

複雑性尿路感染症に対する Cefotiam (SCE-963) の使用経験

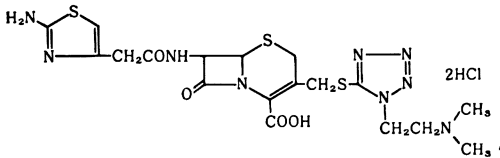
熊沢浄一・小嶺信一郎・百瀬俊郎

九州大学医学部泌尿器科学教室

I. はじめに

新合成セファロsporin系抗生物質 Cefotiam (CTM, SCE-963) は武田薬品中央研究所で開発され Fig. 1 のごとき構造を有している。基礎的研究の結果、従来のセファロsporin系抗生物質に比し *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* に対しすぐれた抗菌力を有し *Enterobacter*, *Citrobacter*, Indole 陽性 *Proteus* にも抗菌活性を認めること、注射により速やかに高い血中濃度に達し活性のまま尿中に投与後6時間以内に約60~80%排泄されること、安全性が高いことが判明している¹⁾ われわれも本剤の提供をうけ、慢性複雑性尿路感染症に対する臨床効果と副作用を検討したのでその成績を報告する。

Fig. 1 Chemical Structure of CTM



II. 投与対象と投与方法

昭和52年8月より昭和53年6月までの九州大学医学部附属病院泌尿器科に入院した患者で慢性複雑性尿路感染症と診断された18例を対象とした。性別は男性15例、女性3例であり年齢は19歳から84歳までである。投与方法は1回1gないし2gの朝夕点滴静注(5%ブドウ糖500mlに溶解、約2時間をかけ点滴静注)、すなわち1日2gないし4gを5日間連続投与した。

III. 観察項目

尿中細菌同定と生菌数測定、尿中白血球数測定を必須観察項目とした。初診日と投薬終了翌日に観察したが日曜、祭日、休診日にあたる場合は前後1日ずれてもよいこととした。

IV. 臨床効果、副作用の判定

UTI 薬効評価基準(第一版)²⁾に準じて臨床効果を判定した。すなわち尿中細菌陰性化、尿中白血球数正常化したものを著効、尿中細菌不変のものと尿中細菌菌交代し尿中白血球不変のものを無効、その他を有効と判定した。副作用については薬剤投与開始から終了までの間、

注射部痛、アレルギー反応、発熱などについてその内容と程度を観察した。CTM 投与前後の末梢血の赤血球数、ヘモグロビン、白血球数、BUN、クレアチニン、GOT、GPTの検査も行った。

V. 成績

投与18例の詳細はTable 1に示すとおりであり総括すると慢性複雑性腎盂腎炎5例中著効1例、有効1例、無効3例であり有効率40%、慢性複雑性膀胱炎13例中著効3例、有効4例、無効6例であり有効率54%となる(Table 2)。全症例を一括すると著効4例、有効5例、無効9例であり有効率は50%となる。前立腺肥大症術後症例はいわゆる前立腺床炎を主体としているが、膀胱炎の中からぬきだして小括すると4例(症例15~18)であ

Table 2 Clinical results of CTM classified by diagnosis

Diagnosis	Excellent	Good	Poor	Total
Chronic complicated Pyelonephritis	1	1	3	5
Chronic complicated Cystitis	3	4	6	13
Total	4	5	9	18

り著効1例、有効1例、無効2例であり有効率50%となる。腎盂腎炎、膀胱炎を一括して尿路カテーテル留置有無で検討するとカテーテル有の8例は著効2例、無効6例であり有効率は25%、カテーテル無の10例は著効2例、有効5例、無効3例であり有効率は70%となる。1日2g投与群12例は著効3例、有効3例、無効6例であり有効率は50%、1日4g投与群6例も著効1例、有効2例、無効3例であり有効率は50%となる。細菌学的効果を検討すると *Proteus mirabilis* 1株、*Proteus morgani* 1株、*Staphylococcus epidermidis* 1株は消失、*Pseudomonas cepacia* 1株は存続、*Proteus rettgeri* 2株は1株消失、1株存続、*Serratia* 4株

