

## 泌尿器科領域における Cefotiam (SCE-963) の評価

藤村直夫・湯浅正明・上間健造・黒川一男

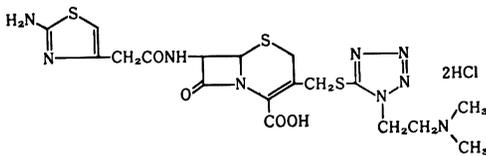
徳島大学医学部泌尿器科学教室

Cefotiam (CTM, SCE-963) は従来の cephalosporin 系抗生剤より  $\beta$ -lactamase に対して強い抵抗力をもつ化合物を合成することを目的として発見された新しい cephalosporin 系抗生物質であり、したがって、その特徴は Cephalexin, Cephalothin, Cefazolin よりもグラム陰性菌に対して強力な抗菌力を示すとともに、 $\beta$ -lactamase にも強い抵抗力をもち、吸収、排泄も類縁の cephalosporin 系薬剤と同様に良好である。

以上のように、その有用性が大いに期待される CTM を泌尿器科領域の複雑性尿路感染症に使用し臨床的な検討を行ったので成績を報告する。

CTM の化学名は、7 $\beta$ -[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[[[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-ceph-3-em-4-carboxylic acid, dihydrochloride で、化学構造式は Fig. 1 に示す。

Fig. 1 Structure of Cefotiam



## I. 対象と投与法

対象は昭和52年8月から昭和53年5月にかけて、徳島大学泌尿器科および当科関連病院泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症を有する20例で、疾患の内訳は慢性膀胱炎および前立腺肥大症術後の尿道膀胱炎（前立腺床炎）などの下部尿路感染症が9例、慢性腎盂腎炎が11例である。

年齢は30歳から最高79歳までで平均58.7歳で、性別では男13例、女7例であった。

投与方法は500mgを朝夕2回 one-shot 静注（20%糖液20mlに溶解）または1,000mgを朝夕2回点滴静注（5%糖液500mlに溶解）し、投与日数は全例5日間とした。

## II. 成績

## 1) 効果判定

効果判定は起炎菌、尿中白血球、自覚症状の推移によ

る教室判定基準と、UTI 薬効評価基準（第2版）の両方で行った。

## 教室判定基準

著効：起炎菌の消失、尿中白血球の正常化（4/HF以下）、自覚症状の消失をみたもの。

有効：起炎菌が消失するかまたは減少（ $<10^3$ /ml）したもので、尿中白血球と自覚症状が正常化または改善したもの。

無効：上記以外のもの。

## 2) 臨床効果

## A. 慢性複雑性下部尿路感染症 (Table 1)

9例中、著効2例、有効4例、無効3例で有効率は66.7%で、当科判定基準法、UTI 薬効評価基準法でも同じ結果であった。

しかし、当科判定基準で有効例（症例6）がUTI 薬効評価基準では無効例へ、また当科判定基準では無効例（症例8）だったものがUTI 薬効評価基準で有効例へ判定が変わった。

基礎疾患についてみると前立腺肥大症が8例（術前1、術後7）、膀胱腫瘍の術前が1例で、留置カテーテル症例はなかった。

## B. 慢性複雑性腎盂腎炎 (Table 2)

11例中、著効3例、有効4例、無効4例で有効率は63.6%、UTI 薬効評価基準法では著効3例、有効5例、無効3例で有効率は72.7%であった。つまり当科判定基準で無効例（症例17）がUTI 薬効評価基準では有効と判定された。

基礎疾患は腎結石5例（術前4、術後1）、膀胱腫瘍2例（術前1、術後1）、水腎症2例（術前1、術後1）、膀胱腫瘍（術前）と放射線性膀胱炎（術後）が各々1例で、全体では術前7例、術後4例であった。

以上、臨床効果をまとめると20例中、著効5例、有効8例、無効7例で有効率は65.0%で、UTI 薬効評価基準では著効5例、有効9例、無効6例で有効率は70.0%であった (Table 3)。

