

## 複雑性尿路感染症に対する Cefotiam (SCE-963) の臨床的検討

境 優一・江藤 耕作

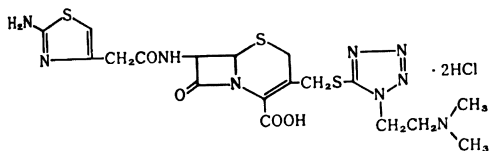
久留米大学医学部泌尿器科学教室

Cefotiam (CTM, SCE-963) は、武田薬品中央研究所で創製された cephalosporin 系に属する新規の抗生物質であり、 $\beta$ -lactamase に強い抵抗性を示し、グラム陰性桿菌に対して、既存の cephalosporin 系注射剤の数倍の抗菌力を有し、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* に対して、*in vitro*, *in vivo* とともにすぐれた抗菌活性を示す。

又、抗菌スペクトルの面においても、*Haemophilus influenzae*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, Indole 陽性 *Proteus* まで拡大され、中でも Ampicillin 耐性 *H. influenzae* に対しても有効であるとされている<sup>1)</sup>。

以下、その構造式を示す (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of CTM



今回、われわれは複雑性尿路感染症に対して、本剤を投与し、その臨床効果について検討する機会を得たので報告する。

### I. 治験方法

#### 1) 対象症例

久留米大学泌尿器科入院患者17名を対象として CTM を投与した。

対象疾患はすべて尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし、内わけは、慢性膀胱炎8例、急性腎盂腎炎1例、慢性腎盂腎炎8例であった。

年齢は、22歳～77歳で、性別は、男性10例、女性7例であった。

#### 2) 投与方法

投与方法は全例統一し、1回 500mg を、20%糖液に溶解し、朝夕2回静注、連続5日間投与とした。

#### 3) 治療効果判定

効果判定は、UTI 薬効評価基準 (第1版) に従った。

#### 4) 副作用検索

副作用については、投与前後の自覚症状の間診と共に、可能な限りの血液一般、血液生化学検索を行った。

### II. 使用成績

#### 1) 臨床効果

CTM 投与17症例中、著効2例、有効5例、無効10例

であり、有効率は41.2%であった。

各症例における基礎疾患、投与前後の尿所見及びその他詳細は Table 1 に示すとおりである。

疾患別効果については、Table 2 に示すとおりであり、慢性膀胱炎の8例は、全例無効、急性腎盂腎炎の1例は著効、慢性腎盂腎炎は、8例中著効1例、有効5例、無効2例であり、有効率75%であった。

Table 2 Efficacy by diseases

Disease	Cases	Excellent	Good	Poor
Chronic cystitis	8			8
Acute pyelonephritis	1	1		
Chronic pyelonephritis	8	1	5	2
Total	17	2	5	10

臨床効果をカテーテル留置例と非留置例に分けてみると、留置例では、4例中有効2例、無効2例であり、非留置例では、13例中、著効2例、有効3例、無効8例であり、カテーテル留置例及び非留置例との間に相関はみられなかった。

