

尿路性器感染症に対する Cefotiam (SCE-963) の基礎的、臨床的検討

大川光央・岡所 明・平野章治・田谷 正・黒田恭一

金沢大学医学部泌尿器科学教室

はじめに

Cefotiam (CTM, SCE-963) は、本邦で開発された新しい合成セファロスポリン系抗生剤で、Fig. 1 のごとき化学構造式を有する。本剤は、グラム陽性、陰性菌に対し強い抗菌力を有し、筋注、静注により速やかに高い血中濃度が得られ、生体内でほとんど代謝を受けずに、活性型のまま主として尿中へ排泄される特徴を有するとされている¹⁾。

われわれは、腎機能正常者の血中および排泄動態を検討するとともに、尿路性器感染症に対する本剤の臨床効果についても検討したのでその成績を報告する。

I. 抗菌力

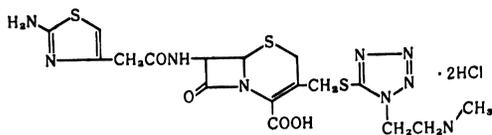
1. 方法

本研究の対象となった尿路性器感染症患者尿中分離菌に対する、CTM, Cefazolin (CEZ), Ampicillin (ABPC) および Cephalothin (CET) の抗菌力を、日本化学療法学会の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定改訂法に準じて測定した。

2. 成績

分離株数の最も多かった *E. coli* 12株に対する前記4

Fig. 1 Chemical structure of CTM



7β-(2-(2-aminothiazol-4-yl) acetamido)-3-[[[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-tetrazol-5-yl] thio]methyl]-ceph-3-em-4-carboxylic acid dihydro chloride

剤の MIC の成績をまとめると Fig. 2 のごとくなる。接種菌量 10^6 および 10^8 cells/ml における CTM の MIC はいずれも $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、うち前者で 8 株 (66.7%)、後者で 7 株 (58.3%) が $0.10 \mu\text{g/ml}$ であった。

接種菌量 10^6 および 10^8 cells/ml における CEZ の MIC は、前者で $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ 、後者で $1.56 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ 内に分布し、いずれも $1.56 \mu\text{g/ml}$ に peak がみられた。

接種菌量 10^6 および 10^8 cells/ml における ABPC の MIC は、前者で $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ 、後者で $3.12 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ 内に分布し、いずれも $3.12 \mu\text{g/ml}$ に peak が

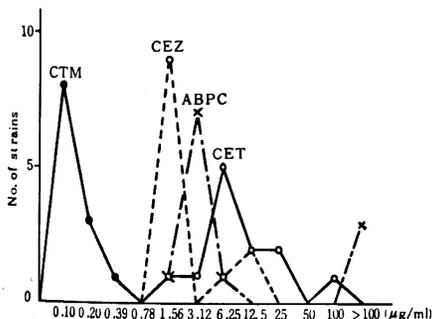
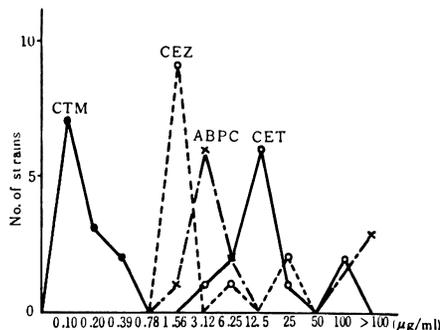
Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolated *E. coli* (12 strains)(Inoculum size : 10^6 cells/ml)MIC ($\mu\text{g/ml}$)(Inoculum size : 10^8 cells/ml)MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Fig. 3 Correlogram of CTM to CEZ *E. coli* (12 strains)
(Inoculum size : 10^6 cells/ml)

