

## 新しい経口セフェム剤, Cefotiam hexetil の 尿路・性器感染症に対する臨床的検討

鈴木恵三・堀場優樹

平塚市民病院・泌尿器科\*

名出頼男・高梨勝男・白木 良・柳岡正範

藤田学園保健衛生大学・泌尿器科

新しいセフェム系経口抗生物質, cefotiam hexetil (CTM-HE) について以下の知見を得た。

### 1. ヒト前立腺液 (PF) への移行。

本剤 200 mg 投与 1 時間後の PF 内 cefotiam (CTM) 濃度は, 0.05  $\mu\text{g/ml}$  が 2 例, 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下 2 例であった。血中 CTM 濃度の平均 ( $n=4$ ) は 3.3  $\mu\text{g/ml}$  であった。

### 2. 臨床的検討

(1) 急性単純性膀胱炎 (AUC)。1 日 300 mg を 22 例の女性に 3~8 日間投与した。投与 3 日後に UTI 薬効評価基準で判定した結果, 著効 18 例, 有効 4 例の有効率 100% を得た。

(2) 慢性複雑性尿路感染症 (CC-UTI)。1 日 600 mg を 5~14 日間投与した 13 例について投与 5 日後に UTI 薬効評価基準で評価した結果, 著効 4 例, 有効 6 例, 無効 3 例で, 有効率 76.9% であった。除菌率は 18 株中 15 株, 83.3% を得た。

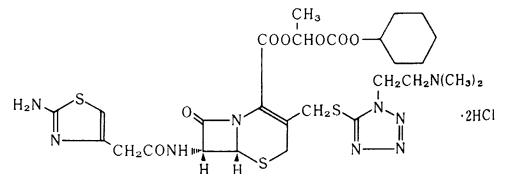
(3) 尿道・性器感染症。1 日 600 mg を 5~12 日間投与した。淋疾の 1 例は著効であった。細菌性前立腺炎 4 例のうち, *Escherichia coli* による 2 例は有効, GPC による 2 例はやや有効であった。

### 3. 安全性

自・他覚的副作用, 臨床検査値異常は, 全例で認められなかった。

**Key words** : Cefotiam hexetil, 前立腺移行, 臨床的検討, 尿路感染症, 尿道・性器感染症

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は, 1978 年に武田薬品 (株) で開発されこれまでに広く臨床で用いられている注射用セファロsporin 剤 cefotiam (CTM) をエステル化した経口用抗生物質である。本剤は Fig. 1 に示したような化学構造式をもち, 1-(cyclohexyloxy-carbonyloxy) ethyl 基によるエステル化により消化管からの吸収がすぐれていることが確認されたり。本剤を経口摂取すると小腸壁においてエステル部分が加水分解を受け, 血中で CTM として抗菌活性を発揮すると考えられている。我々は CTM-HE の有効性と安全性を検討する目的で, 尿路・性器感染症を対象に臨床的検討を行ったので報告する。



Molecular formula and weight:  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_3 \cdot 2\text{HCl}$ : 768.77

Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

### 材料と方法

(1) ヒト前立腺液 (prostatic fluid, PF) への移

行：本剤 200 mg を経口摂取させた後、1 時間後に前立腺マッサージを行い PF を採取し、PF 内 CTM 濃度と血清中 CTM 濃度を測定した。対象は 4 例でいずれも慢性前立腺炎患者である。測定方法は、検定菌として血清は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を、PF は *Providencia rettgeri* ATCC 9250 を用い、手技はアガーウエル法による bioassay によった。

(2) 臨床的検討：対象は昭和 61 年 7 月 14 日から昭和 61 年 12 月 20 日までに、平塚市民病院泌尿器科外来または藤田学園保健衛生大学病院泌尿器科外来

を受診した患者である。いずれも尿路系または性器などに感染症があると考えられた 45 症例である。性別では男 7 例、女 38 例で、男女比は約 1 対 5 であった。年齢構成は、男性が 20 歳～80 歳台まで、女性は 10 歳台から 70 歳台までに分布していた。男性の分布に一定の傾向はないが、女性は 20 歳～50 歳台にかけて症例が多かった (Table 1)。Table 2 は 1 日投与量と投与日数を示したものである。1 日投与量は 200 mg～600 mg までで、これを 2～3 回に分けて投与した。もっとも多い投与量は 1 日 300 mg、分 3 で 25 例であった。これは主として単純性 UTI に投与した。ついで 600 mg、分 3 が 17 例でこれは主として慢性複雑性 UTI と前立腺炎に投与した。投与期間は 3 日間から 7 日間がほとんどである。Table 3 は今回治療を行い解析対象とし得た 43 例の対象疾患の内訳を示したものである。総症例 45 例のうち 2 例は感染の成立が不明確であったので除外した。43 例の内訳は急性単純性膀胱炎 (acute uncomplicated cystitis, AUC) 25 例、慢性複雑性 UTI (chronic complicated urinary tract infection, CC-UTI) 13 例と尿道・前立腺炎 5 例である。

