

## 呼吸器感染症における cefetamet pivoxil の臨床的検討

小田切繁樹・鈴木 周雄・室橋 光宇・高橋 宏  
高橋 健一・芦莉 靖彦・吉岡 照晃・小山 泉  
石井 俊一・小倉 高志

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科\*

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) を呼吸器感染症 22 例に投与し臨床的検討を行った。投与方法は 500 mg と 1,000 mg を分 2 で、4~14 日間投与した。臨床効果は有効 20 例、やや有効 1 例、不明 1 例で有効率は 95.2%、分離原因菌 9 株の細菌学的効果は消失 8 株、不変 1 株であった。副作用は 3 例（消化器症状と発疹）に、臨床検査値異常は 5 例（好酸球増多とトランアミンース上昇）に認められたが、臨床的に問題となるものはなかった。

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

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は経口投与後、腸管壁エステルアゼにより脱エステル化され、cefetamet (CEMT) となって抗菌活性を発揮する新しいセフェム系抗生剤である。活性体 CEMT は *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* 等のグラム陽性菌, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus* sp. 等のグラム陰性菌に強い抗菌力を有し<sup>1-5)</sup>、 $\beta$ -ラクタマーゼにも安定である<sup>2,3,5)</sup>。CEMT-PI は経口摂取後、高い血中濃度が得られるが<sup>5,6)</sup>、これは空腹時より食後の方が良く、500 mg 食後投与では  $T_{max}$  2.8 時間で  $C_{max}$  5.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  が得られている<sup>5)</sup>。

今回、我々は呼吸器感染症に対し本剤の投与を行い、その臨床的有用性についての検討を行ったので報告する。

対象は昭和 63 年 7 月~12 月の 6 か月間に当科を受診し、本治療に同意の得られた 22 名の呼吸器感染症患者であった (Table 1)。疾患の内訳は慢性気道感染 15 例 (気管支拡張症 12 例、慢性気管支炎 2 例、感染を伴った気管支喘息 1 例)、肺実質感染 3 例、急性上気道感染 3 例 (急性咽喉頭炎 2 例、急性扁桃炎 1 例)、マイコプラズマ肺炎 1 例であった。患者背景では外来 : 入院は 20 : 2、年齢は 24~83 歳 (平均 52.5 歳)、男女比は 10 対 12、基礎疾患・合併症は肺結核 (V 型)、慢性呼吸不全など 9 例であった。投与量は 1 日 1,000 mg・分 2 が 20 例、1 日 500 mg・分 2 が 2 例で、投与日数は 4~14 日 (7 日が 9 例で最多)、総量は 2.75~14 g であった。

臨床効果の判定は臨床症状および臨床検査所見の改善を基準とし、本剤投与により速やかに改善を認めたものを「著効」(excellent)、速やかではないが、確実に改善を認めたものを「有効」(good)、やや改善を認めたものを「やや有効」(fair)、まったく改善を認めなかったものを「無効」(poor) と判定した。また本剤投与前後の喀痰からの検出菌の消長をもとに細菌学的効果を「消失」(eradicated)、「減少」(decreased)、「菌交代」(replaced)、「不変」(persisted)、「不明」(unknown) と判定した。副作用および臨床検査値異常の有無は自覚症状ならびに末梢血、尿、血液生化学的肝・腎機能に関する検査を行い判定した。

症例の一覧を Table 1 に示した。22 例全体の臨床効果は有効 20 例、やや有効 1 例、不明 1 例で、有効率は 95.2% ときわめて良好であった。これを疾患別にみると、最も症例の多い気管支拡張症では 12 例中、有効 11 例、やや有効 1 例 (有効率 91.7%)、同様に、慢性気管支炎 2 例は共に有効、感染を伴った気管支喘息 1 例は有効、肺炎 3 例は全例有効、急性咽喉頭炎 2 例と急性扁桃炎 1 例はすべて有効であった。マイコプラズマ肺炎 1 例は本剤の作用機序から不明とした (Table 2)。

