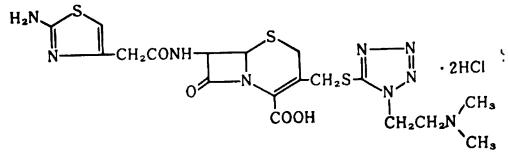
複雑性尿路感染症に対する Cefotiam (SCE-963) の基礎的，臨床的検討

鎌田日出男・高本　均・平野　学・近藤捷嘉・荒木　徹・大森弘之
岡山大学医学部泌尿器科学教室
松　村　陽　右
高知県立中央病院泌尿器科

新しい半合成 cephalosporin 系抗生物質である Cefotiam (CTM, SCE-963) を尿路感染症に使用したので，若干の基礎成績とともに臨床成績を報告する。

CTM の化学名は7β-〔2-(2-aminothiazol-4yl) acetamido〕-3-〔〔〔1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-tetrazol-5yl〕thio〕methyl〕-ceph-3-em-4-carboxylic acid, dihydrochloride で Fig. 1 に示す構造式を有し，7位側鎖に全く新規の

Fig. 1 Chemical structure of CTM



aminothiazole 環を有し，3位側鎖には tetrazole 環を有する。分子式は$C_{18}H_{23}N_9O_4S_3 \cdot 2HCl$，分子量 598.54 であり，水溶性の白色ないし黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

基　礎　的　検　討

1．抗　菌　力

実験方法

当教室保存の尿路感染症から分離したグラム陽性球菌4株，グラム陰性桿菌109株と標準株 *S. aureus* 209P と *E. coli* NIHJ JC 2 に対する抗菌力を測定した測定は日本化学療法学会標準法により，10^8，10^6 接種について行なった (Table 1, 2)。培地は Heart Infusion Agar（ニッサン）を使用し，接種は点状接種法を用いた。また10^6接種において同時に Cefazolin (以下 CEZ の抗菌力を測定し，CTM との感受性相関を検討した。

成　績

まず 10^8CFU/ml 接種では *S. aureus* 4株中3株が

Table 1 MIC of CTM　　Inoculum size : 10^8 CFU/ml

	No. of strains	≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
S. aureus	4			3					1		
E. coli	29	15	1	1		2	3	1	1	3	2
Proteus mirabilis	27		3	4	5	1	1	8	1	2	2
Proteus vulgaris	14										14
Klebsiella	9		1		1						7
Serratia	30									1	29
S. aureus 209P	1				1						
E. coli NIHJ JC 2	1		1								

Table 2 MIC of CTM　　Inoculum size : 10^6 CFU/ml

	No. of strains	≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
S. aureus	4		1	2					1		
E. coli	29	23	2		3	1					
Proteus mirabilis	27	3	9	3	1	2	4	3		2	
Proteus vulgaris	14	1	1						3	5	4
Klebiella	9	2					1			4	2
Serratia	30					2	1			2	25
S. aureus 209P	1	1									
E. coli NIHJ JC 2	1	1									

0.78 μg/ml の抗菌力を示し，標準株 *S. aureus* 209 P では 1.56 μg/ml であった。*E. coli* 29 株では 17 株が 0.78 μg/ml 以下に分布し，わずかに 5 株が 50 μg/ml 以上の耐性を示し，標準株 *E. coli* NIHJ JC 2 は 0.39 μg/ml であった。*Proteus mirabilis* 27 株では 14 株が 6.25μg/ml 以下に分布し強い抗菌力を示した。一方 *Proteus vulgaris* では全14株が，*Klebsiella* 9 株では 7 株が，*Serratia* 30株では29株が 100μg/ml 以上の耐性であった。

10^6CFU/ml 接種では，いずれの菌種でも 2～3 管程度良好な感受性を示し，なかでも *E. coli* では30株すべてが 3.13μg/ml 以下にあり強い抗菌力を示し，*Proteus mirabilis* でも 1.56μg/ml 以下に16株 (59.3%) 分布している。

Table 3 Antibacterial activity of CTM and CEZ against standard strains

(MIC : μg/ml)