(3) 効果判定：全症例とも主治医による効果の判

Table 1 Distribution of age and sex of patients

Age	Male	Female	Total
-19		3	3
20-29	1	8	9
30-39	2	8	10
40-49		7	7
50-59	1	6	7
60-69	2	2	4
70-79		4	4
80-89	1		1
Total	7	38	45

Table 2 Dose and duration of medication

Dose/day	Duration (days)					Total
	1-3	4-5	6-7	8-10	11-14	
100 mg × 2 times			1			1
100 mg × 3 times	17	2	5	1		25
200 mg × 2 times			2			2
200 mg × 3 times		12	3		2	17
Total	17	14	11	1	2	45

Table 3 Patients studied

Disease	Total number of patients	No. of patients evaluated for clinical efficacy	No. of patients evaluated for clinical efficacy by criteria of UTI committee
Acute uncomplicated cystitis	25	25	22
Chronic complicated pyelonephritis	6	6	6
Chronic complicated cystitis	8	7	7
Gonococcal urethritis	1	1	
Bacterial prostatitis	5	4	
Total	45	43	35

定を行った。判定は症状、膿尿、細菌尿などの観察によった。この他 UTI 薬効評価基準<sup>2)</sup>に合致した症例 (Table 3 参照) 35 例についてはこの判定基準によって判定した。

(4) 安全性：全症例に対し問診と視診により自・他覚的副作用について検討した。臨床検査値については末梢血、肝・腎機能検査について慢性症を中心に投与前後に測定して、本剤によると思われる異常値の有無をみた。

## 成 績

### (1) PF への移行

PF 内濃度は 4 検体のうち 2 検体はいずれも 0.05  $\mu\text{g/ml}$  であった。他の 2 検体は測定限界値以下であった。血清濃度は 0.5~5.0  $\mu\text{g/ml}$  で、平均では 3.3  $\mu\text{g/ml}$  であった。PF 内濃度が 0.05  $\mu\text{g/ml}$  であった症例の対血清濃度との比は 1.2~6.3% であった (Table 4)。

Table 4 Concentration of cefotiam in human prostatic fluids (P.F.) at 1 hr after p. o. administration of 200 mg of cefotiam hexetil

Case No.	P. F.	( $\mu\text{g/ml}$ )	
		Serum	P. F./Serum
1	ND	5.0	ND
2	ND	2.9	ND
3	0.05	4.3	0.012
4	0.05	0.8	0.063

ND: Not detected (<0.05  $\mu\text{g/ml}$ )

### (2) 臨床

① AUC：症例の一覧と総合有効率は Table 5 と Table 6 に示した。細菌学的効果は Table 7 に、また分離菌の MIC と細菌学的効果は Table 8 に、投与後出現菌は Table 9 に示した。UTI 薬効評価基準にもとづく総合成績は 22 例中 22 例 (著効 18, 有効 4) の 100% の有効率であった。このうち著効率は 82% であった。細菌学的効果では治療前に GPC 2 種 5 株、GNB 2 種 22 株、計 27 株が分離された。治療後これらの細菌はすべて除菌された。感受性との相関でみると、*Escherichia coli* 20 株の MIC はいずれも 0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下で、このうち 12 株は 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下の低い MIC を示した。投与後出現菌では 4 種 8 株が検出された。これらの菌株のうち半数の 4 株

は *Enterococcus faecalis* であった。

② CC-UTI：症例一覧は Table 10 に、総合臨床成績は Table 11 に示した。UTI 薬効評価基準で評価し得た 13 例の成績は著効 4, 有効 6 で有効率 76.9% であった。病態群別では (Table 12) 単独感染 9 例中 6 例, 66.7%, 複数菌感染 4 例中 4 例, 100% の有効率であった。細菌学的効果は治療前 GPC 2 種 5 株、GNB 4 種 13 株の計 18 株が分離された。このうち 15 株 83.8% が除菌された (Table 13)。主な MIC と除菌効果では *E. coli* 5 株のうち 0.2  $\mu\text{g/ml}$  の感受性を示した 4 株は除菌され、0.78  $\mu\text{g/ml}$  の 1 株は残存した。この他 *Proteus spp.* は 3 株中 3 株すべてが除菌され、その MIC は 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下であった (Table 14)。投与後出現菌は 7 種 10 株が認められた。主なものは *E. faecalis*, *Enterococcus faecium* であった (Table 15)。

