

## 呼吸器感染症における cefotiam の臨床効果

— 経口投与単独群対単回点滴静注後経口投与群との比較 —

松島 敏春<sup>1)</sup>・山口 恵三<sup>2)</sup>・菅野 治重<sup>3)</sup>・柴 孝也<sup>4)</sup>  
那須 勝<sup>5)</sup>・河野 茂<sup>6)</sup>・山田 穂積<sup>7)</sup>・斎藤 厚<sup>8)</sup><sup>1)</sup> 川崎医科大学呼吸器内科\*<sup>2)</sup> 東邦大学医学部微生物学<sup>3)</sup> 千葉大学医学部臨床検査医学<sup>4)</sup> 東京慈恵会医科大学第二内科<sup>5)</sup> 大分医科大学第二内科<sup>6)</sup> 長崎大学医学部第二内科<sup>7)</sup> 佐賀医科大学内科<sup>8)</sup> 琉球大学医学部第一内科

(平成 8 年 1 月 9 日受付・平成 8 年 5 月 15 日受理)

主に外来治療可能な軽症から中等症の肺炎、慢性気管支炎の急性増悪を含む気管支炎、慢性呼吸器疾患の二次感染を対象に無作為割付けで cefotiam (CTM) 1 g 単回点滴静注し以後 cefotiam-hexetil (CTM-HE) 600 mg/日 (分 3) を 5~7 日間経口投与 (A 群) と CTM-HE 600 mg/日 (分 3) を 5~7 日間経口投与 (B 群) の 2 群間において臨床効果を比較検討した。臨床効果判定は判定不能例 2 例 (各群 1 例) を除く A 群 29 例, B 群 35 例, 計 64 例で行い, 以下の成績を得た。

1) 臨床効果は, A 群と B 群それぞれ著効率は 24.1 % (7/29), 2.9 % (1/35), 有効率は 62.1 % (18/29), 62.9 % (22/35), 著効と有効を合わせた有効率はそれぞれ 86.2 %, 65.7 % であり, A 群で有意に優れていた ( $p < 0.01$ )。

2) 自他覚症状の改善は両群間に有意差は認められなかったが, A 群で治療早期に改善される傾向があった。

3) 細菌学的効果は, 細菌の消失率は A 群 88.2 % (15/17), B 群 69.2 % (9/13) であったが, 両群間に有意差は認められなかった。

4) 両群とも副作用 (臨床症状, 臨床検査値の異常変動等) は全例において認められなかった。

以上の結果, 初診時に CTM 点滴静注の単回投与を行い, その後 CTM-HE の経口投与を実施することは, 臨床上有用な治療方法で外来治療に応用できる方法と考えられた。

**Key words:** 呼吸器感染症, cefotiam, cefotiam-hexetil, スイッチ療法

Cefotiam (CTM) は広範囲な抗菌スペクトルを有し<sup>1,2)</sup>, 生体へ投与された時, 血中および喀痰中への優れた移行性を有することが知られている<sup>3-5)</sup>。CTM の注射剤は速効性があり, 高い血中濃度が得られることから, 中等症から重症感染症に使用される。しかし, 注射剤は投与する手間も大きく, 患者にとっての注射時の苦痛および, 入院または短い間隔での通院といった負担も大きい。一方, 経口剤ではこのような患者の負担は少ないものの, 経口剤の服用によって得られる最高血中濃度, 喀痰中濃度は注射剤よりも低い。この両者の特性を生かした治療方法の開発は, 医療費の削減という観点からも望ましいと考えられる。飯沢ら<sup>6)</sup> は, 患者が来院した時に注射剤の投与を受け, 以後自宅で経口剤を服用するという治療形態の有用性を実験感染症で証明することを目的とし

て, *Klebsiella pneumoniae* DT-S による実験的マウス肺炎モデルを用いて CTM から cefotiam-hexetil (CTM-HE) へ薬剤を変更するいわゆるスイッチ療法の有効性を報告しているが, 臨床にて検討した成績はみられない。そこで我々は, 外来治療が可能な軽症から中等症の肺炎, 慢性気管支炎の急性増悪を含む気管支炎, 慢性呼吸器疾患の二次感染の症例に対して, 初回に 1 回 CTM 点滴静注投与後, 以後経口剤である CTM-HE に変更するスイッチ療法群と, 経口投与群の臨床効果を比較検討したので報告する。

## I. 材料ならびに方法

## 1. 対象疾患ならびに対象症例

気管支炎 (膿性痰を伴う急性気管支炎, 慢性気管支炎の急性増悪を含む), 肺炎, 慢性呼吸器疾患の二次感

染で、細菌感染症と診断され、主に外来治療可能な軽症から中等症の症例を対象とした。

対象症例は原則として16歳以上とし、性別は問わなかった。また、確実な経過観察が可能であれば入院・外来も問わなかった。ただし、次のいずれかの条件に該当する患者は対象から除外した。

- 1) 初診時にすでに重症で内服抗菌剤の投与対象とならない患者
- 2) 本治療開始前に抗菌剤が投与されすでに症状の改善しつつある患者、ならびに本治療開始前、2週間以内に対象疾患にCTMまたはCTM-HEが投与された患者
- 3) セフェム系薬、ペニシリン系抗生剤にアレルギーの既往のある患者
- 4) 基礎疾患が重篤な患者
- 5) 重篤な肝・腎機能障害を有する患者
- 6) その他主治医が本試験に不相当と判断した患者

本試験は平成4年10月より平成6年3月の間に実施された。

## 2. 投与薬剤ならびに試験方法

投与薬剤は、CTM 静注用 1 g (力価)/バイアル、CTM-HE 200 mg (力価)/錠を用いた。試験方法は2群間比較とし、各群の選択は封筒法による無作為割り付けを実施した。各群の投与量・投与方法および投与期間は次の通りであった。

A群(注射→経口投与)…初診時CTM 静注用 1 g (力価)を100 mlに溶解し30分で点滴静注の単回投与を行い、以後CTM-HE 600 mg (力価)/日(分3)を5~7日間投与する。