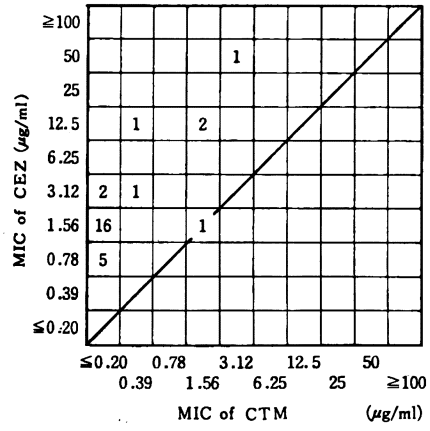
	CTM	CEZ
S. aureus 209P	<0.1	1.56
E. coli NIHJ JC 2	<0.1	1.56
Proteus mirabilis ATCC 21100	<0.1	1.56

Inoculum size : 10^6 CFU/ml

10^6CFU/ml 接種で標準株に対する本剤と CEZ の MIC を比較するといずれも本剤の方が良い抗菌力を示した (Table 3)。

10^6CFU/ml 接種における CTM と CEZ との感受性相関をみると，*E. coli* と *Proteus mirabilis* では

Fig. 2 Correlogram of CTM to CEZ
E. coli 29 strains (10^6 CFU/ml)



CTM の方が良好な成績を示し (Fig. 2, Fig. 3)，*Proteus vulgaris, Klebsiella, Serratia* ではほぼ同等

Fig. 3 Correlogram of CTM to CEZ
Proteus mirabilis 27 strains (10^6 CFU/ml)

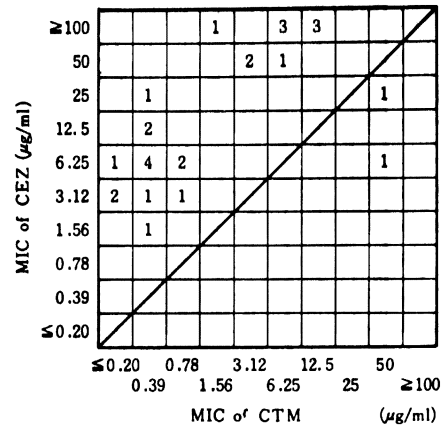


Fig. 4 Correlogram of CTM toCEZ
Proteus vulgaris 14 strains (10^6 CFU/ml)

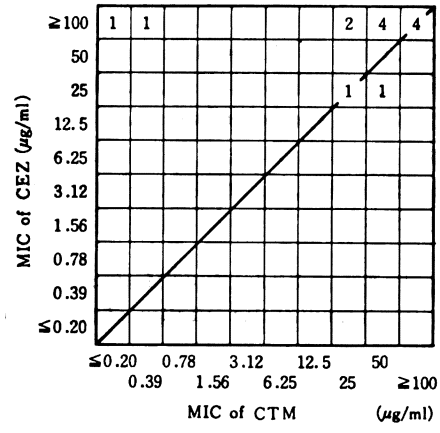


Fig. 5 Correlogram of CTM to CEZ
Klebsiella 9 strains (10^6 CFU/ml)

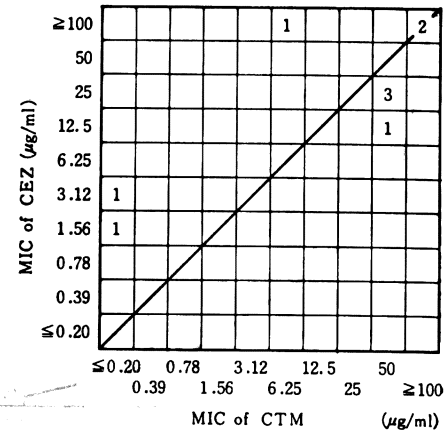
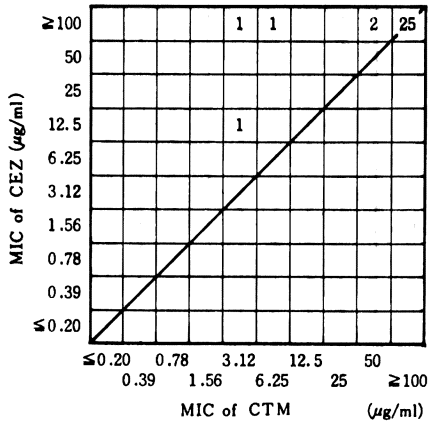


Fig. 6 Correlogram of CTM to CEZ
Serratia 30 strains (10^6 CFU/ml)



