

泌尿器科領域における Cefotiam hexetil の臨床的検討

富永登志・岸 洋一・阿曾佳郎・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科*

河村 毅

同愛記念病院泌尿器科

仁藤 博

武蔵野赤十字病院泌尿器科

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

浅野美智雄

都立豊島病院泌尿器科

Cefotiam の経口プロドラッグである cefotiam hexetil (CTM-HE) を尿路感染症に使用し、その効果と安全性を検討した。

急性単純性膀胱炎 19 例、複雑性尿路感染症 20 例を東京大学泌尿器科およびその関連病院で、CTM-HE を用いて治療した。

急性単純性膀胱炎 13 例と複雑性尿路感染症 13 例は UTI 薬効評価基準第 3 版によって評価した。

急性単純性膀胱炎 13 例では著効 10 例、有効 3 例で、有効率 100%であった。

複雑性尿路感染症では著効 4 例、有効 6 例、無効 3 例であった。

自他覚的副作用は認めなかった。

検査値異常として、1 例に貧血を認めた。

このように、CTM-HE は尿路感染症の治療に安全で有効な薬剤であると思われた。

Key words : Cefotiam hexetil, 臨床検討, 急性単純性膀胱炎, 慢性複雑性尿路感染症

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は、武田薬品中央研究所で開発された cefotiam (CTM) の 4 位カルボキシル基をエステル化することにより消化管吸収性を高めた cephalosporin 系抗生物質である¹⁾。本剤の活性体である CTM は、グラム陽性菌および Indole-positive proteus, *Citrobacter*, *Enterobacter* を含むグラム陰性菌に抗菌作用を有し、また β -lactamase に強い抵抗性を示す²⁾。

本剤は経口投与により消化管から吸収され、活性体である CTM となり血中へ移行する。投与量に比例した血中濃度が得られ、24 時間までの尿中回収率は約 40%とさ

れる³⁾。

このたび、われわれは本剤を尿路感染症に投与し、その臨床効果を検討したので報告する。

1. 対象と方法

昭和 61 年 7 月から昭和 62 年 2 月までに東京大学附属病院泌尿器科およびその関連病院を受診した外来患者を対象とした。総投与例は 39 例で、その内訳は急性単純性膀胱炎 19 例、慢性複雑性膀胱炎 15 例、慢性複雑性腎盂腎炎 5 例であった。

投与法は、急性単純性膀胱炎には、1 回 100 mg を

* 〒113 東京都文京区本郷 7-3-1

Table 1 Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with cefotiam hexetil (1)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect	Remarks
				Dose (mg/day)	Route			Duration (day)	Species	Count	UTI		
1	44	F	A.S.C.	300	p.o.	3	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	Excellent Excellent	Dr.	—	
2	23	F	A.S.C.	300	p.o.	3	+ —	<i>S.epidermidis</i> —	10 ⁴ —	Excellent Excellent	—	—	
3	36	F	A.S.C.	300	p.o.	3	+ —	<i>S.epidermidis</i> —	10 ⁴ —	Excellent Excellent	—	—	
4	49	F	A.S.C.	300	p.o.	3	# —	<i>E.aerogenes</i> —	10 ⁵ —	Moderate Good	—	—	
5	52	F	A.S.C.	300	p.o.	3	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	Excellent Excellent	—	RBC↓ (474 → 332) Hb↓ (14.5 → 10.2) Ht↓ (44.7 → 31.8)	
6	22	F	A.S.C.	300	p.o.	7 (3)	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	Moderate Excellent	—	—	
7	68	F	A.S.C.	300	p.o.	7 (3)	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	Excellent Excellent	—	—	
8	22	F	A.S.C.	300	p.o.	3	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	Excellent Excellent	—	—	
9	69	F	A.S.C.	300	p.o.	7 (3)	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	Excellent Excellent	—	—	

