

複雑性尿路感染症に対する Cefotiam (SCE-963) の基礎と臨床

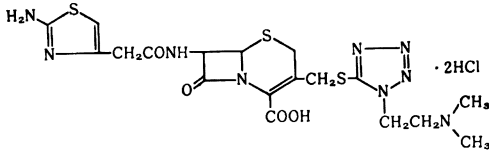
大野三太郎・富岡 収・黒田泰二・三田俊彦・石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科教室

はじめに

武田薬品中央研究所で合成された新しいセファロsporin系抗生物質である、Cefotiam (CTM, SCE-963) はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対する広い抗菌スペクトラムを持つが、特にグラム陰性菌に対する抗菌力は従来のセファロsporin剤より数倍の抗菌活性をもつといわれている。従来セファロsporin耐性と考えられていた、*Enterobacter*, *Citrobacter*, Indole 陽性 *Proteus* などにも、感受性が認められると報告されている²⁾ (Fig. 1)。

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, dihydrochloride

私達も、本剤を複雑性尿路感染症に使用し、その臨床効果を検討するとともに、若干の基礎的データを検討したので報告する。

基礎的検討

1. 血中濃度

肝・腎機能正常な健康成人3名にCTM 250 mg 筋注射後の血中濃度を測定した。測定方法はCup plate methodを用い *B. subtilis* PCI 129を検定菌とし標準曲線はPhosphate buffer pH7を使用した。結果はFig. 2に示す。

筋注後30分で平均15 μg/mlとピークを示し、1時間後9.8 μg/ml、2時間後3 μg/ml、4時間後1.3 μg/ml、6時間後1.3 μg/mlとなった。

2. 尿中排泄率

血中濃度を測定した同一成人2名で尿中排泄率を測定した。測定方法は血中濃度と同様である。結果はFig. 3に示す。

CTM 250 mg 筋注後6時間で平均63.6%の尿中回収率を示した。

Fig. 2 Serum levels of CTM after a single i.m. injection of 250 mg in healthy volunteers (mean n=3)

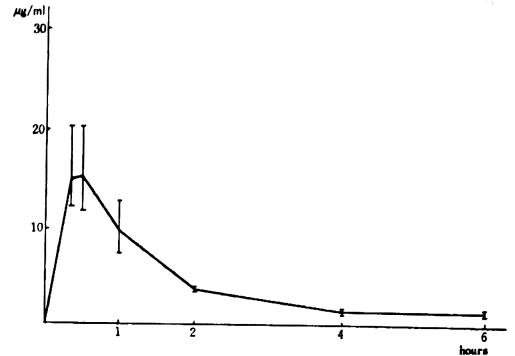
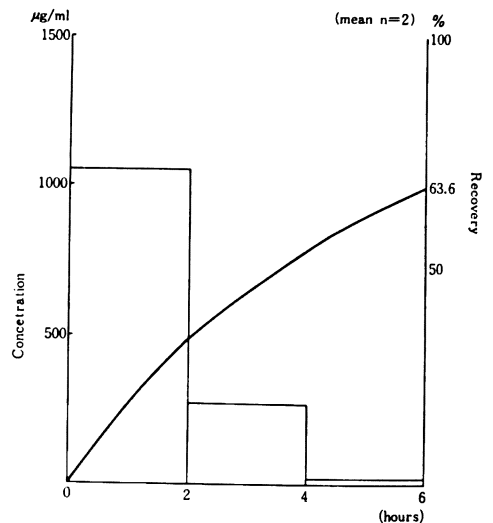


Fig. 3 Urinary excretion of CTM after a single intramuscular injection of 250 mg in healthy volunteers



3. 抗菌力

当科入院患者尿路感染症より分離した、*E. coli* 75株、*Serratia* 100株、*Proteus vulgaris* 6株、*Enterobacter* 14株、*Proteus mirabilis* 8株、*Klebsiella* 8株のMICを化学療法学会標準法により測定した。結果はFig. 4~Fig. 9に示す。

