

尿路感染症における Cefotiam (SCE-963) の基礎的、臨床的検討

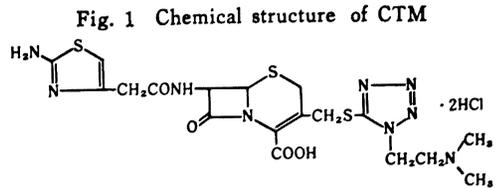
大井好忠・後藤俊弘・川島尚志
小島道夫・岡元健一郎
鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

はじめに

臨床各領域の感染症治療の first choice drug として近時 Ampicillin (ABPC) 系, cephalosporin 系抗生剤が慣用されている。尿路感染症でも同様である。しかし ABPC, Amoxycillin などでは尿路感染症から分離されるグラム陰性桿菌のうち主として *E. coli* を治療目的としているにすぎない。cephalosporin 系抗生剤では *Klebsiella*, インドール陰性 *Proteus* までが治療の対象となっていた。近時 PC 系, cephalosporin 系抗生剤の開発研究はめざましいものがあり, 種々の基を母核に加えることにより, β -lactamase に対する安定性の強化, 抗菌活性の強化, 治療対象の菌種の拡大が計られている。この傾向は cephalosporin 系抗生剤においてめざましいものがある^{1)~3)}。Cefotiam (CTM, SCE-963) は Fig. 1 に示す構造式を有する新しい cephalosporin 系抗生剤であり, グラム陽性菌ならびにインドール陽性 *Proteus* を含むグラム陰性桿菌に抗菌力をもつ⁴⁾。

今回本剤の尿路分離菌に対する抗菌力, 健康成人にお

ける吸収・排泄ならびに尿路感染症にたいする臨床効果を検討したので, その成績について報告する。



基礎的検討

1. 抗菌力

尿路感染症患者から分離し教室に保存してある初代培養の *E. coli* 50株, *Klebsiella* 50株, *Enterobacter* 48株, *Serratia* 50株, *Proteus vulgaris* 36株, *Proteus mirabilis* 37株, 計271株に対する CTM の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に従って測定した。Heart Infusion Agar (栄研), pH 7.0 を使用し, 接種菌量は 10^6 /ml とした。

Fig. 2 Sensitivity of CTM against 50 strains of *E. coli* isolated from patients with urinary tract infections

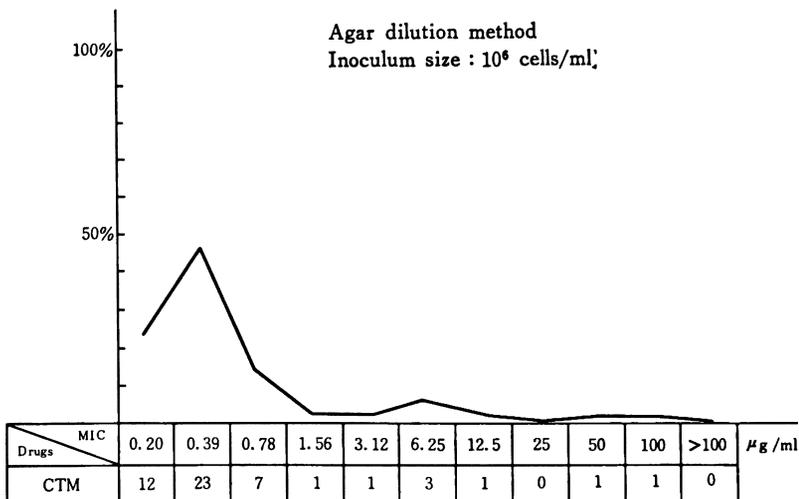


Fig. 3 Sensitivity of CTM against 50 strains of *Klebsiella* isolated from patients with urinary tract infections