は2株消失, 2株存続, *Acinetobacter* 3株は1株消失
2株存続, *E. coli* 3株は2株消失, 1株は *Pseudomonas*
aeruginosa に菌交代, *Pseudomonas aeruginosa* 4株
は2株消失, 1株存続, 1株は *Proteus mirabilis* に
菌交代, *Proteus vulgaris* と *Klebsiella* の混合感染例
は *Serratia* へ菌交代していた。なお *Pseudomonas*
aeruginosa より交代した *Proteus mirabilis* は 10^8 /
ml であり臨床効果判定の折は陰性化としている。22株
中当初の菌が消失したものは15株であり消失率は68%と
なる(Table 3)。

VI. 副作用

投与症例中自覚的副作用を訴えたものは1例も認めな
かった。末梢血検査成績は Table 4 に示すとおり症例
3の GOT, GPT 高値は術中輸血のためであり症例10
の本剤投与前の GOT, GPT 高値の原因は不明であるが
本剤投与後は正常値となっていた。症例18は本剤投与に
より GOT が軽度上昇しており投与終了後1週目に正常
値(33)に復したことを考慮すると本症例の GOT の上昇
は本剤投与のためと考えざるを得ない。術後性の軽度貧
血や感染による白血球増多を数例に認めるがその他は正
常値範囲内の変動であった。

VII. 考 按

合成セファロスポリン系抗生物質が臨床的に有用な抗
菌剤であることは広く認識されており, われわれも多く
の報告を行っている^{3) 4) 5) 6) 7) 8)}。抗菌スペクトラムが
広く, 抗菌作用が殺菌的であり, 血中濃度, 尿中濃度と
もにかなり高く, 副作用も少ないので尿路感染症にも好

んで用いられている。

CTM は既存のセファロスポリン系抗生物質より
もグラム陰性桿菌に対して数倍の抗菌力を有すること,
Enterobacter, *Citrobacter*, indole 陽性 *Proteus* など
難治性尿路感染症起炎菌として分離されることの多い細
菌⁹⁾にも有効であるのが特長とされている¹⁾。

われわれが治療に困惑している慢性複雑性尿路感染症
を今回の投与対象としたのは本剤のこれらの特長を確認
するにもっとも適切な症例と考えたからである。すなわ
ち膀胱尿管逆流, 前立腺肥大症や膀胱腫瘍とそれらの術
後, 腎臓状態, 陰茎癌などを基礎疾患に有する18例に
CTM を投与してみた。これら基礎疾患が手術的に除
去可能ならばその手術時の尿を無菌状態にすることが望
ましい。術後であれば感染増悪を早急に防止し腎機能障
害を来さないように適切な化学療法を行うべきである。

術前投与は7例(症例1, 2, 7, 9, 10, 11, 12)
であり臨床効果は著効2例, 有効3例, 無効2例, 有効
率71%, 起炎菌消失率は88%(7/8)と上記目的によく
合致していた。

術後症例には尿路カテーテル留置例が8例を認めたが
その臨床効果は有効率25%と低率であった。カテーテル
留置例は一般的に難治性であるが, 尿管皮膚瘻症例が3
例含まれていることもその一因と思われる。

全症例の有効率は50%と慢性複雑性尿路感染症に対す
る既存の合成セファロスポリン系抗生物質と余り大差な
い結果であったが, 基礎疾患の種類, 程度, 尿分離菌種
を考えるとかなりすぐれた成績といえる。