Fig. 4 Susceptibility of 75 strains of *E. coli* to CTM

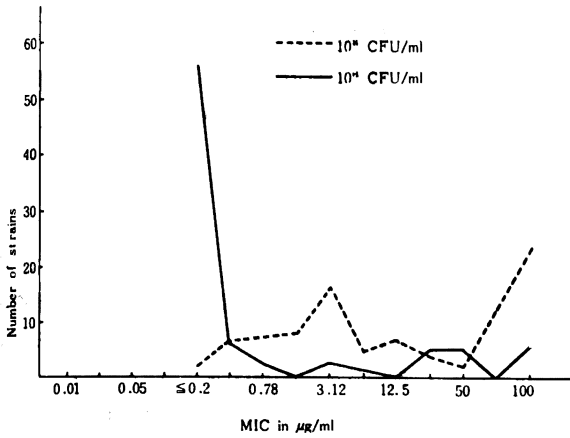


Fig. 5 Susceptibility of 100 strains of *Serratia marcescens* to CTM

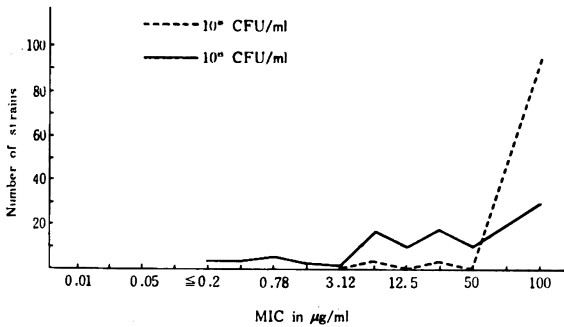
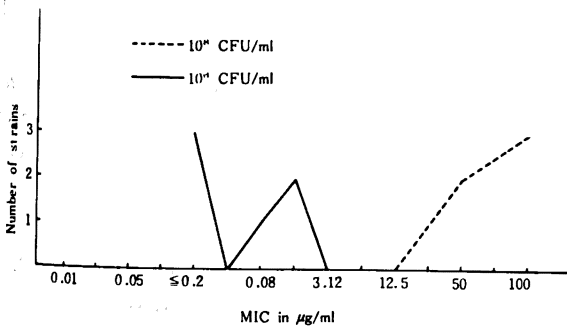


Fig. 6 Susceptibility of 6 strains of *P. vulgaris* to CTM



1) *E. coli* に対する感受性 (75株)

10⁸ 接種では大部分が 0.2~12.5 µg/ml のあたりに分布し, 10⁴ 接種では殆どが 0.2 µg/ml 以下と好感受性を示している。

2) *Serratia marcescens* に対する感受性 (100株)

10⁸ 接種では, 大部分が 100 µg/ml 以上であるが, 10⁴ 接種では, 25 µg/ml 以下の MIC を示す菌株もかなり出現する。

3) *Proteus vulgaris* に対する感受性 (6株)

10⁸ 接種では 6 株中 3 株が 100 µg/ml 以上であるが, 10⁴ 接種では逆に 3 株が 0.2 µg/ml 以下で, 0.78 µg/ml 1 株, 1.56 µg/ml 2 株であった。

4) *Enterobacter* に対する感受性 (14株)

10⁸ 接種では 14 株中 12 株が 100 µg/ml 以上であるが, 10⁴ 接種では 7 株が 6.25 µg/ml 以下に属している。

5) *Proteus mirabilis* に対する感受性 (8株)

10⁸ 接種でのみ 8 株に対して測定した。0.2 µg/ml 以下が 4 株, 1.56 µg/ml, 3.12 µg/ml, 25 µg/ml, 50 µg/ml がそれぞれ 1 株ずつであった。

6) *Klebsiella pneumoniae* に対する感受性 (8株)

10⁸ 接種でのみ 8 株について測定した。0.2 µg/ml 以下が 6 株, 0.39 µg/ml, 6.25 µg/ml が, それぞれ 1 株であった。

臨床的検討

1. 対象患者

昭和52年3月より昭和53年3月までに当科に入院中の患者のうち尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者27例について検討した。尿路感染の内訳は, 腎盂腎炎14例, 膀胱炎13例で, 基礎疾患は, 前立腺摘出術後が8例, 膀胱腫瘍5例, 水腎症, 尿管結石, 回腸導管術後が各2例, その他 VUR, 腎盂切石術後, 直腸癌, 尿管結石術後, 慢性腎盂炎, 腎腫瘍, 腎囊造設術後が各1例である。年齢は17歳から79歳で男性21名, 女性6名, 計27名である。(Table 1)