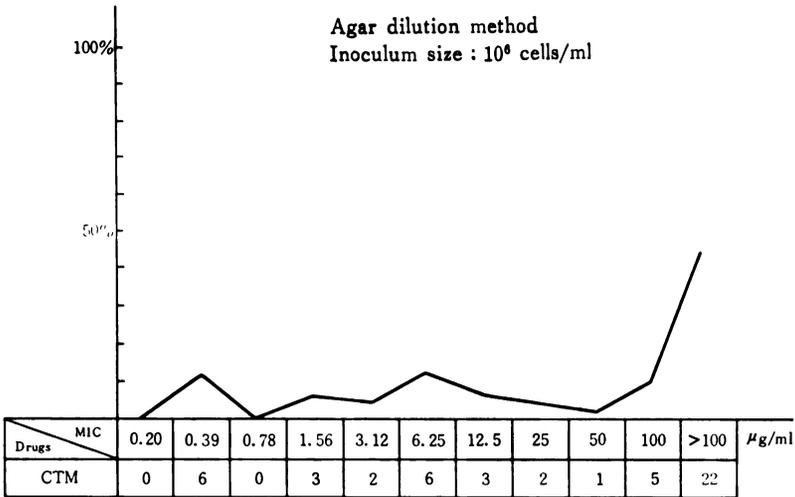
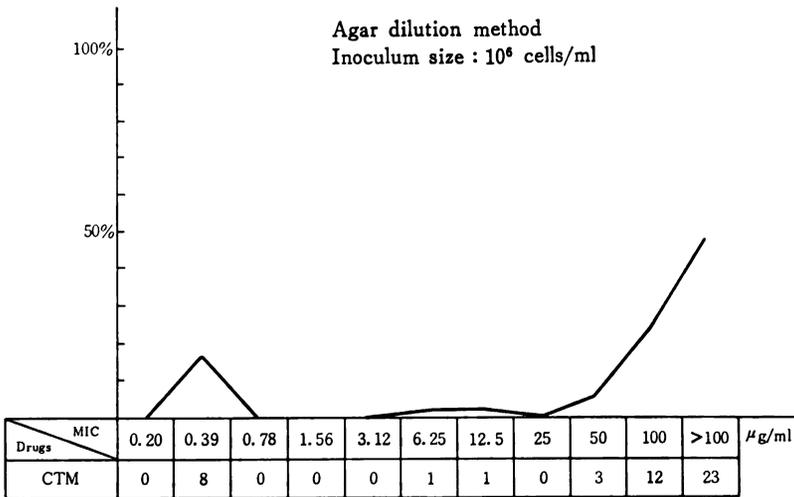


Fig. 4 Sensitivity of CTM against *Enterobacter* (48 strains) isolated from urinary tract infections



本剤の尿路感染症分離 *E. coli* に対する MIC の peak は 0.39 µg/ml と極めて強い抗菌力を示し、0.39 µg/ml 以下に35株 (70%)、12.5 µg/ml 以下に48株 (96%) が分布した。その成績を Fig. 2 に示した。しかし *Klebsiella* に対するは50株中27株 (54%) が Fig. 3 のごとく耐性株であった。0.39 µg/ml 以下に6株 (12%)、3.12 µg/ml 以下に11株 (22%)、6.25 µg/ml 以下に17株 (34%)、50 µg/ml 以下に21株 (42%) 分布し、感受性株の存在は示唆されたが、*E. coli* の成績と比較すると耐性株の存在が目立った。*Enterobacter* 48株にたいす

る成績では 0.39 µg/ml と100 µg/ml 以上の極端な二峰性の感受性パターンを示し、Fig. 4 のごとく48株中8株 (16.7%) と小数株ながら感受性株がみられた。しかし35株 (72.9%) は100 µg/ml 以上の耐性菌であった。*Serratia* 50株はすべて25 µg/ml 以上に分布し、100 µg/ml 以上耐性菌は47株 (94%) に達し (Fig. 5)、本剤の *Serratia* に対する効果はあまり期待できないものと思われた。*Proteus vulgaris* に対する本剤の MIC はほぼすべての薬剤濃度に分布し、100 µg/ml 以上の耐性菌は36株中23株 (63.9%) に達した。しかし Fig. 6 の

Fig. 5 Sensitivity of CTM against 50 strains of *Serratia* isolated from patients with urinary tract infections