## 3) 細菌学的効果 (Table 4)

20株中、消失したもの10株（50.0%）、減少したもの6株（30.0%）、不変3株（15.0%）、菌交代1株（5.0%）

Table 1 Clinical effect with CTM : Complicated cystitis or urethrocystitis

| Case No. | Age & Sex | Diagnosis        | Underlying disease (Indwelling catheter) | Daily dose (mg × times)<br>Duration (days)<br>Method of administration | Causative organism                          |  | Urinary finding WBC counts/HF |         | Bladder symptom |       | Clinical response | Side effect | Remarks                                     |
|----------|-----------|------------------|--|--|---|--|-------------------------------|---------|-----------------|-------|-------------------|-------------|---|
|          |           |                  |  |  | Before                                      | After  | Before                        | After   | Before          | After |                   |             |   |
| 1        | 60 m      | Urethro-cystitis | BPH postop.<br>(-)                       | 1000 × 2<br>5<br>d. i.   | <i>Klebsiella</i><br>10 <sup>7</sup> /ml    | -  | 25                            | 2 ~ 3   | ##              | -     | Excellent         | -           | ABPC<br>(1.5g/day × 5days)<br>Not effective |
| 2        | 79 m      | Urethro-cystitis | BPH postop.<br>(-)                       | 1000 × 2<br>5<br>d. i.   | <i>P. rettgeri</i><br>10 <sup>6</sup> /ml   | -  | 30                            | 0 ~ 2   | +               | -     | Excellent         | -           | CEX<br>(1.5g/day × 5days)<br>Not effective  |
| 3        | 56 f      | Cystitis         | Vesical tumor<br>preop.<br>(-)           | 1000 × 2<br>5<br>d. i.   | <i>P. mirabilis</i><br>10 <sup>5</sup> /ml  | -  | 40                            | 10 ~ 15 | +               | -     | Good              | -           |   |
| 4        | 68 m      | Cystitis         | BPH preop.<br>(-)                        | 500 × 2<br>5<br>i. v.  | <i>E. coli</i><br>10 <sup>8</sup> /ml       | -  | 50                            | 10 ~ 15 | +               | -     | Good              | -           | Residual urine<br>30ml                      |
| 5        | 72 m      | Urethro-cystitis | BPH postop.<br>(-)                       | 1000 × 2<br>5<br>d. i.   | <i>Serratia</i><br>10 <sup>6</sup> /ml      | <i>Serratia</i><br><10 <sup>3</sup> /ml      | 30                            | 5 ~ 6   | ##              | ±     | Good              | -           | ACPC<br>(1.5g/day × 7days)<br>Not effective |
| 6        | 73 m      | Urethro-cystitis | BPH postop.<br>(-)                       | 500 × 2<br>5<br>i. v.  | <i>P. rettgeri</i><br>10 <sup>7</sup> /ml   | <i>P. rettgeri</i><br><10 <sup>3</sup> /ml   | 35                            | 5 ~ 9   | +               | -     | Good              | -           | CEX<br>(2g/day × 5days)<br>Not effective    |
| 7        | 78 m      | Urethro-cystitis | BPH postop.<br>(-)                       | 1000 × 2<br>5<br>d. i.   | <i>Serratia</i><br>10 <sup>6</sup> /ml      | <i>Serratia</i><br>≥10 <sup>3</sup> /ml      | 50                            | 25      | +               | +     | Poor              | -           | ABPC<br>(1.5g/day × 5days)<br>Not effective |
| 8        | 67 m      | Urethro-cystitis | BPH postop.<br>(-)                       | 1000 × 2<br>5<br>d. i.   | <i>Klebsiella</i><br>10 <sup>6</sup> /ml    | <i>Klebsiella</i><br><10 <sup>3</sup> /ml    | 100 <                         | 15 ~ 20 | +               | +     | Poor              | -           | CEX<br>(1.5g/day × 7days)<br>Not effective  |
| 9        | 63 m      | Urethro-cystitis | BPH postop.<br>(-)                       | 1000 × 2<br>5<br>d. i.   | <i>P. aeruginosa</i><br>10 <sup>5</sup> /ml | <i>P. aeruginosa</i><br>≥10 <sup>3</sup> /ml | 70                            | 100     | +               | +     | Poor              | -           | CET<br>(6g/day × 3days)<br>Not effective    |