2. 投与方法

1回250 mg×2 筋注が9例, 500 mg×2 静注が4例, 1g×2 点滴投与が13例, 2g×2 点滴投与が1例であった。投与日数は, 2.5日で

Fig. 7 Susceptibility of 14 strains of *Enterobacter* to CTM

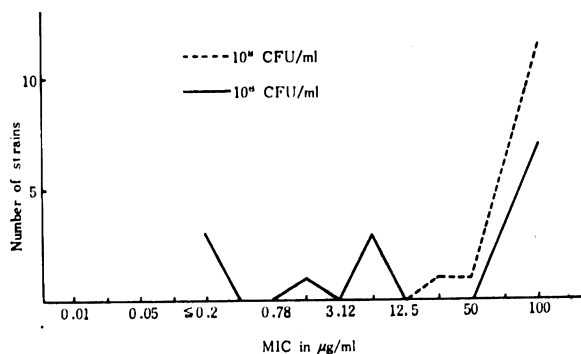


Fig. 8 Susceptibility of 8 strains of *P. mirabilis* to CTM

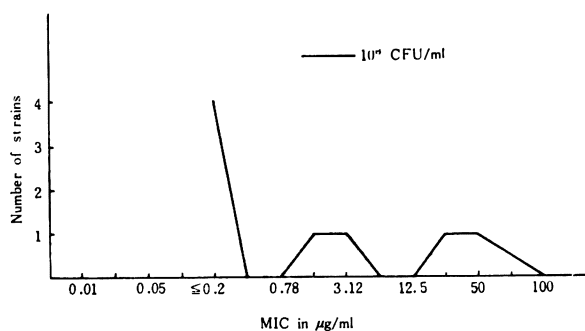
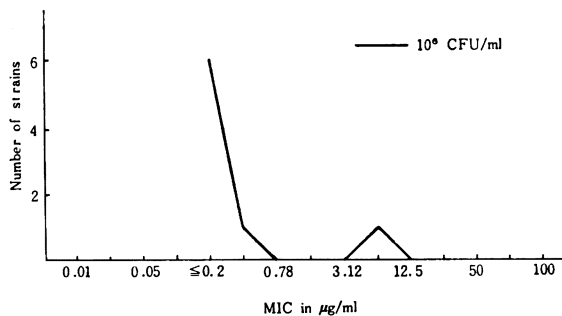


Fig. 9 Susceptibility of 8 strains of *K. pneumoniae* to CTM



中止の1例をのぞき、全例5日間投与である。総投与量は2.5gから20gであった。

3. 臨床成績

臨床成績の効果判定は、UTI薬効評価基準に準拠して行った (Fig. 10)。

単独感染群では、1群3例中1例有効で有効率33%、2群3例中3例100%、3群6例中4例66%、4群3例中3例100%の有効率であった。混合感染群では5群3例中1例有効で、有効率33%、6群9例中4例44%の有効率を示す。総合臨床効果は27例中、著効11例、有効5例、無効11例で有効率59%であった。

投与量別に有効率をみると、1日500mg投与群では9例中、著効2例、有効1例、無効6例で33%の有効率である (Fig. 11)。

1日1g投与群では4例中著効3例、有効1例、無効は0で100%の有効率であった (Fig. 12)。

1日2g投与群では13例中著効7例、有効2例、無効4例で69%の有効率を示した (Fig. 13)。

1日4g投与の1例は無効であった。

起炎菌による細菌学的消長をみるとグラム陽性菌では、*Streptococcus* 2株で2株とも消失、グラム陰性菌では、*E. coli* 7株中5株消失、*Klebsiella* は2株中1株消失、*Proteus vulgaris* は2株とも存続、*Proteus rettgeri* 4株中3株消失、*Proteus mirabilis* は1株で消失、*Citrobacter freundii* は6株中3株消失、*Enterobacter* は3株で全株消失、*Serratia marcescens* は12株中3株消失、*Pseudomonas* は1株で Yeast like fungi に交代した例が認められる (Fig. 14)。

CTM投与後に菌交代現象として現われた細菌は、*Proteus rettgeri* が1株、*Citrobacter freundii* が1株、*Pseudomonas aeruginosa* が2株、Yeast like fungi が1株であった (Fig. 15)。

4. 副作用

27例に使用し自覚的副作用を認めた例はなかった。臨床検査ではGOT、GPTの上昇が1例、GOTのみ上昇が1例、計2例であった (Table 2)。

Table 1 Clinical effect of CTM treatment in complicated U.T.I.

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Daily Dose g × day	Route	Duration (days)	Symptom		Pyuria		Bacteriuria		Evaluation		Side effect	Remark
									Before	After	Before	After	Before	After	UTI-c	Dr-c		
1	17	m	Pyelonephritis B-hydro nephrosis	-	3	0.25 × 2	i.m.	5 days	+	+	##	+	<i>P. vulgaris</i> > 10 ⁵	-	+	-	-	
2	60	m	Pyelonephritis I.C. conduit	-	6	"	"	"	+	+	+	±	1. <i>P. vul.</i> > 10 ⁵ 2. <i>P. rett.</i> > 10 ⁵ 1. " " 2. " "	-	-	-	-	Fever ↓
3	74	m	Pyelonephritis Prostatectomy	-	6	"	"	"	+	+	+	+	1. <i>C. freund.</i> > 10 ⁵ 2. <i>S. marces.</i> > 10 ⁵	+	+	-	-	
4	23	f	Pyelonephritis L-VUR	-	6	"	"	"	-	-	+	+	1. <i>E. coli</i> > 10 ⁵ 2. <i>P. mira.</i> > 10 ⁵	+	+	-	-	
5	79	f	Pyelonephritis L-hydronephrosis	-	6	"	"	"	+	+	##	±	1. <i>E. coli</i> > 10 ⁵ 2. <i>S. marces.</i> > 10 ⁵ 1. " " 2. " "	-	-	-	-	Fever ↓
6	78	m	Pyelonephritis B.T.	-	6	"	"	"	-	-	##	-	1. <i>S. marces.</i> > 10 ⁵ 2. <i>P. rett.</i> > 10 ⁵ 3. <i>Strept. spp.</i> > 10 ⁵ <i>S. marces.</i> > 10 ⁵	-	-	-	-	
7	56	m	Pyelonephritis B.T.	Urethra	5	"	"	"	+	+	##	+	1. <i>C. freund.</i> > 10 ⁵ 2. <i>S. marces.</i> > 10 ⁵ 1. " " 2. " "	-	+	-	-	Fever ↓
8	60	f	Pyelonephritis B.T.	-	6	0.5 × 2	i.v.	"	-	+	+	+	1. <i>C. freund.</i> > 10 ⁵ 2. <i>P. rett.</i> > 10 ⁵	+	+	-	-	
9	76	m	Cystitis Prostatectomy	Urethra	1	0.25 × 2	i.m.	"	-	-	##	-	<i>S. marces.</i> > 10 ⁵ <i>P. aeruginosa</i> > 10 ⁵	-	-	-	-	

