

複雑性尿路感染症に対する新経口用 セフェム剤 Cefotiam hexetil の使用経験

和志田裕人・渡辺秀輝・阪上 洋

佐々木昌一・堀 武

愛知県厚生農業協同組合連合会更生病院泌尿器科

Cefotiam のエステル型プロドラッグとして新しく開発された経口用セフェム剤 cefotiam hexetil (CTM-HE) の複雑性尿路感染症 22 例に対する臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. UTI 薬効評価基準による効果判定可能例 15 例での有効率は 60.0% (9/15) であった。
2. 投与量別有効率は、1 回投与量 200 mg では 50% (4/8)、400 mg 投与では 71.4% (5/7) であった。
3. 細菌学的効果は、グラム陽性菌に対して 70% (7/10)、グラム陰性菌に対しても 72.7% (8/11) と、両者にほぼ等しい菌消失率を示した。
4. 副作用としては、発疹、胃腸症状が各 1 例にみられ、臨床検査値異常として発疹例に GOT、GPT の上昇がみられたのみであった。

Key words : Cefotiam hexetil, 複雑性尿路感染症

武田薬品工業株式会社で新しく開発された経口用セフェム剤 cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は、注射用第 2 世代セフェム剤として広く使用されている cefotiam (CTM) のプロドラッグである (Fig. 1)。

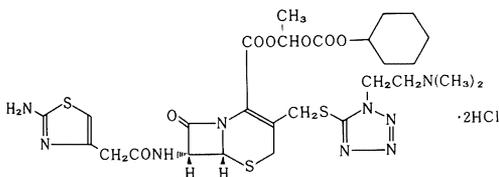


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

本剤は、経口投与では吸収されなかった CTM の 4 位カルボキシル基をエステル化し、消化管からの吸収性を高めたものである。

CTM-HE 自体は抗菌活性を有さず、経口投与後、腸管内で脱エステル化され、CTM として吸収され、はじめて抗菌作用を発揮する¹⁾。

今回、われわれは、複雑性尿路感染症に対する本剤の有効性と安全性を検討したので報告する。

I. 対象および方法

1987 年 6 月より 1987 年 9 月までに当科を受診した複雑性尿路感染症 22 例を対象とした。年齢分布は 50~81 歳で平均 69.6 歳であった。

投与量、投与方法は、1 回 200 mg 若しくは 400 mg を 1 日 3 回経口投与とし、投与期間は、UTI 薬効評価基準 (第 3 版)²⁾ に準じ原則として 5 日間とした。

これら症例は一括して Table 1 に示す。なお、効果判定はいずれも UTI 薬効評価基準 (第 3 版) によった。

II. 成績

22 例について検討を行い、UTI 薬効評価基準で効果判定が可能であったのは 15 例であった (Table 1)。

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*1	Bacteriuria*1			Evaluation*3		Side effect	
						Dose (mg × times/day)	Duration (days)		Species	Count	MIC*2 CTM CCL	UTI	Dr		
1	50	F	C.C.P.	-	G-3	200 mg × 3	9	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	0.2	3.13	Moderate	Good	-
			Ureteral stone Hydronephrosis												
2	61	F	C.C.P.	-	G-3	400 mg × 3	5	++	<i>Micrococcus</i> sp.	10 ⁸			Moderate	Good	-
			Contracted kidney												
3	74	F	C.C.C.	-	G-4	200 mg × 3	5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁸	0.2	3.13	Excellent	Excellent	-
			Neurogenic bladder												
4	60	F	C.C.C.	-	G-4	200 mg × 2	6	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	≤0.1	3.13	Excellent	Excellent	Enterogastric disorder
			Neurogenic bladder												
5	74	F	C.C.C.	-	G-4	200 mg × 3	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.2	3.13	Excellent	Excellent	-
			Glomerulonephritis												
6	81	M	C.C.C.	-	G-4	400 mg × 3	5	#	<i>P. cepacia</i>	10 ⁷			Moderate	Good	-
			Prostatic fibroma												
7	74	M	C.C.C.	-	G-4	200 mg × 3	5	#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁸			Poor	Fair	-
			B.P.H.												
8	79	M	C.C.C.	-	G-4	200 mg × 3	5	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸	>100	>100	Poor	Fair	-
			Prostatic fibroma												
9	75	M	C.C.C.	-	G-4	200 mg × 3	5	#	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	>100	>100	Poor	Fair	-
			Prostatic fibroma												