今回の初診時尿分離菌の細菌学的検査では *Serratia*
4株中2株, *Pseudomonas aeruginosa* 4株中2株が

Table 3 Bacteriological results of CTM classified by organisms

Organism	Disappeared ¹⁾	Persisted	Colonized	Total
<i>E. coli</i>	2		1	3
<i>P. mirabilis</i>	1			1
<i>P. morgani</i>	1			1
<i>P. rettgeri</i>	1	1		2
<i>P. vulgaris</i>			1	1
<i>Klebsiella</i>			1	1
<i>Serratia</i>	2	2		4
<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1	4
<i>P. cepacia</i>		1		1
<i>Acinetobacter</i>	1	2		3
<i>Staphylo. epid.</i>	1			1
Total	11	7	4	22

Table 1 Clinical

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Catheter	Dosage of CTM	
						daily dose (g × times)	Duration
1	40	f	Chronic pyelonephritis	bil. V.U.R.	-	1 × 2	5
2	19	f	Chronic pyelonephritis	bil. V.U.R.	-	1 × 2	5
3	66	m	Chronic pyelonephritis	bil. Ureterostomy Post op. of bladder tumor	+	1 × 2	5
4	72	f	Chronic pyelonephritis	bil. Ureterostomy Post op. of bladder tumor	+	2 × 2	5
5	54	m	Chronic pyelonephritis	bil. Ureterostomy Post op. of bladder tumor	+	1 × 2	5
6	64	m	Chronic cystitis	Rectal tumor Post op. of bladder tumor	-	1 × 2	5
7	84	m	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	+	2 × 2	5
8	75	m	Chronic cystitis	Postop. of bladder tumor	-	2 × 2	5
9	72	m	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	-	1 × 2	5
10	73	m	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	-	1 × 2	5
11	56	m	Chronic cystitis	Bladder tumor	-	1 × 2	5
12	76	m	Chronic cystitis	Penis tumor	+	1 × 2	5
13	64	m	Chronic cystitis	Post op. of rt. ureter tumor	-	1 × 2	5
14	53	m	Chronic cystitis	Post op. of bladder tumor	-	1 × 2	5
15	67	m	Chronic cystitis	Post op. of prostatic hypertrophy	+	1 × 2	5
16	73	m	Chronic cystitis	Post op. of prostatic hypertrophy	-	2 × 2	5
17	68	m	Chronic cystitis	Post op. of prostatic hypertrophy	+	2 × 2	5
18	71	m	Chronic cystitis	Post op. of prostatic hypertrophy	+	2 × 2	5

effects with CTM

(d.i.) Total dosage	Isolated organism		WBC in Urine	Clinical effect	Side effect
	strain	Count (/ml)			
10	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁴	+ ↓ -	Excellent	-
10	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. mirabilis</i>	10 ⁴ ↓ 10 ³	++ ↓ +	Good	-
10	<i>P. aeruginosa</i> } <i>P. morgani</i> } ↓ <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ ↓ 10 ⁴	## ↓ ##	Poor	-
20	<i>Serratia</i> ↓ <i>Serratia</i>	10 ⁵ ↓ 10 ⁵	## ↓ ##	Poor	-
10	<i>P. rettgeri</i> ↓ <i>P. rettgeri</i>	10 ⁴ ↓ 10 ⁴	+ ↓ +	Poor	-
20	<i>P. mirabilis</i> ↓ (-)	10 ⁵	++ ↓ 3~4	Excellent	-
20	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	10 ⁵	++ ↓ 3~4	Excellent	-
10	<i>P. rettgeri</i> } <i>Serratia</i> } <i>S. epidermidis</i> } ↓ (-)	10 ⁶	++ ↓ +	Good	-
10	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	10 ⁵	++ ↓ +	Good	-
10	<i>Serratia</i> ↓ (-)	10 ⁶	++ ↓ +	Good	-
10	<i>Acinetobacter</i> ↓ <i>Acinetobacter</i>	10 ⁵ ↓ 10 ⁵	++ ↓ ++	Poor	-
10	<i>P. vulgaris</i> } <i>Klebsiella</i> } ↓ <i>Serratia</i>	10 ⁵ ↓ 10 ⁵	++ ↓ +	Poor	-
10	<i>Serratia</i> ↓ <i>Serratia</i>	10 ⁶ ↓ 10 ⁵	+ ↓ ++	Poor	-
10	<i>E. coli</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ ↓ 10 ³	++ ↓ ++	Poor	-
10	<i>Acinetobacter</i> ↓ (-)	10 ⁴	++ ↓ -	Excellent	-
20	<i>E. coli</i> ↓ (-)	10 ⁶	++ ↓ ++	Good	-
20	<i>P. cepacia</i> ↓ <i>P. cepacia</i>	10 ⁶ ↓ 10 ⁶	## ↓ ##	Poor	-
20	<i>Acinetobacter</i> ↓ <i>Acinetobacter</i>	10 ⁴ ↓ 10 ⁴	## ↓ ##	Poor	-