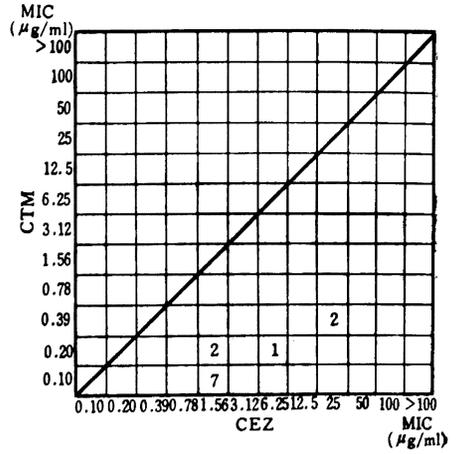
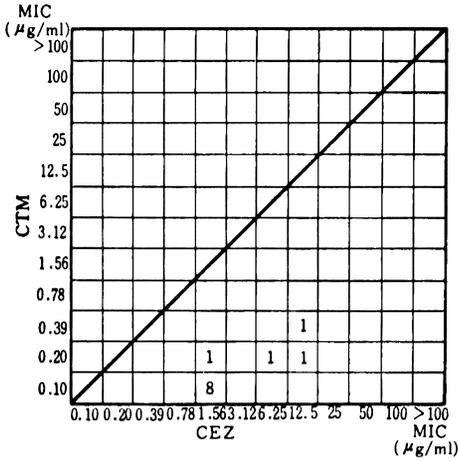
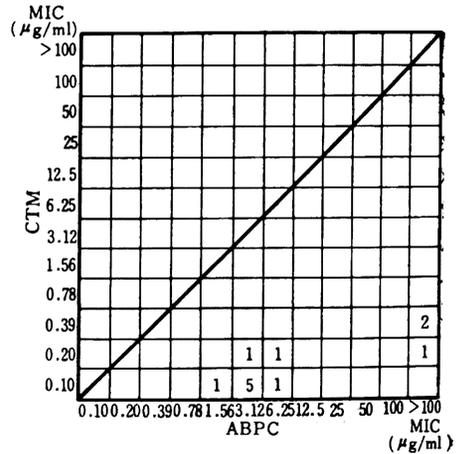
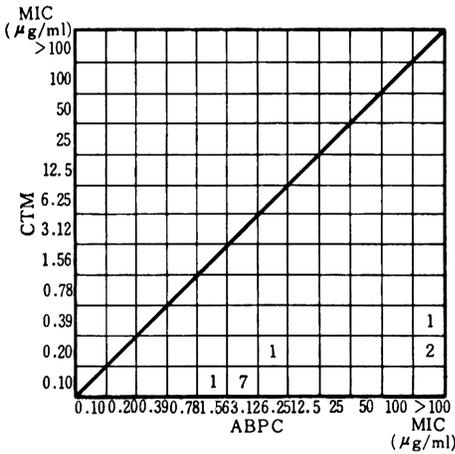


Fig. 4 Correlogram of CTM to ABPC *E. coli* (12 strains)
(Inoculum size : 10^6 cells/ml)



みられた。

接種菌量 10^6 および 10^8 cells/mlにおけるCETのMICは、前者で1.56~100 $\mu\text{g/ml}$ 、後方で3.12~100 $\mu\text{g/ml}$ 内に分布し、また前者で6.25、後方で12.5 $\mu\text{g/ml}$ にpeakがみられた。

次にCTMと他3剤との感受性相関を、Fig. 3 (CEZ), Fig. 4 (ABPC), Fig. 5 (CET)に示した。すなわちCTMのMICは他3剤に比し明らかに小さく、CTMより小さいMICを示した菌株は存在しなかった。

なお一部他菌種のMICも測定したが、菌株数が少なく明確な傾向を把握することは困難であった。

研究方法ならびに成績

II. 血中濃度、尿中排泄

1. 方法

24時間内因性クレアチンクリアランス 100 ml/min以上の腎機能正常者3例(男子2例、女子1例、年齢は46~72歳で平均57.3歳、体重は42~54kgで平均49.3kg)を対象とした。方法は本剤500mgを筋注し、筋注後30分、1, 2, 4, 6時間目に末梢静脈血を採取し、また0~2, 2~4, 4~6時間までの採尿を行い、それぞれの濃度を測定した。

CTMの濃度測定は、*Proteus mirabilis* ATCC 21100

Fig. 5 Correlogram of CTM to CET *E. coli* (12 strains)

(Inoculum size : 10^6 cells/ml)

(Inoculum size : 10^8 cells/ml)