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis *1 Before treatment

C.C.C. : Chronic complicated cystitis *2 MIC : μg/ml (10⁶ CFU/ml)

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy *3 UTI : Criteria by the UTI committee

CTM : cefotiam

CCL : cefaclor

Dr : Dr's evaluation

Table 1-2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*1	Bacteriuria*1			Evaluation*3		Side effect
						Dose (mg×times/day)	Duration (days)		Species	Count	MIC*2 CTM CCL	UTI	Dr	
10	56	M	C.C.C.	-	G-4	200 mg × 3	5	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴		Poor	Poor	-
			B.P.H. post-op.											
11	79	M	C.C.C.	-	G-6	400 mg × 3	5	+	<i>E. avium</i> <i>α-Streptococcus</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	-
			Neurogenic bladder											
12	77	M	C.C.C.	-	G-6	400 mg × 3	5	+	<i>E. coli</i> <i>S. agalactiae</i>	10 ⁸		Excellent	Excellent	-
			Prostatic stone Prostatic fibroma											
13	68	M	C.C.C.	-	G-6	400 mg × 3	5	+	<i>S. epidermidis</i> <i>α-Streptococcus</i>	10 ⁷		Moderate	Good	-
			Prostatic fibroma											
14	73	M	C.C.C.	-	G-6	400 mg × 3	5	#	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁸	≤0.1	1.56	Fair	-
			Prostatic fibroma								0.2	0.39		
15	75	M	C.C.C.	-	G-6	400 mg × 3	5	#	<i>S. epidermidis</i> <i>S. warneri</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	6.25	25	Fair	-
			Prostatic fibroma								>100	>100		
16	53	F	C.C.C.	-	G-6	400 mg × 3	5	#	<i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	10 ⁸	50	50	Excellent	-
			Recurrent cystitis								0.39	1.56		
									<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴	>100	>100	Fair	
									<i>P. mirabilis</i>	10 ⁸	≤0.1	0.78	Excellent	

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

*1 Before treatment

*2 MIC : μg/ml (10⁶ CFU/ml)

*3 UTI : Criteria by the UTI committee

After 5-day treatment

Dr : Dr's evaluation

CTM : cefotiam

CCL : cefaclor

Table 1-3 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria* ¹	Bacteriuria* ¹			Evaluation* ³		Side effect
			Underlying condition				Dose (mg × times/day)	Duration (days)		Species	Count	CTM	CCL	UTI	
17	66	F	C.C.C.		-		200 mg × 3	5	#	(-)				Fair	-
			Neurogenic bladder												
18	69	M	C.C.C.		-		400 mg × 3	5	#	<i>S. epidermidis</i>	10 ²	12.5	> 100	Fair	-
			B.P.H.												
19	64	M	C.C.C.		-		400 mg × 3	5	±	(-)				Unknown	-
			Neurogenic bladder												
20	71	M	C.C.C.		-		200 mg × 3	5	++	<i>S. epidermidis</i> <i>Candida</i>	10 ²	> 100	> 100	Unknown	Rash GOT ↑ GPT ↑
			B.P.H.												
21	76	M	C.C.C.		-		200 mg × 3	5	+	<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ³	0.78	6.25	Unknown	-
			Prostatic fibroma												
22	76	M	C.C.C.		-		200 mg × 3	5	-	<i>S. epidermidis</i> <i>α-Streptococcus</i>	10 ³	0.39	1.56	Unknown	-
			Prostatic fibroma												