(2)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Daily Dose g × day	Route	Duration (days)	Symptom		Pyuria		Bacteriuria		Evaluation		Side effect	Remark
									Before	After	Before	After	Before	After	UTI-c	Dr-c		
10	73	m	Cystitis Prostatectomy	-	2	0.25 × 2	i.m.	5 days	+	+	+	+	-	-	+	+	-	
11	25	m	Cystitis After pyelo- lithotomy	-	4	0.5 × 2	i.v.	"	+	+	+	+	-	-	+	+	-	
12	63	m	Pyelonephritis Rectal C.	-	6	"	d.i.	"	-	-	+	+	1. <i>S. marces</i> . >10 ⁵ 2. <i>E. coli</i> >10 ⁵ 1. " " >10 ⁵ 2. <i>P. rett.</i> >10 ⁵	-	+	+	-	
13	31	f	Chronic pyelonephritis	-	6	1.0 × 2	"	"	-	-	+	+	1. <i>E. aerog.</i> >10 ⁵ 2. <i>P. rett.</i> >10 ⁵	+	+	+	-	
14	71	m	Pyelonephritis R-ureter tumor	-	3	"	"	"	+	-	+	-	<i>C. freund.</i> >10 ⁵	+	+	+	-	
15	72	m	Cystitis prostatectomy	-	6	"	"	"	+	+	+	+	1. <i>C. freund.</i> >10 ⁵ 2. <i>S. marces.</i> >10 ⁵ 1. " " " 2. " " "	-	-	-	-	
16	34	m	Pyelonephritis B-ureter stone	-	3	"	"	2.5 days	+	+	+	+	<i>S. marces.</i> >10 ⁵	+	+	GOT, GPT↑↑	Fever ↑	
17	26	f	Chronic cystitis	-	4	"	"	5 days	+	-	+	-	<i>E. cloacae.</i> >10 ⁵	+	+	-	-	
18	61	m	Pyelonephritis B.T.	-	3	"	"	"	+	-	+	-	<i>K. pneumoniae</i> >10 ⁵	+	+	-	-	

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Daily Dose g × day	Route	Duration (days)	Symptom		Pyuria		Bacteriuria		Evaluation		Side effect	Remark
									Before	After	Before	After	Before	After	UTI-c	Dr-c		
19	59	m	Pyelonephritis I-conduit	-	3	1.0 × 2	d.i.	5 days	-	-	##	##	<i>S. marces.</i> >10 ⁵ 1. <i>S. marces.</i> >10 ⁵ 2. <i>C. freund.</i> >10 ⁵ 3. <i>P. aeruginosa</i> >10 ⁵	-	-	-	-	
20	30	m	Pyelonephritis L-ureter stone	-	3	0.5 × 2	"	"	##	-	##	##	<i>E. coli</i> >10 ⁵	##	##	-	-	
21	65	f	Chronic cystitis R-renal tumor	-	4	1.0 × 2	"	"	+	-	+	-	<i>E. coli</i> >10 ⁵	##	##	-	-	
22	75	m	Cystitis B.T.	Urethra	1	"	"	"	+	+	##	##	<i>Pseudo. spp.</i> >10 ⁵ Yeast like fungi	-	-	+	GOT ↑	
23	76	m	Cystitis Prostatectomy	-	2	"	"	"	+	-	##	+	<i>S. marces.</i> >10 ⁵	+	##	-	-	
24	74	m	Cystitis Prostatectomy	-	2	"	"	"	-	-	##	##	<i>S. marces.</i> >10 ⁵	+	+	-	-	
25	52	m	Cystitis Prostatectomy	Urethra	1	"	"	"	-	-	+	-	<i>C. cloacae.</i> >10 ⁵	##	##	-	-	
26	32	m	Pyelonephritis Nephrostomy	Nephro-stomy	5	"	"	"	-	+	##	##	1. <i>C. cloacae.</i> >10 ⁵ 2. <i>K. pneumoniae.</i> >10 ⁵ 1. " " " 2. " " "	-	-	-	-	
27	75	m	Cystitis Prostatectomy	-	6	2.0 × 2	"	"	+	-	##	+	1. <i>S. faecalis</i> >10 ⁵ 2. <i>S. marces.</i> >10 ⁵ <i>S. marces.</i> >10 ⁵	-	+	-	Fever ↓	