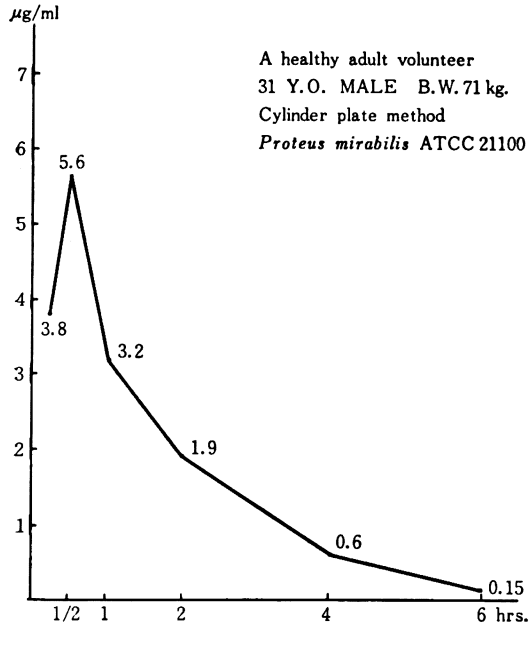
の成績であった (Fig. 4, Fig. 5, Fig. 6)。

2．血中濃度および尿中排泄

実験方法

健康成人1名に CTM 250mg を1回筋注し，筋注後6時間までの血中濃度の推移および尿中排泄を測定した。測定方法は，*Proteus mirabilis* ATCC 21100 株を試験菌とした薄層カップ法で，標準曲線は pH 7.0 0.1mol PBS で作製した。なお尿は同一の buffer により希釈した。

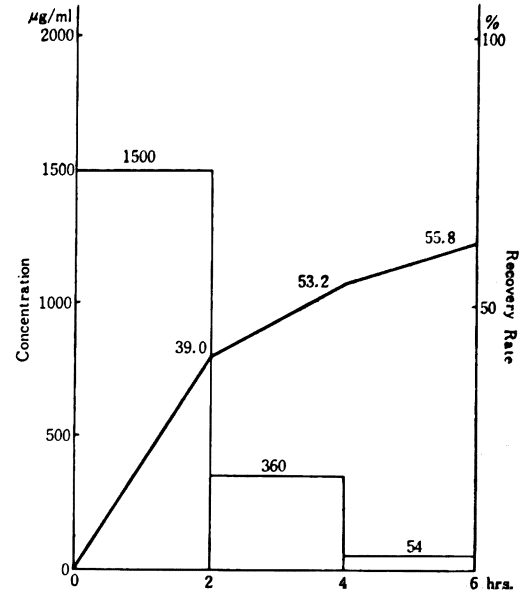
Fig. 7 Serum levels of CTM after an intramuscular injection of 250 mg.



成　績

血中濃度の peak は筋注後30分に認め，5.6μg/ml であった。その後，血中濃度は漸減し，筋注後6時間では 0.15μg/ml であった (Fig. 7)。

Fig. 8 Urinary excretion of CTM after an intramuscular injection of 250 mg.



尿中濃度は0～2時間では，1500μg/ml，2～4時間では，360μg/ml，4～6時間では 54μg/ml であった (Fig. 8)。

尿中排泄量をみると筋注後2時間までに 97.5mg, 39.0%が排泄されていた。6時間まででは 139.6mg, 55.8%の回収率であった。

臨床的研究

1．投与対象及び投与方法

CTM を投与した対象は岡大泌尿器科入院患者18名で，除外例が4名あり，残り14名について検討した。男12名，女2名，年齢は28歳から87歳，平均63.8歳である。いずれも基礎疾患を有する複雑性尿路感染症であり，その内訳は慢性複雑性腎盂腎炎5例および慢性複雑性膀胱炎9例である (Table 4)。なお尿路にカテーテルを有する例は5例である。

CTM は1日量 1～3g とし，朝夕2回に分け，患者の状態により筋注（6例）あるいは one shot 静注（8例）により投与した。投与期間は5～6日間でいずれも連日投与を行なった。