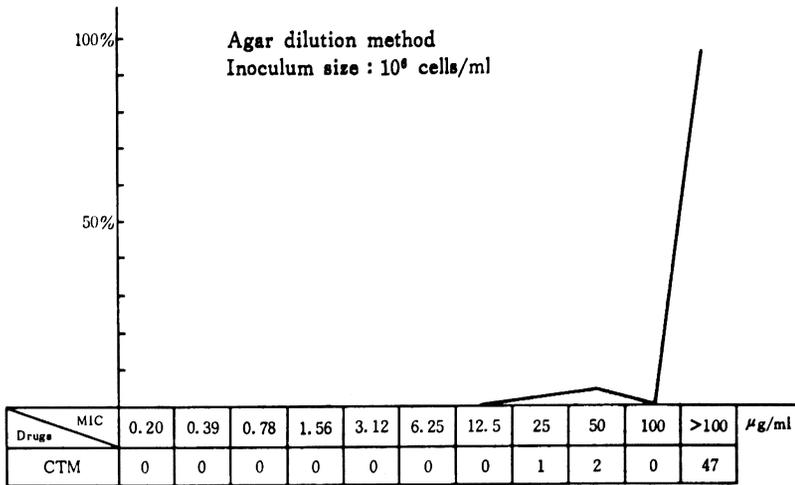
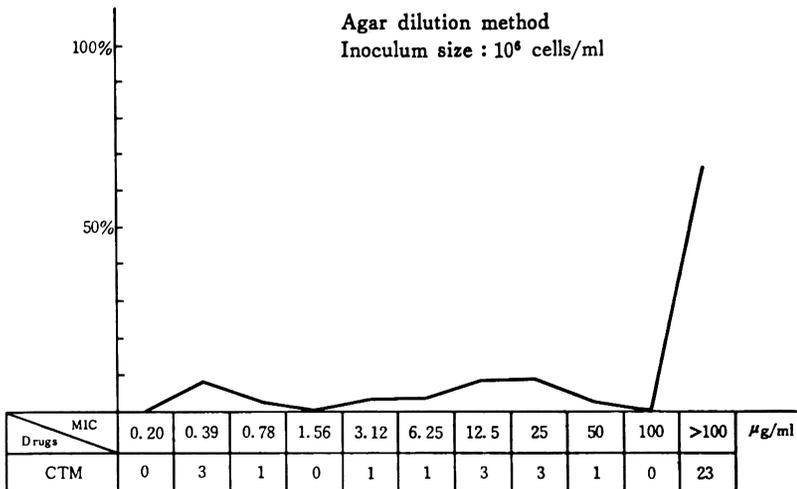


Fig. 6 Sensitivity of CTM against 36 strains of *Proteus vulgaris* isolated from patients with urinary tract infections



ように極めて小数株は高度感受性であることを示している。本剤の *Proteus mirabilis* にたいする MIC は *Proteus vulgaris* に比べると $100 \mu\text{g/ml}$ 以上耐性菌は少なく37株中11株 (29.7%) であった。感受性株は各濃度に散在するが, $0.39, 6.25 \mu\text{g/ml}$ にある程度の山がみられ, $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下に37株中20株 (54%) が分布した (Fig. 7)。

したがって尿路感染症から分離されたグラム陰性桿菌にたいする本剤の抗菌力は *E. coli* にたいしては極めて強いが, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*

vulgaris, *Proteus mirabilis* にたいしては一部の菌株では感受性がよいものがみられるものの耐性株も多く存在した。

2. 吸収・排泄

2名の健康成人男子を対象とした。1名に CTM 1g, 他は 2g を20%糖20ml に溶解し約3分かけて静注した。静注後15, 30分, 1, 2, 4時間目に採血, 2, 4, 6時間目に採尿した。濃度測定には *Proteus mirabilis* ATCC 21100を検定菌として薄層カップ法を用いた。使用培地は Heart Infusion Agar (栄研) pH 7.0である。

Fig. 7 Sensitivity of CTM against 37 strains of *Proteus mirabilis* isolated from patients with urinary tract infections