#### 2) 細菌学的効果

尿中細菌の推移、及び起炎菌別効果についてみると Table 3 に示す通りである。

*Pseudomonas* は、本剤の適応外であり、6株すべて不変であり、その効果は期待できなかった。

*Serratia* の3株もすべて不変であり、総合効果としても無効であった。

*E. coli* 2株は、陰性化1株、*Pseudomonas* への菌交代1株であり、効果は共に有効であった。

*Proteus morganii* の2株は、*Pseudomonas* 及び *Serratia* への菌交代を認め、効果としては有効及び無効であった。

*Klebsiella* の2株は、陰性化1株、*Pseudomonas* への菌交代1株であり、効果としては著効及び有効であった。

*S. aureus* の2株は共に陰性化し、著効及び有効であった。

Table 1 Clinical cases of CTM

Cases No.	Age Sex	Diseases	Basic diseases	Method of administration	Before administration		After administration		Catheter	Adverse reaction	Effect	
					WBC in urine	Bacteria isolated	WBC in urine	Bacteria isolated				
1	40 f	Chronic cystitis	Vesico vaginal fistula	500mg b.i.d. intravenous for 5 days in all cases	15~20	<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>6</sup> /ml	15~20	<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>6</sup> /ml	+	-	Poor	
2	57 m	"	Sclerosis of bladder neck		20~30	<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>6</sup> /ml	5~10	<i>Pseudomonas</i> 7×10 <sup>4</sup> /ml	-	-	Poor	
3	73 m	"	Urethral stricture Prostate stone		10~15	<i>Pseudomonas</i> 4.7×10 <sup>5</sup> /ml	10~15	<i>Pseudomonas</i> 2.9×10 <sup>6</sup> /ml	-	-	Poor	
4	49 f	"	Radiation cystitis		†	<i>Pseudomonas</i> 5×10 <sup>4</sup> /ml	3~5	<i>Pseudomonas</i> 3×10 <sup>4</sup> /ml	-	-	Poor	
5	69 m	"	Prostate cancer		†	<i>Pseudomonas</i> <i>Enterococcus</i> 2×10 <sup>4</sup> /ml	†	<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>6</sup> /ml	-	-	Poor	
6	49 m	Acute pyelonephritis	Bilateral kidney stone		20~30	<i>S. aureus</i> 10 <sup>6</sup> /ml	0~1	(-)	-	-	-	Excellent
7	49 f	Chronic pyelonephritis	Bilateral uretero cutaneous fistula post total cystectomy		†	<i>P. Morganii</i> 10 <sup>6</sup> /ml	5~6	<i>Serratia</i> 10 <sup>6</sup> /ml	+	-	-	Good
8	47 f	"	Bilateral kidney stone Left ureteral stone		20~30	<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>6</sup> /ml	15~20	<i>Pseudomonas</i> 1.1×10 <sup>8</sup> /ml	-	-	-	Poor
9	27 f	"	Post operative left ureteral stone		20~30	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>5</sup> /ml	0~1	(-)	-	-	+	Excellent
10	66 m	"	Bilateral ureteral stone		10~15	<i>S. aureus</i> 6×10 <sup>3</sup> /ml	5~6	(-)	-	-	-	Good

(1)

Cases No.	Age Sex	Diseases	Basic diseases	Method of administration	Before administration		After administration		Catheter	Adverse reaction	Effect	
					WBC in urine	Bacteria isolated	WBC in urine	Bacteria isolated				
11	70 f	Chronic cystitis	Bladder tumor	500mg b.i.d. intravenous for 5 days in all cases	10~20	<i>Serratia</i> 10 <sup>6</sup> /ml	10~20	<i>Serratia</i> 3×10 <sup>5</sup> /ml	-	-	Poor	
12	67 m	"	Bladder stone		+	<i>Serratia</i> 10 <sup>5</sup> /ml	+	<i>Serratia</i> 10 <sup>6</sup> /ml	+	-	Poor	
13	72 m	"	Post operative bladder tumor		10~15	<i>Serratia</i> 2.1×10 <sup>6</sup> /ml	10~15	<i>Serratia</i> 6×10 <sup>5</sup> /ml	-	-	Poor	
14	32 f	Chronic pyelonephritis	Right ureteral stone		20~30	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup> /ml	5~10	(-)	-	-	-	Good
15	22 m	"	Post operative dilatation of bladder		+	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>6</sup> /ml	5~10	<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>5</sup> /ml	-	-	-	Good
16	77 m	"	Post operative uretero cutaneous fistula		+	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup> /ml	5~10	<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>4</sup> /ml	+	-	-	Good
17	29 m	"	Left ureteral stricture		10~15	<i>P. morganii</i> 3×10 <sup>8</sup> /ml	20~30	<i>Pseudomonas</i> 4×10 <sup>5</sup> /ml	-	-	-	Poor

Table 4 Laboratory findings of complete blood count and blood chemistry before and after administration

