

泌尿器科領域における Cefotiam (SCE-963) の検討

大越正秋・河村信夫・勝岡洋治

東海大学医学部泌尿器科学教室

はじめに

Cefotiam (CTM, SCE-963) は武田薬品工業に於いて合成されたセファロスボリン系抗生素であり、その特徴は、広範囲スペクトラムで、かつその MIC が低いことであるといわれる¹⁾。今回われわれはこの薬剤につき、基礎的並びに臨床的検討を加えたので報告する。

基礎的検討

1) MIC の測定

〔測定法〕

臨床分離の教室保存株について、CTM の MIC を測定した。方法は日本化学療法学会の標準法で行った。

〔成績〕

結果は Table 1 の如く、*E. coli*, *Klebsiella*, *S. epidermidis* に対しては CTM の MIC は極めて小さ

く、*P. mirabilis*, *S. aureus* には中等度で、*P. vulgaris*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *Serratia marcescens* および *Enterococcus* に対しても、そのすべてあるいは大部分の株が 100μg/ml 以上となっている。Fig. 1 および 2 に *E. coli* と *Klebsiella* についての累積感受性分布を図示した。

2) 血中および尿中濃度

〔測定法〕

健常成人 volunteers 4 名に CTM 250 mg を one-shot 静注投与し、その血中および尿中濃度を測定した。検定菌には *P. mirabilis* ATCC 21100 株を用いた。

標準曲線は 血清は Moni-Trol I, 尿は 0.1 リン酸 buffer で希釈したもの用いた。

Table 1 Susceptibility of clinical isolates to CTM

Organisms	Total	MIC (μg/ml)									
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
<i>E. coli</i>	10	2	1	6	1						
<i>Klebsiella</i>	9		1	4	1			2		1	
<i>Proteus mirabilis</i>	4					2		2			
<i>Proteus vulgaris</i>	2										2
<i>Proteus morganii</i>	5								1		4
<i>Proteus rettgeri</i>	5										5
<i>Serratia marcescens</i>	5										5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5			4	1						
<i>Staphylococcus aureus</i>	3				3						
<i>Enterococcus</i>	6					1				1	4

Fig. 1 Cumulative sensitivity distribution of clinical isolates

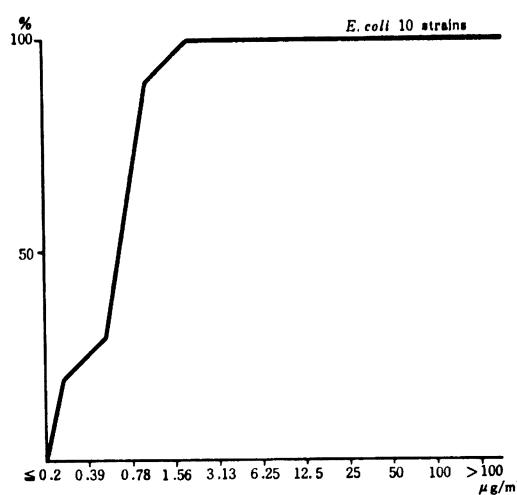
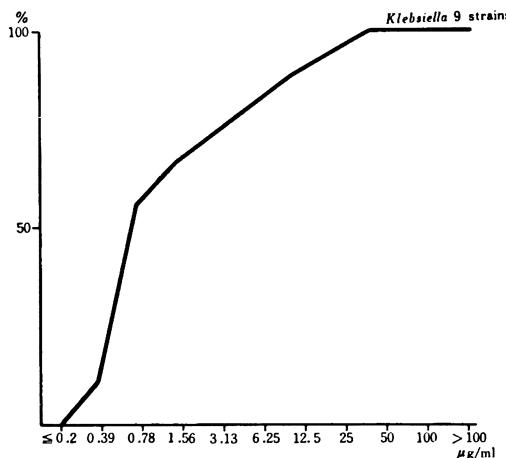


Fig. 2 Cumulative sensitivity distribution of clinical isolates



〔成績〕

結果は Table 2 に示す如く、平均で30分がピークで $10.13\mu\text{g}/\text{ml}$ 、1時間では $4.3\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2時間で $2.4\mu\text{g}/\text{ml}$ 、4時間で $0.625\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下と急激に下降している。なおこの4名の内、case 1, 2は普通に食事し、case 3, 4は1食抜かした空腹時投与であるが、その前の食事時間からあまり時間が離れていなかったためか、同じような傾向で、あまり空腹時という意味はなかったかもしれない。4名の平均血中濃度推移を Fig. 3 に示した。

尿中濃度については Table 3 に示す如く、いずれも $0 \sim \frac{1}{2}$ 時間で最高濃度を示し、血中濃度推移と平行して

Table 2 Serum concentration of CTM

($\mu\text{g}/\text{ml}$) 250mg i.v.