2．効果判定基準

臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準[1]に準じて判定した。

Table 4 Clinical cases of CTM

No.	Age Sex	Diagnosis (underlying disease)	Dose g×days	Catheter	Clinical findings before treatment: WBC in urine	Organisms & Colony count	Disc to CEZ	Clinical findings after treatment: WBC in urine	Organisms & Colony count	Clinical response	Side effect
1	28 m	Chronic pyelonephritis PUJ-stenosis (post ope.)	1.0×5 i. m.	+	##	*Pseudomonas* 10^4	−	##	*Pseudomonas* 6×10^5	Poor	−
2	47 f	Chronic pyelonephritis (lt. renal calculi post ope.)	1.0×5 i. m.	−	###	*Pseudomonas* $\geqq10^5$	−	##	*Pseudomonas* $\geqq10^5$	Poor	−
3	82 m	Chronic pyelonephritis (bladder tumor post ope.)	2.0×5 i. v.	+	+	*Serratia* $\geqq10^5$	−	−	*Serratia* 10^2	Good	−
4	43 m	Chronic pyelonephritis (lt. renal calculi lt. ureteral calculi)	2.0×5 i. v.	−	##	*S. epidermidis* 10^6	###	5～10	—	Excellent	−
5	71 m	Chronic pyelonephritis (urethral stricture)	3.0×6 i. v.	+	##	*P. mirabilis* 10^4	###	5～10	*Pseudomonas* 10^3	Good	−
6	44 m	Chronic cystitis (bladder neck sclerosis post ope.)	1.0×5 i. m.	−	##	*Serratia* − *Pseudomonas* $\geqq10^5$	− −	###	*E. coli* *Serratia* $\geqq10^5$	Poor	−
7	65 m	Chronic cystitis (bladder tumor post ope.)	1.0×5 i. m.	−	###	*P. mirabilis* 10^5	−	##	*Pseudomonas* 10^3	Poor	−
8	73 m	Chronic cystitis (bladder tumor post ope.)	1.0×5 i. m.	−	+	*Pseudomonas* − *S. faecalis* ## $\geqq10^5$	− ##	+	*Enterobacter cloaca* 10^5	Poor	−
9	76 m	Chronic cystitis (bladder tumor)	1.0×5 i. m.	+	+	*E. coli* $\geqq10^5$	−	##	*Klebsiella* $\geqq10^5$	Poor	−
10	67 m	Chronic cystitis (bladder tumor)	2.0×5 i. v.	−	+	*Serratia* − *Pseudomonas* $\geqq10^5$	− −	5～10	*Pseudomonas* *Serratia* *Enterobacter* 6×10^5	Poor	−
11	69 m	Chronic cystitis (post prostatectomy)	2.0×5 i. v.	−	+	*Pseudomonas* $\geqq10^5$	−	###	*Pseudomonas* 6×10^4	Poor	−
12	75 m	Chronic cystitis (post prostatectomy)	2.0×5 i. v.	+	##	*Serratia* − GNB − $\geqq10^5$	− −	###	*Serratia* *Pseudomonas* $\geqq10^5$	Poor	−
13	66 m	Chronic cystitis (prostatic cancer)	3.0×5 i. v.	−	+	*Serratia* − *Pseudomonas* $\geqq10^5$	− −	###	*Serratia* *Pseudomonas* $\geqq10^5$	Poor	−
14	87 m	Chronic cystitis (prostatic cancer)	3.0×5 i. v.	−	###	*Serratia* $\geqq10^5$	−	−	—	Excellent	−

(2)

No.	Age Sex	Diagnosis (underlying disease)	Dose g×days	Catheter	Clinical findings before treatment			Clinical findings after treatment		Clinical response	Side effect
					WBC in urine	Organisms & Colony count	Discto CEZ	WBC in urine	Organisms & Colony count		
15	49 f	Chronic pyelonephrtis	1.0×9 i. v.	—		—				Unknown	
16	47 m	Chronic pyelonephitis	2.0×5 i. v.	—		—				Unknown	GOT ↑ 18-30-25 GPT ↑ 18-27-29
17	74 m	Chronic cystitis	2.0×5 i. v.	—		*Pseudomonas* 10^2			*Pseudomonas* 10^2	Unknown	
18	30 m	Acutc prostatitis	2.0×5 i. v.			—				Unknown	Platelet ↑ 83.8× 10^4

3．臨床効果

慢性複雑性腎盂腎炎5例では著効1例，有効2例，無効2例であり，慢性複雑性膀胱炎9例では著効1例，無効8例である。全体では14例中著効2例，有効2例，無効10例である。なお尿路にカテーテルを有する5例についてみると，有効2例，無効3例であった。