d.i. : drip infusion

Table 4 Laboratory findings before and after administration of CTM

Case No.	RBC (10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		WBC (/mm ³)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		S-GOT (U)		S-GPT (U)	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1	383	392	13.1	12.8	4200	4800	10	11	0.6	0.5	22	20	17	15
2	408	398	11.9	10.8	5900	6700	20	12	1.2	1.1	15	16	18	12
3	386	444	11.6	12.6	9900	6900	12	18	0.9	1.0	150	90	130	90
4	398	388	11.8	11.8	9700	9700	13	20	0.8	0.8	15	15	10	7
5	382	395	11.4	11.0	3700	6000	9	13	0.7	0.7	40	30	28	29
6	492	442	15.5	14.1	6900	7000	12	14	0.9	0.9	22	20	20	18
7	462	409	13.4	12.3	6400	7500	19	15	0.6	0.7	22	18	16	15
8	416	397	13.6	12.7	7800	7000	17	19	1.4	1.3	24	30	14	16
9	466	425	14.8	13.2	5100	8100	17	15	1.1	1.1	30	30	30	30
10	432	390	14.4	12.4	5800	8300	13	19	0.6	0.9	90	50	60	35
11	498	421	15.1	13.5	8100	8600	16	18	1.1	1.0	20	27	30	27
12	411	392	13.7	12.8	5000	4900	18	12	0.7	0.8	22	26	15	11
13	385	364	10.1	9.8	9400	7300	20	15	0.9	1.1	21	25	15	15
14	389	415	12.4	12.6	8400	7300	16	12	0.8	1.0	18	30	10	17
15	451	416	13.9	12.8	12100	6300	14	16	1.2	1.2	25	48	15	46
16	392	381	11.8	11.4	6800	5900	13	18	1.4	1.4	16	20	15	14
17	411	312	13.2	9.7	10600	11900	13	16	1.4	1.3	23	15	18	14
18	425	412	13.2	13.4	8100	4600	11	10	1.2	1.0	20	70	70	70

b : before a : after

消失したのが注目される。しかし有意の交代菌として出現した菌種は *Serratia* 1株, *Pseudomonas aeruginosa* 1株でありこれら菌種は基礎的研究でも高い MIC を示しており本剤の投与対象としては好ましくない。本剤使用の折、この点は充分留意しておく必要がある。ちなみに尿分離菌の消失率は68% (15/22) であるが *Serratia*, *Pseudomonas* 属を除外してみると消失率は77% (10/13) となる。

最後に副作用であるが自覚症的には全例に認めていない。臨床検査値変動では1例(症例18)に CTM 投与によると思われる GOT の軽度上昇を認めた。本剤投与終了後速やかに正常値に復したが5日間の短期投与であったことを付記しておく。