B群(経口投与単独)…初診時よりCTM-HE 600 mg (力価)/日(分3)を5~7日間投与する。

また投与順は対象患者の選定後、封筒を若い番号順に開封し中の「投与指示票」に従って投与した。

## 3. 併用薬剤の制限

本試験実施中は、他の抗菌剤および副腎皮質ステロイド剤の併用を禁止した。ただし、本試験開始10日以上前から副腎皮質ステロイド剤が投与されていて、それによる症状の変化が認められず、かつ本試験終了時まで同量の、あるいはそれ以下の副腎皮質ステロイド剤が継続投与される場合は併用を認めた。併用された薬剤は、その内容を調査票に記録した。

## 4. 投与の中止

次のような場合には担当医の判断で投与を中止してもよいこととし、中止時点で投与終了時に実施すべき観察および検査ならびに判定を行い、症例の評価を行った。

- 1) 試験薬の効果が期待できず、無効と判定された場合。ただし、無効の判定は最短3日間投与した後に行う。
- 2) 副作用のため継続投与できない場合(副作用が消

失するまで経過を観察し記録する)。

なお、試験薬剤投与中止後に他の抗菌剤にて治療を行った場合は、その用法・用量・投与期間および臨床効果を記録する。

## 5. 観察・検査項目および実施時期

### 1) 自他覚症状

下記症状は原則として毎日記録することとした。毎日記録できない場合は、少なくとも投与前、投与開始3日後、投与終了時はできるだけ記録するようにした。記録は別途症状日記(Table 1)を作成し患者に毎日記録してもらうよう指導し、その記述をもとに以下の分類にて判定し調査票に記載した。

① 体温: 実測値(1日2回測定)で最高体温を記入

② 咳嗽: ++ (睡眠が障害される程度), +, -の3段階

③ 喀痰:

症状: P (膿性), PM (粘膿性), M (粘性)の3段階  
量: ++ (多い), +, -の3段階

④ 胸痛: +, -

### 2) 胸部X線写真

投与開始日および投与終了時にはできるだけ撮影し、調査票にもスケッチを記入する。

### 3) 臨床検査

臨床検査については調査票の項目について可能な範囲で実施し、記入する。また投与開始以降の検査値が投与前に比べ明らかに悪化した場合は、試験薬剤との関係について考察・検討を加えると共に調査票に記録し、投与前値に復するまで可能な限り追跡調査することとした。

### 4) 細菌学的検査

可能であれば薬剤投与前の起炎菌の同定、薬剤の感受性を測定し、また投与後の菌の消長についてはできるだけ把握するように努めた。また塗抹鏡検成績も参考にした。

### 5) 副作用(臨床症状、臨床検査値の異常変動など)

副作用(臨床症状、臨床検査値の異常変動など)がみられた場合には、その症状、重篤度およびその理由、発現日、処置・治療、経過、転帰および本剤との因果関係を評価すること、また本剤投与後に臨床検査値の異常変動がみられた場合には、回復するまで追跡調査を行うこととした。

## 6. 評価判定

各症例の試験を担当した主治医が以下の判定を行った。なお、なんらかの理由で判定できない場合は判定不能とした。

### 1) 重症度

症状の程度に応じ、中等症および軽症の2段階に分類した。

### 2) 臨床効果

Table 1. Patient diary form

Diary Start Date/	Examination Day	1	2	3	4	5	6	7
	Date:	Date:	Date:	Date:	Date:	Date:	Date:	Date:
	Day of the week/	Day of the week/	Day of the week/	Day of the week/	Day of the week/	Day of the week/	Day of the week/	Day of the week/
Medication	<i>Did you take the drug(s) three times as prescribed? Tick when you took it.</i>	<input type="checkbox"/> Afternoon <input type="checkbox"/> Night	<input type="checkbox"/> Morning <input type="checkbox"/> Afternoon <input type="checkbox"/> Night	<input type="checkbox"/> Morning <input type="checkbox"/> Afternoon <input type="checkbox"/> Night	<input type="checkbox"/> Morning <input type="checkbox"/> Afternoon <input type="checkbox"/> Night	<input type="checkbox"/> Morning <input type="checkbox"/> Afternoon <input type="checkbox"/> Night	<input type="checkbox"/> Morning <input type="checkbox"/> Afternoon <input type="checkbox"/> Night	<input type="checkbox"/> Morning <input type="checkbox"/> Afternoon <input type="checkbox"/> Night
Temperature	<i>Take your temperature in the morning and evening. Write down the higher one.</i>	℃	℃	℃	℃	℃	℃	℃
Cough	<i>Did your cough change since yesterday?</i>	<input type="checkbox"/> Eased up <input type="checkbox"/> No change <input type="checkbox"/> Worsened <input type="checkbox"/> Gone	<input type="checkbox"/> Eased up <input type="checkbox"/> No change <input type="checkbox"/> Worsened <input type="checkbox"/> Gone	<input type="checkbox"/> Eased up <input type="checkbox"/> No change <input type="checkbox"/> Worsened <input type="checkbox"/> Gone	<input type="checkbox"/> Eased up <input type="checkbox"/> No change <input type="checkbox"/> Worsened <input type="checkbox"/> Gone	<input type="checkbox"/> Eased up <input type="checkbox"/> No change <input type="checkbox"/> Worsened <input type="checkbox"/> Gone	<input type="checkbox"/> Eased up <input type="checkbox"/> No change <input type="checkbox"/> Worsened <input type="checkbox"/> Gone	<input type="checkbox"/> Eased up <input type="checkbox"/> No change <input type="checkbox"/> Worsened <input type="checkbox"/> Gone
Sputum	<i>How often did you spit?</i>	____times <input type="checkbox"/> None						
	<i>Did your sputum volume change?</i>	<input type="checkbox"/> Reduced <input type="checkbox"/> No change <input type="checkbox"/> Increased <input type="checkbox"/> Gone	<input type="checkbox"/> Reduced <input type="checkbox"/> No change <input type="checkbox"/> Increased <input type="checkbox"/> Gone	<input type="checkbox"/> Reduced <input type="checkbox"/> No change <input type="checkbox"/> Increased <input type="checkbox"/> Gone	<input type="checkbox"/> Reduced <input type="checkbox"/> No change <input type="checkbox"/> Increased <input type="checkbox"/> Gone	<input type="checkbox"/> Reduced <input type="checkbox"/> No change <input type="checkbox"/> Increased <input type="checkbox"/> Gone	<input type="checkbox"/> Reduced <input type="checkbox"/> No change <input type="checkbox"/> Increased <input type="checkbox"/> Gone	<input type="checkbox"/> Reduced <input type="checkbox"/> No change <input type="checkbox"/> Increased <input type="checkbox"/> Gone
	<i>What was the color of your sputum?</i>	<input type="checkbox"/> Green <input type="checkbox"/> Yellow <input type="checkbox"/> Light yellow <input type="checkbox"/> White	<input type="checkbox"/> Green <input type="checkbox"/> Yellow <input type="checkbox"/> Light yellow <input type="checkbox"/> White	<input type="checkbox"/> Green <input type="checkbox"/> Yellow <input type="checkbox"/> Light yellow <input type="checkbox"/> White	<input type="checkbox"/> Green <input type="checkbox"/> Yellow <input type="checkbox"/> Light yellow <input type="checkbox"/> White	<input type="checkbox"/> Green <input type="checkbox"/> Yellow <input type="checkbox"/> Light yellow <input type="checkbox"/> White	<input type="checkbox"/> Green <input type="checkbox"/> Yellow <input type="checkbox"/> Light yellow <input type="checkbox"/> White	<input type="checkbox"/> Green <input type="checkbox"/> Yellow <input type="checkbox"/> Light yellow <input type="checkbox"/> White
Pain	<i>Did your chest or back ache?</i>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No						