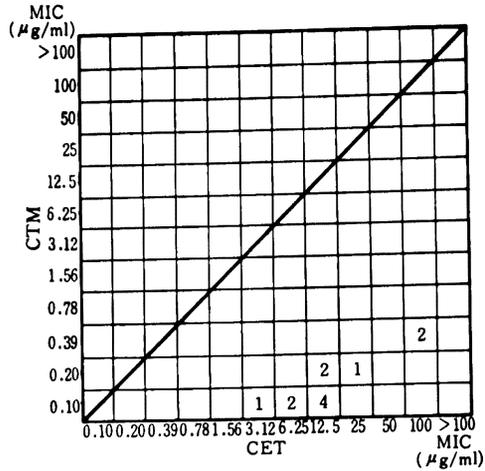
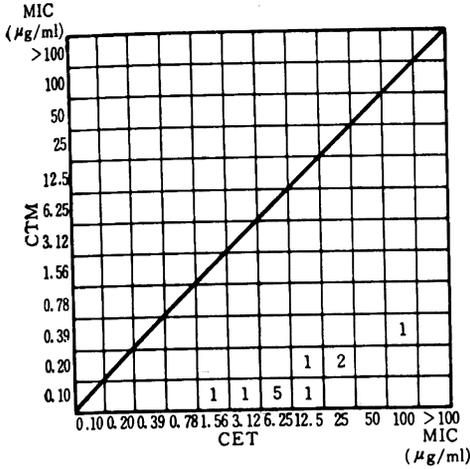
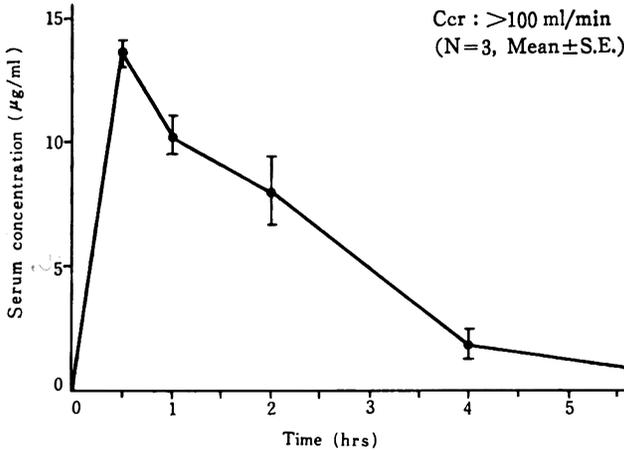


Fig. 6 Serum levels of CTM after single intramuscular administration of 500 mg



を檢定菌とする薄層平板カップ法で行い、標準希釈液の調整には、血中濃度は Moni-trol I, 尿中濃度は 0.1 M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

2. 成績

腎機能正常者 3 例の血中濃度は、筋注後 30 分、1, 2, 4, 6 時間でそれぞれ 13.5 ± 0.3 (Mean±S.E., 以下同じ), 11.8 ± 0.6 , 8.0 ± 1.4 , 1.9 ± 0.6 , 0.5 ± 0.3 $\mu\text{g/ml}$ で、30 分値が最も高く、以後比較的速やかに低下した (Fig. 6)。得られた血中濃度より one-compartment open model に従い個々の症例の血中濃度半減期 ($t_{1/2}$)

を算出すると Table 1 のごとくで、平均 1.00 ± 0.18 時間であった。

腎機能正常者 3 例の尿中濃度は、尿量によるばらつきが認められるが、筋注後 0~2, 2~4, 4~6 時間でそれぞれ $1,013.3 \pm 485.3$, 290.8 ± 85.5 , 108.5 ± 52.6 $\mu\text{g/ml}$ で、0~2 時間値が最高であった。また 0~2, 2~4, 4~6 時間までの尿中排泄量を尿中回収率でみると、それぞれ 29.1 ± 7.0 , 12.5 ± 2.2 , $3.2 \pm 1.4\%$ となり、0~6 時間までに $44.8 \pm 5.3\%$ が尿中に回収された (Fig. 7)。

Fig. 7 Urinary excretion of CTM after single intramuscular administration of 500 mg