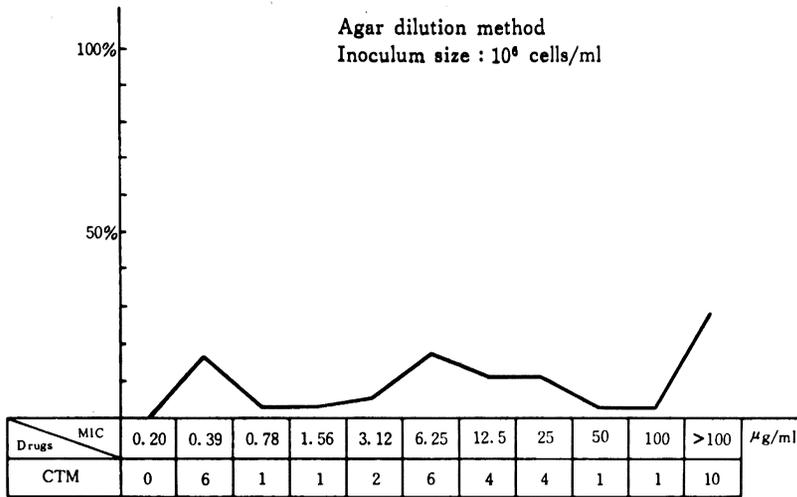


Table 1 Serum concentration of CTM

Case	Body weight (kg)	Dosage	15 min.	30 min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.
A.M.	60	1.0 g (i.v.)	58.0 $\mu\text{g/ml}$	32.0 $\mu\text{g/ml}$	20.0 $\mu\text{g/ml}$	7.0 $\mu\text{g/ml}$	1.5 $\mu\text{g/ml}$
B.K.	63	2.0 g (i.v.)	75.0 $\mu\text{g/ml}$	53.0 $\mu\text{g/ml}$	36.0 $\mu\text{g/ml}$	9.2 $\mu\text{g/ml}$	2.0 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 8 Serum concentration of CTM

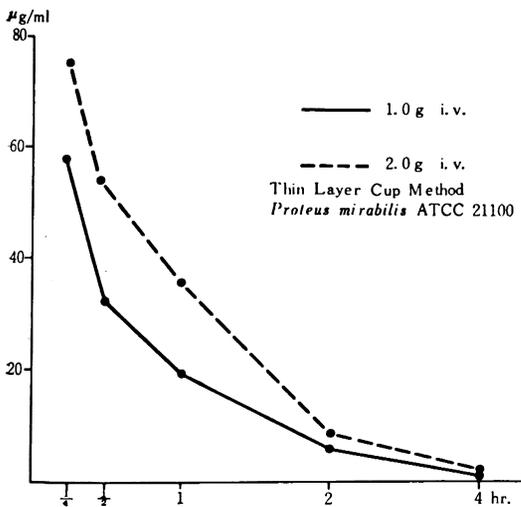
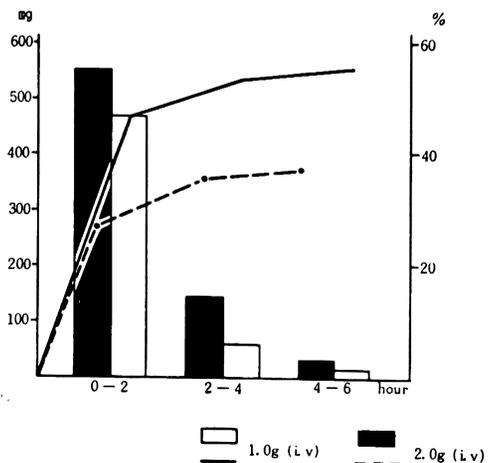


Fig. 9 Urinary excretion of CTM



血清中濃度測定標準液は精度管理用プール血清 (Moni-Trol I. 米国アイル社), 尿中濃度測定には1/15 PBS, pH 7.0 を用い, 本剤を倍数希釈して標準曲線を得た。

1) 血清中濃度 (Fig. 8, Table 1)
CTM 1g 静注投与例の血清中濃度のピークは15分後にみられ58 $\mu\text{g/ml}$ に達し, 30分後に32 $\mu\text{g/ml}$ 1時間後に20 $\mu\text{g/ml}$ 2時間後には7 $\mu\text{g/ml}$. 4時間後には1.5

Table 2 Urinary excretion and concentration of CTM

Case	Body weight (kg)	Dosage	0 ~ 2 hr.	2 ~ 4 hr.	4 ~ 6 hr.	Total recovery
A.M.	60	1.0 g (i.v.)	462 mg (2200)	55.8 mg (310)	20.2 mg (130)	538.0 mg 53.8%
B.K.	63	2.0 g (i.v.)	560 mg (4000)	140.4 mg (780)	32.5 mg (250)	732.9 mg 36.6%