臨床症状（喀痰，発熱，咳嗽，他），胸部 X 線等の改善の推移から投与終了時に，著効，有効，やや有効，無効および判定不能の 5 分類で判定した。

### 3) 細菌学的効果

起炎菌の消長をもとに，消失，減少，不変，菌交代および不明の 5 分類で判定した。

### 4) 安全性

副作用（臨床症状，臨床検査値の異常変動など）の推移をもとに，安全である，ほぼ安全である（副作用が認められても特に処置なしで投与を継続できた場合），やや問題がある（処置をして投与を継続できた場合），問題がある（投与の中止に至った場合）および不明の 5 分類で判定することとした。

### 5) 有用性

臨床効果と副作用を考慮し，きわめて有用，有用，やや有用，有用性なし，問題ありおよび判定不能の 6 分類で判定した。

### 7. 統計

有意差検定は  $\chi^2$ -test, Fisher's PLSD, Wilcoxon test の方法で実施，危険率 5 % 以下を有意差ありと判

定した。

## II. 成績

### 1. 解析対象

総投与症例は 72 例で，起炎菌が CTM で耐性菌と考えられる *Pseudomonas aeruginosa* による感染症症例 6 例（A 群 4 例，B 群 2 例），および各群 1 例ずつの判定不能例を除く，A 群 29 例，B 群 35 例，計 64 例を対象とし解析を行った。

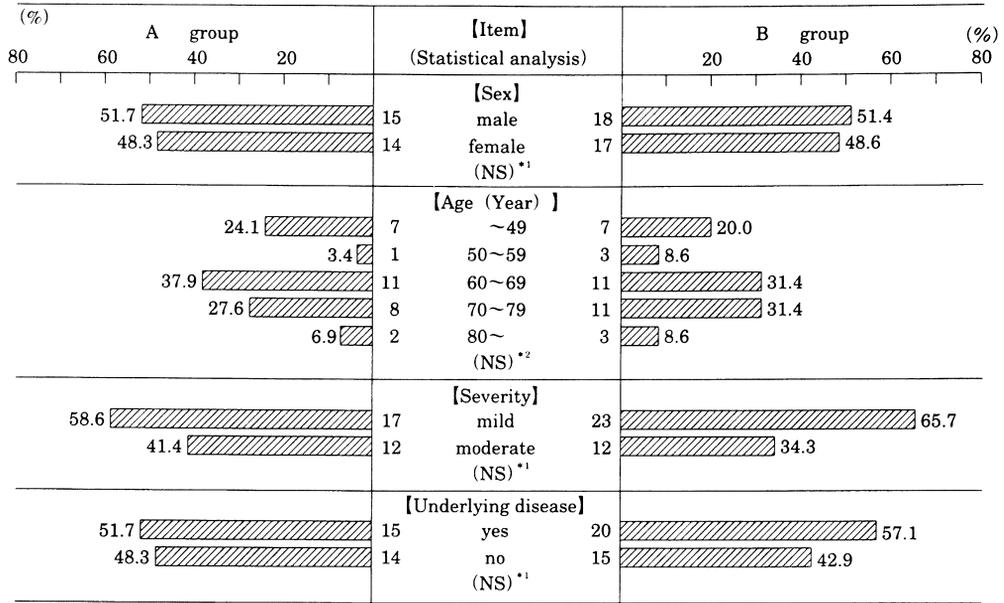
### 2. 患者背景

臨床効果解析対象の各患者背景について両群間の比較を行った（Fig. 1）。

性別は男女ほぼ同数ずつで，年齢は 60 歳以上が多かったが両群間に分布の偏りは認められなかった。重症度の分布においても両群間に差は認められず，軽症が 60 % 前後であった。また基礎疾患の有無においても両群間に差は認められなかった。

投与開始時の患者の症状は体温，咳嗽，喀痰量，喀痰性状，末梢血白血球数，赤沈値および CRP のいずれについても，両群間で有意な偏りはみられなかった。

### 3. 体温の推移（最高体温 $\geq 37^\circ\text{C}$ の患者）



\*<sup>1</sup>  $\chi^2$ -test, \*<sup>2</sup> Wilcoxon-test  
NS: Not Significant

Fig. 1. Background data of patients with respiratory tract infections (RTI) in a comparative clinical study.

