

呼吸器感染症に対する cefetamet pivoxil の臨床的検討

工藤宏一郎・石橋 弘義・有岡 仁
小和田暁子・可部順三郎

国立病院医療センター呼吸器科

肺炎6例、マイコプラズマ肺炎1例、急性気管支炎5例、気管支拡張症感染3例および副鼻腔気管支症候群1例の計16例に cefetamet pivoxil (CEMT-PI) を1日500 mgあるいは1,000 mgの朝・夕食後の2回投与とし、臨床的検討を行った。投与期間は5～28日であった。臨床効果は著効1例、有効11例、やや有効1例、無効2例でマイコプラズマ肺炎を除き、有効率は80%であった。副作用は認められず、軽度の好酸球増多、GPT上昇が各1例であった。

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

エステル型の新しい経口用セフェム系抗生物質 cefetamet pivoxil (CEMT-PI) を呼吸器感染症16例について、その有効性と安全性を検討したので報告する。

対象患者は昭和63年4月より同年10月まで国立病院医療センター呼吸器科に呼吸器疾患のため外来受診した16例であり、その内訳は肺炎6例、マイコプラズマ肺炎1例、急性気管支炎5例、気管支拡張症感染3例および副鼻腔気管支症候群1例であり、性別は男性9例女性7例で、年齢は21歳から83歳までであり、70歳以上が6例とやや高齢者が多かった (Table 1)。投与方法は CEMT-PI 250 mg錠 (cefetamet (CEMT) として194 mg力価含有) を1回1～2錠、1日2回朝・夕食後に経口投与した。投与期間は5～28日間であり、総投与量は3.0～28.0 gであった。効果判定はマイコプラズマ肺炎の1例を除いた15例で、細菌学的効果と臨床効果に分けて検討した。細菌学的効果は喀痰を検査材料として細菌学的検査を投与前後に実施し、起炎菌の消長により消失、減少、菌交代、不変の4段階で判定した。臨床効果は臨床症状と胸部X線像、臨床検査値から総合的に判定した。すなわち本剤投与後これらの異常が速やかに改善をみたものを著効、明らかな改善を見たものを有効、多少の改善をみたものをやや有効、改善が認められないものあるいは悪化傾向をみたものを無効とした。安全性の検討を目的としてCEMT-PI投与前後の自他覚症状の観察と末梢血液像、肝機能検査、腎機能検査、尿検査を実施した。

CEMT-PI投与による臨床効果は肺炎6例中著効

1例、有効4例、無効1例で急性気管支炎5例では有効3例、やや有効1例、無効1例で、マイコプラズマ肺炎は判定不能であり、急性呼吸器疾患12例では著効1例、有効7例、やや有効1例、無効2例、判定不能1例で有効率は72.7%であった。また、気管支拡張症感染3例、副鼻腔気管支症候群1例の慢性呼吸器疾患4例は全例有効であり、全体では15例中12例が有効以上で有効率80.0%であった (Table 2)。

CEMT-PI投与前の細菌検査で起炎菌として9例に11菌種が検出され、そのうち *Staphylococcus aureus* 1株、*Streptococcus pneumoniae* 4株、*Haemophilus influenzae* 5株は消失したが、*Pseudomonas aeruginosa* は不変であった (Table 3)。それ以外の6例についても細菌検査は行われたが、すべて口腔内常在菌であった。

以下、各症例についての概要を示す。

症例1：肺炎 55歳 男性

左肩から左胸部痛を伴う咳嗽により来院し、胸部X線にて肺炎と診断され、喀痰より *S. pneumoniae* が検出された。CEMT-PI 1,000 mg/日を28日間投与し、胸部X線の陰影は消失し治癒したが、やや反応が遅かったため臨床的には有効と判定した。

症例2：肺炎 83歳 男性、基礎疾患：肺気腫、気管支拡張症

上記基礎疾患のため、昭和63年4月より外来受診していたが、7月中旬より発熱、喀痰、呼吸困難が増悪し、胸部X線にて右下胸に陰影を認め、肺炎と診断した。CEMT-PI 1,000 mg/日を5日間投与し、臨床症状、臨床検査値、胸部X線の肺炎像に改善を