A.S.C.: Acute Simple Cystitis

* Before treatment
After treatment

Table 1 Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with cefotiam hexetil (2)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect	Remarks
				Dose (mg x/day)	Route			Duration (day)	Species	Count	UTI		
10	25	F	A.S.C.	300	p.o.	3	+	<i>S.epidermidis</i>	>10 ⁶	Moderate	Good	—	
11	57	F	A.S.C.	300	p.o.	3	+	<i>E.coli</i>	10 ⁴	Excellent	Excellent	—	
12	39	F	A.S.C.	300	p.o.	3	+	<i>E.coli</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	—	
13	88	F	A.S.C.	300	p.o.	3	+	<i>E.coli</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	—	
14	22	F	A.S.C.	300	p.o.	3	+	—	—	—	Good	—	
15	46	F	A.S.C.	300	p.o.	4	+	<i>E.coli</i>	10 ⁶	(Moderate)	Good	—	
16	55	F	A.S.C.	300	p.o.	4	+	<i>E.coli</i>	10 ⁵	(Excellent)	Excellent	—	
17	35	F	A.S.C.	300	p.o.	8 (4)	+	<i>E.coli</i>	10 ⁵	(Excellent)	Excellent	—	
18	70	F	A.S.C.	300	p.o.	4	+	<i>E.coli</i>	10 ⁵	(Moderate)	Good	—	
19	42	F	A.S.C.	300	p.o.	4	+	<i>E.coli</i>	10 ⁵	(Excellent)	Excellent	—	

A.S.C.: Acute Simple Cystitis

* Before treatment
After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil in acute uncomplicated cystitis (100 mg × 3/day, 3-day treatment)

Symptoms	Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Pyuria	Eliminated	10	3							13 (100%)
	Decreased (Replaced)									
	Unchanged									
Effect on pain on micturition										
13 (100%)										
Effect on pyuria										
10 (76.9%)										
3 (23.1%)										
Patient total										
13										
Overall effectiveness rate										
13/13 (100%)										
Excellent	10 (76.9%)									
Moderate	3									
Poor (including Failure)										

Table 3 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil in acute uncomplicated cystitis (100 mg x 3/day, 4-day treatment)

Symptoms	Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
	Clear-ed	Decre-ased	Uncha-nged	Clear-ed	Decre-ased	Uncha-nged	Clear-ed	Decre-ased	Uncha-nged	
Pyuria	Eliminated	3	2							5 (100%)
	Decreased (Replaced)									
	Unchanged									
Bacteriuria										
Effect on pain on micturition										
5 (100%)										
Patient total										
5										
Effect on pyuria										
3 (60%)										
2 (40%)										
Overall effectiveness rate										
5/5 (100%)										
Excellent	3 (60.0%)									
Moderate	2									
Poor (including Failure)										

Table 4 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefotiam hexetil (1)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect	Remark
						Dose (mg/day)	Route		Duration (day)	Species	Count	UTI		
1	60	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G-4	600	p. o.	5	# +	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Moderate	Good	—
2	87	M	C. C. C. Prostatic cancer	—	G-4	600	p. o.	5	# #	<i>E. coli</i> <i>M. Morganii</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁵	Poor	Poor	—
3	71	M	C. C. C. Prostatic hypertrophy	—	G-4	600	p. o.	5	# ±	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁵	Moderate	Good	—
4	76	M	C. C. C. Prostatic hypertrophy Prostatic stone	—	G-4	600	p. o.	5	# #	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	Moderate	Good	—
5	76	F	C. C. C. Urethral stricture	—	G-4	600	p. o.	16 (5)	+ —	<i>C. freundii</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	—
6	76	M	C. C. C. Prostatic hypertrophy	—	G-4	600	p. o.	5	+ ±	<i>C. freundii</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁶ <10 ³	Moderate	Good	—
7	72	M	C. C. C. B. P. H.	—	G-4	600	p. o.	14 (5)	# —	<i>S. epidermidis</i>	>10 ⁶	Excellent	Excellent	—
8	77	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G-4	600	p. o.	12 (5)	# —	<i>C. freundii</i> <i>C. freundii</i>	>10 ⁶ >10 ⁶	Poor	Fair	—