投与前および投与開始日の体温が 37℃ 以上であった A 群 14 例, B 群 16 例の患者の体温が 37℃ 未満(平熱)になるまでの日数を Fig. 3 に示した。

各群で平熱に解熱した症例数は, 投与開始 1 日後では A 群 9 例 (64.3%), B 群 6 例 (37.5%) であった。同様に 2 日後では A 群 13 例 (92.9%), B 群 10 例 (62.5%) であり, A 群では投与 4 日後で 14 例すべての患者が平熱となった。両群間に有意の差は認められなかったものの, A 群のほうが早い解熱傾向を示した。

4. 自覚症状 (咳嗽, 喀痰)

咳嗽の認められた A 群 29 例, B 群 33 例について症状の改善効果について Fig. 4 に示した。A 群の推移をみると, 投与前および投与開始日の咳嗽の程度は ++ が 48.3%, + が 51.7% であったが以後日数とともに改善され, 4 日後では ++ の症例はなくなり, 咳嗽が消失した症例は 46.2% と約過半数に達した。同様に B 群の推移をみると投与前および投与開始日の症状の程度は ++ が 51.5%, + が 48.5% であったが, 4 日後では, ++ が 12.9%, + が 67.7%, 咳嗽が消失した症例は 19.4% となった。両群での改善の推移をみると A 群で咳嗽の軽減あるいは消失が優れる傾向を示した。

喀痰の認められた A 群 29 例, B 群 30 例について喀痰性状の改善効果を見た。A 群では投与前および投与開始日は P 痰が 62.1%, PM 痰が 31.0%, M 痰が 6.9% であった。P 痰の症例は CTM-HE の投与日数の経過とともに減少し, 4 日後では 10.0%, 5 日後では 5.0% となり, PM 痰あるいは M 痰へ移行し感染の改善が示唆された。同様に B 群の変化をみると投与前および

投与開始日の喀痰の性状は P 痰が 73.3%, PM 痰が 20.0%, M 痰が 6.7% であった。P 痰の症例は A 群同様 CTM-HE の投与日数の経過とともに減少したが, 4 日後は 33.3%, 5 日後は 25.0% であり, A 群より改善率が低い傾向であった。

5. 白血球数・CRP の推移

白血球数の推移を Fig. 5, CRP の推移を Fig. 6 に示した。

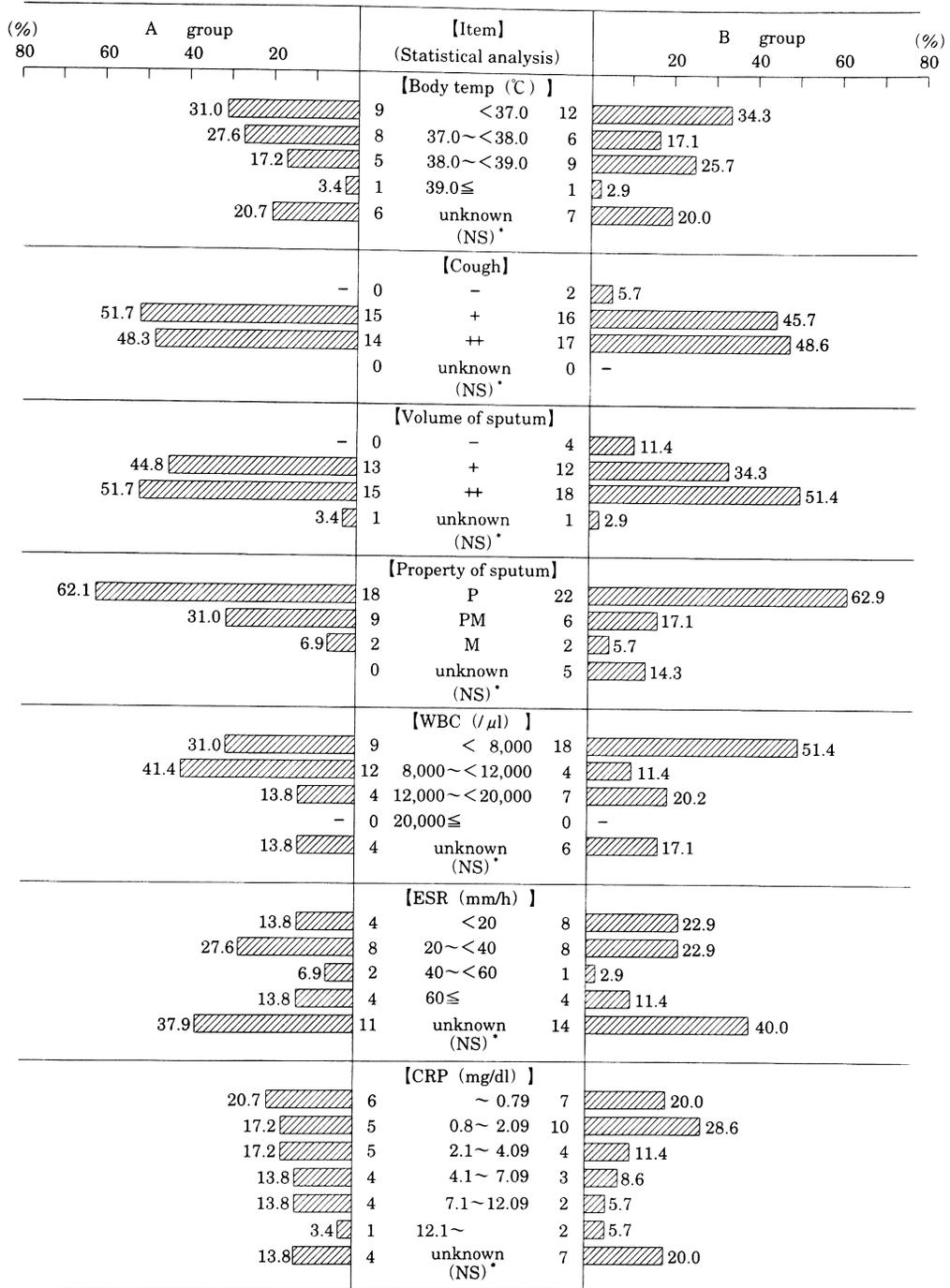
投与前の白血球数の平均は A 群が 9,396.0/ $\mu$ l, B 群が 8,503.5/ $\mu$ l とやや A 群で高い傾向であったが, 投与中の平均は A 群が 6,884.6/ $\mu$ l, B 群が 6,741.2/ $\mu$ l とほぼ正常域まで低下し, A 群では投与中, 投与後とも有意差をもって低下した ( $p < 0.05$ )。また B 群では投与後 6,465.4/ $\mu$ l と低下し, 投与後では投与前に比べ有意差をもって低下した ( $p < 0.05$ )。