Table 1. Clinical results of cefetamet pivoxil treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment			CRP (Before → After)	ESR (lh) (Before → After)	Isolated organism (Before → After)	Effect		Side effects
				daily dose (g)	duration (days)	total dose (g)				clinical	bacteriological	
1	55	M	Pneumonia	1.0	28	28.0	2.8→0.3	60→16	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (+)→(-)	good	eradicated	(-)
2	83	M	Pneumonia (Pulmonary emphysema) (Bronchiectasis)	1.0	5	5.0	8.4→1.0	91→87	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++)→(++)	good	persisted	Eosinophilia
3	78	M	Pneumonia (Bronchiectasis)	1.0	14	14.0	2.2→0.5	53→47	normal flora	good	unknown	(-)
4	74	M	Pneumonia (Old tuberculosis) (Pulmonary emphysema) (Bronchiectasis)	1.0	14	14.0	5.7→0.6	50→46	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (++)→(-)	good	eradicated	(-)
5	46	F	Pneumonia	1.0	10	10.0	4.7→0.2	56→16	normal flora	excellent	unknown	GPT ↑
6	67	M	Pneumonia (Old tuberculosis) (Bronchiectasis)	0.5	7	3.5	3.9→6.4	95→110	normal flora	poor	unknown	(-)
7	58	F	Acute bronchitis	0.5	6	3.0	0.5→0.4	22→17	normal flora	fair	unknown	(-)
8	21	M	Acute bronchitis	1.0	7	7.0	ND	ND	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (++)→(-) <i>Haemophilus influenzae</i> (+)	good	eradicated	(-)
9	23	M	Acute bronchitis	1.0	7	7.0	0.5→ND	2→ND	<i>Haemophilus influenzae</i> (++)→(-)	good	eradicated	(-)
10	45	F	Acute bronchitis (Allergic rhinitis)	1.0	7	7.0	0.7→ND	23→ND	normal flora	poor	unknown	(-)
11	74	F	Acute bronchitis	1.0	7	7.0	0.4→1.3	8→28	normal flora	good	unknown	(-)
12	77	F	Bronchiectasis	1.0	5.5	5.5	1.5→1.0	79→61	<i>Haemophilus influenzae</i> (++)→(-)	good	eradicated	(-)
13	55	F	Bronchiectasis	1.0	7	7.0	4.5→0.5	60→45	<i>Staphylococcus aureus</i> (+)→(-)	good	eradicated	(-)
14	59	M	Bronchiectasis	1.0	22	22.0	0.6→ND	25→ND	<i>Haemophilus influenzae</i> (++)→(-)	good	eradicated	(-)
15	82	M	Sinobronchial syndrome	0.5	7	3.5	0.7→0.4	13→2	<i>Haemophilus influenzae</i> (++)→(-) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (++)	good	eradicated	(-)
16	39	F	Mycoplasma pneumonia	1.0	7	7.0	4.7→4.3	44→64	ND	unknown	unknown	(-)

ND : not done

認めたので臨床的に有効と判定したが、細菌学的には喀痰より分離された *P.aeruginosa* は不変であった。なお、投与前よりやや高値を示していたが、好酸球の増多が認められた。

症例3：肺炎 78歳 男性、基礎疾患：気管支拡張症

昭和60年より度々肺炎をくり返し、慢性的に

productive cough がみられた。昭和61年気管支造影で右下葉支の拡張症と診断されていたが、昭和63年5月発熱、productive cough の増悪により来院し、右下肺に肺炎像を認め、CEMT-PI 1,000 mg/日を14日間投与した。3日目より解熱、7日目にはCRP等の改善もみられ、咳嗽も改善したので臨床的に有効と判定した。

Table 2. Clinical effect of cefetamet pivoxil on respiratory infections

Diagnosis		No. of cases	Evaluation					Efficacy rate (%)
			excellent	good	fair	poor	unknown	
Acute respiratory infections	Acute bronchitis	5		3	1	1		
	Pneumonia	6	1	4		1		
	Mycoplasma pneumonia	1					1	
	Sub-total	12	1	7	1	2	1	72.7
Chronic respiratory infections	Bronchiectasis	3		3				
	Sinobronchial syndrome	1		1				
	Sub-total	4		4				
Total		16	1	11	1	2	1	80.0

Table 3. Bacteriological effect of cefetamet pivoxil

Strain	No. of strains	Eradicated	Persisted	Replaced	Unknown	Eradication rate (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	4				
Gram-positive cocci	5	5				
<i>Haemophilus influenzae</i>	5	5				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1		1			
Gram-negative bacilli	6	5	1			
Total	11	10	1			91