($\mu\text{g/ml}$)

Table 3 Clinical Effect of CTM on chronic UTI

(1.0g per day for 5 days)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Indwelling cath.	Isolated organism	Counts cells/ml	Pyuria	Bacteriuria cells/ml	Clinic. effect	Side effect
1	72	m	CCC BPH	+	<i>P. mirabilis</i>	10^7	Decreased	Negative	Good	—
2	78	f	CCC BT	—	<i>Klebsiella</i>	10^6	Cleared	Negative	Excellent	—
3	73	f	CCC BT	+	<i>E. coli</i>	10^6	Unchanged	<i>E. coli</i> 10^8	Poor	—
4	56	m	CCC Urethral stenosis	—	<i>P. mirabilis</i>	10^5	Cleared	Negative	Excellent	—
5	45	m	CCP Hydronephrosis	+	<i>Klebsiella</i>	10^5	Unchanged	<i>Enterobacter</i> 10^6	Poor	—
6	51	m	CCP Hydronephrosis	—	<i>Serratia</i>	10^5	Unchanged	<i>Serratia</i> 10^5	Poor	Urticaria
7	20	m	CCC Urethral stenosis	—	<i>E. coli</i>	10^6	Cleared	Negative	Excellent	—
8	69	m	CCC BPH	—	<i>Enterobacter</i>	$>10^7$	Decreased	<i>Enterococcus</i> 10^3	Good	—
9	57	m	CCC BT	—	<i>Serratia</i>	10^5	Unchanged	<i>Serratia</i> 10^5	Poor	—
10	75	m	CCC BT	—	<i>Proteus vulgaris</i>	10^6	Unchanged	<i>Proteus vulgaris</i> 10^6	Poor	—
11	69	m	CCC BPH	—	<i>Enterobacter</i>	10^5	Decreased	Negative	Good	—
12	79	m	CCC BT	+	<i>Enterobacter Klebsiella</i>	10^4 10^3	Cleared	Negative	Excellent	—
13	62	f	CCP Hydronephrosis	+	<i>S. epidermidis</i>	10^5	Cleared	Negative	Excellent	GPT \uparrow

CCC : Chronic Complicated Cystitis.

I.V. injection ; Case No. 1 ~ No. 10.

CCP : Chronic Complicated Pyelonephritis.

I.M. injection ; Case No. 11, No. 12, No. 13.

$\mu\text{g/ml}$ と減少した。

2 g 静注後15分には75 $\mu\text{g/ml}$ に達し、30分後には53 $\mu\text{g/ml}$ とある程度 dose response を示した。1時間後36 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後9.2 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後2.0 $\mu\text{g/ml}$ と同様な減少傾向をみとめた。

2) 尿中濃度ならびに尿中排泄 (Fig. 9, Table 2)

本剤 1 g 静注投与後の尿中濃度に2時間までが最高であり、2,200 $\mu\text{g/ml}$ に達し、2~4時間では310 $\mu\text{g/ml}$ 、4~6時間では130 $\mu\text{g/ml}$ と尿路感染症治療に必要な尿中薬剤濃度が得られた。

Table 4 Overall clinical efficacy

Pyuria Bacteriuria				Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	5	2	0	7/13(53.8%)
Suppressed	0	1	0	1/13(7.7%)
Replaced	0	0	1	1/13(7.7%)
Unchanged	0	0	4	4/13(30.8%)
Efficacy on pyuria	5/13 (38.5%)	3/13 (23.0%)	5/13 (38.5%)	Overall clinical efficacy 8/13(61.6%)

Table 5 Overall clinical efficacy classified by type of infection

	Group	No. of strains	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Simple infection	1st group (Indwelling catheter)	4	1	1	2	50%
	2nd group (Post prostatectomy)	2	1	1	0	100%
	3rd group (Upper UTI)	1	0	0	1	0%
	4th group (Lower UTI)	5	2	1	2	60%
	Sub total	12	4	3	5	58.2%
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	1	1	0	0	100%
	6th group (No Indwelling catheter)	0	0	0	0	0%
	Sub total	1	1	0	0	100%
	Total	13	5	3	5	61.6%