投与前の CRP の平均は A 群が 3.99 mg/dl, B 群が 3.27 mg/dl とやや A 群で高い傾向であった。投与中・投与後の平均値の推移をみると各群とも低下したが, B 群では投与後においてもやや高値を示した。

6. 細菌学的効果

細菌学的効果を判定できた A 群 17 株, B 群 13 株について菌消失率を Table 2 に示した。

A 群ではグラム陽性菌 2 菌種 4 株, グラム陰性菌 6 菌種 13 株のうち, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Proteus mirabilis* それぞれ 1 株が不変だった以外はすべて消失し, 消失率は 88.2% であった。B 群はグラム陽性菌 4 菌種 7 株, グラム陰性菌 4 菌種 6 株のうち, *Staphylococcus aureus*, *a-streptococci*,



\*Wilcoxon-test  
NS: Not Significant

Fig. 2. Comparison of the details of primary symptoms and laboratory findings in RTI patients, in groups A and B.

*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca* それぞれ 1 株が不変で、消失率は 69.2 % であった。消失率においては両群間で有意差はなかった。

7. 臨床効果・有用性

臨床効果について両群間で比較を行った (Fig. 7)。

A 群・B 群の判定結果を比較すると著効がそれぞれ 7 例 (24.1 %)・1 例 (2.9 %), 有効がそれぞれ 18 例 (62.1 %)・22 例 (62.9 %), 著効と有効を合わせた有

効率はそれぞれ 86.2 %・65.7 % であり, Wilcoxon 検定により A 群で有意に優れていた ( $p < 0.01$ )。

また臨床効果を疾患別の有効率でみると (Table 3), A 群では慢性気管支炎 (急性増悪を含む) でも 71.4 % であり, 急性気管支炎, 肺炎では 80 % 以上, 慢性呼吸器疾患の二次感染では 7 例中 100 % の有効率であった。B 群では急性気管支炎 16 例中有効以上が 15 例で有効率 93.8 % と高値を示したが, 肺炎 40 %, 慢性気

管支炎（急性増悪を含む）および慢性呼吸器疾患の二次感染では 50 % 以下の有効率であった。疾患別有効率では慢性呼吸器疾患の二次感染において、Wilcoxon 検定により A 群が B 群に比べ有意に優れていた ( $p < 0.05$ )。

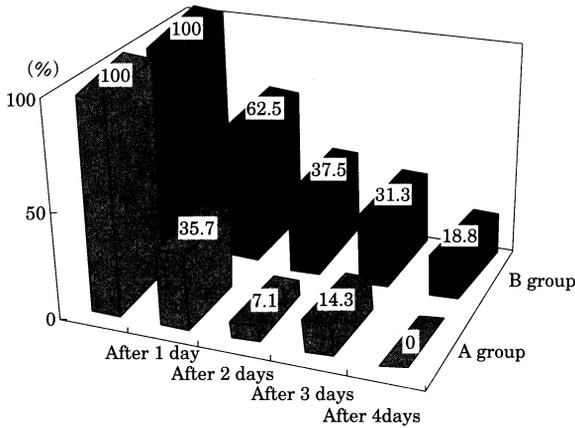


Fig. 3. Comparison of changes in body temperature in RTI patients, in groups A and B.

安全性については A 群・B 群とも副作用（臨床症状、臨床検査値の異常変動等）は認められなかった。

有用性について両群間の比較 (Fig. 8) では、A 群・B 群のきわめて有用がそれぞれ 6 例 (20.7 %)・1 例 (2.9 %), 有用がそれぞれ 19 例 (65.5 %)・22 例 (62.9 %), きわめて有用と有用を合わせた有用率は A 群で 86.2 %, B 群で 65.7 % となり、臨床効果判定と同様に Wilcoxon 検定により A 群で有意に優れていた ( $p < 0.05$ )。

III. 考 察

飯沢らは *K. pneumoniae* DT-S による実験的マウス呼吸器感染症を用い CTM の皮下投与と CTM-HE の経口投与とを組み合わせるスイッチ療法の治療効果を調べた。すなわち *K. pneumoniae* DT-S を噴霧感染させて、30 時間後に CTM を 1 回皮下投与し、その後 CTM-HE を 1 日 3 回、4 日間投与したところ 60 % 以上のマウスが生残、また肺内感染菌の除菌率においても肺内生菌数の有意な減少が認められたと報告している<sup>4)</sup>。このことは実際の臨床においても十分試みてみる