C. C. P. : Chronic Complicated Pyelonephritis

C. C. C. : Chronic Complicated Cystitis

B. P. H. : Benign Prostatic Hypertrophy

* - Before treatment
After treatment

Table 4 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefotriam hexetil (2)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect	Remark	
						Dose (mg/day)	Route		Duration (day)	Species	Count	UTI			Dr.
9	61	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G-4	600	p. o.	5	+	—	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	—
10	65	M	C. C. C. B. P. H.	—	G-4	600	p. o.	14	#	—	<i>Enterococcus</i>	10 ⁵	(Excellent)	Excellent	—
11	86	M	C. C. C. Prostatic cancer	—	G-6	600	p. o.	14	#	—	<i>S. epidermidis</i> <i>M. morgani</i>	10 ⁴	(Excellent)	Excellent	—
12	76	M	C. C. C. Prostatic hypertrophy Renal stone	—	G-4	600	p. o.	5	#	+	<i>Candida</i>	10 ⁵	/	Good	—
13	62	F	C. C. C. Urethral stricture	—	G-4	300	p. o.	3	#	#	<i>E. faecalis</i>	> 10 ⁵	/	Fair	—
14	71	M	C. C. C. Prostatic cancer	—	G-6	300	p. o.	7	#	—	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	> 10 ⁵ 10 ⁴	/	Fair	—
15	69	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G-3	600	p. o.	5	#	—	—	—	/	Good	—
16	76	M	C. C. P. Contracted kidney	—	G-3	600	p. o.	5	#	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	Moderate	Good	—

C. C. P. : Chronic Complicated Pyelonephritis

C. C. C. : Chronic Complicated Cystitis

B. P. H. : Benign Prostatic Hypertrophy

* Before treatment

After treatment

3回投与し、1日量 300 mg とした。複雑性尿路感染症 17例には、1回 200 mg を 3回投与し、1日量 600 mg とした。複雑性尿路感染症 3例には、1日量 300 mg も試みた。効果判定は UTI 研究会の薬効評価基準⁴⁾に準じて行い、主治医判定も行った。

副作用に関しては、39例について投与開始から終了までの自覚的副作用の有無を観察し、血液検査の可能であった症例については血液一般、肝機能、腎機能について検討した。

2. 成績

急性単純性膀胱炎の臨床成績を Table 1 に示した。19例中 UTI 薬効評価基準に合致したのは、13例であり、著効 10例、有効 3例で、有効率 100%であった (Table 2)。5例は、4日間投与し、4日目判定を行った。UTI 薬効評価基準に準じて判定すると、著効 3例、有効 2例で、有効率 100%であった (Table 3)。主治医判定では、著効 14例、有効 5例で有効率 100%であった。

慢性複雑性尿路感染症 (膀胱炎 15例、腎盂腎炎 5例) の臨床成績を Table 4 に示した。基礎疾患としては前立腺肥大症 6例、神経因性膀胱、前立腺癌、尿道狭窄各 3例などが主なものであった。

UTI 薬効評価基準の分類に従い、慢性複雑性尿路感染症を疾患別に 6群に分け、臨床効果をまとめたものが Table 5 である。単独感染 12例、混合感染 1例であった。その内訳は、上部尿路感染群 (第 3群) 3例、下部尿路感染群 (第 4群) 9例、混合感染でカテーテル非留置 1例であった。

慢性複雑性尿路感染症 13例の CTM-HE の膿尿と細菌尿の効果についてまとめたものが Table 6 である。膿尿が正常化したのが 5例 (38.5%)、減少したのが 3例 (23.1%)、不変が 5例 (38.5%) で、細菌尿については陰性化したもの 10例 (76.9%)、菌交代したものが 1例 (7.7%)、不変が 2例 (15.4%) であり、細菌尿の改善率が優れていた。

慢性複雑性尿路感染症 20例の主治医判定は著効 7例、有効 8例、やや有効 3例、無効 2例であり、その有効率は 75% と優れた成績であった。

細菌学的効果を見ると、急性単純性膀胱炎では *Escherichia coli* 14株、*Staphylococcus epidermidis* 3株、*Enterobacter aerogenes* 1株が認められたが、すべて除菌され、投与後出現菌も認められなかった (Table 7)。慢性複雑性尿路感染症では *E. coli* 4株、