症例 4：肺炎 74 歳 男性，基礎疾患：陳旧性肺結核，気管支拡張症，肺気腫

昭和 60 年 4 月より肺炎をくり返し，慢性の productive cough がみられたが，昭和 63 年 5 月初めに発熱，喀痰，頭痛により来院し，胸部 X 線にて肺炎と診断された。CEMT-PI 1,000 mg/日 14 日間投与し，7 日目には臨床症状，臨床検査値の改善がみられ，投与前に喀痰より分離された *S.pneumoniae* も除菌されたため臨床的に有効と判定した。

症例 5：肺炎 46 歳 女性

発熱，湿性咳嗽にて当科受診し，胸部 X 線にて肺炎と診断された。CEMT-PI 1,000 mg/日を 10 日間投与し，3 日目に解熱，臨床検査値の改善，胸部 X 線像の陰影の消失が認められたため，臨床的に著効と判定した。なお，投与終了後に GPT の軽度上昇が認められたが，発現後 7 日目には正常値に復した。

症例 6：肺炎 67 歳 男性，基礎疾患：気管支拡張症，陳旧性肺結核

昭和 54 年より上記基礎疾患により通院していた。昭和 63 年 7 月～9 月に *S. pneumoniae* による感染症増悪で入院，軽快し退院したが 3 日後発熱，背部痛

により来院し胸部 X 線で陰影の増加がみられ，肺炎と診断された。CEMT-PI 500 mg/日 7 日間投与したが自覚症状改善せず，胸部 X 線も増悪したため臨床的には無効と判定した。

症例 7：急性気管支炎 58 歳 女性

風邪様の症状から productive cough が持続し，微熱を呈し CEMT-PI 500 mg/日 6 日間投与した。臨床症状の多少の改善は認められたため，臨床的にやや有効と判定した。

症例 8：急性気管支炎 21 歳 男性

咳嗽，黄色喀痰により来院した。CEMT-PI 1,000 mg/日 7 日間投与し，咳嗽，喀痰ともに消失したため臨床的に有効と判定した。細菌学的には投与前の喀痰より分離された *S.pneumoniae*，*H.influenzae* がともに除菌された。

症例 9：急性気管支炎 23 歳 男性

咳嗽，黄色喀痰が続いたため来院した。CEMT-PI 1,000 mg/日 7 日間投与し，咳嗽，喀痰ともに消失したので臨床的に有効と判定した。細菌学的には投与前の喀痰より分離された *H.influenzae* が除菌された。

Table 4. Laboratory findings

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	T-Bill (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	Before	433	13.7	40.6	7,300	1	23.4	12	12	84	0.3	18	1.0
	After	417	12.8	38.8	5,600	1	19.4	22	24	90	0.2	15	0.9
2	Before	422	12.6	37.6	7,200	7	20.4	19	15	94	0.5	19	1.6
	After	403	11.9	35.8	5,400	14	27.0	24	19	96	0.3	26	1.3
3	Before	418	13.6	40.4	6,600	—	32.5	15	12	121	0.3	24	1.2
	After	434	14.2	41.7	7,400	0	26.9	20	10	105	0.5	31	1.1
4	Before	406	13.4	39.2	10,600	2	22.6	21	26	143	0.7	14	1.1
	After	445	14.5	42.9	6,600	3	27.5	19	24	99	0.5	19	1.0
5	Before	428	14.1	41.9	6,700	0	29.1	16	20	46	0.3	8	0.8
	After	412	13.4	40.7	6,700	1	36.0	24	42	44	0.5	15	0.8
6	Before	434	13.4	40.1	12,300	0	41.5	20	14	74	0.5	10	1.1
	After	436	13.3	40.6	11,700	0	45.8	21	14	82	0.6	10	1.1
7	Before	422	13.9	38.9	5,600	2	29.9	29	42	86	0.5	10	0.7
	After	422	13.1	39.2	7,600	5	28.8	36	54	85	0.6	11	0.9
8	Before												
	After												
9	Before	510	16.5	48.5	7,300	4	23.9	58	167	83	0.5	13	0.9
	After												
10	Before	375	10.5	32.2	5,700	0	25.4	33	51	63	0.3	13	0.7
	After												
11	Before	451	14.0	40.8	11,600	1	25.6	32	52	127	0.5	20	1.3
	After	460	14.1	41.6	6,200	3	23.7	15	16	98	0.7	22	1.1
12	Before	454	12.8	38.9	13,000	0	42.6	25	22	108	0.4	14	0.8
	After	484	13.8	41.4	8,000	0	39.2	15	6	85	0.4	13	0.9
13	Before	456	13.9	42.4	10,900	2	43.2	15	13	137	0.5	11	0.6
	After	443	13.7	40.8	10,800	2	51.4	14	9	100	0.3	15	0.6
14	Before	434	13.7	41.2	6,200	1	25.5	24	13	71	0.9	15	1.0
	After												
15	Before	466	15.6	46.3	12,400	0	29.1	27	22	102	0.6	12	0.9
	After	501	16.8	49.8	7,800	1	29.7	31	24	101	0.5	13	0.9
16	Before	511	13.4	40.8	9,200	0	39.1	34	46	142	0.2	12	0.8
	After	484	12.6	38.5	8,200	0	51.2	19	17	98	0.1	11	0.7