4．細菌学的効果

CTM 投与前に尿中から分離された菌は19株で，*Pseudomonas* 7株，*Serratia* 6株，*Proteus mirabilis* 2株，その他 *E. coli*, GNB, *S. faecalis*, *S. epidermidis* 各1株である。

Table 5 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Excellent	Good	Poor
Pseudomonas	7			7
Serratia	6	1	1	4
Proteus mirabilis	2		1	1
E. coli	1			1
GNB	1			1
S. faecalis	1			1
S. epidermidis	1	1		
Total	19	2	2	15

これら分離菌と臨床効果との関係をみると(Table 5)，*Pseudomonos* 全7株無効，*Serratia* 6株中著効1株，有効1株，無効4株，*Proteus mirabilis* 2株中有効1株，無効1株である。*E. coli*, GNB, *S. faecalis* 各1株は無効であるが，*S. epidermidis* 1株は著効であった。

分離菌の消長をみると (Table 6)，*Pseudomonas* 7株中消失2株，存続5株，*Serratia* 6株中消失2株，存続4株，*Proteus mirabilis* 2株中消失1株，存続1株であった。GNB, *S. faecalis*, *S. epidermidis* の各1株は消失した。菌交代を消失に含めた原因菌の消失率は19株中9株，47.4%であった。単独感染における菌交代は3例にみられ，投与後出現細菌は，*Pseudomonas* 2株，*Klebsiella* 1株であった。

Table 7 Correlation between disc sensitivity of organisms to CEZ and clinical results

Disc sensitivity to CEZ	Excellent	Good	Poor	Total
±±	1	1		2
±			1	1
+				
−	1	1	14	16
Total	2	2	15	19

分離菌に対する CEZ の disk 感受性と臨床効果との関係をみると (Table 7)，disk 感受性(+)以上で，臨床的に著効あるいは有効であった例は2株，感受性(−)で臨床的に無効であったものは14株である。CEZ 感受性と臨床効果の一致は19株中16株，84.2%である。

5．副作用

18例について CTM 投与前後に血液像，BUN, Creatinine, GOT, GPT, AL-P を検討した (Table 8)。この検討には除外脱落症例4例も含めており，症例 No. 15 から No. 18 がそれに該当する。血液像で，投与後に血小板数の増加が症例 No. 3，症例No. 5，症例No. 6に認められたが正常域内の変化である。症例 No. 12 の投与後の血小板数増多は，本剤投与前日に輸血 1000mlを行ったためのものと思われる。症例 No.18 は本剤投与後に血小板数が 83.8×10^4 と増加したが，転院のためその後の経過は不明であった。BUN, Creatinine では特に変化を認めなかった。肝機能検査の検討では，症例 No. 1

Table 6 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted	No. of strains appeared after treatment
Pseudomonas	7	2	5	3
Serratia	6	2	4	
Proteus mirabilis	2	1	1	
E. coli	1	1		
Enterobacter				2
Klebsiella				1
GNB	1	1		
S. faecalis	1	1		
S. epiderimids	1	1		
Total	19	9	10	6