③ 尿道・性器感染症：症例の一覧は Table 16 に示した。1 例の淋菌性尿道炎は 600 mg 5 日間投与で著効であった。5 例の前立腺炎のうち EPS (前立腺圧出液) から細菌が検出された例は 4 例であった。*E. coli* を検出した 2 例についてみると治療後いずれも EPS 中細菌は、coagulase negative staphylococcus (CNS) に菌交代を示し、治療前の *E. coli* は消失した。膿球に対する効果は 1 例不変, 1 例改善を示した。症状は 2 例とも消失した。この他に治療前に GPC を検出した 2 例では、治療後に 1 例で CNS の存続, 1 例では菌消失を認めた。膿球に対する効果はやや改善 1, 不変 1 であった。症状は 2 例とも消失した。これら 5 例の成績を総括すると有効 2 例, やや有効 2 例, 不明 1 例であった。

④ 主治医による総合臨床成績 (Table 17)：AUC に対しては著効 68%, 著効と有効を合せると 96% であった。CC-UTI では著効が 69.2%, 著効と有効を合せると 84.6% であった。尿道・性器感染症では有効率 20%, 著効と有効を合せると 60% であった。全症例に対する評価は著効が 62.8%, 著効と有効との合計は 88.4% を得た。

### (3) 安全性

① 自・他覚的副作用：本剤を投与した 45 例において本剤にもとづくと思われる自・他覚的副作用は 1 例も認められなかった。

② 臨床検査値 (Table 18)：投与後に末梢血、肝・腎機能検査を行い得た症例は 16 例であった。これらの検討では本剤にもとづくと思われる異常値は 1 例

Table 5-1 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effect	Remarks	
			Dose (g×/day)	Duration (day)			Total dose (g)	Species	Count	MIC (10 <sup>6</sup> )	UTI			Dr.
1	64	F	0.1×3	3	0.9	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.1	Excellent	Excellent	None	
2	44	F	0.1×3	3	0.9	#	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.1	Excellent	Excellent	None	
3	35	F	0.1×3	3	0.9	#	#	<i>E. coli</i> <i>E. casseliflavus</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>8</sup>	0.2 >100	Moderate	Excellent	None	
4	27	F	0.1×3	3	0.9	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	0.2	Excellent	Excellent	None	
5	46	F	0.1×3	3	0.9	+	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.1	Excellent	Excellent	None	
6	50	F	0.1×3	3	0.9	+	#	<i>E. coli</i> Coagulase negative staphylococcus	10 <sup>6</sup>	0.2 0.2	Excellent	Excellent	None	
7	44	F	0.1×3	3	0.9	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.1	Excellent	Good	None	
8	21	F	0.1×3	3	0.9	#	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.1	Excellent	Excellent	None	
9	35	F	0.1×3	3	0.9	#	#	<i>E. coli</i> <i>Staphylococcus sp.</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> <10 <sup>2</sup>	0.2 0.2 100	Excellent	Excellent	None	

\* Before treatment

After treatment

Table 5-2 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect	Remarks
			Dose (g <sup>x</sup> /day)	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 <sup>6</sup> )	UTI		
10	35	F	0.1×3	3	# —	# —	<i>S. saprophyticus</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> <10 <sup>3</sup>	0.39 /100	Excellent Excellent	Dr.	None
11	35	F	0.1×3	3	+ —	# —	<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i>	10 <sup>7</sup> /	0.1 0.39 /	Excellent Excellent		None
12	19	F	0.1×3	3	# —	# #	<i>E. coli</i> GPC	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	0.2 /	Moderate	Good	None
13	43	F	0.1×3	3	+ —	# —	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup> /	0.39 /	Excellent	Excellent	None
14	24	F	0.1×3	3	# —	# +	<i>E. coli</i> GPC	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	0.1 /	Moderate	Good	None
15	32	F	0.1×3	7	# —	# —	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup> /	0.1 /	Excellent	Excellent	None
16	31	F	0.1×3	3	+ —	+ —	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>4</sup> <10 <sup>3</sup>	/ /	Excellent	Good	None
17	21	F	0.1×3	3	# —	# —	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> /	0.2 0.2 /	Excellent	Excellent	None
18	39	F	0.1×3	3	# —	# —	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup> /	0.1 /	Excellent	Excellent	None