Table 6 Bacteriological response

Isolates	No. of Cases	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. epidermidis</i>	1	1(100%)	0	0
<i>E. coli</i>	2	1(50%)	1	0
<i>Klebsiella</i>	3	3(100%)	0	1
<i>Enterobacter</i>	3	3(100%)	0	1
<i>Serratia</i>	2	0(0%)	2	0
<i>P. vulgaris</i>	1	0(0%)	1	0
<i>P. mirabilis</i>	2	2(100%)	0	0

2g 静注例では2時間までの尿中濃度4,000 $\mu\text{g/ml}$, 2~4時間780 $\mu\text{g/ml}$, 4~6時間では250 $\mu\text{g/ml}$ 測定され, 1g 投与例に比べ dose response を示した。1g 静注例では6時間までに538 mg 排泄され, 6時間までの回収率は53.8%であった。2g 静注例の6時間までの尿中排泄量は732.9 mg, 回収率は36.6%であった。

臨床的検討

鹿児島大学医学部泌尿器科に入院している慢性複雑性尿路感染症患者13例を対象として, 本剤 500 mg 宛1日

2回5日間静注または筋注投与した。効果判定 UTI は薬効評価基準第1案によった。

1) 臨床成績

13例にたいする本剤の効果も Table 3 に一覽した。13例中慢性複雑性膀胱炎10例, 腎盂腎炎3例であり, 症例11~13の3例は筋注投与例である。Table 4 に総合臨床効果をかかげた。尿中細菌は消失13例中7例 (53.8%), 減少1例 (7.7%), 菌交代1例, 不変4例 (30.8%) であった。膿尿にたいする効果は消失5例 (38.5%)

Fig. 10 Laboratory findings before and after treatment

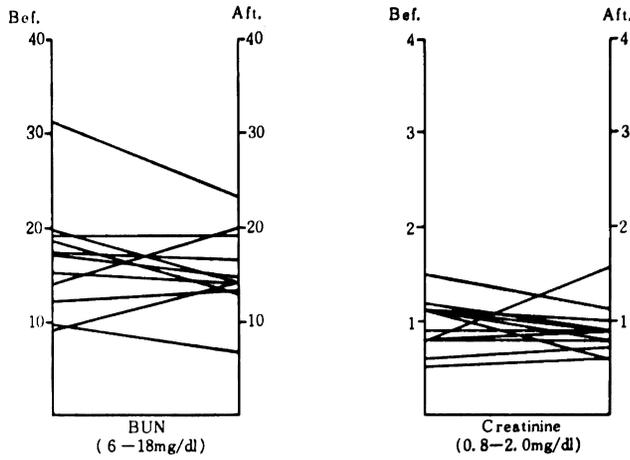


Fig. 11 Laboratory findings before and after treatment

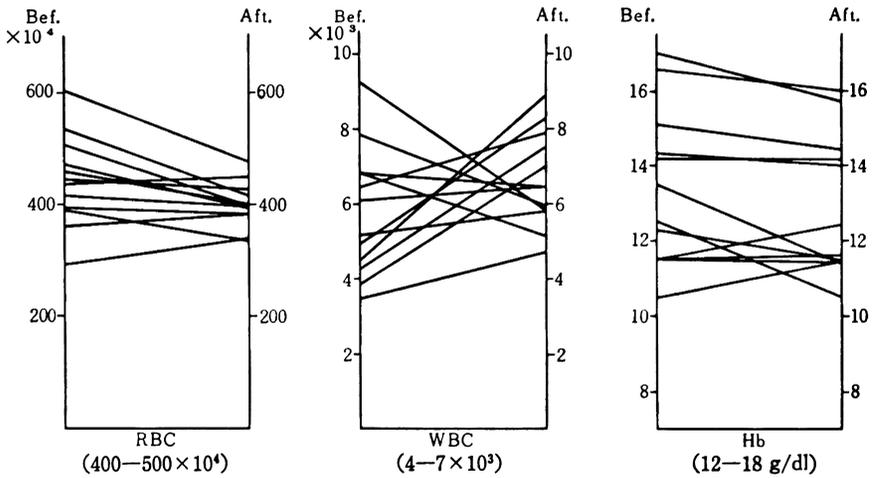
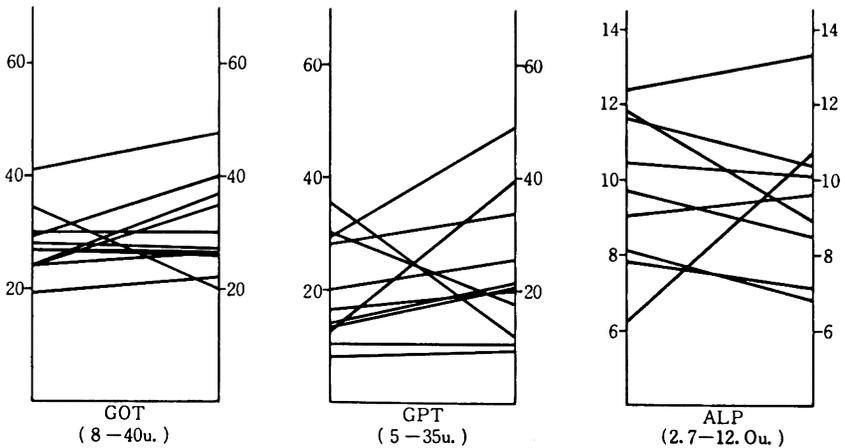