細菌学的には 9 症例より 9 株が分離・同定された。その内訳は球菌では *Staphylococcus aureus* 2 株、*S. pneumoniae* と *Branhamella catarrhalis* 各 1 株、桿菌では *H. influenzae* と *Enterobacter aerogenes* 各 2 株、*K. pneumoniae* 1 株であった。これら 9 株に対する本剤の細菌学的効果は *S. aureus* 2 株中の 1 株が不変のみで、他はすべて消失し極めて良好であった (Table 3)。

\*〒 236 横浜市金沢区富岡東 6-16-1

Table 1-1. Summary of cases treated with cefetamet pivoxil

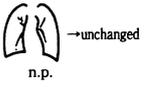
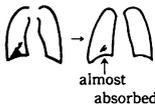
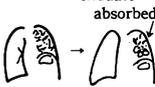
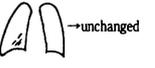
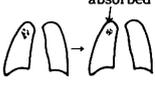
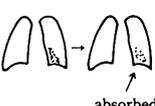
Case No. Pat's name initial	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease Complication	Clinical signs	Daily dose (mg × times)	Duration (day)	Xray - Photo before → after	Causative organism	Clinical effect	Basis of judgement	Side effect Laboratory abnormality	Usefulness
1 S.T.	64 M	Asthma + infection	Asthma Ventricular extrasystole	Fever Purulent sputum ↑ WBC ↑ CRP 3+	500 × 2	7	 → unchanged n.p.	<i>Branhamella catarrhalis</i> (H+) ↓ (-)	good	Afebrile Sputum · volume ↓ · property (P → M) WBC ↓ CRP (3+ → ±)	(-)	useful
2 K.Y.	53 M	Chronic bronchitis	(-) (-)	Slight fever Purulent sputum ↑ Cough ↑	500 × 2	7	 → absorbed	<i>Haemophilus influenzae</i> (H+) ↓ (-)	good	Afebrile Sputum · property (PM → M) Cough ↓ CRP (4+ → -) X-P improved	(-)	useful
3 S.T.	33 F	Bronchiectasis	(-) (-)	Slight fever Purulent sputum ↑ CRP ±	500 × 2	6	 → absorbed	<i>Haemophilus influenzae</i> (H+) ↓ (-)	good	Afebrile Sputum · volume ↓ · property (P → M) CRP (± → -) X-P improved	(-)	useful
4 Y.M.	35 F	Pneumonia	(-) (-)	High fever WBC ↑ Pulmonary infiltrative shadow CRP 4+	500 × 2	14	 → almost absorbed	not done	good	Afebrile Sputum ⊖ WBC ↓ CRP (4+ → -) ESR improved X-P improved	Nausea Vomiting Eruption	useful
5 S.N.	40 M	Pneumonia	Pulmonary emphysema (-)	High fever Purulent sputum ↑ WBC ↑ Pulmonary infiltrative shadow	500 × 2	8	 → almost absorbed	unknown	good	Afebrile Sputum · volume ↓ · property (P → M) WBC ↓ CRP (5+ → ±) X-P improved	(-)	useful
6 K.O.	71 F	Bronchiectasis	Pulmonary tuberculosis (v) (-)	High fever Purulent sputum ↑ X-P exacerbated	500 × 2	7	 → exudate absorbed	unknown	good	Afebrile Sputum · volume ↓ · property (P → M) Cough ↓ X-P improved	(-)	useful
7 T.S.	71 F	Chronic bronchitis	(-) Cystitis	Chronic bron- chitis (for 18Y) Mucopurulent sputum ↑ Cough ↑ WBC ↑	500 × 2	10	 → unchanged	unknown	good	Cough } free Sputum }	(-)	useful
8 Y.N.	37 M	Mycoplasma pneumonia	(-) (-)	Fever Purulent sputum ↑ Cough ↑ WBC ↑ Pulmonary infiltrative shadow	500 × 2	6	 → absorbed	unknown	unknown	Mycoplasma pneumonia	(-)	unknown
9 H.I.	49 M	Bronchiectasis	(-) (-)	Bronchiectasis (for 5Y) Purulent sputum ↑ Cough ↑ Pulmonary infiltrative shadow	500 × 2	7	 → unchanged	<i>Staphylococcus aureus</i> (H+) ↓ <i>Staphylococcus aureus</i> (H+)	fair	Cough } unchan- Sputum } ged WBC } ↓ Neutrophil } ↓ CRP (6+ → 4+)	Stomach discomfort Eosinophilia (2.5 → 21.0 → 4.0)	slightly useful
10 T.S.	80 F	Bronchiectasis	(-) Chronic respiratory failure	Bronchiectasis (for 5Y) Fever Purulent sputum ↑ Cough ↑	500 × 2	7	 → absorbed	<i>Enterobacter aerogenes</i> (H+) ↓ (-)	good	Afebrile Cough Sputum } ↓ WBC } ↓ Neutrophil } ↓ CRP (6+ → ±) X-P improved	Eosinophilia (1.5 → 12.0 → 2.5)	useful
11 T.H.	46 F	Acute pharyngo- laryngitis	(-) Bronchiectasis Iron deficiency anemia	Fever Pharyngeal pain WBC ↑	500 × 2	4	 → unchanged	unknown	good	Afebrile Pharyngeal pain free WBC Neutrophil } ↓	Eosinophilia (1.5 → 9.5 → 4.5)	useful