Case	$\frac{1}{2}$ h	1 h	2 h	4 h
1	13.0	3.5	2.7	<0.625
2	7.4	3.7	2.2	<0.625
3	10.05	5.0	1.5	<0.625
4	10.05	5.0	3.0	<0.625
Avenue	10.13	4.3	2.4	<0.625

Table 3 Urine concentration of CTM

($\mu\text{g}/\text{ml}$) 250mg i.v.

Case	$0 \sim \frac{1}{2}$ h	$\frac{1}{2} \sim 1$ h	$1 \sim 2$ h	$2 \sim 4$ h
1	5200	1800	380	<62
2	5400	2800	<62	<62
3	>10000	8600	1000	580
4	4900	1200	<62	<62

Fig. 3 Serum concentration of CTM

250mg i.v. n=4

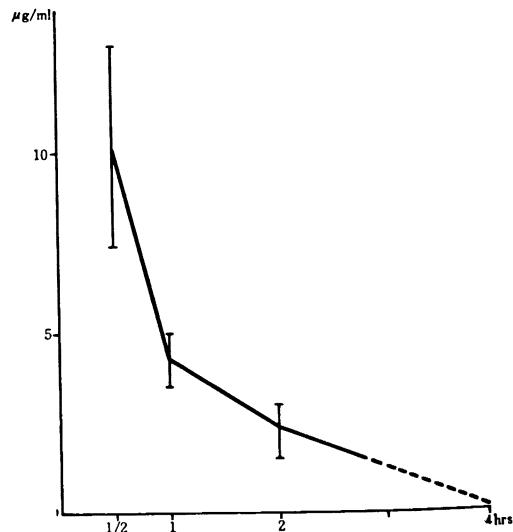


Fig. 4 Case No. 1. K. T. Left acute pyelonephritis 52 y.o. m.

Date	4/17	/18	/19	/20	/21	/22	/23	/24	/25	/26
Drug		CTM 500mg×2/day D.I. 								
Body temperature (°C)	39 38 37									
Urine examination	WBC/P.F. Protein Glucose Osmotic P.	50 + - 646	numerous + - 672	5~10 ± 285	1~5 - 364	5~10 - 578	5~10 - 612	5~10 - 791	5~10 - 791	5~10 - 665
Blood picture	RBC ($\times 10^4$) Hb WBC Eosinophil Platelet ($\times 10^4$) RBC sediment	486 15.8 13200 0 25.0 63/98	476 15.3 7500 3	476 15.3 7500 3	452 14.4 9600 1	452 14.4 9600 1	452 14.4 9600 1	449 14.4 7500 3	449 14.4 7500 3	449 14.4 7500 3
Liver function	GOT GPT Al-P LDH	32 33 61 177	67 45 74 251	67 45 74 251	34 40 58 192	34 40 58 192	34 40 58 192	22 28 55 172	22 28 55 172	22 28 55 172
Organisms in urine	<i>E. coli</i> 07 (CEZ [#]) (CER [#])	<i>Enterococcus</i> 10^2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			

Table 4 Clinical results with CTM

Case No.	Name	Sex & Age	Diagnosis	Underlying diseases	Drug Administration	Organisms in urine		WBC in urine Before	WBC in urine After	Response	Side effect
						Before	After				
1	K. T.	m • 52	Left acute pyelonephritis	—	500mg × 2/day × 5days(DI)	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml (CEZ $\ddagger\ddagger$) (CER $\ddagger\ddagger$)	—	50/p.F.	5~10/ p.F.	Good	GOT, GPT elevation
2	S. I.	f • 62	Chronic complicated cystitis	Nephroblastoma Diabetes	500mg × 2/day × 5days(IM)	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml (CEZ \ddagger) (CER +)	<i>Candida</i> 10 ⁴ /ml	10~15	1~5	Poor	—
3	I. N.	m • 45	Chronic complicated UTI	Neurogenic bladder	500mg × 2/day × 5days(IM)	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml (CEZ $\ddagger\ddagger$) (CER $\ddagger\ddagger$)	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml (CEZ $\ddagger\ddagger$) (CER —)	$\ddagger\ddagger$	1~5	Poor	—
4	R. M.	m • 79	"	Right nephroblastoma	500mg × 2/day × 5days(DI)	<i>S. marcescens</i> 10 ⁸ /ml (CEZ —) (CER —)	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ /ml <i>Corynebacterium</i> 10 ² /ml	50	5~10	Poor	—
5	I. Y.	m • 72	Chronic complicated pyelonephritis	Hematochyluria	500mg × 2/day × 5days(IM)	<i>S. epidermidis</i> 10 ³ /ml <i>Corynebacterium</i> 10 ² /ml <i>E. cloacae</i> 10 ³ /ml <i>C. freundii</i> 10 ³ /ml	<i>S. epidermidis</i> 10 ³ /ml <i>E. cloacae</i> 10 ³ /ml	0~1	0~1	Un-assessable	—