Fig. 12 Laboratory findings before and after treatment



%)、減少3例(23.0%)、不変5例(38.5%)であり、その結果総合臨床効果は有効率13例中8例(61.6%)と判定された(Table 4)。群別総合効果はTable 5のごとくである。細菌学的効果をTable 6に示したが、13例から分離された14種の細菌のうち10種は除菌され、除菌率は76.9%であった。

菌種別には *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis* はすべて除菌されたが *Serratia*, *Proteus vulgaris* は除菌されなかった。本剤投与終了後に出現した菌種は *Klebsiella*, *Enterobacter* であった。

2) 副作用

自覚的副作用としては症例6で本剤投与3日目から注射後に一過性に全身の痒痒感を伴う膨疹の出現をみたが、投与中止することもなく消失した。それ以外には自覚的副作用はみとめられなかった。12例について本剤投与前後の末梢血液所見、BUN、Creatinine、11例にGOT、GPT、ALPを測定した。RBC、WBC、Hb、BUN、Creatinine値に異常をみとめた症例はなかった。症例13においてGPTの軽度上昇をみとめたが、末期ガン患者でもあり、投与終了後も正常化することもなく、薬剤との因果関係は不明である(Fig. 10, 11, 12)。

考 察

最近の抗生剤とりわけ cephalosporin 系抗生剤の開発の機運は目ざましいものがある。Cephacetrile⁴⁾、Ceftazolidine⁵⁾、Cefradine⁶⁾、などでは従来の cephalosporin 系抗生剤である CET, Cephaloridine, Cephalexin, Cefazolin と大差なかったが、cephamycin 系抗生剤である Cefoxitin, Cefmetazole (CMZ) また Cephmandole では抗菌スペクトラムも拡大され、既存の cephalosporin 剤よりも抗菌力が強く、Cefsulodin にいたっては *Pseudomonas aeruginosa* にたいしてアミノ配糖体系抗生剤に遜色ない抗菌力を示すにいたっている。既存の抗生剤のなかでは副作用の少ない点で最も使用される機会が多い cephalosporin 系抗生剤を母核として、ほとんど理論的といつてよい程度まで置換する radical の検索が進められ有用な抗生剤が開発されることは臨床医家にとっては望まれることである。

しかしあまりにも抗菌スペクトル、抗菌力、吸収・排泄・代謝が似通った薬剤が提供されるようになると、第1線の臨床医の混乱はまぬがれない。

CTM も全く新しい cephalosporin 系抗生剤で、尿路感染症分離 *E. coli* にたいする MIC は極めて小さく、*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* にたいしても一部の菌株には優れた感受性を

示した。これらの菌種ならびに *Serratia* では耐性株もみとめられた。臨床例の検討においても *Serratia*, *Proteus vulgaris* を除く諸菌種の除菌率は高く、とくに既存の cephalosporin 系抗生剤で除菌され難かった *Enterobacter* にたいして細菌学的効果が得られたことは注目してよい。*E. coli* にたいする抗菌力は本剤が最も優れているが、他菌種にたいする抗菌力は Cefoxitin¹⁾, Cefmetazole, Cefamandole と同等と考えられる。