Table 2 Laboratory findings of CTM

No.	RBC($\times 10^4$)		WBC		Hb(g/dl)		Ht(%)		Pc($\times 10^4$)		GOT(U)		GPT(U)		AL-P(U)		BUN(mg/dl)		S-Creatinine(mg/dl)		Total Bilirubin(mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	433	468	7800	5300	13.2	13.8			26.1	23.1	10	20	9	10	1.9	1.8	12	11				
2	344	355	9000	9100	10.7	11.0			28.3	39.0	18	15	18	11	1.7	1.5	12	12				
3	414	421	8900	7300	12.3	11.7			28.0	29.5	29	20	19	12	1.3	1.5	12	13				
4	423	426	7100	7700	12.3	12.3			22.4	22.3	14	15	10	8	1.8	1.8	9	9	0.8	0.9		
5	307	393	6200	5600	10.4	12.6			18.0	15.4	28	19	19	14	1.5	1.8	22	25	1.0	0.9		
6	344	334	5900	5600	10.8	11.2			21.8	23.0	24	32	9	13	3.6	5.5	21	23	1.2	1.2		
7	400	377	8100	5900	11.9	11.4			26.5	23.6	20	25	21	24	2.8	2.6	13	12				
8	357	376	7800	8000	8.9	9.6			37.6	41.1	12	13	4	10	2.0	2.5	10	9	0.9	0.9		
9	400	386	5700	4900	13.6	13.4					30	21	4	13	8.1	8.2	15.1	18.2	0.8	0.8		
10	370	379	12900	5600					25.8	24.1	25	38	31	40	9.5	7.0	16.7	12.9	0.7	0.7		
12	345	358	5700	7300	10.6	10.6	31.9	32.9	17.1	16.8	17	15	13	14	1.7	2.1					0.3	0.7
14	347	346	6500	6200	10.1	10.2	30.6	30.1	21.8	20.4	68	56	59	45	3.0	1.7	24	20				
15	438	431	9700	8000	13.2	13.1	40.3	39.2	15.9	16.8	19	15	10	8	1.7	1.7	15	13				
16	409	388	14100	15400	12.9	11.8	40.4	37.1	35.1	21.8	29	70	39	72	4.5	5.9	13	13			0.25	0.28
17	424	403	8300	3600	12.6	11.8	36.2	33.8	33.4	27.7	25	20	47	34	1.3	1.5	12	11				
18	385	342	11200	9500	11.6	10.4	34.8	31.3	25.3	24.7	21	10	14	10	3.5	3.5	59	85	3.9		0.39	0.22
19	344	337	9100	10800	11.0	10.0	33	33			19	15	16	17	2.1	2.2	9	4				
20	444	455	8600	5200	14.8	14.0					13	20	5	14			10.1	9.5				
21	419	417	6600	7500					35.9	26.3	20	32	9	17	2.1	1.9					0.36	0.35
22	382	392	7200	10100	11.8	11.7	35.8	36.5	21.5	24.2	23	46	13	17	2.1	3.2	26	23				
23	462	465	4400	5100	13.8	14.3			36.4	30.8	11	13	10	13	7.7	7.7	10.3	9.0	1.2	1.1		
24	433	419	10200	7700	13.4	13.2	41	40	28	35	22	27	18	19			16	13				
26	384	420	4000	4600	12.4	13.5	34.4	37.9	8.5	15.8	25	11	14	12	1.6	1.9	11	8			0.70	0.46

Fig. 10 Overall clinical efficacy of CTM in each group

Group		No. of cases	Percentage shared	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Simple infection	1st Group (Indwelling catheter)	3	11%	1	0	2	33%
	2nd Group (Post prostatectomy)	3	11%	0	3	0	100%
	3rd Group (Upper U.T.I.)	6	22%	3	1	2	66%
	4th Group (Lower U.T.I.)	3	11%	3	0	0	100%
	Sub total	15	56%	7	4	4	73%
Mixed infection	5th Group (Indwelling catheter)	3	11%	1	0	2	33%
	6th Group (No indwelling catheter)	9	33%	3	1	5	44%
	Sub total	12	44%	4	1	7	41%
Total		27	100%	11	5	11	59%

Fig. 11 Overall clinical efficacy of CTM in complicated UTI

0.25g×2/day, 5days treatment

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on Bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	2	1		3 / 9 (33%)
Suppressed				/ (%)
Replaced				/ (%)
Unchanged			6	6 / 9 (66%)
Efficacy on Pyuria	2 / 9 (22%)	1 / 9 (11%)	6 / 9 (66%)	Case total 9
Excellent	2 (22%)	Overall effectiveness rate		
Good	1	3 / 9 (33%)		
Poor	6			