Table 2 Clinical effect with CTM : Complicated pyelonephritis

| Case No. | Age & Sex | Diagnosis              | Underlying disease (Indwelling catheter)            | Daily dose (mg × times)<br>Duration (days)<br>Method of administration | Causative organism                          |   | Urinary finding WBC counts/HF |         | Fever  |       | Clinical response | Side effect | Remarks   |
|----------|-----------|------------------------|---|--|---|---|-------------------------------|---------|--------|-------|-------------------|-------------|---|
|          |           |                        |   |  | Before                                      | After                                       | Before                        | After   | Before | After |                   |             |   |
| 10       | 56 f      | Chronic pyelonephritis | Vesico-vaginal fistula preop. (-)                   | 1000 × 2<br>5<br>d. i.   | <i>P. rettgeri</i><br>10 <sup>5</sup> /ml   | -   | 50                            | 3 ~ 4   | +      | -     | Excellent         | -           | PA<br>(6cap/day × 7days)<br>Not effective                           |
| 11       | 49 f      | Chronic pyelonephritis | Left renal stone preop. (-)                         | 500 × 2<br>5<br>i. v.  | <i>E. coli</i><br>10 <sup>6</sup> /ml       | -   | 100                           | 3 ~ 4   | -      | -     | Excellent         | -           |   |
| 12       | 53 f      | Chronic pyelonephritis | Left hydronephrosis with VUR (-)                    | 500 × 2<br>5<br>i. v.  | <i>E. coli</i><br>10 <sup>5</sup> /ml       | -   | 30                            | 3 ~ 4   | +      | -     | Excellent         | -           |   |
| 13       | 48 m      | Chronic pyelonephritis | Right renal stone preop. (-)                        | 500 × 2<br>5<br>i. v.  | <i>P. mirabilis</i><br>10 <sup>5</sup> /ml  | -   | 40                            | 10      | -      | -     | Good              | -           |   |
| 14       | 61 m      | Chronic pyelonephritis | Left renal stone * postop. (-)                      | 500 × 2<br>5<br>i. v.  | <i>P. mirabilis</i><br>10 <sup>6</sup> /ml  | -   | 100                           | 5 ~ 15  | +      | -     | Good              | -           | CEX<br>(1.5g/day × 7days)<br>Not effective<br>* pyelolithotomy      |
| 15       | 59 f      | Chronic pyelonephritis | Right hydronephrosis after hysterectomy postop. (+) | 1000 × 2<br>5<br>d. i.   | <i>P. vulgaris</i><br>10 <sup>6</sup> /ml   | -   | 40                            | 10 ~ 15 | +      | -     | Good              | -           | ABPC<br>(4g/day × 5days)<br>Not effective<br>† r-Nephrostomy        |
| 16       | 36 f      | Chronic pyelonephritis | Right renal stone preop. (-)                        | 1000 × 2<br>5<br>d. i.   | <i>P. mirabilis</i><br>10 <sup>5</sup> /ml  | <i>P. mirabilis</i><br><10 <sup>3</sup> /ml | 30                            | 6 ~ 8   | -      | -     | Good              | -           | PA<br>(6cap/day × 5days)<br>Not effective                           |
| 17       | 63 m      | Acute pyelonephritis   | Vesical tumor ** postop. (-)                        | 1000 × 2<br>5<br>d. i.   | <i>P. rettgeri</i><br>10 <sup>6</sup> /ml   | <10 <sup>3</sup> /ml                        | 100                           | 30      | +      | +     | Poor              | -           | †AMPC<br>(2g/day × 7days)<br>† Not effective<br>**Partial resection |
| 18       | 52 m      | Acute pyelonephritis   | Vesical tumor preop. (-)                            | 1000 × 2<br>5<br>d. i.   | <i>S. faecalis</i><br>10 <sup>6</sup> /ml   | <i>S. faecalis</i><br>10 <sup>4</sup> /ml   | 60                            | 30      | +      | +     | Poor              | -           |   |
| 19       | 51 m      | Chronic pyelonephritis | Left renal stone preop. (-)                         | 500 × 2<br>5<br>d. i.  | <i>E. cloacae</i><br>10 <sup>6</sup> /ml    | <i>Serratia</i><br>10 <sup>6</sup> /ml      | 100 <                         | 100 <   | -      | -     | Poor              | -           | CEZ<br>(4g/day × 5 days)<br>Not effective<br>* Ilireal conduit      |
| 20       | 30 f      | Chronic pyelonephritis | Radiation cystitis * postop. (+)                    | 500 × 2<br>5<br>i. v.  | <i>P. aeruginosa</i><br>10 <sup>7</sup> /ml | <i>P. aeruginosa</i><br>10 <sup>7</sup> /ml | 100                           | 100     | -      | -     | Poor              | -           |   |

Table 3 Clinical results

| Diagnosis                                | Number of cases | Excellent | Good  | Poor  | Effective rate (%) |
|--|-----------------|-----------|-------|-------|--------------------|
| Complicated cystitis or urethro-cystitis | 9               | 2 (2)     | 4 (4) | 3 (3) | 66.7% (66.7%)      |
| Complicated pyelonephritis               | 11              | 3 (3)     | 4 (5) | 4 (3) | 63.6% (72.7%)      |
| Total                                    | 20              | 5 (5)     | 8 (9) | 7 (6) | 65.0% (70.0%)      |

( ) : Criteria for clinical evaluation of antimicrobial agent on chronic complicated U.T.I.