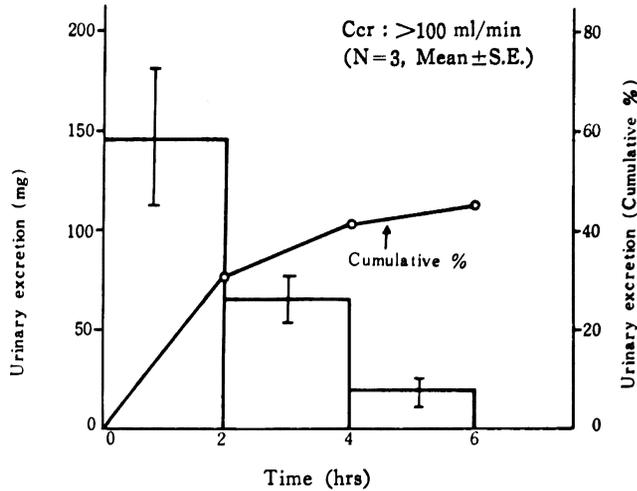


Table 1 Half-life of CTM after single intramuscular administration of 500 mg

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Half-life of CTM (hrs)
1	54	f	42	0.90
2	46	m	54	0.75
3	72	m	52	1.36
Mean	57.3		49.3	1.00
S.E.	7.7		3.7	0.18

III. 臨床成績

1. 対象

対象は尿路感染症（以下 UTI）12例（男子4例，女子8例，年齢は29～80歳で平均54.8歳）および男子性器感染症6例（年齢は19～61歳で平均41.2歳）の計18例である（Table 2, 3）。

UTI 12例の内訳は，尿路に基礎疾患を有しない単純性 UTI 5例（いずれも女子の急性腎盂腎炎）および基礎疾患を有する複雑性 UTI 7例（急性腎盂腎炎4例，および慢性腎盂腎炎，慢性膀胱炎，急性膀胱炎各1例）であった（Table 2）。

なお複雑性 UTI 7例の基礎疾患は，前立腺肥大症2例，および腎結石，前立腺癌，膀胱腫瘍，神経因性膀胱，膀胱尿管逆流各1例であった（Table 3）。

男子性器感染症6例の内訳は，急性前立腺炎3例，急性前立腺炎および急性副睾丸炎合併3例で全例急性症であった。なお，カテーテルを留置した症例はなかった（Table 4）。

UTI の診断基準は，UTI 薬効評価基準（第一版）に準じ，投薬前膿尿 10³/hpf 以上，投薬前総菌数 10⁴コ/ml 以上存在することを条件とした。

男子性器感染症は臨床所見より診断した。ただし今回対象となった6例はいずれも尿感染を有し，投薬前膿尿 10³/hpf 以上，投薬前総菌数 10⁴コ/ml 以上であった。

2. 投薬量および投薬方法

UTI 12例に対する投薬量は，3例には1gを，9例には2gを，朝夕2回に分割し，前者には筋注，後者には one shot 静注もしくは5% Klinit 500ml に溶解の上約2時間かけて点滴静注し，投薬期間は7日間とした。

男子性器感染症6例に対する投薬量は，1例には1gを，5例には2gを，朝夕2回に分割し，前者には筋注，後者には one shot 静注もしくは5% Klinit 500ml に溶解の上約2時間かけて点滴静注し，投薬期間は7日間とした。

3. 効果判定

UTI の効果判定は，UTI 薬効評価基準（第一版）に準じて行った。すなわち急性単純性腎盂腎炎は，症状，膿尿および細菌尿の3項目を指標として判定し，症状として比較的客観性の高いと考えられた発熱のみをとりあげた。また複雑性 UTI は，膿尿および細菌尿の2項目を指標として判定した。