\*Before treatment  
\*After treatment

Table 5-3 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effect	Remarks
			Dose (g × /day)	Duration (day)	Total dose (g)			Species	Count	MIC (10 <sup>5</sup> )	UTI	Dr.		
19	22	F	0.2 × 2	7	2.8	# +	# ±	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i>	10 <sup>5</sup> <10 <sup>3</sup> <10 <sup>3</sup>	0.1 >400	Moderate	Excellent	None	
20	19	F	0.1 × 3	7	2.1	# -	# -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>6</sup> /	0.1 /	Excellent	Excellent	None	
21	45	F	0.1 × 2	7	1.4	+ -	# -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>6</sup> /	0.1 /	Excellent	Good	None	
22	20	F	0.1 × 3	7	2.1	# -	+ -	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	<10 <sup>6</sup> <10 <sup>3</sup>	0.2 100	Excellent	Excellent	None	
23	43	F	0.1 × 3	8	2.4	+ -	± -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> /	0.2 /	/	Good	None	
24	21	F	0.1 × 3	4	1.2	# +	± ±	<i>P. mirabilis</i> <i>E. durans</i>	>10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	0.2 >400	/	Poor	None	
25	37	F	0.1 × 3	7	2.1	# -	± -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> /	0.1 /	/	Good	None	

\* Before treatment  
\* After treatment

Table 6 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil in acute uncomplicated cystitis

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	18			1					19 (86.4%)	
	Decreased (Replaced)	1	1	1						3 (13.6%)	
	Unchanged									( %)	
Effect on pain on micturition		21 (95.5%)			1 ( 4.5%)			( %)			Patient total
Effect on pyuria		19 (86.4%)			2 ( 9.1%)			1 (4.5%)			22
Excellent	18 (81.8%)									Overall effectiveness rate 22/22 (100%)	
Moderate	4 (18.2%)										
Poor (including Failure)											

Table 7 Bacteriological response to cefotiam hexetil in acute uncomplicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated ( %)	Persisted*
Coagulase negative staphylococcus	4	4 (100%)	
<i>S.saprophyticus</i>	1	1 (100%)	
Sub total	5	5 (100%)	
<i>E. coli</i>	20	20 (100%)	
<i>Klebsiella</i> spp.	2	2 (100%)	
Sub total	22	22 (100%)	
Total	27	27 (100%)	

\*Persisted: Regardless of bacterial count

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response to cefotiam hexetil treatment in acute uncomplicated UTI

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )						Inoculum size $10^8$ cells/ml						Total
	$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$		
Coagulase negative staphylococcus	/	2/2	/	/	/	/	/	/	/	/	/	2/2	
<i>S.saprophyticus</i>	/	/	1/1	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1	
<i>E.coli</i>	12/12	7/7	1/1	/	/	/	/	/	/	/	/	20/20	
<i>Klebsiella</i> spp.	/	1/1	1/1	/	/	/	/	/	/	/	/	2/2	
Total	12/12 (100%)	10/10 (100%)	3/3 (100%)	( %)	( %)	( %)	( %)	( %)	( %)	( %)	( %)	25/25 (100%)	

Table 9 Strains\* appearing after cefotiam hexetil treatment in acute uncomplicated UTI

Isolates	No. of strains( %)
<i>E. faecalis</i>	4 (50.0%)
<i>E. faecium</i>	1 (12.5%)
<i>E. casseliflavus</i>	1 (12.5%)
GPC	2 (25.0%)
Total	8 (100%)

\*Regardless of bacterial count



Table 10-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect	
						Dose (g x /day)	Duration (day)		Total dose (g)	Species	Count	MIC		UTI
26	17	F	Neurogenic bladder Hydronephrosis	—	G-3	0.2 x 3	14	8.4	— #	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>3</sup>	0.78 / /	Poor Excellent	None
27	53	F	CCP Contracted kidney	—	G-3	0.2 x 3	5	3.0	# ±	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> /	/	Moderate Excellent	None
28	27	F	CCP Contracted kidney	—	G-3	0.2 x 3	5	3.0	± —	<i>P. mirabilis</i> —	10 <sup>4</sup> /	0.1 /	Excellent	None
29	46	F	CCP VUR	—	G-3	0.2 x 3	5	3.0	# +	<i>E. coli</i> GPC	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	/	Poor	None
30	56	F	CCP Contracted kidney	—	G-3	0.2 x 3	5	3.0	+ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> /	0.2 /	Excellent	None
31	80	M	CCC Neurogenic bladder Urethral stricture	—	G-4	0.1 x 3	6	1.8	# #	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	>100 >100	Poor	None
32	74	F	CCC Hydronephrosis Atomic bladder	—	G-4	0.2 x 2	7	2.8	# ±	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> Coagulase negative staphylococcus	10 <sup>6</sup> <10 <sup>3</sup> <10 <sup>5</sup>	/	Moderate	None
33	52	F	CCC Neurogenic bladder	—	G-4	0.2 x 3	5	3.0	# —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> /	0.2 /	Excellent	None