Table 4 Bacteriological results

| Organism             | Number of strains | Eradicated | Decreased | Unchanged | Colonized |
|----------------------|-------------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| <i>P. mirabilis</i>  | 4                 | 3          | 1         |           |           |
| <i>P. rettgeri</i>   | 4                 | 2          | 2         |           |           |
| <i>E. coli</i>       | 3                 | 3          |           |           |           |
| <i>K. pneumoniae</i> | 2                 | 1          | 1         |           |           |
| <i>S. marcescens</i> | 2                 |            | 1         | 1         |           |
| <i>P. aeruginosa</i> | 2                 |            |           | 2         |           |
| <i>P. vulgaris</i>   | 1                 | 1          |           |           |           |
| <i>S. faecalis</i>   | 1                 |            | 1         |           |           |
| <i>E. cloacae</i>    | 1                 |            |           |           | 1         |
| Total                | 20                | 10 (50.0%) | 6 (30.0%) | 3 (15.0%) | 1 (5.0%)  |

であった。

菌種別では *Proteus mirabilis* は 4 株のうち 3 株が消失, *Proteus rettgeri* も 4 株のうち 2 株が消失し, *E. coli* は 3 株とも消失, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae* の 1 株もともに消失した。しかし, *Serratia marcescens* は 2 株のうち減少 1 株, 不変 1 株で, *Pseudomonas aeruginosa* は 2 株とも不変であった。

#### 4) 副作用

17例について本剤投与前後の S-GOT, S-GPT, BUN を測定したが, 正常値から異常値に変動したものの, 投与後値が前値に比べて異常高値を示したものの, また本剤の影響と考えられるような異常変動などは 1 例も認められなかった。

その他でも, 副作用は全く経験しなかった。

### III. 考 按

合成ペニシリンや合成セファロスポリン系抗生物質の耐性機構の主因が  $\beta$ -lactamase の薬剤不活性化であることからみても, 近年,  $\beta$ -lactamase に抵抗性を示す新しい化学療法剤として cephamycin 系抗生物質の開発を促し, また一方では cephalosporin 系抗生物質にお

Table 5 Laboratory findings

| Case No.     | S-GOT    |       | S-GPT   |       | BUN       |       |
|--------------|----------|-------|---------|-------|-----------|-------|
|              | Before   | After | Before  | After | Before    | After |
| 1            | 23       | 26    | 12      | 14    | 16        | 15    |
| 2            | 36       | 32    | 21      | 20    | 21        | 16    |
| 3            | 29       | 31    | 16      | 13    | 12        | 10    |
| 4            | 14       | 15    | 16      | 11    | 14        | 12    |
| 7            | 48       | 39    | 29      | 21    | 12        | 9     |
| 8            | 66       | 58    | 39      | 30    | 13        | 12    |
| 10           | 19       | 26    | 10      | 8     | 12        | 13    |
| 11           | 32       | 26    | 19      | 21    | 12        | 13    |
| 12           | 34       | 26    | 19      | 18    | 19        | 14    |
| 13           | 32       | 29    | 10      | 11    | 12        | 10    |
| 14           | 27       | 31    | 13      | 17    | 13        | 14    |
| 15           | 36       | 32    | 24      | 16    | 29        | 21    |
| 16           | 21       | 29    | 18      | 21    | 14        | 12    |
| 17           | 64       | 60    | 19      | 24    | 21        | 20    |
| 18           | 29       | 32    | 16      | 19    | 18        | 20    |
| 19           | 21       | 17    | 19      | 16    | 14        | 12    |
| 20           | 32       | 29    | 18      | 20    | 18        | 16    |
| Normal value | 15~37 KU |       | 4~35 KU |       | 6~17mg/dl |       |

いても  $\beta$ -lactamase に分解されにくい新しい誘導体を合成する研究が活発に行われていることは納得のいくところである。

このような意図で武田薬品工業株式会社において合成された CTM は昭和52年2月から臨床研究の場に登場してきた。われわれも本剤については研究の経緯から、当初より臨床面における有用性の検討には大変興味を抱いていた。