Table 8 Laboratory findings before and after CTM administration

No.		Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	GOT (U.)	GPT (U.)	AL-P (B.L.U.)
1	B*	12.9	416	15600	41.6	16	0.90	29	37	2.1
	A*	12.7	422	13000	46.4	11	0.71	40	57	2.2
2	B	10.5	335	13500	>15	48	1.93	13	7	1.6
	A	9.2	302	6200	>15	32	1.81	12	9	1.4
3	B	8.9	289	9700	22.5	21	0.99	31	19	1.8
	A	9.1	299	14300	47.8	14	0.89	20	12	1.6
4	B	13.5	428	6000	42.8	19	0.77	17	10	1.1
	A	13.0	406	7300	30.9	13	0.79	17	7	1.0
5	B	12.6	401	11000	36.1	18	1.14	39	27	1.9
	A	14.2	458	6400	60.5	15	0.93	32	37	1.9
6	B	14.8	487	12000	29.7	13	0.84	89	115	5.1
	A	14.4	486	8000	56.4		0.83	43	124	
7	B	11.5	382	8300		9	0.92	19	18	2.2
	A	11.7	372	7900		15	1.00	20	20	1.7
8	B	11.5	382	9400	29.0	11	0.77	13	12	2.4
	A	11.5	377	8500	22.6	8	0.77	16	10	2.3
9	B	8.2	250	5100	>15	27	1.27	24	13	1.7
	A	9.2	279	5800	26.8	23	1.46	23	17	1.9
10	B	11.5	368	7800	55.9	15	0.78	27	14	2.9
	A	12.0	392	5800	25.1	14	0.79	21	6	2.9
11	B	10.8	339	17000		12	0.88	20	3	1.1
	A	10.7	339	9900	27.1	14	0.89	16	7	1.1
12	B	9.1	296	8200	39.7	19	0.93	35	12	2.8
	A	10.6	359	10600	71.1	15	1.07	20	10	2.2
13	B	11.0	393	6400	35.4	17	0.82	14	4	2.2
	A	12.2	410	7600	45.1	14	0.90	19	5	2.8
14	B	12.8	396	9500	26.1	14	0.79	35	25	2.3
	A	13.2	420	7400	39.6	12	0.71	38	31	1.9
15	B	10.0	307	15000		7	0.49	8	16	1.9
	A	8.2	250	4200		17	0.68	19	4	1.4
16	B	14.9	492	7000	50.2	15	0.93	18	18	4.2
	A	13.6	460	6200	44.2	13	0.83	30	27	3.3
17	B	12.2	412	10500		20	0.93	18	13	2.6
	A	12.0	409	9700		20	0.92	20	15	2.7
18	B	13.4	432	14400	>15	20	1.0	76	211	3.7
	A	13.8	446	9400	83.8	22	1.17	95	206	4.4

B* : Before

A* : After

では手術後 CER 15g を感染予防に投与したのち，本剤5gを投与した症例で，投与前より GOT 29U., GPT 37U., AL-P 2.1B.L.U. と軽度上昇していた。投与後に GOT 40U., GPT 57U., AL-P 2.2 B.L.U. と上昇しているが，これが本剤の影響とは断定できない。症例 No. 5では投与前より GOT 39U., GPT 27U., AL-P 1.9 B.L.U. と軽度上昇しており，本剤 15g 投与後に GOT 32U., GPT 37U., AL-P 1.9B.L.U. と GPT の軽度上昇をみたが，本剤投与によるためのものかは不明である。症例 No. 16 は投与前 GOT 18U., GPT 18U., AL-P 4.2B.L.U. と AL-P は既に上昇を認め，本剤 10g 投与後に GOT 30U., GPT 27U., AL-P 3.3 B.L.U. と GOT, GPT の軽度上昇を認めた。なお投与終了23日目には GOT 25U., GPT 29U., AL-P 4.3 B.L.U. であった。

なお，自覚的副作用の発現は認められなかった。

考　按

CTM は武田薬品中央研究所で開発された cephalosporin 系に属する新規抗生物質で，その特長として 1) グラム陽性球菌および *Enterobacter* や indole 陽性 *Proteus* を含むグラム陰性桿菌に抗菌力を有し，広域抗菌力スペクトラムを示すこと，2) β-lactamase に強い抵抗性を示すこと，3) 注射により速やかに高い血中濃度が得られ，生体内では殆んど代謝されることなく，活性のまま尿中へ排泄されること，4) 肝，腎への移行がよいことなどが特徴とされている[2]。

標準株 *E. coli* NIHJ JC 2 と *Proteus mirabilis* ATCC 21100 に対する本剤と CEZ の MIC を 10^6CFU/ml で比べると，本剤の方が優れた抗菌力を示している。また臨床株でも *E. coli* 29株中，79.3%が 0.2μg/ml 以下に分布し，CEZ より 2～3 管程度感受性が良好である。*Proteus mirabilis* 27株中，59.3%が 1.56μg/ml 以下に分布し，CEZ に対し 100μg/ml 以上の MIC を示す耐性株に感受性を示す株が4株あった。*Proteus vulgaris*, *Serratia* では CEZ に対し 100μg/ml 以上の耐性を示す株に感受性を示す株が各2株あった。