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

*¹ Before treatment
After 5-day treatment*² MIC : μg/ml (10⁶ CFU/ml)*³ UTI : Criteria by the UTI committee

Dr : Dr's evaluation

CTM : cefotiam
CCL : cefaclor

Table 2 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	5		4	9 (60.0%)
Decreased				(%)
Replaced				(%)
Unchanged	2	2	2	6 (40.0%)
Efficacy on pyuria	7 (46.7%)	2 (13.3%)	6 (40.0%)	Patient total 15
	Excellent	5 (33.3%)	Overall effectiveness rate 9/15 (60%)	
	Moderate	4		
	Poor (including failure)	6		

Table 3 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)	2 (13%)		2		100%
	4th group (Lower UTI)	8 (53%)	3	1	4	50%
	Sub total	10 (67%)	3	3	4	60%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)	(%)				%
	6th group (Catheter not indwelling)	5 (33%)	2	1	2	60%
	Sub total	5 (33%)	2	1	2	60%
Total		15 (100%)	5	4	6	60%

Table 4 Bacteriological response to cefotiam hexetil in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	2	1 (50%)	1
<i>S. agalactiae</i>	1	1 (100%)	
α - <i>Streptococcus</i>	2	2 (100%)	
<i>E. faecalis</i>	2	(0%)	2
<i>E. avium</i>	1	1 (100%)	
<i>Micrococcus</i> sp.	1	1 (100%)	
Sub total	10	7 (70%)	3
<i>E. coli</i>	7	7 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	1	(0%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	2	(0%)	2
<i>P. cepacia</i>	1	1 (100%)	
Sub total	11	8 (72.7%)	3
Total	21	15 (71.4%)	6

* Persisted : Regardless of bacterial count

複雑性尿路感染症 15 例中著効 5 例, 有効 4 例, 無効 6 例で有効率は 60.0%であった (Table 2)。

UTI 病態群別有効率は, 第 3 群 100% (2/2), 第 4 群 50% (4/8), 第 6 群 60% (3/5) であった (Table 3)。

投与量別に有効率をみると, 1 回投与量 200 mg では 50% (4/8), 400 mg 投与では 71.4% (5/7) であった。

細菌学的効果は 21 株中 15 株に消失を認め, 消失率は 71.4%であった。

なお, グラム陽性菌では 10 株中 7 株 (70%), グラム陰性菌では 11 株中 8 株 (72.7%) に消失を認めた。

最も分離頻度の高かった *Escherichia coli* では, 7 株中全株が消失した。

存続したのは, *Staphylococcus epidermidis* 1 株, *Enterococcus faecalis* 2 株, *Serratia marcescens* 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* 2 株であった (Table 4)。

投与後出現菌としては *Staphylococcus aureus* 1

Table 5 Strains* appearing after cefotiam hexetil treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains	(%)
<i>S. aureus</i>	1	(20%)
<i>S. warneri</i>	1	(20%)
<i>E. faecalis</i>	1	(20%)
<i>E. faecium</i>	2	(40%)
Total	5	(100%)

* Regardless of bacterial count

株, *Staphylococcus warneri* 1 株, *E. faecalis* 1 株, *Enterococcus faecium* 2 株の計 5 株が認められた (Table 5)。

副作用は, 22 例中 1 例に発疹が, 1 例に胃腸症状が認められた。

発疹発現例では, GOT が 29 → 41, GPT が 22 → 37 と同時に上昇した。

プレドニゾロンを内服するとともに本剤の投与を

Table 6-1 Laboratory findings before and after treatment with cefotiam hexetil in complicated UTI