Table 4 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefotiam hexetil (3)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect	Remark
						Dose (mg/day)	Route		Duration (day)	Species	Count	UTI		
17	39	F	C. C. P. Hydro-nephrosis	—	G-3	600	p. o.	13 (5)	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Moderate	Good	—	
18	78	M	C. C. P. B. P. H.	—	G-3	600	p. o.	14 (5)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵ >10 ⁵	Poor	Poor	—	
19	73	F	C. C. P. Renal stone	—	G-6	300	p. o.	5	<i>H. alvei</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	—	
20	61	F	C. C. P. Urethral stricture	—	G-3	600	p. o.	7	<i>E. coli</i>	10 ⁵	(Excellent)	Excellent	—	

C. C. P.: Chronic Complicated Pyelonephritis

C. C. C.: Chronic Complicated Cystitis

B. P. H.: Benign Prostatic Hypertrophy

* — Before treatment
+ After treatment

Table 5 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil classified by the type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1 st group (Catheter indwelling)					
	2 nd group (Post prostatectomy)					
	3 rd group (Upper UTI)	3 (23.1%)		2	1	66.7%
	4 th group (Lower UTI)	9 (69.2%)	3	4	2	77.8%
	Sub total	12 (92.3%)	3	6	3	75.0%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelling)					
	6 th group (Catheter not indwelling)	1 (7.7%)	1			100%
	Sub total	1 (7.7%)	1			100%
Total		13 (100 %)	4	6	3	76.9%

Table 6 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil in complicated U.T.I.

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	4	3	3	10 (76.9%)
Decreased				
Replaced			1	1 (7.7%)
Unchanged			1	2 (15.4%)
Effect on pyuria	5 (38.5%)	3 (23.1%)	5 (38.5%)	Patient total 13
Excellent	4 (30.8%)		Overall effectiveness rate 10/13 (76.9%)	
Moderate	6			
Poor (including Failure)	3			

Table 7 Bacteriological response to cefotiam hexetil in acute uncomplicated cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
<i>S.epidermidis</i>	3	3 (100%)	
<i>E.coli</i>	14	14 (100%)	
<i>E.aerogenes</i>	1	1 (100%)	
Total	18	18 (100%)	0

*regardless of bacterial count

Table 8 Bacteriological response to cefotiam hexetil in complicated UTI

Isolates	No.of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)	
<i>K. oxytoca</i>	2	2 (100%)	
<i>C. freundii</i>	3	2 (66.7%)	1
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 (50.0%)	1
<i>H. alvei</i>	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
Total	14	12(85.7%)	2

*regardless of bacterial count

Table 9 Strains* appearing after cefotiam hexetil treatment in complicated UTI

Isolates	No.of strains(%)
<i>M. morgani</i>	1 (33.3%)
<i>E. faecalis</i>	1 (33.3%)
<i>C. albicans</i>	1 (33.3%)
Total	3 (100%)

*regardless of bacterial count

Klebsiella oxytoca 2株, *Citrobacter freundii* 3株, *Serratia marcescens* 1株, *Pseudomonas aeruginosa* 2株, *Hafnia alvei* 1株, *S. epidermidis* 1株が認められたが, *C. freundii*, *P. aeruginosa* 各1株を除き, 除菌された (Table 8). 投与後出現菌として *Morganella morgani*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans* の各1株が認められた (Table 9).

副作用は 39 例について検討したが, 自他覚的副作用は 1 例も認めなかった。血液検査, 血液生化学検査を投与前後で行いえた 21 例中 1 例に貧血が認められた。

3. 考 案

1日 300 mg 投与による急性単純性膀胱炎の有効率は 100%で, 優れた成績を示した。これらの起炎菌は *E. coli*, *S. epidermidis* などであり, 当科において検査した CTM の *E. coli* (30 株) に対する MIC は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, peak は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった⁵⁾。CTM の抗菌力から考えると当然の成績であると思われた。本剤 100 mg 経口投与における血中濃度は 1.2 $\mu\text{g/ml}$ 程度とされ, 体内動態, 抗菌力から考えて, 急性単純性膀胱炎には, 減量して投与しても十分な効果を示すものと思われた。