CTM の吸収，排泄については，全国集計[2]によると，250mg 筋注の場合，血中濃度は 15分 6.3μg/ml, 30分 8.8μg/ml, 1時間 8.5μg/ml, 2時間 3.6μg/ml, 4時間 0.9μg/ml, 6時間 0.2μg/ml であり，その時の尿中回収率は6時間で74.8%と報告してある。我々の 250mg 筋注の成績では，全国集計の値より少し低く血中濃度は15分 3.8μg/ml, 30分5.6μg/ml, 1時間 3.2μg/ml, 2時間 1.9μg/ml, 4時間 0.6μg/ml, 6時間0.15μg/ml でその時の尿中回収率は6時間で 55.8%であった。なお CEZ 500mg 筋注の報告[3]では，血中濃度は 30分 19.5μg/ml, 1時間 21.5μg/ml, 2時間 19.2μg/ml, 4時間 10.0μg/ml, 6時間 6.6μg/ml で，その時の尿中回収率は24時間で 97.6%であり，CTM 500mg 筋注の報告[2]に比し，やや高い値である。本剤は比較的尿中排泄が良く，尿路感染症に対して有力な薬剤と思われた。

臨床評価を行い得た複雑性尿路感染症14例中，著効2例，有効2例，無効10例であった。本剤投与前分離菌19株中，*Pseudomonas* は7株，36.8%を占め全例無効であった。なお *Pseudomonas* 検出例を除いた8症例で検討すると，著効2例，有効2例，無効4例である。今回の臨床的検討では，カテーテル留置例が5症例あり，また投与前分離菌に *Pseudomonas* が6症例に検出されているため，無効例が増えたものと思われる。

本剤による自覚的副作用に関して，全国集計[2]では 2.1%に発現していたが，我々の今回の検討では皆無であった。

臨床検査上の異常では，血小板増多を1例，GOT, GPT の軽度上昇を1例に認めた。血小板増多の1例は転院のためその後の経過が不明で明らかに本剤の影響と断定できなかったが，一応本剤の影響と考えた。

結　語

Cefotiam (CTM, SCE-963) について基礎的，臨床的検討を加えた結果，次の結論を得た。

1．臨床分離菌113株に対してCefotiam及びCefazolin の MIC を測定した。*E. coli*, *Proteus mirabilis* では本剤の方が良好な成績で，他の菌株ではほぼ同等の成績であった。また本剤は，接種菌量による MIC の変動が比較的大きかった。

2．健康成人1名に Cefotiam 250mg を筋注し，血中濃度を測定した。筋注30分後に 5.6μg/ml に達し，以後漸減した。同時に測定した尿中回収率は6時間までで 55.8%であった。

3．複雑性尿路感染症14例に Cefotiam を投与した。14例中著効2例，有効2例，無効10例であった。菌交代を陰性化に含めた細菌の消失率は19株中9株，47.4%であった。

4．副作用として，臨床検査で血小板増多1例，GOT, GPT の軽度上昇を1例に認めた。

文　献

1) 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
2) 第26回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム SCE-963。1978
3) 新島端夫，荒木 徹，近藤捷嘉：泌尿器科領域における Cefazolin の使用経験。Chemotherapy 18：744～748, 1970

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

HIDEO KAMADA, HITOSHI TAKAMOTO, MANABU HIRANO,
KATSUYOSHI KONDO, TOHRU ARAKI and HIROYUKI OHMORI
Department of Urology, Okayama University Medical School
YOSUKE MATSUMURA
Department of Urology, Kohchi Prefectural Center Hospital,

A new antibiotic, cefotiam (CTM, SCE-963) was studied both fundamentally and clinically in the urological field, and the following conclusion were obtained :

1. Minimum inhibitory concentrations of cefotiam were measured against 113 strains isolated from urinary tract infections. Cefotiam exhibited excellent activity against *S. aureus*, *E. coli* and *Proteus mirabilis*. When compared with cefazolin, cefotiam showed superior antimicrobial activity against *E. coli* and *Proteus mirabilis*, and equal activity against *Proteus vulgaris*, *Klebsiella* and *Serratia*.

2. Single intramuscular dose of 250 mg was administered to a healthy male volunteer. The maximum serum level of 5.6 μg/ml was achieved 30 minutes after the injection, decreased thereafter. The urinary recovery rate within 6 hours was 55.8%.

3. The therapeutic efficacy of the drug was evaluated in 14 patients with UTI. These cases were 5 with chronic complicated pyelonephritis and 9 with chronic complicated cystitis. Clinical response is found to be excellent in two, good in two and poor in ten cases.

4. Thrombocytosis in one case and slight elevation of GOT and GPT in one case were observed on laboratory findings throughout this series.