Cases	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Hb (g/dl)		Ht (%)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		GOT (K.A.u)		GPT (K.A.u)		Al-P (K.A.u)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	490	510	7000	4500	16	15.5	48	45	25.2	20.2	1.8	1.3	18	24	26	32	7.7	8.2
2	367	385	5600	5000	12	11.5	37	35	12.2	18.8	1.1	1.2	31	12	32	6	11.2	7.1
3	470	442	6500	4800	15.4	15	45	46	25.9	23.3	1.3	1.4	16	19	21	16	5.6	4.3
4	364	345	4000	3300	11	10.5	34	31	15.9	11.4	0.6	0.8	12	15	8	17	7.8	8.1
5	362	309	5700	5200	12	11	36	33	14	16.6	0.8	0.7	17	15	14	17	57.3	43.4
6	361	366	9600	6800	11.6	11.5	35	34	14.6	10.2	0.7	0.9	16	20	13	15	7.7	7.3
7	479	410	12500	14500	15	17.5	42	42	17.3	19	0.6	0.6	18	14	21	12	24.1	24.3
8	360	385	5600	4300	12.3	12.4	38	37	10.5	18.8	0.7	0.5	12	13	10	6	9.8	9.7
9	404	419	7400	7700	13	13.5	38	41	14.3	12.9	0.9	0.9	13	17	10	10	7.4	7.8
10	438	420	6200	6000	14.7	15	42	44	16.2	16.7	0.8	0.9	26	28	25	25	7.1	7.2
11	390	400	4300	5800	13.4	13	39	39	21.5	24.9	1.4	1.0	17	19	6	24	11.4	12.7
12	468	445	8100	5100	14.7	13.4	43.8	40	10.6		1.0		10	12	17	8	6.1	7.9
13	403	413	6200	5800	13.2	13.7	41	41	8.5	7.4	0.4	0.4	17	16	16	8	12.9	12.1
14	415	410	7400	6000	12.5	14.5	38.8	40	9.7	8.9	1.3	0.8	6	11	6	13	6.4	6.0
15	412	410	7600	7700	14.2	14.2	43	42	9	8.1	0.5	0.4	13	22	9	17	7.3	7.0
16	270	288	6700	6000	9.0	8.6	9.0	8.6	21.3	20.3	1.4	1.3	15	15	5	3	8.6	11.4
17	480	476	6500	6600	15.2	15.0	44	43	11.8	15.6	1.3	0.8	13	15	8	5	9.3	7.6

Table 3 Transition of causative bacteria and general effect

Causative bacteria	No. of strains	Transition of causative bacteria				General effect		
		Disappeared	Diminished	Alternated	No change	Excellent	Good	Poor
<i>Pseudomonas</i>	6				6			6
<i>Serratia</i>	3				3			3
<i>E. coli</i>	2	1		1			2	
<i>P. morganii</i>	2			2			1	1
<i>Klebsiella</i>	2	1		1		1	1	
<i>Staph. aureus</i>	2	2				1	1	

### 3) 副作用

詳細は Table 1 及び 4 に示す通りであり、自覚症状として、1 例に、初回及び 2 回目の注射直後に軽いめまいを訴えたが、3 回目からは症状なく、明確に副作用とは断定出来なかった。

血液生化学的には、全例、投与前後に異常を認めなかった。

### III. 考 察

近年、尿路感染症における尿中分離菌の様相は、年次変遷しており、グラム陰性菌の台頭が著しい。

五島<sup>2)</sup>は、尿中細菌の菌検出率を外来患者と入院患者とにわけ、前者では、*E. coli* の検出率が最も高く、次いで *Klebsiella*, *Proteus* 等の腸内細菌が検出されるのに対し、入院患者尿では、*Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* が多く、*E. coli* は比較的少ないとしている。

これら分離率の差としては、多用される化学療法が最も大きな原因と考えられ、特に泌尿器科領域においては、術前より尿路感染を有する疾患が多く、尿路の通過障害を除去しても、多用される化学療法により、菌交代現象としての耐性菌の出現が著しい。

薬剤耐性菌の耐性機構の最も重要なものの一つとして、 $\beta$ -lactamase があげられるが、これは、penicillin, cephalosporin 類抗生物質の構造中の  $\beta$ -lactam 環に作用し、抗菌力を失活させるとされ、基質特異性により、penicillin を分解するものを penicillinase, cephalosporin を分解するものを cephalosporinase とよんでいる<sup>3)4)</sup>。

CTM は  $\beta$ -lactamase に強い抵抗性を示し、グラム

陰性桿菌に対して既存のセファロsporin系注射剤の数倍の抗菌力を有し、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae* に対して、すぐれた抗菌活性を示すといわれている<sup>1)</sup>。このようにグラム陰性菌へ幅広い抗菌スペクトラムを有する抗生剤は尿路感染症への化学療法剤としてはきわめて好都合のものと考えられたので、複雑性尿路感染症に対して検討を試みた。