基礎疾患を有する複雑性尿路感染症においても, 本剤 1日 600 mg 投与により 76.9%の高い有効率が得られた。膿尿の正常化率 38.5%, 細菌尿の陰性化率 76.9%であり, 優れた成績であった。細菌学的効果では, 14 株中 *C. freundii*, *P. aeruginosa* 各 1 株が存続し, 投与後出現菌としては *M. morgani*, *E. faecalis*, *C. albicans* 各 1 株が認められた。熊澤の全国集計による報告⁶⁾では, 慢性複雑性尿路感染症 264 例の有効率は 62.1%であった。全体として, カテーテル留置症例 20 例に使用されているが, その有

効率は15%にすぎず、カテーテル留置症例には使用しても、ほとんど効果を認めていない。われわれの成績が76.9%と優れていたのは、第1群、第5群のカテーテル留置例に使用していないためと思われた。

細菌学的効果では *Serratia* spp., *P. aeruginosa* の除菌率が悪かったが、その他の菌種に対する除菌率は優れていた。

39例中自覚的副作用は認めなかったが、臨床検査値異常として1例に貧血が認められた。全国集計では自覚的副作用が3.7%に検査値異常が6.0%に認められている。検査値異常の大半が肝機能異常であることから、肝胆道系の異常には留意しつつもちいるべきであろう。

文 献

- 1) NISHIMURA T, YOSHIMURA Y, MIYAKE A, YAMAOKA M, TAKANOHASHI K, HAMAGUCHI N, HIRAI S, YASHIKI T, NUMATA M: Orally active 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) alkyl ester prodrugs of cefotiam. *J. Antibiotics* 40: 81~90, 1987
- 2) 土屋皖司, 木田 誠, 近藤正照, 小野英男, 野路弓子, 竹内真理子, 西 武: 新広域 cephalosporin, Cefotiam (SCE-963) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について。 *Chemotherapy* 27(S-3): 73~93, 1979
- 3) 横田 健, 斎藤 篤: SCE-2174の抗菌作用及び体内動態について。第35回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 231, 盛岡, 1987
- 4) UTI研究会(代表, 大越正秋): UTI(尿路感染症)薬効評価基準(第3版)。 *Chemotherapy* 34: 408~441, 1986
- 5) 岸洋一, 多胡紀一郎, 新島端夫他(11施設): 泌尿器科領域における Cefotiam (SCE-963) の基礎的, 臨床的検討。 *Chemotherapy* 27(S-3): 504~514, 1979
- 6) 熊澤浄一, 守殿貞夫: SCE-2174の泌尿器科領域における評価。第35回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 232, 盛岡, 1987

1) NISHIMURA T, YOSHIMURA Y, MIYAKE A, YAMAOKA M, TAKANOHASHI K, HAMAGUCHI N, HIRAI S, YASHIKI T, NUMATA M: Orally active 1

CEFOTIAM HEXETIL IN THE FIELD OF UROLOGY

TAKASHI TOMINAGA, HIROICHI KISHI

YOSHIO ASO and TADA0 NIJIMA

Department of Urology (Director : Prof. Y. Aso), Faculty of Medicine,
University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

TAKESHI KAWAMURA

Department of Urology, Doai Memorial Hospital, Tokyo

HIROSHI NITOH

Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital, Musashino

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo kyosai Hospital, Tokyo

MICHIO ASANO

Department of Urology, Metropolitan Toshima Hospital, Tokyo

Cefotiam hexetil (CTM-HE), an oral ester pro-drug of cefotiam, was used in the treatment of urological infections, and its therapeutic efficacy and safety were evaluated.

Nineteen patients with acute uncomplicated cystitis and 20 with complicated urinary tract infection (UTI) were treated with CTM-HE at the Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo and affiliated hospitals.

The clinical effect in 13 patients with acute uncomplicated cystitis and 13 with complicated UTI was assessed according to the 3rd Edition of the Japanese UTI Committee's Criteria for Clinical Evaluation of Antimicrobial Agents in Urinary Tract Infections.

Overall clinical efficacy in the 13 patients with acute uncomplicated cystitis was excellent in 10 and moderate in 3, an efficacy rate of 100%. Clinical efficacy in the 13 patients with complicated UTI was assessed as excellent in 4 patients, moderate in 6 and poor in 3.

No adverse effect during therapy was observed. An abnormal laboratory finding after treatment was slight anemia in 1 case.

Thus CTM-HE appears to be a safe and effective drug for the treatment of UTIs.