男子急性性器感染症の効果判定は，局所の腫脹，疼痛，発熱の3症状を指標とし，3症状とも軽快を著効，2症状軽快を有効，それ以外を無効の3段階に判定した。

4. 成績

急性単純性腎盂腎炎5例の臨床効果は，全例著効で有

Table 2 Clinical results of CTM in urinary tract infections

No.	Age Sex	Diagnosis	Daily dose	Route	Catheter	Isolated organisms Counts/ml (MIC of CTM 10^6)		Effects on bacteriuria	Effects on pyuria	Overall clinical efficacy	Side effects	Underlying disease
						Before	After					
1	29 f	Acute pyelonephritis	0.5g × 2	i.m.	—	<i>E. coli</i> 10^5 (0.10)	—	Eliminated	Cleared	Excellent	—	—
2	51 f	Acute pyelonephritis	0.5g × 2	i.m.	—	<i>E. coli</i> 10^5 (0.10)	—	Eliminated	Cleared	Excellent	—	—
3	60 m	Chronic cystitis	0.5g × 2	i.m.	—	<i>S. marcescens</i> 3.5×10^5 (≥ 100) <i>Alcaligenes</i> 3.5×10^5 (25/50)	—	Eliminated	Unchanged	Good	—	Benign prostatic hypertrophy
4	33 f	Acute pyelonephritis	1.0g × 2	i.v.	—	<i>S. epidermidis</i> 10^5 (0.20)	—	Eliminated	Cleared	Excellent	—	Renal stone
5	80 f	Acute pyelonephritis	1.0g × 2	d.i.	—	<i>E. coli</i> 10^5 (0.10)	—	Eliminated	Cleared	Excellent	—	—
6	42 f	Acute pyelonephritis	1.0g × 2	i.v.	—	<i>E. coli</i> 10^5 (0.20)	—	Eliminated	Cleared	Excellent	—	—
7	59 m	Acute pyelonephritis	1.0g × 2	i.v.	—	<i>P. aeruginosa</i> 7.5×10^5	—	Eliminated	Decreased	Good	—	Prostatic cancer
8	65 m	Chronic pyelonephritis	1.0g × 2	i.v.	+	<i>S. marcescens</i> 10^6 (≥ 100)	<i>S. marcescens</i> 2.5×10^5 (≥ 100)	Unchanged	Decreased	Poor	—	Bladder tumor
9	43 f	Acute cystitis	1.0g × 2	i.v.	—	<i>E. coli</i> 2.5×10^6 (0.39)	—	Eliminated	Decreased	Good	—	Neuroic bladder
10	67 m	Acute pyelonephritis	1.0g × 2	d.i.	—	<i>E. coli</i> 10^5 (0.10)	—	Eliminated	Cleared	Excellent	—	Benign prostatic hypertrophy
11	51 f	Acute pyelonephritis	1.0g × 2	d.i.	—	<i>E. coli</i> 10^5 (0.20)	<i>E. coli</i> $< 10^3$	Suppressed	Cleared	Good	—	Vesicoureteral reflex
12	78 f	Acute pyelonephritis	1.0g × 2	d.i.	—	<i>E. coli</i> 10^6 (0.20)	—	Eliminated	Cleared	Excellent	—	—

Table 3 Underlying diseases of complicated urinary tract infections

Benign prostatic hypertrophy	2 cases
Renal stone	1 case
Prostatic cancer	1 case
Bladder tumor	1 case
Neurogenic bladder	1 case
Vesicoureteral reflux	1 case
Total	7 cases

効率100%であった。複雑性 UTI 7例の臨床効果は、著効2例、有効4例、無効1例で有効率85.7%であった (Table 2)。

男子急性性器感染症6例の臨床効果は、著効2例、有効3例、無効1例で有効率83.3%であった。

なお尿路性器感染症18例の臨床効果を投薬量別に検討すると、1g 投薬の4例は著効2例、有効1例、無効1例で有効率75.0%、2g 投薬の14例は著効7例、有効6例、無効1例で有効率92.9%であった。また2g 投薬14例の臨床効果を投薬法別に検討すると、one shot 静注法による8例は著効3例、有効4例、無効1例で有効率87.5%、点滴静注法による6例は著効4例、有効2例で有効率100%であった。