Table 1-2. Summary of cases treated with cefetamet pivoxil

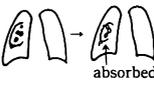
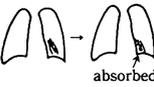
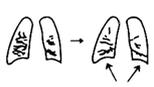
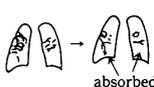
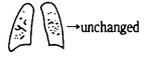
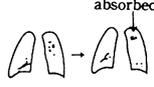
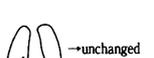
Case No. Pat's name initial	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Clinical sign	Daily dose (mg×times)	Duration (day)	Xray-Photo before→after	Causative organism	Clinical effect	Basis of judgement	Side effect Laboratory abnormality	Usefulness
			Complication									
12 H.H.	26 F	Acute pharyngo- laryngitis	(-) (-)	Slight fever Pharyngeal pain Purulent sputum ↑ Cough ↑	250×2	7	NP → NP	unknown	good	Afebrile Pharyngeal pain free Pharyngeal redness free Sputum (-)	Enlarged feeling of abdomen	useful
13 K.I.	83 F	Bronchiectasis	(-) (-)	Bronchiectasis (for6Y) Purulent/mucoid sputum ↑ Cough ↑ WBC ↑	500×2	7		unknown	good	Cough ↓ Sputum ↓ WBC ↓ CRP (3+→±) X-P improved	(-)	useful
14 K.Y.	44 F	Bronchiectasis	(-) (-)	Bronchiectasis (for7Y) Slight fever Purulent sputum ↑ Cough ↑	250×2	6		<i>Staphylococcus aureus</i> (H) ↓ (-)	good	Cough ↓ Sputum ↓ X-P improved	(-)	useful
15 A.T.	44 F	Bronchiectasis	(-) (-)	Bronchiectasis (for17Y) Slight fever Purulent sputum ↑ WBC ↑	500×2	14		<i>Streptococcus pneumoniae</i> (H) ↓ (-)	good	Afebrile Sputum ·volume ↓ ·property (P→PM) WBC ↓ Neutrophil ↓ X-P improved	(-)	useful
16 T.T.	60 F	Bronchiectasis	Pulmonary tuberculosis (V) (-)	Fever X-P abnormal shadow Mucopurulent sputum ↑ WBC ↑	500×2	11		unknown	good	Afebrile WBC ↓ Neutrophil ↓ X-P improved	(-)	useful
17 T.O.	58 M	Tonsillitis	(-) Pneumoconiosis Pulmonary tuberculosis (V) Chronic respira- tory failure	Fever Pharyngeal pain Red & swollen tonsil	500×2	14		unknown	good	Afebrile pharyngeal pain free WBC ↓ Neutrophil ↓ CRP (6+→±)	GOT ↑ (22→31→82) GPT ↑ (12→21→64)	useful
18 T.T.	70 M	Bronchiectasis	Pulmonary tuberculosis (V) (-)	Fever Mucopurulent sputum ↑ Cough ↑ WBC ↑ X-P exacerbated	500×2	13		<i>Enterobacter aerogenes</i> (+) ↓ (-)	good	Afebrile Cough ↓ Sputum ·volume ↓ ·property (PM→M) WBC ↓ X-P improved	Eosinophilia (25→115→40)	useful
19 N.W.	24 M	Pneumonia	(-) (-)	Fever Cough ↑ Sputum ↑	500×2	5		unknown	good	Afebrile Cough ↓ Sputum ↓ WBC ↓ Neutrophil ↓ CRP (2+→-) X-P improved	(-)	useful
20 T.S.	51 M	Bronchiectasis	(-) (-)	Purulent ~ Mucopurulent sputum ↑ X-P exacerbated	500×2	7		<i>Klebsiella pneumoniae</i> (H) ↓ (-)	good	Sputum ·volume ↓ ·property (P→PM→M) X-P improved ESR improved CRP (+→±)	(-)	useful
21 M.S.	41 M	Bronchiectasis	(-) (-)	Bronchiectasis (for8Y) Fever Purulent sputum ↑	500×2	8		unknown	good	Afebrile Sputum ·volume ↓ ·property (P→PM) CRP (2+→+)	(-)	useful
22 Y.T.	75 F	Bronchiectasis	(-) (-)	Bronchiectasis (for3Y) Slight fever Purulent ~ Mucopurulent sputum ↑ Neutrophil ↑ CRP 1+	500×2	7		unknown	good	Afebrile Sputum ·volume ↓ ·property (P→PM→M) CRP (1+→-)	(-)	useful