症例 10: 急性気管支炎 45 歳 女性, 基礎疾患: アレルギー性鼻炎

咳嗽, 白色喀痰が続いたため来院した。CEMT-PI 1,000 mg/日 7 日間投与したが, 咳嗽, 喀痰ともに消失せず, 臨床的に無効と判定した。

症例 11: 急性気管支炎 74 歳 女性

咳嗽が続く喀痰も出現し, 軽度の呼吸困難もみられたため来院した。CEMT-PI 1,000 mg/日 7 日間投与し, 喀痰が消失, 自覚症状も改善されたため臨床的に有効と判定した。

症例 12: 気管支拡張症 77 歳 女性

昭和 46 年より上記診断にて当科受診していたが咳

嗽, 喀痰量の増加, 呼吸困難により受診した。CEMT-PI 1,000 mg/日 6 日間投与し自覚症状, 臨床検査値の改善が認められた。細菌学的には投与前の喀痰より分離された *H. influenzae* が除菌された。

症例 13: 気管支拡張症 55 歳 女性

昭和 51 年上記診断を受け昭和 56 年より当科受診していたが, 発熱, 背痛から左側胸部痛出現し, 胸部 X 線にて陰影の増加が認められ CEMT-PI 1,000 mg/日 7 日間投与した。発熱, 胸痛などの自覚症状, 臨床検査値に改善がみられたので臨床的に有効と判定した。細菌学的には投与前の喀痰より分離された *S. aureus* が除菌された。

症例 14：気管支拡張症 59 歳 男性

昭和 63 年 1 月より血痰出現，改善なく 7 月受診し気管支拡張症と診断された。咳嗽，血痰により CEMT-PI 1,000 mg/日 21 日間投与した。投与 3 日目に血痰消失し，喀痰量も著減したので，臨床的に有効と判定した。細菌学的には投与前の喀痰より分離された *H. influenzae* が除菌された。

症例 15：副鼻腔気管支症候群 82 歳 男性

20 年前より鼻汁，鼻閉がみられ 10 年前より息切れ，productive cough があったが増悪したため来院。咳嗽，膿性痰，呼吸困難，胸部ラ音により CEMT-PI 500 mg/日 7 日間投与した。喀痰量が減少，呼吸困難軽減，白血球数も減少し臨床的に著効と判定した。細菌学的には投与前の喀痰から分離された *H. influenzae*，*S. pneumoniae* は除菌された。

症例 16：マイコプラズマ肺炎 39 歳 女性

発熱，頭痛，咽頭痛，咳嗽にて CEMT-PI 1,000 mg/日 7 日間投与したが，MP 抗体 (CF) が高値を示したためマイコプラズマ肺炎を疑い，erythromycin に変更し治癒した。本例については除外例とし，臨床効果は判定不能とした。

副作用，臨床検査値異常については臨床効果を検討した 15 例と，さらに臨床効果の検討から除いた 1 例を加えた本剤投与症例 16 例について検討し，副作用は全例認められず，臨床検査値異常については好酸球増多 (7%→14%)，GPT 上昇 (20→42) が各 1 例ずつ認められたが，好酸球増多の症例は好酸球数としては投与前よりやや高く (504)，GPT 上昇の症例は GOT，Al-P にはあまり大きな変動はみられず，GPT のみの軽微な変動であり，両症例とも臨床問題となるような変動ではなかった (Table 4)。