以上の成績を男子性器感染症患者尿中分離菌をも含め

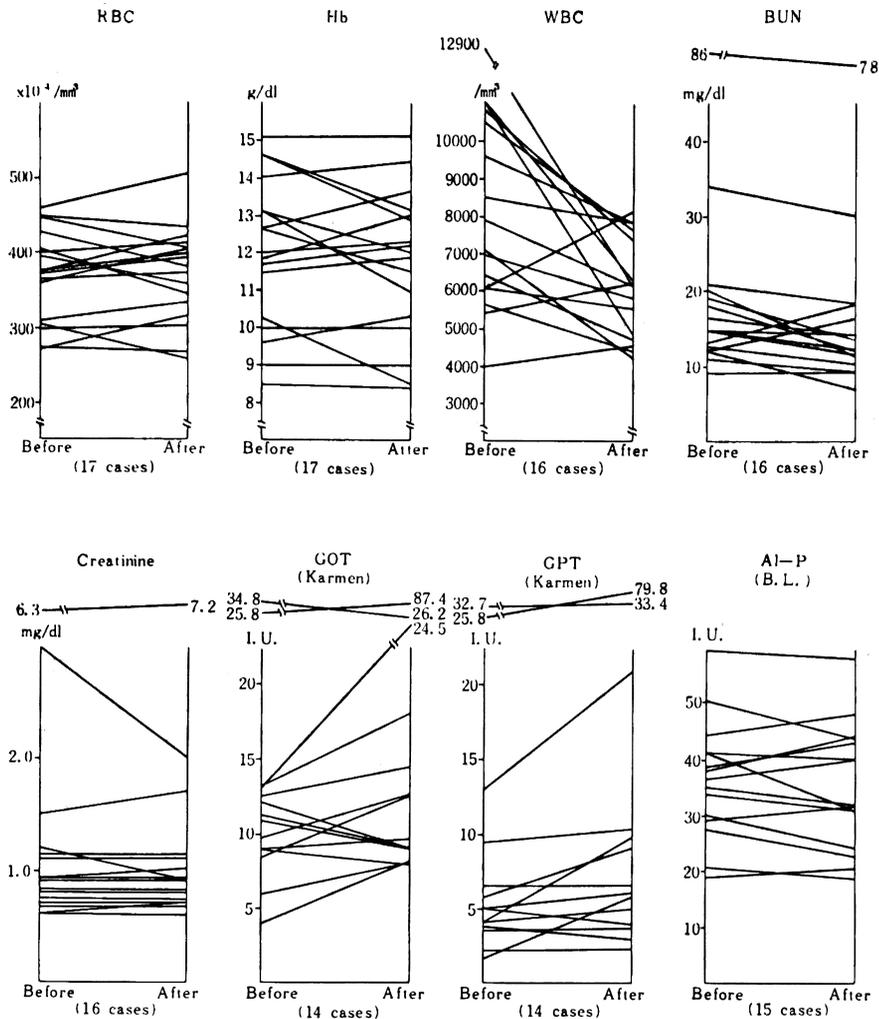
Table 4 Clinical results of CTM in infections of the male genital organ

No.	Age	Diagnosis	Daily dose	Route	Isolated organisms Counts/ml (MIC of CTM 10 ⁵)		Effects on bacteriuria	Effects on pyuria	Clinical efficacy	Side effects
					Before	After				
1	51	Acute prostatitis	0.5g ×2	i.m.	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ (>100)	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	Unchanged	Cleared	Poor	—
2	61	Acute prostatitis Acute epididymitis	1.0g ×2	i.v.	<i>E. cloacae</i> 5 × 10 ⁴	—	Eliminated	Cleared	Excellent	Elevated GOT, GPT (chronic hepatitis)
3	19	Acute prostatitis Acute epididymitis	1.0g ×2	i.v.	<i>E. coli</i> 3.5 × 10 ⁵ (0.10, 0.10)	<i>S. marcescens</i> 10 ⁵ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	Replaced	Decreased	Good	—
4	33	Acute prostatitis Acute epididymitis	1.0g ×2	d.i.	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (0.10, 0.20)	—	Eliminated	Cleared	Excellent	—
5	49	Acute prostatitis	1.0g ×2	i.v.	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (0.10, 0.10)	—	Eliminated	Cleared	Good	—
6	34	Acute prostatitis	1.0g ×2	d.i.	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (0.20, 0.39)	—	Eliminated	Decreased	Good	Elevated GOT, GPT