CCP: Chronic complicated pyelonephritis \* Before treatment  
 CCC: Chronic complicated cystitis After treatment  
 VUR: Vesicoureteral reflux

Table 10-2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect		
						Dose (g × /day)	Duration (day)		Total dose (g)	Species	Count	MIC		UTI	Dr.
34	60	F	CCC Urethral stricture	—	G-4	0.1 × 3	5	1.5	—	<i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>4</sup>	0.1 50	Moderate Excellent	Excellent	None
35	56	F	CCP Contracted kidney	—	G-6	0.2 × 3	5	3.0	—	<i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>2</sup>	0.1 50 /	Moderate	Excellent	None
36	74	F	CCC Neurogenic bladder	—	G-6	0.2 × 3	5	3.0	+	<i>E. coli</i> <i>Micrococcus</i> sp. <i>S. agalactiae</i> <i>Serratia</i> sp. <i>K. oxytoca</i> <i>E. faecium</i> <i>S. haemolyticus</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	0.2 / / / / / /	Moderate	Fair	None
37	73	F	CCC Neurogenic bladder	—	G-6	0.2 × 3	5	3.0	+	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>3</sup>	0.2 50 >100	Moderate	Excellent	None
38	55	F	CCC Urethral stricture	—	G-6	0.2 × 3	5	3.0	—	<i>C. diversus</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> /	0.2 50 /	Excellent	Excellent	None
39	72	F	CCC Urethral stricture	—		0.2 × 3	5	3.0	+	— GPC GPC	<10 <sup>3</sup> <10 <sup>3</sup>	/ / /	/	Unknown	None

\* Before treatment

After treatment

CCC: Chronic complicated pyelonephritis

CCP: Chronic complicated cystitis

Table 11 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil in complicated UTI




Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	4	2		6 (46.2%)
Decreased	1			1 ( 7.7%)
Replaced	3		1	4 (30.8%)
Unchanged	1		1	2 (15.4%)
Effect on pyuria	9 (69.2%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)	Patient total 13
 Excellent		4 (30.8%)	Overall effectiveness rate 10/13 (76.9%)	
 Moderate		6 (46.2%)		
 Poor (including Failure)		3		

Table 12 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	1st group (Catheter indwelling)	( %)				%
	2nd group (Post prostatectomy)	( %)				%
	3rd group (Upper UTI)	5(38.5%)	2	1	2	40.0%
	4th group (Lower UTI)	4(30.8%)	1	2	1	75.0%
	Sub total	9(69.2%)	3	3	3	66.7%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)	( %)				%
	6th group (Catheter not indwelling)	4(30.8%)	1	3		100%
	Sub total	4(30.8%)	1	3		100%
Total		13(100%)	4	6	3	76.9%

Table 13 Bacteriological response to cefotiam hexetil in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. faecalis</i>	3	2(66.7%)	1
Other GPC	2	2(100%)	
Sub total	5	4(80.0%)	1
<i>E. coli</i>	8	7(87.5%)	1
<i>Citrobacter</i> sp.	1	1(100%)	
<i>Proteus</i> spp.	3	3(100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	1	(%)	1
Sub total	13	11(84.6%)	2
Total	18	15(83.3%)	3

\*Persisted : Regardless of bacterial count

Table 14 Relation between MIC and bacteriological response to cefotiam hexetil treatment in complicated UTI

Isolates	MIC( $\mu\text{g/ml}$ )							Inoculum size $10^8$ cells/ml				Total
	$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$	
<i>E. faecalis</i>										2/3		2/3
<i>E. coli</i>		4/4		0/1								4/5
<i>Citrobacter</i> sp.		1/1										1/1
<i>Proteus</i> spp.	3/3											3/3
<i>P. aeruginosa</i>											0/1	0/1
Total	3/3 (100%)	5/5 (100%)		0/1 (0%)						2/3 (66.7%)	0/1 (0%)	10/13 (76.9%)

Table 15 Strains\* appearing after cefotiam hexetil treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains(%)
Coagulase negative staphylococcus	1(10.0%)
<i>S. haemolyticus</i>	1(10.0%)
<i>E. faecalis</i>	3(30.0%)
<i>E. faecium</i>	2(20.0%)
GPC	1(10.0%)
<i>K. oxytoca</i>	1(10.0%)
<i>Serratia</i> sp.	1(10.0%)
Total	10(100%)