Table 2. Clinical efficacy

Diagnosis		Clinical efficacy					Total		Efficacy rate(%)
		excellent	good	fair	poor	unknown			
Chronic airway infection	Bronchiectasis		11	1			12	14	92.9
	Chronic bronchitis		2				2		
Chronic respiratory disease + infection	Asthma + infection		1				1		
Pulmonary parenchymatous infection	Pneumonia		3				3		
Acute upper airway infection	Acute pharyngolaryngitis		2				2	3	
	Acute tonsillitis		1				1		
Mycoplasma pneumonia						1	1		
Total		0	20	1	0	1	22		95.2

Table 3. Bacteriological response

Organisms			No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced
Gram (+)	Cocci	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1		1	
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1			
Gram (-)	Cocci	<i>Branhamella catarrhalis</i>	1	1			
		<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2			
	Bacilli	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1			
		<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	2			
Total			9	8	0	1	0

副作用は3例に発現した。その内訳は悪心・嘔吐と発疹1例、胃充満感と腹部膨満感各1例であった。悪心・嘔吐と腹部膨満感は食事内容の変更(常食→全粥)にて軽減し、本剤の継続投薬には支障なかった。胃充満感は患者自身の判断による一時中止(2回分)にて軽減し、その後の投薬は可能であった。発疹は本剤投薬6日目に発現、軀幹を中心とした限局性・軽度のもので、特に処置せず、本剤もそのまま服薬していたが、その3日後には軽快した。したがって、本剤との因果関係は不明といわざるをえない。臨床検査値異常は末梢血好酸球の一過性上昇を4例に、GOT・GPTの軽度上昇を1例に認めた。

CEMT-PIの活性体CEMTは慢性気道感染の二大主要菌である*H. influenzae*と*S. pneumoniae*にすぐれた抗菌力があること、服薬後速やかに吸収されて高い血中濃度に達すること、さらに組織中総放射活性より肺移行も良好であること等<sup>9)</sup>からみれば、本剤の好適の対象症例は非緑膿菌性の中等症以下の慢性気道感染症例(外来下)であろうと考えられる。

今回の既述の治験症例21例(除、マイコプラズマ感染)中、慢性気道感染は15例(15/21=71.4%。含、感染を伴った気管支喘息)と大部分を占めており、かつ、緑膿菌感染例がまったくなかったので、まず、この症例選択の好適がきわめて良好な治療成績につながったと考えられる。そこで、この慢性気道感染症例群を原因菌側からみると、これは9例で特定されており、その内訳は*S. aureus*、*H. influenzae*と*E. aerogenes*各2株、*S. pneumoniae*、*B. catarrhalis*と*K. pneumoniae*各1株であった。*H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*B. catarrhalis*と*K. pneumoniae*はいずれも本剤に高感性を有し、一方これらの症例は有効(臨床効果)と消失(細菌学的効果)を得ているので、これらは*in vitro*の成績がそのまま*in vivo*に反映されたと考えられる。本剤が抗菌力を有さない*S. aureus*2症例中、本剤が奏効しなかった1例(細菌学的効果も不変)も同様に*in vitro*の*in vivo*への反映と考えられるが、本剤が有効であった1例では、菌消失もあることより、本剤が感性を有する未検出菌との共生関係