Table 5 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	12	11(91.6%)	1	0
<i>S. marcescens</i>	2	1(50%)	1	1
<i>P. aeruginosa</i>	2	1(50%)	1	1
<i>Alcaligenes</i>	1	1(100%)	0	0
<i>E. cloacae</i>	1	1(100%)	0	0
<i>S. epidermidis</i>	1	1(100%)	0	0
Total	19	16(84.2%)	3	2

Fig. 8 Influences of CTM on the laboratory examinations



た細菌学的効果の面からみると、*E. coli* 12株中11株 (91.6%)、*Serratia marcescens* 2株中1株、*Pseudomonas aeruginosa* 2株中1株、*Alcaligenes* 1株中1株、*Enterobacter cloacae* 1株中1株、*Staphylococcus epidermidis* 1株中1株が本剤投薬後に尿中より消失した。また本剤投薬後に *Serratia marcescens* および *Pseudomonas aeruginosa* 各1株が新たに尿中より分離された (Table 5)。

5. 副作用

アレルギー反応などの臨床症状を観察するとともに、本剤投薬前後における赤血球数、血色素量、白血球数、腎機能 (BUN, 血清クレアチニン)、肝機能 (GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ)などを測定し、その成績の

概略を Fig. 8 に示した。

本剤の副作用と考えられる臨床症状は認められなかったが、臨床検査値の検討では、2例に GOT, GPT の上昇 (No. 2 GOT 25.8→87.4 I.U., GPT 25.8→79.8 I.U., No. 6 GOT 12.9→24.5 I.U., GPT 12.9→20.4 I.U.) が認められた。

考 按

セファロスポリン系抗生剤は、アレルギー問題を別にすれば比較的副作用が少なく、感染症治療に繁用される傾向にある。一方その使用量の増加とともに感受性の低下も指摘されている²⁾。

CTM は、本邦において開発された新しい合成セフ

ァロスポリン系抗生剤で、グラム陽性菌および indole (+) *Proteus* を含むグラム陰性菌に抗菌力を有し、かつ従来のセファロスポリン系抗生剤に比し、*E. coli*, *Klebsiella*, indole (-) *Proteus* に対する抗菌力は著しく強いとされている。また本剤は注射剤でその主たる排泄経路は腎とされている¹⁾。

本剤の細菌学的効果については、今回対象となった原因菌19株中12株 (63.2%) が *E. coli* であったが、うち11株 (91.6%) が本剤投薬後に尿中より消失しており、*E. coli* に対する臨床的有用性が十分に期待できる成績であった。その他の菌種に関しては、菌株数が少なく、本剤の効果を検討することは困難であった。

上記 *E. coli* 12株に対する抗菌力を MIC でみると、本剤の MIC は、CEZ, ABPC, CET の MIC に比較して明らかに小さく、臨床例における細菌学的効果を裏付ける成績であった。

われわれは、腎機能正常者3例を対象として、本剤500mgを筋注した際の動態について検討した。血中濃度は筋注後30分値が最高で平均13.5 µg/mlを示し、その後比較的速やかに下降し、6時間後には平均0.5 µg/mlまで低下していた。なお $t_{1/2}$ は平均1.0時間と計算されたが、この値は CET より長く、CEZ より短いと考えられた²⁾⁻⁵⁾。

本剤の尿中への排泄は比較的速やかで、尿中濃度は筋注後0~2時間値が最高で、平均1,013.3 µg/mlを示し、その後比較的速やかに低下するものの4~6時間で平均100 µg/ml以上を示し、本剤の抗菌力を考慮すれば6時間程度までは比較的高濃度を維持しているともいえる。なお6時間までの尿中回収率は平均44.8%で、他報告に比しやや低値であった¹⁾。なお腎を主たる排泄経路とする薬剤の動態は、腎機能障害を有する患者ではその障害程度により変化することはよく知られており、目下検討中である。