\*Regardless of bacterial count

Table 16 Clinical summary of urethritis, bacterial prostatitis treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms <sup>a)</sup>	WBC <sup>a)</sup>	Bacteriuria*		Dr.s evaluation	Side effect
				Dose (g × /day)	Duration (day)	Total dose (g)			Species	Count		
40	20	M	Gonococcal urethritis	0.2 × 3	5	3.0	# — — ±	# —	<i>N. gonorrhoeae</i> <sup>b)</sup> —	# —	Excellent	None
41	56	M	Chronic bacterial prostatitis	0.2 × 3	12	7.2	+ — —	# <sup>c)</sup> #	<i>E. coli</i> <sup>c)</sup> Coagulase negative staphylococcus	10 <sup>6</sup> 10 <sup>3</sup>	Good	None
42	38	M	Acute bacterial prostatitis	0.2 × 3	5	3.0	# — —	# <sup>c)</sup> +	<i>E. coli</i> <sup>c)</sup> Coagulase negative staphylococcus	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	Good	None
43	64	M	Chronic bacterial prostatitis	0.2 × 3	7	4.2	+ — —	# <sup>c)</sup> +	Coagulase negative staphylococcus <sup>c)</sup> <i>S. sanguis</i> Coagulase negative staphylococcus	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	Fair	None
44	60	M	Chronic bacterial prostatitis	0.2 × 3	7	4.2	+ — —	# <sup>c)</sup> #	<i>S. epidermidis</i> <sup>c)</sup> —	10 <sup>3</sup> /	Fair	None
45	38	M	Chronic bacterial prostatitis	0.2 × 3	6	3.6	+ — —	# <sup>c)</sup> #	— —	/ /	Unknown	None

a) Before treatment

b) Pus

c) EPS

も認められなかった。

### 考 察

CTM-HE 投与後の CTM の PF への移行は、濃度測定を行った 4 検体のうち 2 例は測定限界以下

(0.05 μg/ml 以下)、2 例は 0.05 μg/ml という低値であった。一般にセフェム系抗菌剤の PF への移行は、経口剤、注射剤を問わず同一の動態傾向をとり、通常血中濃度の数パーセントである<sup>3)</sup>。したがって今回得られた成績も、血中濃度からみて、この系統

Table 17 Overall clinical efficacy evaluated by doctor

Diagnosis	No. of cases	Evaluation				Efficacy rate	
		Excellent	Good	Fair	Poor	Excellent	Excellent + Good
Acute uncomplicated UTI	25	17	7		1	68.0%	96.0%
Chronic complicated UTI	13	9	2	1	1	69.2%	84.6%
Gonococcal urethritis	1	1				20.0%	60.0%
Bacterial prostatitis	4		2	2			
Total	43	27	11	3	2	62.8%	88.4%

に属する抗菌剤としては妥当な結果と考えられる。類縁の抗菌剤 cefixime (CFIX) を 200 mg 経口投与した時の成績も、ほぼ同様であったことから相応の結果と考えられる。New quinolone 系の ofloxacin (OFLX) や enoxacin (ENX) の移行と比較すると、本剤の PF への移行は劣る<sup>5,6)</sup>。PF への移行は、前立腺炎の治療の一つの基礎的な指標に過ぎないが、有効性を確認するには、当然臨床的検討を行う必要がある。今回の臨床試験では、評価し得た 4 例の前立腺炎のうち、2 例は *E. coli* にもとづく感染であった。これらの症例の成績は、治療後いずれも *E. coli* は除菌されており、CNS に菌交代を示した。症状に対する効果は優れていたが、膿球に対する反応は有効 1 例、無効 1 例であった。他の 2 例は GPC にもとづく感染であったが、細菌学的にはいずれも反応をみず、症状にのみ効果が認められた。膿球に対しては、ほとんど反応がみられなかった。現在までのところ臨床的検討が少なく結論的なことはいえないが、GNP のうち、*E. coli*、*Klebsiella*、indole negative proteus などの CTM-HE が優れた抗菌活性を示す細菌<sup>7,8)</sup> による感染には、除菌効果が期待できる。しかし、これより抗菌活性が劣る GNB や、GPC 全般には効果が低いものと予想される。膿球に対する反応の評価は、前立腺炎という治療対象ということからみて、この程度の治療期間では相応の成績と思われるが、完全に除菌し得ないことも関与している可能性がある。症状が一般に軽快、消失するのは、併発している膀胱炎の改善に負うところが大きいので、前立腺炎に対する治療効果の指標としては参考にとどめておきたい。

UTI の治療では、AUC に対して 1 日 100 mg × 3 の 3 日間で、22 例中 22 例 (著効 18 例、有効 4 例) の 100% の有効率を得た。これを裏付ける細菌学的反応の解析では、27 例中 27 例がすべて除菌されたこと、主たる起炎菌である *E. coli* に対する MIC