が存在し、本治療にて、この未検出菌が消失して *S. aureus* も消失した可能性が考えられる。*E. aerogenes* の2症例は共に有効(臨床効果)、消失(細菌学的効果)であった。*E. aerogenes* は本剤には一般に好感性はないが、MIC 0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下の菌株もわずかながらあり、MIC 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下は7~8割あるので、原因菌株が好感性であったか、さもなくば、同様に共生の存在があったかと考えられる。

原因菌の特定できなかった症例は12例あり、内訳は慢性気道感染6例、肺炎3例、急性上気道炎3例(含、扁桃炎)である。これら12例の臨床効果はすべて有効であることからみると、いずれも未検出菌は本剤に感性を有していたわけであるが、各感染部位の原因菌の頻度からすれば、慢性気道感染では球菌は *S. pneumoniae*、桿菌は *H. influenzae*、*K. pneumoniae* などの可能性が大きく、肺炎(すべて市中肺炎)と上気道炎の急性感染症例では *S. pneumoniae*、*S. pyogenes* の可能性が大きいであろう。

副作用と臨床検査値異常は既述のごとく、いずれも他の経口セフェム剤でもみられるもので、その程度も軽く、臨床的に問題となるものではない。

以上より、本剤は中等症以下の非緑膿菌性の慢性気

道感染症に対して、First choice の有用な内服化学療法剤の一つであろう。

#### 文 献

- 1) PEETERS M, PIOT P: *In vitro* activity of Ro15-8074, a new oral cephalosporin. J Antimicrob Chemother 16: 469~473, 1985
- 2) WISE R, ANDREWS J M, PIDDOCK L J V: *In vitro* activity of Ro15-8074 and Ro19-5247, two orally administered cephalosporin metabolites. Antimicrob Agents Chemother 29: 1067~1072, 1986
- 3) NEU H C, CHIN N, LABTHAVIKUL P: *In vitro* activity and  $\beta$ -lactamase stability of two oral cephalosporins, cefetrame (Ro19-5247) and cefetamet (Ro15-8074). Antimicrob Agents Chemother 30: 423~428, 1986
- 4) FASS R J, HELSEL V L: *In vitro* activities of Ro19-5247 and Ro15-8074, new oral cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 30: 429-434, 1986
- 5) 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
- 6) KOUP J R, DUBACH U C, BRANDT R, WYSS R, STOECKEL K: Pharmacokinetics of cefetamet (Ro15-8074) and cefetamet pivoxil (Ro15-8075) after intravenous and oral doses in humans. Antimicrob Agents Chemother 32: 573~579, 1988

## CEFETAMET PIVOXIL IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

SHIGEKI ODAGIRI, KANEO SUZUKI, KOU MUROHASHI, HIROSHI TAKAHASHI, KENICHI TAKAHASHI,  
YASUHIKO ASHIKARI, TERUAKI YOSHIOKA, IZUMI KOYAMA, SHUNICHI ISHII, TAKASHI OGURA

Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural  
Cardiovascular and Respiratory Disease Center

6-16-1 Tomiokahigashi, Kanazawa-ku, Yokohama-shi 236, Japan

We performed a clinical study on cefetamet pivoxil (CEMT-PI) in 22 patients with respiratory tract infections who were given either 250mg or 500mg b. i. d. for 4~14 days. Clinical efficacy was good in 20 cases, fair in 1 and unevaluable in 1, with an efficacy rate of 95.2%. Eight of nine causative organisms were eradicated and one persisted. Although side-effects (gastrointestinal disorders and eruption) and laboratory abnormalities (eosinophilia and elevation of transaminases) were observed in 3 and 5 cases respectively, none were severe.