本剤 1, 2g 静注例における尿中排泄ならびに尿中濃度測定成績からは、尿路感染症治療に充分に使用し得る。慢性複雑性尿路感染症患者に本剤を投与し、UTI 薬効評価基準によって判定した成績で総合臨床効果の有効率は61.6%であり、この成績も評価されてよい。13例中1例に蕁麻疹の発現はみとめたが、重篤な副作用は経験されなかった。また1例にGPTの軽度上昇をみとめたが、他には肝・腎機能、末梢血所見に本剤によると思われる異常値はみとめなかった。

おわりに

Cefotiam (CTM, SCE-963) の尿路感染症分離菌 271 株にたいする MIC を測定した結果、*E. coli* にたいする MIC の peak は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と極めて優れたものであった。*Serratia* をのぞき、*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* にたいしても一部には高度感受性を示した。

本剤 1, 2g 静注時の血清中・尿中濃度を測定し、尿路感染症治療に充分使用し得ることをみとめた。13例の慢性複雑性尿路感染症13例にたいする有効率は61.6%であり、臨床的に有用なことを確認した。

文 献

- 1) 川島尚志, 大井好忠, 後藤俊弘, 角田和之, 岡元健一郎: 尿路感染症における Cefoxitin の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 26: 592~599, 1978
- 2) 大井好忠, 後藤俊弘, 川島尚志, 岡元健一郎, 陣内謙一, 白浜勉, 阿世知節夫, 坂本日朗: 尿路感染症における Cefsulodin (SCE-129) の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 27(S-2): 393~399, 1979
- 3) 大井好忠, 後藤俊弘, 川島尚志, 角田和之, 岡元健一郎: 尿路感染症における CS-1170 の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 26(S-5): 542~549, 1978
- 4) 角田和之, 川島尚志, 坂本日朗, 大井好忠, 陣内謙一, 長沼弘三郎, 小島道夫, 野辺崇, 後藤俊弘: 急性単純性膀胱炎にたいする one shot 療法を試み—CEC 0.5g 投与について—。西日泌尿 38: 336~340, 1976
- 5) 川島尚志, 角田和之, 大井好忠, 坂本日朗, 永田

進一, 岡元健一郎: 尿路感染症にたいする Ceftezole の基礎的, 臨床的検討。西日泌尿38: 341~347, 1976

6) 百瀬俊郎他: 急性腎盂腎炎に対する Cephadrine の臨床効果—Cephalexin との二重盲検比較試験。西日泌尿38: 771~789, 1976

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTIAM (SCE-963) IN URINARY TRACT INFECTION

YOSHITADA OHI, TOSHIHIRO GOTO, TAKASHI KAWABATA,
MICHIO OBATA and KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine Kagoshima University

Cefotiam (SCE-963) is a semisynthesized cephalosporin antibiotic developed at Takeda Chemical Industries, Ltd. in Japan. Minimum inhibitory concentration of the drug against bacteria isolated from patients with urinary tract infection was measured by agar dilution method. Inoculum size used was 10^6 microorganisms per ml. A peak of sensitivity distribution of the drug against *E. coli* ranged at $0.39 \mu\text{g/ml}$. Resistant strains of which MICs were measured more than $100 \mu\text{g/ml}$ were found from 29.7 to 72.9% in the strains of *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus vulgaris* and *Proteus mirabilis*, however, highly sensitive strains were proved in some degree. *Serratia* seemed to be resistant to the drug. Peak serum level in healthy volunteer was studied to be 15 minutes after the intravenous administration of 1 and 2 g of the drug, and reached to 58 and $75 \mu\text{g/ml}$ respectively. Urinary recovery rate up to 6 hours after the injection was proved 36.6 and 53.8% respectively. Urinary level of the drug reached high enough to treat the urinary tract infection.

One gram of the drug per day for 5 days was given to 13 cases with chronic complicated urinary tract infection. Over all clinical efficacies were proved in 61.6%.

Total eradication rate of bacteria isolated was 76.9%. No adverse side effect was noticed except a case developed urticaria. Slight rising of GPT was observed in a case, but no other abnormal finding in laboratory data was noticed.