Table 5 Laboratory findings

Case	BUN (mg/dl)		Serum creatinine (mg/dl)		GOT	AL-P	LDH	RBC $\times 10^4$	WBC	Hb g/dl	Platelets $\times 10^4$	Ht %	
	B	A	B	A									
1					32	34	40	61	58	177	192	452	13200
2	13	4	0.7	0.9	18	20	16	30	153	120	191	272	443
3	12.0	8.0	0.9	0.8	37	42	18	29	680	780	590	417	383
4	23	25	1.8	1.8	9	10	10	87	80	177	159	325	305
5	15	17	0.9	0.8	15	13	20	73	65	193	163	392	349

B : before A : after

濃度は減少し、2~4時間尿では1例を除く3例がいずれも $62\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下となった。

臨床的検討

〔試験対象および方法〕

東海大学泌尿器科に入院した尿路感染症患者5例にCTMを投与した(Table 4)。うち1例は急性単純性腎孟腎炎であり、他の4例は慢性複雑性尿路感染症であった。

投与量は全例500mgを1日2回、5日間、総投与量は5gで、3例は筋注により、2例は点滴静注により投与した。効果はUTI薬効評価基準²⁾により判定した。

〔成績〕

急性腎孟腎炎1例には有効、慢性複雑性尿路感染症では、3例無効、1例判定不能という結果となった。

症例No.1に投与中GOT、GPTの軽度上昇を認めた。この症例の経過をFig. 3に示す。急性腎孟腎炎であって、症状は急速に改善されたが、投与中から投与終了後の翌日までGOT、GPT共に上昇を認め、他に原因の考えられぬことから本剤の投与による影響と考えられた。投与終了後4日目には正常値に復し、以後も異常はない。

臨床検査値についてはTable 5に一括して示した。前述した症例1の他、症例2でLDHが191から272に、白血球数が4,700から15,200にそれぞれ上昇しているが、本例はCTM投与直前に癌切除術を施行しており、その影響によるものと考えられる。また症例3は、AL-PおよびLDHが投与後とも高値を示しているが、この例は転移性骨腫瘍を合併しており、それによる異常値と考えられる。他には本剤に起因すると考えられる異常は認められなかった。

考按ならびにまとめ

広域セファロスポリン系抗生剤CTMについて基礎

的ならびに臨床的に検討して次の結果を得た。

1. CTMのMICを教室保存株について測定し、*E. coli*, *Klebsiella*, *S. epidermidis*に優れた抗菌力を有し、また*Proteus*(Indole+), *Enterococcus*, および*Serratia*にはあまり感受性のないことが知られた。グラム陰性桿菌が主体となる尿路感染症では、*E. coli*, *Klebsiella*, あるいは*Proteus mirabilis*あたりに本剤の適応が期待されると考えられる。

2. 健常人の血中濃度は、CTM 250mgの静注では、4時間値ではほぼ測定限界外となった。また尿中濃度もすみやかに減少し、本剤の排泄がかなり急速であることが示唆された。本剤を静注にて使用する場合は、点滴ないし頻回投与の必要性もでてくると考えられる。

3. 臨床例5例に本剤500mgを1日2回5日間投与し、有効1例、無効3例、判定不能1例の結果を得た。有効であった1例については、急性単純性の腎孟腎炎で、また起炎菌もCefazolin, Cephaloridine(+)の*E. coli*であったため、容易に化学療法に反応したと考えられる。無効の3例については、いずれも悪性腫瘍を基礎疾患に有する難治な症例であって、効果のみられなかつたのは本剤の適応外であるのか、用法用量が不適当であったのか不明である。また症例5は投与前の尿中菌量および膿尿の程度が、UTI薬効評価基準の対象に満たなかつたため、効果判定不能とした。

安全性の点では、1例に軽度かつ一過性のGOT、GPT上昇を認めた他、特記すべき副作用は認められなかつた。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム SCE-963。1978。
- 2) 河田幸道：尿路感染症における薬効評価について。Chemotherapy 26: 45~47, 1978

STUDIES ON CEFOTIAM (SCE-963) IN THE FIELD OF UROLOGY

MASAAKI OKOSHI, NOBUO KAWAMURA and YOJI KATSUOKA

Department of Urology, Tokai University School of Medicine

1. Cefotiam (SCE-963) showed potent antibacterial activities against clinically isolated *E. coli*, *Klebsiella* and *S. epidermidis*. *Proteus* and *S. faecalis* were, however, not susceptible to cefotiam.
2. Mean serum level of cefotiam was 10 µg/ml at 30 minutes after a 250 mg i.v. dose and this declined steeply.
3. Five patients with urinary tract infections were treated with cefotiam in daily doses of 1g for 5 days. Responses were good in 1 patient, poor in 3 and unassessable in 1. No noteworthy side effects were observed except slight GOT and GPT elevation in 1 patient.