Fig. 13 Overall clinical efficacy of CTM in complicated UTI

1.0g×2/day, 5days treatment

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on Bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	7	1	1	9 / 13 (69%)
Suppressed				/ (%)
Replaced			1	1 / 13 (7 %)
Unchanged			3	3 / 13 (23%)
Efficacy on Pyuria	7 / 13 (54%)	1 / 13 (7 %)	5 / 13 (38%)	Case Total 13
Excellent	7 (54%)	Overall effectiveness rate		
Good	2	9 / 13 (69%)		
Poor	4			

Fig. 12 Overall clinical efficacy of CTM in complicated UTI

0.5g×2/day, 5days treatment

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on Bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	3			3 / 4 (75%)
Suppressed				/ (%)
Replaced		1		1 / 4 (25%)
Unchanged				/ (%)
Efficacy on Pyuria	3 / 4 (75%)	1 / 4 (25%)	0 / 4 (0 %)	Case total 4
Excellent	3 (75%)	Overall effectiveness rate		
Good	1	4 / 4 (100%)		
Poor	0			

Fig. 14 Bacteriological response to CTM in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. faecalis</i>	1	1(100%)	
<i>Strept. spp.</i>	1	1(100%)	
<i>E. coli</i>	7	5(71%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	2	1(50%)	1
<i>P. vulgaris</i>	2	0(0%)	2
<i>P. rettgeri</i>	4	3(75%)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1(100%)	
<i>C. freundii</i>	6	3(50%)	3
<i>E. cloacae</i>	1	1(100%)	
<i>E. aerogenes</i>	2	2(100%)	
<i>S. marcescens</i>	12	4(33%)	7
<i>P. aeruginosa</i>	1	0(0%)	
Total		(%)	

Fig. 15 Strains appeared after CTM treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains (%)
<i>P. rettgeri</i>	1 (20%)
<i>C. freundii</i>	1 (20%)
<i>P. aeruginosa</i>	2 (40%)
Yeast like fungi	1 (20%)
Total	(100%)

次に症例を略述する

症例 No. 18 61歳男性 (Fig. 16).

診断名は腎盂腎炎、膀胱腫瘍、腎不全で昭和51年8月より血尿あるも放置し1年後の昭和52年8月当科外来にて膀胱腫瘍と診断され入院、経尿道的電気凝固術を受けた。昭和52年10月4日より38°C発熱を来し膿尿を認めたため腎盂腎炎と診断し、昭和52年10月7日より5日間CTM 1g 点滴静注を朝夕行った。投与前臨床検査ではBUN 59mg/dl, クレアチニン 3.9mg/dl と中等度尿毒症の傾向であり、GOT 21, GPT 14, アルカリフォスファターゼ 3.5, RBC 385万, WBC 11,200であった。尿中白血球多数認め、尿一般細菌培養にて *Klebsiella pneumoniae* >10⁵ 認めた。CTM 5日間投与後、発熱は平熱化し、尿中白血球も全く認めず、白血球増多も改善した。BUN は59から85と上昇するも、もともと進行性の腎不全と考えられるため、当薬剤の影響とは認められ

ない。

症例 No. 16 (Fig. 17)

34歳男性 診断；左尿管結石、右尿管結石。

昭和52年5月19日腰痛を認め、同5月24日より40°Cの発熱あり、某医にて加療を受けていたが、同5月29日より Shock 状態となり、敗血症の疑にて当科に救急入院す。入院後抗生剤投与にて一般状態改善するため、同6月9日右尿管切石術施行。術後9日目より再び38°Cの発熱あり、膿尿を認めたため、CTM 1回 1g 朝夕点滴を行うとともにγ-グロブリン 2.5g を併用投与した。投与前検査では GOT 29, GPT 39, アルカリフォスファターゼ4.5, RBC409万, WBC 14,100, 尿中白血球多数、尿培養にて *Serratia marcescens* >10⁵ 認めた。投与後3日目に発熱は40°Cとなり尿所見の改善もなく、GOT 70, GPT 72と上昇、血液像にても白血球15,400と増加し、一般状態より敗血症への移行が疑われたため、本剤は無効判断とし、sulbenicillin 1日15g, GM 1日80mg の併用療法を行い約1週間にて下熱した。また GOT, GPT はその後肝保護剤を投与し、副作用発現後16日目に正常値となった。

考 按

CTM は武田薬品株式会社により合成された新しいセファロsporin系抗生物質で従来のセファロsporin系抗生剤に比べ、特にグラム陰性菌に対して数倍の抗菌力を持つといわれている。本剤は第26回日本化学療法

Fig. 16 Case No. 18 61y. Male
Pylonephritis (Bladder tumor, Chr. renal failure)

