of cefetamet pivoxil (CEMT-PI), a new cephem antibiotic, in 11 patients with acute exacerbation of chronic respiratory tract infections. The efficacy rate was 36.4%. As to adverse effects, only 1 patient had mild anorexia during the treatment. One case showed transient and slight abnormality in the liver function test. Though its efficacy rate was not so high, cefetamet (CEMT) is stable to  $\beta$ -lactamases, which are thought to characterize the major pathogens involved in acute exacerbation of chronic respiratory diseases, and hence maybe efficacious in these kinds of complaint.