のピークが  $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$  であったこと、基礎的資料のうち尿中排泄が十分なことなどと疾患の性格からみて、きわめて妥当な成績と考えられ、本剤の高い有効性を立証している。特に特徴的なことは、MIC を測定した 25 株すべてが  $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$  の強い抗菌活性が認められたことである。

CC-UTI では、13 例中 10 例、76.9% の有効率を得た。この種の対象に、これだけの高い有効率を得た背景としては、留置カテーテル症例を治療対象から除外したこと、分離菌 18 株のうち、明らかに本剤の適応外菌種は *Pseudomonas aeruginosa* 1 株であったこと、投与量が AUC に比べて 600 mg と dose up したことなどが考えられる。また MIC も *P. aeruginosa* と *E. faecalis* を除けば、被検菌 9 株がすべて  $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$  であったことなどがあげられると思う。CTM-HE はこのように適応菌種で、カテーテル非留置例で、中等度以下の基礎疾患にもとづく CC-UTI には、優れた治療効果を示す。

淋菌性尿道炎は 1 例の症例しか経験がなく、この例では著効をみた。感受性<sup>9)</sup> からみて有効性が高く期待される対象であるが、さらに症例を重ねて検討する必要がある。

安全性に関して、自・他覚的副作用、臨床検査値いずれも本剤によると思われる異常がなく、この面で優れた薬剤であると考えられた。

CTM-HE の経口セフェム剤のメリットとしては、本剤の本体である CTM が第 2 世代注射剤として、すでに各科領域の感染症で広く治療に供され 7 年を経過し、その後多数の症例の検討や追跡調査から有効性、安全性がこれまでに確立されていることがあげられる<sup>9-11)</sup>。このことは、一般の臨床では注射剤から経口剤へ、同一薬剤への切換えという形となり、有効性と安全性への配慮が同じ態度で評価できる。

特に単純性感染症は別としても、複雑性感染症では一般に high dose therapy (注射による) から low

Table 18 Laboratory findings before and after treatment of cefotiam hexetil in uncomplicated UTI

Case No.	RBC (10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Platelet (10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	$\gamma$ -GTP (IU/l)	AL-P (K <sub>1</sub> KA U <sub>1</sub> IU/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
25	B	410	13.2	38.0	6900	16	14		27U		16.0	0.50
	A	415	12.8	38.0	6400	8	9		23U	0.5	15.0	0.70
26	B	461	13.5	40.8	9600	5	6		39U		19.0	1.30
	A	463	13.3	41.0	7300	11	3		33U		24.0	1.30
27	B	440	10.7	34.4	7400	18	7		4.8K		12.0	0.90
	A	423	10.5	32.6	3800	25	15		5.8K		11.0	0.90
28	B	424	12.6	37.6	7200	14	6		7.7K		6.0	0.70
	A	399	11.8	35.0	5100	14	1		7.1K		9.0	0.80
29	B	351	11.4	34.3	4800	31	15		5.3K		13.0	0.60
	A	383	12.0	36.9	5300	22	15		5.7K		13.0	0.60
31	B	405	12.3	36.3	6600	8	6		37U		18.0	0.90
	A	430	13.1	40.3	6800	11	8		42U		21.0	1.20
32	B	340	12.2	34.0	9600	16	30	24	39U		27.0	0.90
	A	335	12.3	34.2	4000	16.6						
36	B	451	13.0	40.0	7000	18.1	11		6.2K		15.0	0.80
	A	444	12.8	38.9	4900	20.5	9		5.2K		16.0	1.00
37	B	516	14.8	43.4	8000	22.3	15		4.5K		20.0	0.80
	A	499	14.5	41.4	7400	26.0	13		4.5K		22.0	0.90
38	B	442	13.2	38.6	5600	16.8	68		7.1K		16.0	0.70
	A	434	12.7	37.9	5000	18.9	68		6.6K		14.0	0.70
40	B	520	15.8	46.7	7200	19.9	7		7.5K		16.0	1.10
	A	506	14.9	44.5	5200	19.8	5		6.6K		15.0	1.00
41	B	466	14.7	44.0	12600	30.2	13		11.7K		20.0	0.80
	A	462	14.4	43.0	5800	24.4	8		8.7K		16.0	0.90
42	B	447	14.4	43.1	5200	14.2	27		6.9K		10.0	0.90
	A	458	14.8	44.3	4000	20.0	37		4.5K		7.0	0.90
43	B	452	14.4	43.6	11000	24.4	21		4.4K		16.0	1.00
	A	424	13.6	40.5	7100	23.8	11		4.2K		17.0	1.00
44	B	393	13.2	38.2	3000	15.3	37		9.6K		13.0	0.90
	A	405	13.2	40.2	4400	15.5	25		11.5K		17.0	1.10
45	B	493	14.6	43.6	4700	22.8	13		5.5K		14.0	1.00
	A	466	14.1	41.2	6000	25.6	13		5.3K		15.0	1.00