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Plat. ($\times 10^4$)	Prothrombin time(sec.)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B. 435	12.9	38.1	6200	21.4						16	0.9
A. 388	12.5	37.8	5300	10.6		68	43	197	0.7	0.7	15	0.9
2	A. 374	12.4	36.7	3800	10.6	11.7	38	189	0.6	0.6	23	1.3
B. 434	12.4	37.7	6000	22.7			10	163	0.9	0.9	17	1.1
A. 414	11.8	36.0	5200	20.9		15	10	175	1.0	1.0	25	0.9
4	B. 429	13.0	38.0	5300	26.2		21	109	0.5	0.5	21	1.0
A. 426	12.7	37.5	4900	27.0		19	17	102	0.5	0.5	15	0.9
5	B. 367	10.9	32.4	5100	17.9	11.5	14	122	0.6	0.6	21	1.5
A. 369	10.9	32.6	5600	18.6		10.9	13	124	0.6	0.6	19	1.2
6	B. 358	12.1	35.0	4300		10.6	23	156	0.7	0.7	21	1.1
A. 347	11.6	33.9	5500			11.3	19	113	0.6	0.6	23	1.4
7	B. 342	10.8	31.3	3400	22.4		25	92	0.5	0.5	18	1.2
A. 359	11.1	33.0	4000	20.9		33	41	100	0.4	0.4	17	1.3
8	B. 420	12.8	37.9	4000	13.8		16	107	0.8	0.8	21	1.4
A. 407	12.8	37.2	5100	17.3		15	13	110	0.7	0.7	23	1.3
9	B. 449	13.8	40.7	6400	27.8		24	170	0.4	0.4	22	1.0
A. 486	14.6	44.0	5600	25.3		18	12	158	0.5	0.5	16	0.9
10	B. 341	11.5	33.8	4500	11.5	11.1	26	194	0.6	0.6	1.2	0.9
A. 339	11.4	33.7	3900	11.0		11.6	29	136	1.3	1.3	1.1	0.9
11	B. 418	12.0	35.9	4700	17.4	10.9	13	87	0.5	0.5	27	1.5
A. 401	11.3	34.4	4000	15.6		11.8	12	101	0.4	0.4	20	1.4
12	B. 401	12.4	36.7	4900	25.3		11	131	0.5	0.5	19	0.9
A. 411	12.8	37.5	5200	24.3		11.1	10	115	0.4	0.4	14	1.0
13	B. 382	12.1	36.4	7100	25.7	10.5	12	101	0.9	0.9	17	1.1
A. 382	12.4	36.6	6000	28.5		11.8	14	91	0.8	0.8	13	1.0
14	B. 366	12.5	36.3	7000	23.4	11.5	14	115	0.9	0.9	15	1.2
A. 358	11.8	35.2	3600	27.7		11.4	13	112	0.5	0.5	14	1.1
15	B. 446	13.3	39.7	4400	12.3	10.5	14	182	0.6	0.6	18	1.2
A. 475	14.1	42.1	5400	11.7		10.4	17	183	0.7	0.7	14	1.3
16	B. 398	12.1	36.4	8400	20.7	11.2	10	123	0.4	0.4	19	0.4
A. 396	12.4	36.2	5700	21.5		11.6	14	130	0.4	0.4	19	0.4

B : before

A : after

Table 6-2 Laboratory findings before and after treatment with cefotiam hexetil in complicated UTI

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Plat. ($\times 10^4$)	Prothrombin time (sec.)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
17 B.	433	13.8	40.7	6600	21.6		19	12	94	0.4	20	0.9
17 A.												
18 B.	376	11.7	34.8	4900	23.4	12.4	25	21	115	0.6	25	1.3
18 A.	384	11.6	35.3	5800	23.6	11.1	33	22	114	1.0	25	1.3
19 B.	407	13.0	38.5	5700	22.0	10.6	10	9	54	0.5	15	1.2
19 A.	422	13.2	39.8	7000	25.3	11.0	14	13	76	0.8	12	0.8
20 B.	416	13.1	38.9	6000	34.2	11.1	29	22	143	0.4	15	1.3
20 A.	450	14.1	41.8	5700	31.3	10.7	41	37	166	0.4	14	1.2
21 B.							14	10	93	0.7	21	1.1
21 A.	428	13.9	40.7	5700		11.4	20	11	102	0.4	18	1.1
22 B.	552	16.8	50.0	7400	21.4	10.6	24	28	144	0.7	35	
22 A.	522	15.8	46.9	5800	17.8	10.5	51	37	114	0.7	20	