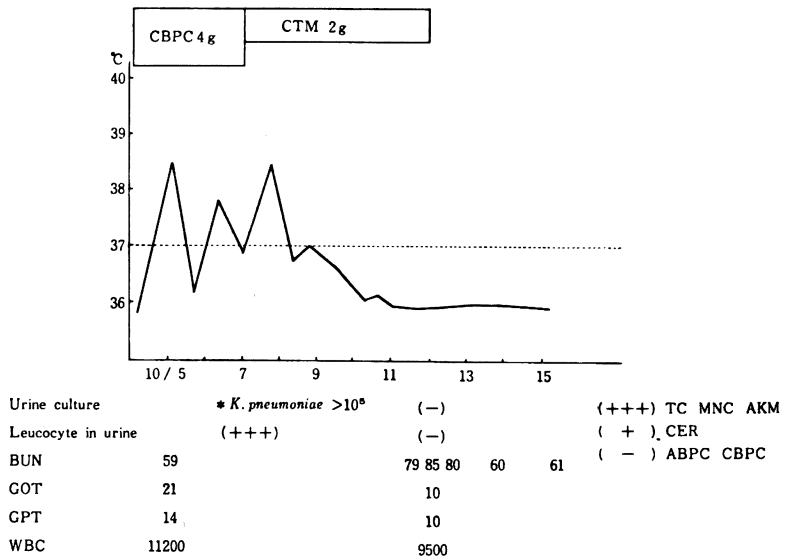
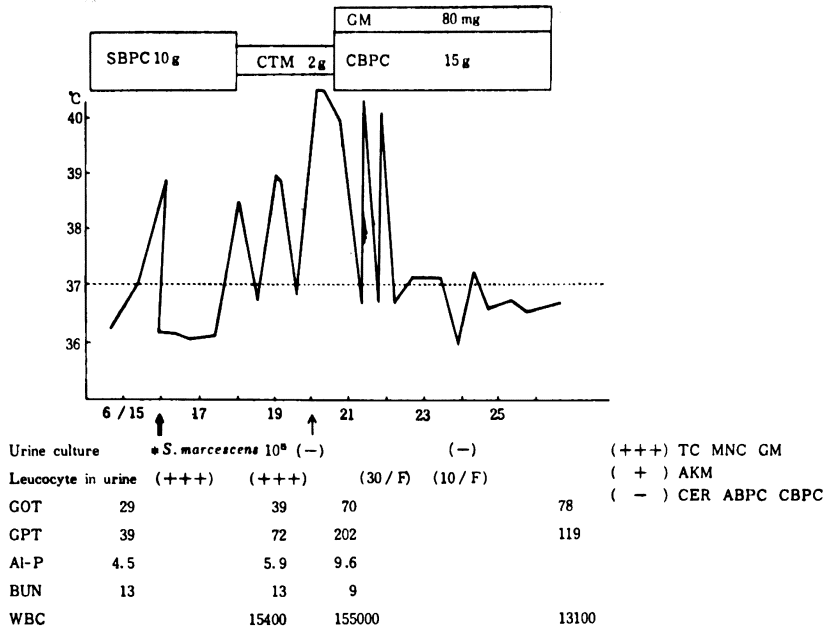


Fig. 17 Case No. 16 34y. Male Pyelonephritis (B-ureter stone)



学会新薬シンポジウムでとり上げられ、抗菌力は五島、吸収排泄は斉藤、臨床面では内科系を松本、外科系を石神の諸氏が報告している。

斉藤の報告によれば本剤 250 mg 筋注投与時の血中濃度は30分で8.8 $\mu\text{g/ml}$ のピークをもち2時間で3.6 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間で0.2 $\mu\text{g/ml}$ と減少する。われわれの測定では、それよりやや高く30分で約15 $\mu\text{g/ml}$ のピークをもち、2時間で3.9 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間でほぼ0に近づく。一方尿中排泄は斉藤の報告では6時間で74.8%であったが、われわれはそれよりやや低く63.6%の排泄率を示した。

次に抗菌力についてみると、*E. coli* については10⁶ 接種では殆どが0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布している。また *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* でも10⁶ 接種では3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以下にほぼ半数が分布している。また従来のセファロsporin系薬剤では感受性の期待出来なかった *Enterobacter*, *Serratia* などでも大部分は50 $\mu\text{g/ml}$ 以上にあるとはいえ、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下のMICをもつ株もかなり認められる。これらの成績は、化学療法学会における五島の報告とほぼ一致しており、CEZ, CET, CERなどに比較すれば3~5段階すぐれているといわれている²⁾。

臨床的検討については、外科系を石神が全国各機関からの集計報告を行っているが²⁾、特に泌尿器科系については複雑性尿路感染症193例、単純性尿路感染60例、計

253例について報告している。それによると投与量別臨床効果は1日0.5gで75%、1gで65%、2gで52%の有効率であり、われわれの成績では1日0.5gで33%、1gで100%、2gで69%の有効率を示している。0.5g投与でわれわれの成績が33%と低いのは急性単純性感染症が入っていないためと思われる。石神の報告の内複雑性尿路感染だけに限ってみると1日0.5g投与で40%、1gで59%、2gで45%となっている。われわれの成績ではそれよりやや高い結果を示している。この成績で見ると複雑性尿路感染症には1日1gないし2gの投与で相当よい効果を得るものと予測出来る。