CEMT-PI はエステル型の新しい経口用セフェム系抗生物質であり，経口投与後腸管内で吸収され，速やかに抗菌活性を有する CEMT 代謝される prodrug である。抗菌スペクトラムは，*S. pneumoniae* などのグラム陽性菌および *Escherichia coli*，*Klebsiella Proteus*，*H. influenzae* をはじめとするグラム陰性菌に強い抗菌力を有するが，Staphylococci，Enterococci および *P. aeruginosa* などには抗菌力が弱い¹⁻³⁾。血中濃度のピークは，食後に CEMT-PI を 500 mg 経口投与した時，最高血中濃度は 6.4 $\mu\text{g/ml}$ と高く，血中濃度半減期は 1.7 時間と比較的長く，喀痰

移行性も比較的良好という特性を有する⁴⁾。そのため，呼吸器感染症に対し 1 日 2 回の投与で十分な効果が期待できると考えられる。このような特徴を有する CEMT-PI を我々は，今回呼吸器感染症 16 例に投与する機会を得て，除外症例 1 例を除く 15 例について臨床的，細菌学的検討を行なった。全体の有効率が 80.0% と高く，特に慢性呼吸器疾患 4 例では全例有効であった。また，無効例の内訳をみると肺炎の無効例 1 例および急性気管支炎のやや有効例 1 例では投与量が 500 mg/日であり，本剤は 1,000mg/日 1 回 500 mg を 1 日 2 回食後に投与することで呼吸器感染症に良好な成績が得られると考えられる。また，細菌学的には 9 例より 4 菌種 11 株が分離されたが，このうち *S. aureus* 1 株，*S. pneumoniae* 4 株のグラム陽性菌 5 株とグラム陰性菌のうち *H. influenzae* 5 株の計 10 株が消失したことは本剤の抗菌スペクトラムならびに体内動態を反映した結果であり，*P. aeruginosa* が分離された症例でも臨床的には有効と判定された。CEMT-PI によると思われる副作用は発現しなかった。臨床検査値異常が 2 例認められたが，いずれも軽微な変動であり，臨床問題のないものであった。

以上のように今回検討した 16 例について除外例を除く 15 例で著効 1 例，有効 11 例と有効率も高く，細菌学的にも分離頻度の高いと考えられる *S. pneumoniae*，*H. influenzae* が全株除菌されたことから，急性，慢性を問わず軽症～中等症の呼吸器感染症に有用で安全性も高いと評価し得る薬剤と思われる。

文 献

- 1) PEETERS M, PIOT P: *In vitro* Activity of Ro 15-8074, a New Oral Cephalosporin. J Antimicrob Chemother 16: 469 ~ 473, 1985
- 2) THOMAS M G, LANG S D R: Antimicrobial Spectrum of Ro 15-8074/001, a New Oral Cephalosporin. Antimicrob Agents Chemother 29: 945 ~ 947, 1986
- 3) WISE R, ANDREWS J M, PIDDOCK L J V: *In vitro* Activity of Ro 15-8074 and Ro 19-5247, Two Orally Administered Cephalosporin Metabolites. Antimicrob Agents Chemother 29: 1067 ~ 1072, 1986
- 4) 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

CEFETAMET PIVOXIL IN RESPIRATORY INFECTIONS

KOICHIRO KUDO, HIROYOSHI ISHIBASHI, HITOSHI ARIOKA, AKIKO KOWADA, JUNZABURO KABE

Division of Pulmonary Diseases, National Medical Center Hospital

1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

We studied the clinical efficacy and safety of cefetamet pivoxil in 16 patients with respiratory infections : pneumonia 6, mycoplasma pneumonia 1, acute bronchitis 5, bronchiectasis 3, sinobronchial syndrome (SBS) 1. The daily dose was 500 mg or 1,000 mg with a treatment duration of 5-28 days. Efficacy was excellent in 1, good in 11, fair in 1 and poor in 2 cases, with an overall clinical efficacy rate of 80.0%. The causative organisms, isolated from the sputum of 9 cases (1 strain of *Staphylococcus aureus*, 4 of *Streptococcus pneumoniae* and 5 of *Haemophilus influenzae*) were eradicated except for one strain of *Pseudomonas aeruginosa* which persisted after treatment. No side effects were observed, though, as abnormal laboratory findings, transient and mild increase of GPT and eosinophils were observed in one patient each.