つまり、*in vitro* の抗菌力は *E. coli* のみならず *Proteus* sp. や *Klebsiella pneumoniae* などの複雑性尿路感染症の主要菌に対して Cephaloridine, Cephalothin, Cefazolin よりも強力であり、さらに *Serratia marcescens* にもある程度の効果が期待できるという強力な広域スペクトラムをもつ cephalosporin 系抗生物質であると考えられた。

そこで、われわれも本剤の対象疾患をはじめから複雑性尿路感染症に限って検討を行った。

まず、感染部位別（上部と下部尿路）の臨床効果の比較は対象患者の背景が等質性に欠けていたために出来なかった。

そこで、全症例を投与量別に検討してみると、500 mg を朝夕2回静注（静注群）した症例は8例で、著効2例、有効4例、無効2例で有効率は75.0%（UTI 薬効評価基準：62.5%）、1,000 mg を朝夕2回点滴（点滴群）した症例は12例で、著効3例、有効4例、無効5例で有効率は58.3%（UTI：75.0%）で、当科判定基準と UTI 薬効評価基準による有効率は逆の成績が得られ、いずれにしてもわれわれの study では dose response はみられなかった。しかし、静注群と点滴群を起炎菌についてみると、著効例は静注群では2例とも *E. coli* であったが、点滴群は *Klebsiella pneumoniae* が1例、*Proteus rettgeri* が2例であった。点滴群には *E. coli* 症例は1例もなく、*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus faecalis* 症例が静注群よりも多かったために両者の臨床効果に差がみられなかったものと考えられる。

また、起炎菌が消失した症例を菌種別にみると静注群は5例のうち *E. coli* が3例、*Proteus mirabilis* が2例

で、点滴群は5例のうち *Proteus rettgeri* が2例、*Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* が各々1例であり、全般的な印象からも、点滴群における細菌学的な切れ味の良さが充分にうかがわれた。

つぎに、臨床効果を手術の有無についてみると、手術前は9例で著効3例、有効4例、無効2例で有効率は77.8%、手術後は11例で著効2例、有効4例、無効5例で有効率は54.5%と手術前症例が勝っていたのは当然の結果であったが、以上の成績から本剤の複雑性尿路感染症における投与量は手術前症例には1,000~2,000 mg/日、手術後症例では2,000~3,000 mg/日が必要であろうと推察される。

最後に、このたび、CTM を複雑性尿路感染症に対して、1日1,000~2,000 mg という比較的少量投与を行い65.0%（UTI：70.0%）の有効率を得、しかも20例に憂慮すべき副作用が1例も認められなかったことは既存の cephalosporin 系抗生物質に比べ、非常に良好な成績であり、本剤の有用性が十分に証明されたと考えられる。

#### ま と め

泌尿器科領域における複雑性尿路感染症20例に Cefotiam (CTM) を使用した。

1) 投与法は500 mg を朝夕2回 one-shot 静注または1,000 mg を朝夕2回点滴静注し、投与日数は全例5日間とした。

2) 臨床効果は当科判定基準では著効5例、有効8例、無効7例で有効率は65.0%、UTI 薬効評価基準では著効5例、有効9例、無効6例で有効率は70.0%であった。

3) 細菌学的効果は20株中、消失10株（50.0%）、減少6株（30.0%）、不変3株（15.0%）、菌交代1株（5.0%）であった。

4) 副作用は全く認められなかった。

#### 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

## EVALUATION OF CEFOTIAM (SCE-963) IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

NOBUO FUJIMURA, MASAOKI YUASA, KENZOO UEMA  
and KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University

1) Cefotiam (CTM, SCE-963) was administered to 20 patients with complicated urinary tract infection (9 cystitis or urethrocystitis and 11 pyelonephritis).

2) Daily dose of 1,000 mg or 2,000 mg was administered by intravenous injection or drip infusion for 5 days.

3) Clinical results were obtained as follow: excellent in 5 \*(5), good in 8 \*(9), and poor in 7 \*(6), effective rate being 65.0% \*(70.0%).

4) Bacteriological outcome was as follows: eradicated in 10, decreased in 6, unchanged in 3 and colonized in 1 out of 20 strains isolated.

5) No side effects were observed in this series.

\*( ): Criteria for clinical evaluation of antimicrobial agent on chronic complicated UTI.