B : Before treatment  
A : After treatment

dose therapy (内服による) へと tapering を行つてゆき、治療を完結させることが可能である。このような目的のために、同一抗菌剤で、すでに注射剤としての評価が広く臨床家の間で認識され、さらに安全性の高いセフェム系で、かつ応用域の広い、いわゆる第2世代である CTM の経口剤であることが、本剤の新しい有用性と考えられる。

### 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) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34 : 408~441, 1986
- 3) 鈴木恵三: 臓器内濃度および分泌物内濃度の測定とその意義, 前立腺。化学療法の領域 Vol.3, No.6 : 31~39, 1987
- 4) 鈴木恵三, 玉井秀亀, 小川 忠, 柳岡正範: 新しい経口 cephem 系抗生物質 cefixime (CFIX) の尿路感染症に対する基礎と臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-6) : 606~637, 1985
- 5) 鈴木恵三, 置塩則彦, 名出頼男, 藤田民夫, 浅野晴好, 小川 忠, 玉井秀亀, 柳岡正範: 尿路感染症に対する DL-8280 の有効性と安全性に関する臨床的検討および前立腺分泌液移行に関する検討。Chemotherapy 32 (S-1) : 639~657, 1984
- 6) 鈴木恵三, 玉井秀亀, 名出頼男, 藤田民夫, 小川忠, 柳岡正範: 新経口合成抗菌剤 AT-2266 のヒト前立腺液移行と尿路感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-3) : 724~740, 1984
- 7) 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230, 盛岡, 1987
- 8) 西野武志, 岩日朋幸: 新合成セファロスポリン cefotiam (SCE-963) に関する細菌学的評価。Chemotherapy 27 (S-3) : 45~66, 1979
- 9) 第26回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム, SCE-963, 1978
- 10) 北口 正, 衣非 脩: Cefotiam 市販後の臨床使用成績調査について。Japanese J. Antibiotics : 2029~2052, 1983
- 11) 武田薬品資料, 1985年12月集計, 副作用および臨床検査値の異常。昭和61年6月作成



## CEFOTIAM HEXETIL, A NEW ORAL ANTIBIOTIC, IN UROGENITAL INFECTIONS

KEIZO SUZUKI and MASAKI HORIBA

Department of Urology, Hiratsuka Hospital, 1-19-1 Minamihara, Hiratsuka 254, Japan

YORIO NAIDE, KATSUO TAKANASHI,

AKIRA SHIRAKI and MASANORI YANAOKA

Department of Urology, School of Medicine,

Fujita-Gakuen University, Toyoake

The following findings were obtained for a new oral cephalosporin derivative, cefotiam hexetil (CTM-HE).

1. Diffusion into human prostatic fluid

The concentration of cefotiam (CTM) in the prostatic fluid at 1 hour after administration of 200 mg of CTM-HE was 0.05  $\mu\text{g/ml}$  in 2, and less than 0.05  $\mu\text{g/ml}$  in another 2 human subjects. The mean drug concentration in the blood was 3.3  $\mu\text{g/ml}$  ( $n=4$ ).

2. Clinical study

- (1) Acute uncomplicated cystitis (AUC): 22 female patients were given 300 mg daily of CTM-HE for 3 to 8 days. The response, after 3 days, was evaluated according to the Japanese UTI Committee's criteria, and was excellent in 18 patients and moderate in 4, with a response rate of 100%.
- (2) Chronic complicated urinary tract infection (CC-UTI): 13 patients were given 600 mg daily of CTM-HE for 5 to 14 days. The response, after 5 days, was evaluated according to the Japanese UTI Committee's criteria, and was excellent in 4 patients, moderate in 6 and poor in 3, with a response rate of 76.9%. A bacteriological study revealed an eradication rate of 15/18 pathogens, or 83.3%.
- (3) Urethrogenital infection: patients with urethrogenital infection were given 600 mg daily of CTM-HE for 5 to 12 days. The response was excellent in 1 patient with gonorrhea. Of 4 cases of bacterial prostatitis, the response was good in 2 caused by *Escherichia coli*, and fair in 2 caused by Gram-positive cocci.

3. Safety

Neither subjective or objective adverse reactions nor abnormal changes in laboratory findings were observed in any patients.