その結果、複雑性尿路感染症17例の臨床効果は著効2例、有効5例の有効率41.2%であったが、本剤の適応外である *Pseudomonas* を起炎菌とする6例を除外すると有効率は63.6%であり、本疾患に対する有効率としては良好なものと考えられた。

なお、慢性膀胱炎が全例無効であったことは、これらの基礎疾患が長く、多種の化学療法が施行された症例が含まれていたためと考えられ、また、起炎菌の種類も大きな一要因と考えられた。

細菌学的検討では *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* に対して効果が認められ、基礎的な抗菌成績とよく一致していた。*Serratia*, *Pseudomonas* には無効であった。

副作用に関しては1例に軽いめまいがみられたが、本剤の影響と断定できなかった。血液生化学検査では全く異常はみられなかった。副作用に関しては今回の投与量、投与期間では特に問題はないものと考えられる。

### 結 語

久留米大学泌尿器科入院患者のうち、17例の複雑性尿路感染症患者に Cefotiam (SCE-963) を、1回500mg、1日2回、連続5日間静注し、その臨床効果、副作用を検索し、以下のごとき結果を得た。

1) 複雑性尿路感染症17例中, 著効2例, 有効5例, 無効10例であり, 有効率は41.2%であった。

2) 本剤の適応外である *Pseudomonas* を起炎菌とする6例を除外すれば有効率は63.6%であり複雑性尿路感染症に対する有効率としては投与量及び期間から考えて良好なものと考えられた。

3) 起炎菌の推移及び効果に関しては, *Pseudomonas* は, 本剤の適応外であり, 効果はみられなかった。

*Serratia* の3株もすべて存続し効果はみられなかった。

*Proteus* spp. *E. coli*, *Klebsiella* に対しては, 菌の存続は認められず, *S. aureus* の2株は共に消失し, 充分にその効果が期待出来るものと考えられた。

4) 副作用に関しては, 投薬を中止するような自覚症状

の訴えはなく, 又, 投与前後の血液一般, 生化学的検査にても異常は認めなかった。

#### 文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会新薬シンポジウム SCE-963. 1978
- 2) 五島聖智子: 細菌の薬剤耐性について. 臨牀 32: 403~416, 1978
- 3) RICHMOND, M.H.: Wild-type variants of exopenicillinase from *Staphylococcus aureus*. *Biochem. J.* 94: 584~593, 1965
- 4) SAWAI, T., S. MITSUHASHI, & S. YAMAGISHI: Drug resistance of enteric bacteria XIV. Comparison of  $\beta$ -lactamases in gramnegative rod bacteria resistant to  $\alpha$ -aminobenzyl penicillin. *Japan J. Microbiol.* 12: 423~434, 1968

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

YUICHI SAKAI and KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University Medical School

500 mg of cefotiam (SCE-963, CTM) was administered intravenously twice daily for 5 days to 17 hospitalized patients with complicated urinary tract infection. Clinical effect and adverse reactions were investigated with following results.

1) Among 17 cases of complicated urinary tract infection. the results showed 2 cases of excellent, 5 cases of good and 10 cases of poor. The efficacy rate was 41.2%.

2) There were 6 cases caused by *Pseudomonas* which was not an indication to administer cefotiam. The efficacy rate will be 63.6% when these 6 cases are excluded. The efficacy rate in complicated urinary tract infection is to be considered as good with such administration dose and period.

3) In regard to transition of causative bacteria and treatment effect, cefotiam is not indicated in infection caused by *Pseudomonas*.

Consequently there was no effect in such cases.

In 3 cases of infection caused by *Serratia*, the bacteria was persisted and cefotiam was ineffective. With *Proteus* and *E. coli*, there was no evidence of persistent existence of bacteria when treated by cefotiam. There was also a complete disappearance of 2 cases of *Staphylococcus aureus*. The treatment effect could be expected in such cases.

4) In regard to adverse reactions, no subjective symptoms enough to discontinue medication were observed. There were also no abnormal laboratory findings in complete blood count and blood chemistry during and after treatment.