起炎菌別細菌学的効果を見ると石神の報告では *E. coli* で91%、*Klebsiella* 89%、*Proteus mirabilis* 100%、*Proteus vulgaris* 70%、*Proteus rettgeri* 71%、*Enterobacter* 89%、*Citrobacter* 80%、*Serratia* 34%となっており、われわれの成績では *E. coli* 71%、*Klebsiella* 50%、*Proteus mirabilis* 100%、*Proteus vulgaris* 50%、*Proteus rettgeri* 75%、*Enterobacter* 100%、*Citrobacter* 50%、*Serratia* 33%とほぼ一致した成績を示している。これらの結果をみると従来のセファロsporin剤で無効例の多い、インドール陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter* などにもよい除菌効果を示し、*Serratia* に対しても約1/3は除菌効果のあったことを示しており、注目すべき結果と考えられる。

UTI 薬効評価基準による総合効果をみると石神の報

告では1～4群の単独感染群では49%の有効率, 5～6群の混合感染群で50%の有効率であるが, われわれの成績でも単独感染群で73%, 混合感染群で41%の有効率を示す。これは既存の抗菌剤の複雑性尿路感染症に対する有効率が30～40%であることを考えると良好な結果といえる。特に1群, 5群のカテーテル留置群に著効例が認められることは重要であると考えられる。

副作用については松本らの報告では2.1%に自覚的副作用, 1.8%に GOT, GPT 上昇が認められているが, われわれの27症例のうち自覚的副作用を訴えたものではなく, 症例 No. 16 の敗血症が疑われた患者で本剤投与後 GOT, GPT が著明に上昇した例を認めた。当症例は臨床的に CTM が無効で他剤に変更後, 肝ヒ護剤などの投与で副作用発現後16日目に正常値に低下している。また症例 No. 22 では GOT のみ軽度上昇しているが一過性で投薬終了後正常値に復している。その他には著明な変化は認めなかった。

結 語

1. 血中濃度

健康成人3名に Cefotiam (CTM, SCE-963) 250 mg 筋注後の血清中濃度を測定した。筋注後30分で平均15 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し, 6時間後 1.3 $\mu\text{g/ml}$ となった。

2. 尿中排泄率

血中濃度測定症例のうち2名に尿中排泄率を測定した。筋注後6時間で平均63.6%の排泄率を得た。

3. 抗菌力

E. coli 75株では 10^8 接種では大部分 0.2～12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布, 10^6 接種ではほとんどが 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布を認める。

Serratia marcescens 100株では 10^8 接種では殆どが 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であるが, 10^6 接種では 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示す株もかなり出現して来ている。

Enterobacter 14株では 10^6 接種で50%が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に属している。

4. 臨床的検討

27例に臨床使用し, 著効10例, 有効5例, 無効12例で55%の有効率を示した。

菌種別効果では *Proteus rettgeri*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* に対する効果が注目される。

5. 副作用

GOT, GPT 上昇が1例, GOT のみ上昇が1例認められた。

文 献

- 1) 石神襄次, 原 信二, 三田俊彦: 尿路感染症に対する Cefazolin の応用. *Chemotherapy* 18: 749, 1970
- 2) 第26回日本化学療法学会 新薬シンポジウム SCE-963. 1978
- 3) 3) 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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTIAM (SCE-963) IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

SANTARO OHNO, OSAMU TOMIOKA, TAIJI KURODA,
TOSHIHIKO MITA and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

Basic and clinical studies on cefotiam (SCE-963), a new cephalosporin antibiotic, were carried out to give the following results.

1) Serum level and urinary recovery

Three healthy adults were given a 250 mg intramuscular dose, and serum level and urinary recovery were determined. Peak serum level of 15 $\mu\text{g/ml}$ appeared 30 minutes after dosing and this declined to 1.3 $\mu\text{g/ml}$ 6 hours after administration. Mean 6-hour urinary recovery was 63.6%.

2) Antibacterial activities

MICs of cefotiam against 75 strains of clinically isolated *E. coli* distributed from 0.2 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$ with 10^8 cells/ml inoculum size. With 10^6 cells/ml, most isolates of *E. coli* were susceptible to 0.2 $\mu\text{g/ml}$ or less. With 10^8 cells/ml, none of 100 isolates of *Serratia marcescens* were susceptible to 100 $\mu\text{g/ml}$. However, some of them were susceptible to 25 $\mu\text{g/ml}$ or less of cefotiam with 10^6 cells/ml. Fifty % of 14 isolates of *Enterobacter* were susceptible to 6.25 $\mu\text{g/ml}$ or less with 10^6 cells/ml.

3) Clinical responses

Twenty-seven patients with complicated urinary tract infections were treated with cefotiam. Responses were excellent in 10 patients, good in 5 and poor in 12. Thus, 55% of the patients responded to therapy. Bacteriological effects of cefotiam in clinical treatment against *Proteus rettgeri*, *Citrobacter*, *Enterobacter* and *Serratia* were noteworthy.

4) Side effects

As side effects, GOT and GPT elevation in 1 patient and GPT elevation in 1 patient were reported.