VIII. ま と め

1. 昭和52年8月より昭和53年6月までに九州大学泌尿器科に入院した患者で慢性複雑性尿路感染症と診断された18例に Cefotiam (CTM, SCE 963) を投与した。
2. 投与期間は5日間であり、1g×2/日の点滴静注を12例に、2g×2/日の点滴静注を6例に行った。
3. 著効4例、有効5例、無効9例、有効率50%であった。
4. 慢性複雑性腎盂腎炎5例では著効1例、有効1例、無効3例であり有効率40%、慢性複雑性膀胱炎13例では著効3例、有効4例、無効6例であり有効率54%であった。1g×2/日投与12例、2g×2/日投与6例ともに有効率50%であった。尿路カテーテル留置8例の有効率は25%、非留置10例の有効率は70%であった。
5. 細菌学的には22株中15株が消失しており消失率68%であった。
6. 自覚的副作用は全例に認められなかった。GOT が Cefotiam 投与により軽度上昇したと思われる症例を1例認めた。

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: 第25回日本化学療法学会総会, 尿路感染症における薬効評価について。Chemotherapy 26: 45~47, 1978
- 3) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 楢橋勝利, 日高正昭, 清原宏彦: Cephalexin による尿路感染症の治療経験。西日泌尿, 31: 557~561, 1969
- 4) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 日高正昭, 清原宏彦, 楢橋勝利: 各種尿路感染症に対する Cephaloglycin の治療効果。Chemotherapy 18: 99~1970
- 5) 楢橋勝利, 有吉朝美, 平田耕造, 日高正昭, 太田康弘, 上田豊史, 石津芳和, 永芳弘之, 玉丸鴻一, 清原宏彦, 平田弘, 長田幸夫, 百瀬俊郎, 熊沢浄一: Cefazolin の尿路感染症における臨床効果について。西日泌尿 34: 70~74, 1972
- 6) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎, 他: 各種尿路感染症の Cephadrine による治療経験。Chemotherapy 23: 399~408, 1975
- 7) 熊沢浄一, 稗田定, 武居哲郎, 百瀬俊郎: Ceftezole による尿路感染症の治療経験。Chemotherapy 24: 1125~1129, 1976
- 8) 熊沢浄一, 伊藤秀明, 稗田定, 武居哲郎, 百瀬俊郎, 原三信, 原孝彦, 南里和成, 山田秋人: Cefatrizine (S-640p) による各種尿路感染症と急性淋疾の治療経験。Chemotherapy 24: 1925~1933, 1976
- 9) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 中牟田誠一: 尿路感染症の臨床(第4版) 金原出版, 東京, 1977

CLINICAL EXPERIENCE OF CEFOTIAM (SCE-963) IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

JOICHI KUMAZAWA,
SHINICHIRO KOMINE and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University
(Director : Prof. SHUNRO MOMOSE)

1. In the period between August 1977 and June 1978, cefotiam (SCE-963) had been administered to 18 patients who had been treated as inpatients for their complicated urinary tract infection in the department of urology of Kyushu University.
2. The duration of administration was 5 days, 1 gm. twice daily was administered by intravenous infusion in 12 cases and 2 gm. twice daily in 6 cases.
3. The results were excellent in 4 cases, good in 5 cases, ineffective in 9 cases and the rate of effectiveness was 50%.
4. In 5 cases of chronic complicated pyelonephritis, it was excellent in 1 case, good in 1 case, ineffective in 3 cases and the rate of effectiveness was 40%. In 13 cases of chronic complicated cystitis it was excellent in 3 cases, good in 4 cases, ineffective in 6 cases, and the rate of effectiveness was 54%. In 12 cases administered 1 gm. twice daily and in 6 cases administered 2 gm. twice daily it was both 50%. The rate of effectiveness in 8 cases with indwelling catheter was 25% while it was 70% in 7 cases without indwelling catheter.
5. Bacteriologically, bacteria disappeared in 15 strains of 22, registering the rate of disappearance of 68%.
6. No subjective symptom had been recognized in any case. There was one case in which an elevation was slightly remarked in GOT as a result of administration of cefotiam