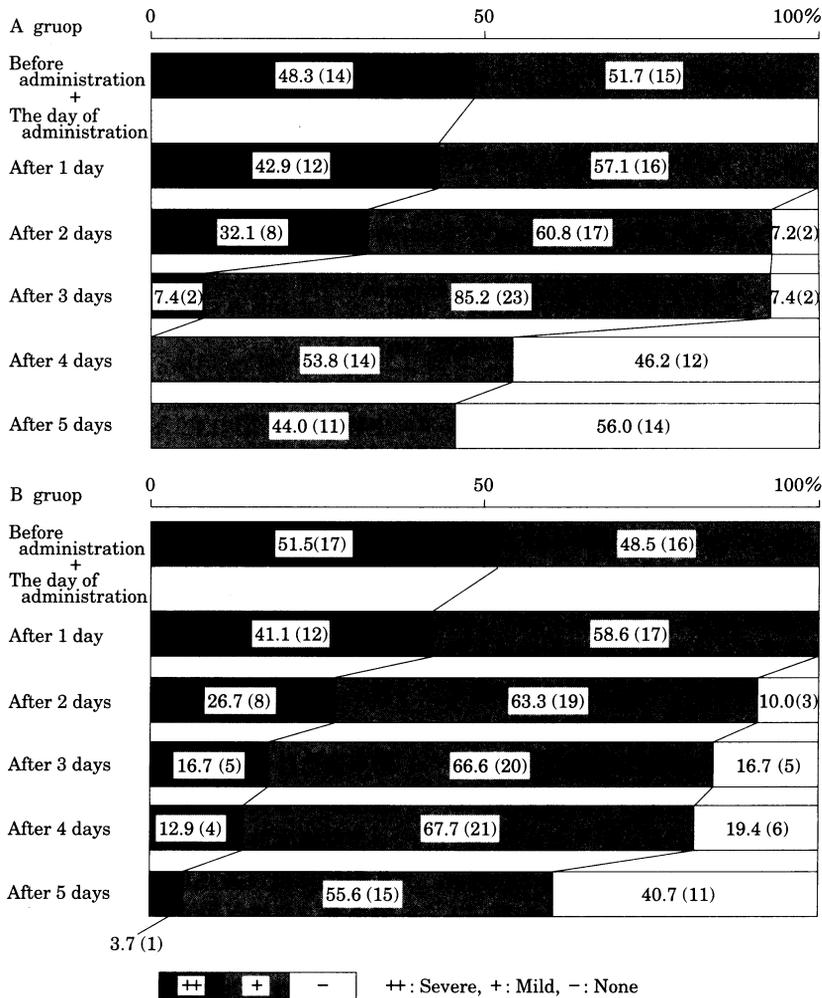


Fig. 4. Course of the subjective symptom cough after treatment regimens.

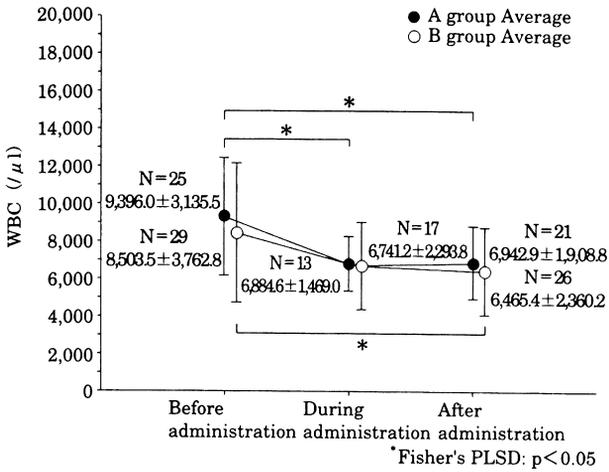


Fig. 5. Comparison between changes in the WBC counts of RTI patients, groups A and B.

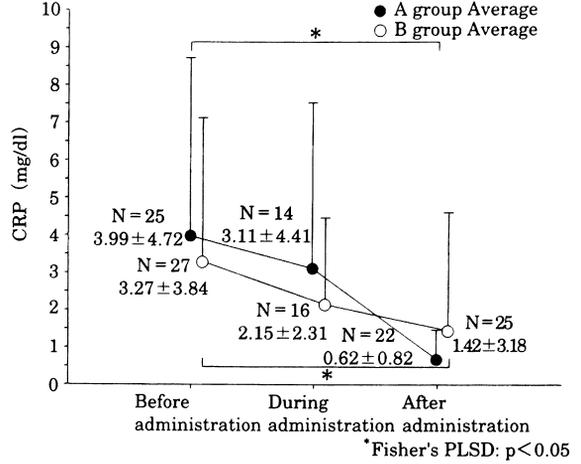


Fig. 6. Comparison between changes in the CRP of RTI patients, groups A and B.

べき示唆を与えていると考えられた。

一般に点滴静注などの注射剤の投与は重症感染症患者に対して行われるが、軽症あるいは中等症の外来患者に対して単回の点滴静注を行った後、経口投与にて在宅治療を行うことは実地の診療活動においてきわめて有用性が高いと考えられた。著者らは今回、主に外来治療可能な軽症から中等症の慢性気管支炎の急性増悪を含む気管支炎、肺炎、慢性呼吸器疾患の二次感染を対象とし、A 群は CTM 1 g 単回点滴静注し、以後 CTM-HE 600 mg/日 (分 3) を 5~7 日間経口投与、B

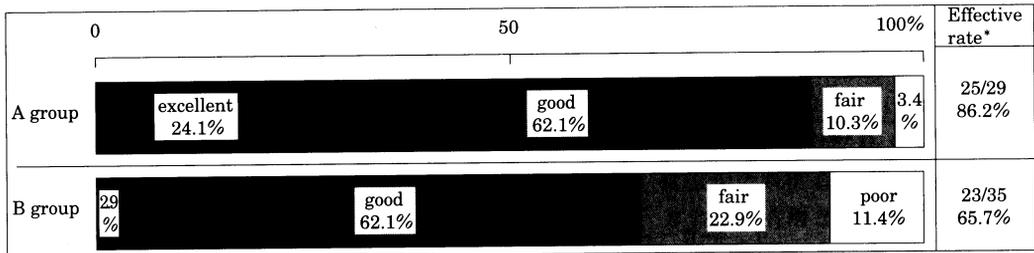
群は CTM-HE 600 mg/日 (分 3) を 5~7 日間経口投与の 2 群間比較とし、無作為割付により実施した。

総投与症例は A 群 34 例、B 群 38 例の計 72 例で、取得有効菌種でない *P. aeruginosa* による感染症および判定不能例を除いた A 群 29 例、B 群 35 例の計 64 例を対象とし解析を行った。

患者背景は両群間に有意の偏りは認められなかったが、白血球数において、A 群で高値を示した。白血球数の正常値は通常 4,000~8,000/μl とされており、白血球数の増多は種々の原因により認められる。今回 A