本剤の臨床効果の検討では、急性単純性腎盂腎炎5例の有効率100%、複雑性UTI7例の有効率85.7%と満足すべき成績が得られた。ただし複雑性UTIの有効率については、難治性といわれるカテーテル留置症例が1例のみであったことが好成績につながった一因とも考えられ、さらに症例を重ねて検討する必要がある。また男子急性性器感染症6例の有効率は85.7%とほぼ満足すべき成績が得られた。なお尿路器感染症18例の臨床効果を投薬量別に検討すると、2g投薬例でかつ点滴静注法による投薬例がやや有効率、ことに著効率が高い傾向がみられたが、症例数が少なく有意の差は認められなかった。

本剤投薬による副作用として、2例に GOT, GPT の

上昇が認められたが、1例は基礎に慢性肝炎を有し、本剤投薬前から GOT, GPT とともに高値を示した症例で投薬終了後はほぼ前値のレベルまで下降しており、一過性のものであった。また他の例についても GOT, GPT の上昇はともに一過性であった。

結 語

Cefotiam (SCE-963) は、新しいセファロスポリン系抗生剤であるが、本剤について基礎的、臨床的検討を行い次の結果を得た。

1) 尿中より分離された *E. coli* 12株に対する本剤の MIC は、接種菌量 10^6 および 10^8 cells/ml でいずれも 0.39 µg/ml 以下であり、Cefazolin, Ampicillin, Cephalothin に比し明らかに小さい値を示した。

2) 腎機能正常者3例に本剤500mgを筋注し、6時間までの血中および尿中排泄動態を検討した。血中濃度はいずれも30分値が最高で、以後比較的速やかに下降し、血中濃度半減期は平均1.0時間と計算された。また筋注後6時間までに平均44.8%が尿中に回収された。

3) 本剤の臨床効果は、急性単純性腎盂腎炎5例では全例著効で有効率100%、複雑性UTI7例では著効2例、有効4例、無効1例で有効率85.7%、男子急性性器感染症6例では著効2例、有効3例、無効1例で有効率83.3%であった。

4) 副作用として、GOT および GPT 上昇が2例に認められた。

稿を終るにあたり、舞鶴共済病院泌尿器科医長小坂哲志博士の御協力に感謝いたします。

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) 大越正秋, 河村信夫, 岡田敬司, 田崎寛: 最近のグラム陰性桿菌に関する統計. *Chemotherapy* 25: 480~491, 1977
- 3) CRAIG, W. A.; P. G. WELLING, T. C. JACKSON & C. M. KUNIN: Pharmacology of cefazolin and other cephalosporins in patients with renal insufficiency. *J. Infect. Dis.* 128 (Suppl): S347~S353, 1973
- 4) LEVISON, M. E.; S. P. LEVISON, K. RIES & D. KAYE: Pharmacology of cefazolin in patients with normal and abnormal renal function. *J. Infect. Dis.* 128 (Suppl): S354~S357, 1973
- 5) NIGHTINGALE, C. H.; D. S. GREENE & R. QUINTILIANI: Pharmacokinetics and clinical use of cephalosporin antibiotics. *J. Pharm. Sci.* 64: 1899~1927, 1975

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFOTIAM (SCE-963) IN GENITOURINARY TRACT INFECTIONS

MITSUO OHKAWA, AKIRA OKASHO, SHOJI HIRANO,
TADASHI TAYA and KYOICHI KURODA

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

Cefotiam (SCE-963), a new injectable semisynthetic cephalosporin antibiotic, was evaluated experimentally and clinically. The results obtained were as follows:

1) Cefotiam was administered in a single dose of 500 mg intramuscularly to 3 patients with normal renal function. The mean peak concentration in serum was 13.5 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes following administration and the half-life of cefotiam was calculated for 1.0 hour.

Fourty-five percent of administered dose was excreted in the urine during the first 6 hours of administration.

2) The clinical results of 12 patients with urinary tract infections were excellent in 7 cases (58.3%), good in 4 cases (33.3%) and poor in 1 case (8.3%).

3) The clinical results of 6 patients with infections of the male genital organ were excellent in 2 cases (33.3%), good in 3 cases (50.0%) and poor in 1 case (16.7%).

4) Elevated serum transaminases were observed in 2 patients as side effects of cefotiam

5) It was found that cefotiam was more active than cefazolin, cephalothin and ampicillin against *Escherichia coli* isolated from urine specimens of patients with genitourinary tract infection.