B : before
A : after

中止したところ、発疹は発現後7日目に消失した。
胃腸症状発現例では、1日3回服用により胃が重く、張ったため、1日2回服用と減量し、投薬を継続し得た。

臨床検査値の異常化は、発疹発現例の GOT 及び GPT の上昇のみであった (Table 6)。

III. 考 察

近年, cephem 系抗生物質の研究・開発はめざましく、特に注射用 cephem は、第3世代から第4世代と呼ばれるものも出現した。

一方、経口用 cephem は、第1世代の時代に長くとどまり、最近やっと注射用の第3世代に匹敵するものが出現した。

しかしこれらは、グラム陰性桿菌に対しては強い抗菌力を有するが、ブドウ球菌に対する抗菌力は弱い^{3,4)}。

今回、われわれが検討を行った CTM-HE は、第2世代の注射用 cephem として広く臨床使用されている CTM のエステル型プロドラッグで、経口投与後、消化管から吸収され、体内で CTM として抗菌作用を発揮する¹⁾。

その為、本剤は、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広く抗菌作用が期待できる。

今回、複雑性尿路感染症 22 例に対して本剤を使用した結果、UTI 薬効評価基準合致例 15 例の有効率は 60% で、複雑性尿路感染症に対する効果としてはまずまずの成績であった。

これを投与量別にみると、1回 200 mg 投与例では 50% (4/8) であったが、1回 400 mg 投与例では 71.4% (5/7) と上昇した。

これから、症状もしくは起炎菌の菌種によっては 1回 400 mg 投与の必要性が示唆された。

また、細菌学的効果は、グラム陽性菌に対する菌消失率 70% (7/10)、グラム陰性菌では 72.7% (8/11) と、両者にほぼ等しい菌消失率を示し、本剤の抗菌作用の広さを反映した成績であった。

本剤の安全性は、副作用として、発疹、胃腸症状が各 1 例にみられ、臨床検査値異常として発疹例に GOT, GPT の上昇がみられたのみであった。

以上の結果から、CTM-HE は尿路感染症の経口治療剤として有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 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
- 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) 第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム FK 027。横浜, 1984
- 4) 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-2588。東京, 1985

CEFOTIAM HEXETIL, A NEW ORAL CEPHEM, IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

HIROTO WASHIDA, HIDEKI WATANABE, HIROSHI SAKAGAMI, SHOICHI SASAKI and TAKESHI HORI
Department of Urology, Anjo Kosei Hospital, 12-38 Miyukihonmachi, Anjo 446, Japan

We evaluated the clinical efficacy of the new oral cephem, cefotiam hexetil (CTM-HE), an esterified pro-drug of cefotiam, in 22 cases of complicated urinary tract infection. The following results were obtained.

- 1) The clinical efficacy rate was 60% (9/15) in 15 cases which met the criteria of the Japanese UTI Committee.
- 2) With a 200 mg dose, the clinical efficacy rate was 50% (4/8). The rate for the 400 mg dose was 71% (5/7).
- 3) Bacterial eradication rates were 70% (7/10) for Gram-positive bacteria and 72.7% (8/11) for Gram-negative bacteria.
- 4) Concerning side effects, 1 case of rash and 1 of enterogastric disorder were observed. Abnormal clinical laboratory findings of elevated GOT and GPT were found in the case where a rash was observed.