Table 2. Bacteriological efficacy

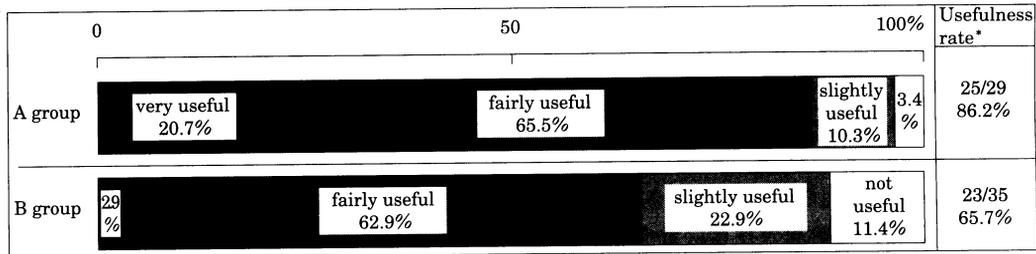
Causative organisms	Group	No. of cases	Eradicated		Eradicated rate (%)	Statistical analysis (χ <sup>2</sup> -test)
			Eradicated	Persisted		
<i>S. aureus</i>	A	1	1	0	100.0	NS
	B	4	3	1	75.0	
<i>S. pneumoniae</i>	A	3	3	0	100.0	NS
	B	1	1	0	100.0	
<i>S. pyogenes</i>	A	0	0	0	—	—
	B	1	1	0	0.0	
<i>a-streptococci</i>	A	0	0	0	—	—
	B	1	0	1	0.0	
<i>H. influenzae</i>	A	3	3	0	100.0	NS
	B	2	1	1	50.0	
<i>H. parainfluenzae</i>	A	2	2	0	100.0	NS
	B	1	1	0	100.0	
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	A	5	4	1	80.0	NS
	B	2	2	0	100.0	
<i>K. oxytoca</i>	A	1	1	0	100.0	NS
	B	1	0	1	0.0	
<i>K. pneumoniae</i>	A	1	1	0	100.0	—
	B	0	0	0	—	
<i>P. mirabilis</i>	A	1	0	1	0.0	—
	B	0	0	0	—	
Total (No. of strains)	A	17	15	2	88.2	NS
	B	13	9	4	69.2	



\*Effective rate ... (excellent + good) / Total

Wilcoxon test:  $p < 0.05$ 

Fig. 7. Comparison of the clinical efficacy of regimens A and B against RTI.



\*Usefulness rate ... (very useful + family useful) / Total

Wilcoxon test:  $p < 0.05$ 

Fig. 8. Comparison of the usefulness of regimens A and B against RTI.

Table 3. Clinical results according to diagnosis

Infection	Group	No. of cases	Excellent	Good	Efficacy rate (%)	Statistical analysis (Wilcoxon-test)
Acute bronchitis	A	9	1	7	88.9	NS
	B	16	1	14	93.8	
Pneumonia	A	6	3	2	83.3	NS
	B	5		2	40.0	
Lung suppurations	A	0			—	—
	B	1			0.0	
Chronic bronchitis (including acute exacerbation)	A	7	1	4	71.4	NS
	B	6		3	50.0	
Infection secondary to chronic respiratory disease	A	7	2	5	100.0	$p < 0.05$
	B	7		3	42.9	
Total	A	29	7	18	86.2	$p < 0.01$
	B	35	1	22	65.7	

群において約 9,400/ $\mu$ l と B 群の約 8,500/ $\mu$ l と比べてやや多くなっているが、CRP、発熱その他から A 群において感染症が特に重症に偏っていたとは考えられない。白血球数がやや多いという程度であり、この白血球数の多い症例のために臨床効果に、より不利となるようなことは考えにくい。

本試験開始前および開始日の体温が 37℃ 以上の症例について平熱 (37℃ 未満) にいたる推移は、治療開始 4 日後で A 群 100%、B 群 81.3% が改善され、有意差は認められないものの A 群のほうがやや早い解熱傾向を示した。これは単回の CTM 点滴静注による効果と考えられる。

自覚症状の改善の推移を投与開始 4 日目で見ると、A

群では咳嗽 ++ (睡眠が障害される咳嗽) の症例は 14 例から 0 例となり、咳嗽が消失した症例も 26 例中 12 例 (46.2%) に達した。同様に B 群では咳嗽 ++ の症例は 17 例から 4 例、咳嗽が消失した症例は 31 例中 6 例 (19.4%) となり、A 群のほうが咳嗽の軽減あるいは消失が優れる傾向が示された。また、喀痰の性状の変化においても A 群のほうが高い改善率を示す傾向にあった。

白血球数の投与前→投与中→投与後の推移をみると、A 群で 9,396.0/ $\mu$ l → 6,884.6/ $\mu$ l → 6,942.9/ $\mu$ l、B 群で 8,503.5/ $\mu$ l → 6,741.2/ $\mu$ l → 6,465.4/ $\mu$ l と、投与後において両群とも有意差をもって低下した。特に A 群においては薬剤投与中において有意差をもって低下していた。

しかしながらこの傾向は B 群においては認められなかった。同様に CRP の推移をみると、A 群で 3.99 mg/dl → 3.11 mg/dl → 0.62 mg/dl, B 群で 3.27 mg/dl → 2.15 mg/dl → 1.42 mg/dl と両群とも投与後において有意差をもって低下したが、B 群は A 群に比べると低下はやや緩やかであった。これらを総合的に考察してみると、A 群の方がやや優れた臨床効果を示したことと一致していると考えられた。

細菌学的効果の菌消失率をみると A 群 88.2 % (15/17), B 群 69.2 % (9/13) で、両群間に有意差はなかった。しかしながら、*S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* および *H. influenzae* などに対しては、A 群の方が菌消失率についてやや良好な結果を示した。

疾患別臨床効果を有効率 (著効 + 有効) で比較すると、A 群では慢性呼吸器疾患の二次感染で 100 %, その他でも 70 % 以上を示したが、B 群では急性気管支炎の 93.8 % を除けばすべて 50 % 以下と A 群に比べ低値を示した。なかでも慢性呼吸器疾患の二次感染においては A 群の 100 % に対し 42.9 % と Wilcoxon 検定において A 群の方が有意に優れていた。

臨床効果の著効率は A 群 24.1 % (7/29), B 群 2.9 % (1/35) であり、有効率 (著効 + 有効) は A 群 86.2 % (25/29), B 群 65.7 % (23/35) であった。今回の試験でパンスポリン<sup>®</sup>の内服である B 群での有効率が、これまでの報告<sup>7,8)</sup> に比べやや低かった原因として、肺炎膿症や肺炎の中等症が含まれていたことが関係したものと考えられる。また安全性を含めた有用性の有用率 (きわめて有用 + 有用) においても臨床効果の有効率と同じ値を示し、臨床効果および有用性において A 群が B 群に比べ有意に優れている結果となった。

今回検討した症例では副作用は 1 例も認められず、また臨床検査値の異常変動も認められなかった。

注射前に皮膚反応を行う煩雑さ、注射施行時の疼痛、院内滞在時間の延長などは、注射剤初回併用のマイナス面と考えられるが、今回の成績は日常の診療において、呼吸器感染症に対して CTM-HE を投与する場合、感染症の早期にまず初回に 1 回 CTM の点滴静注を施行し、より高い血中濃度と肺、喀痰への移行濃度を得

ることが、さらに臨床効果を高めるうえで重要であることが示唆された。

#### IV. 結 語

臨床効果 (著効率と有効率)、また安全性を含めた有用性 (有用率) において、A 群が統計学的有意の差をもって優れていたことが確認された。発熱、咳嗽等の自覚症状、また白血球数、CRP の改善効果は両群に有意差は認められなかったが、A 群で治療早期に改善される傾向であった。

以上の結果より主に外来治療可能な軽症から中等症の慢性気管支炎の急性増悪を含む気管支炎、肺炎、慢性呼吸器疾患の二次感染の治療は、早い時期での治療効果、cost benefit を考慮すると、初診時に CTM の点滴静注を単回投与し、その後 CTM-HE の経口投与を行うことは、臨床上有用な治療方法と考えられ、外来でも十分応用できる方法と考える。

#### 文 献

- 1) 西野武志, 岩日朋幸: 新合成セファロスポリン Cefotiam (SCE 963) に関する細菌学的評価。Chemotherapy 27 (S-3): 45~66, 1979
- 2) 近藤正熙, 岩日朋幸, 中尾雅文, 飯沢祐史, 内藤貴子, 林 良吾, 今田 哲。経口セファロスポリン Cefotiam hexetil の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 36 (S-6): 80~110, 1988
- 3) 平松信祥, 安芸修躬, 衣非 脩, 水田栄治: 塩酸セフォチアム (パンスポリン<sup>®</sup>) の血中濃度に関する薬動力学的解析。基礎と臨床 20: 141~153, 1986
- 4) 菊地臣一, 星加一郎, 松井達也, 蓮江光男: Cefotiam の骨髓血, 骨組織への検討。Jap. J. Antibiotics 35: 1053~1056, 1982
- 5) 河野 茂, 林 敏明, 山口恵三, 原 耕平: 新しい経口用セフェム系抗生剤, Cefotiam hexetil の血中および喀痰中移行に対する検討。Chemotherapy 36 (S-6): 210~215, 1988
- 6) 飯沢祐史, 北本直実, 岩日朋幸, 山崎俊幸: *Klebsiella pneumoniae* の実験的マウス呼吸器感染症に対する Cefotiam から Cefotiam hexetil へのスイッチ療法。Chemotherapy 38: 145~152, 1990
- 7) 島田 馨, 他: Cefotiam hexetil の臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-6): 282~292, 1988
- 8) 河野 茂, 他: Cefotiam hexetil の呼吸器感染症における基礎的および臨床的評価。Chemotherapy 36 (S-6): 401~423, 1988

## A comparative clinical study between CTM: CTM-HE and CTM-HE in the treatment of respiratory infections

Toshiharu Matsushima<sup>1)</sup>, Keizo Yamaguchi<sup>2)</sup>, Harushige Kanno<sup>3)</sup>, Kohya Shiba<sup>4)</sup>,  
Masaru Nasu<sup>5)</sup>, Shigeru Kohno<sup>6)</sup>, Hozumi Yamada<sup>7)</sup>  
and Atsushi Saito<sup>8)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki-shi, Okayama 701-01, Japan

<sup>2)</sup> Department of Microbiology, Toho University, School of Medicine

<sup>3)</sup> Department of Laboratory Medicine, Chiba University

<sup>4)</sup> The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

<sup>5)</sup> Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University

<sup>6)</sup> The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

<sup>7)</sup> Department of Internal Medicine, Saga Medical School

<sup>8)</sup> The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

To evaluate the regimen for the treatment of RTI, a comparative study using cefotiam (CTM) and cefotiam-hexetil (CTM-HE) (group A) and CTM-HE (group B), was conducted in various clinical institution. Patients were given a single dose of 1 g of CTM (drip infusion) followed by 600 mg per day of CTM-HE for 5~7 days (group A), 600 mg per day of CTM-HE for a period of 5~7 days (group B). CTM-HE was administered three times a day.

1) Clinical efficacy in group A and the group B, was rated of "excellent" in 24.1% (7/29) and 2.9% (1/35) respectively, "good" in 62.1% (18/29) and 62.9% (22/35) respectively, and the overall efficacy rates ("excellent" + "good") were 86.2% and 65.7%, respectively. Overall efficacy in group A was superior to overall efficacy in group B, and the difference was significant.

2) There was no significant difference between the two groups in terms of the symptoms or signs, but a trend toward greater efficacy was shown in the early stage in group A.

3) The bacterial eradication rate was 88.2% (15/17) in group A, and 69.2% (9/13) in group B. The difference was not significant.

4) There were no side effects in either group A or group B.

From the above findings, we concluded that a single dose of 1 g CTM (drip infusion) followed by 600 mg of CTM-HE was a better clinical regimen for the treatment of RTI than simple CTM-HE administration.