

新経口セフェム剤 Cefotiam hexetil の 尿路感染症に対する有用性に関する検討

斉藤昭弘・江原英俊・多田晃司・石原 哲
山羽正義・兼松 稔・坂 義人・河田幸道

岐阜大学医学部泌尿器科学教室*

(主任：河田幸道教授)

高橋義人・堀江正宣・磯貝和俊

大垣市民病院泌尿器科

(医長：磯貝和俊博士)

嶋津良一

彦根市立病院泌尿器科

(部長：嶋津良一博士)

新しい経口セファロsporin剤である cefotiam hexetil (CTM-HE) について基礎的、臨床的に検討し以下の結論をえた。

1. 本剤の活性体である cefotiam (CTM) の抗菌力を検討した。対照薬として ampicillin (ABPC), cephalixin (CEX), cefaclor (CCL) を選び標準株 10 株に対する抗菌力を検討したところ、グラム陽性菌に対しては CCL, CEX と同等かやや優れた抗菌力を示した。またグラム陰性菌に対しては ABPC, CCL, CEX よりも優れた強い抗菌力を示した。尿路感染症由来の *Escherichia coli* 48 株, *Klebsiella pneumoniae* 25 株, *Providencia rettgeri* 11 株の 90% が、それぞれ CTM 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で発育を阻止された。

2. 急性単純性腎盂腎炎 1 例および急性単純性膀胱炎 5 例の計 6 例に対して、本剤を 1 回 100 mg, 1 日 3 回, 3 日間連続投与したところ、著効 1 例, 有効 5 例で有効率は 100% であった。

3. 複雑性尿路感染症 14 例に対して、本剤を 1 回 200 mg, 1 日 3 回, 5 日間連続投与したところ、13 例に効果を認め有効率は 93% であった。

4. 自覚的副作用が 3 例に認められたが、いずれも軽度で投与終了あるいは中止にて症状は消失した。本剤投与後の臨床検査値の悪化は認められなかった。

以上の成績から、本剤は尿路感染症に対して有効であり、かつ安全に使用できる薬剤であると考えられる。

Key words : Cefotiam hexetil, 抗菌力, 臨床的検討, 単純性尿路感染症, 複雑性尿路感染症

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は、武田薬品工業株式会社が開発された新しい経口セファロsporin 剤で、注射用セファロsporin 剤である 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腸管よりの吸収性が高められている (Fig. 1)。同時

にエステル部分が加水分解を受け、血中では CTM として存在し大部分は CTM として尿中へ排泄される¹⁾。

本剤の体内活性体である CTM は、既存の経口セファロsporin 剤に比しグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して強い抗菌力が期待される。今回我々は CTM と他

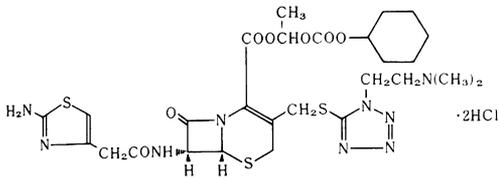


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

の経口セファロsporin剤の抗菌力を基礎的に検討し、本剤の尿路感染症に対する臨床効果を検討した。

方 法

1) 抗菌力

供試菌株として標準株 10 株 (グラム陰性菌 7 株, グラム陽性菌 3 株) と尿路感染症由来の *Escherichia coli* 48 株, *Citrobacter freundii* 21 株, *Klebsiella pneumoniae* 25 株, *Enterobacter* spp. 17 株, *Serratia* spp. 18 株, *Providencia rettgeri* 11 株, *Morganella morganii* 16 株を用い, これらに対する CTM の MIC を測定した。対照薬剤として ampicillin (ABPC), cephalixin (CEX), cefaclor (CCL) を用いた。使用培地は, 増菌用には Mueller-Hinton broth (BBL) を, また感受性測定用に Mueller-Hinton agar (BBL) を使用した。MIC 測定法は日本化学療法学会標準法²⁾にしたがい, 菌液接種にはマイクロプランターを使用した。接種菌量は 10^8 cfu/ml と 10^6 cfu/ml と 2 点法としたが文中では 10^6 cfu/ml での値を示した。

2) 臨床的検討

1986 年 8 月から 1987 年 1 月までに岐阜大学医学部附属病院泌尿器科, 大垣市民病院泌尿器科および彦根市立病院泌尿器科を受診した単純性および複雑性尿路感染症患者を対象とした。臨床効果は, 主治医による判定および UTI 研究会の薬効評価基準 (第 3 版)³⁾にしたがった判定により行った。投与方法は CTM-HE を, 単純性尿路感染症患者には 1 回 100 mg, 1 日 3 回毎食後 3 日間を基本とし, 複雑性尿路感染症患者には 1 回 200 mg を 1 日 3 回毎食後 5 日間経口投与した。

結 果

1) 抗菌力

標準株に対する本剤の抗菌力は, グラム陽性菌に対しては *Staphylococcus aureus* に $0.20 \mu\text{g/ml}$ と CCL, CEX よりも 1 管から 3 管優れた MIC 値を示

Table 1 *In vitro* antibacterial activity of cefotiam against standard strains

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
	Agents			CTM			CCL			CEX			ABPC		
	Inoc. size (CFU/ml)			10^6	10^8	10^{10}	10^6	10^8	10^{10}	10^6	10^8	10^{10}	10^6	10^8	10^{10}
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209 P				0.20	0.40	0.78	0.78	0.78	1.56	1.56	1.56	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM 1296				0.39	0.39	0.39	0.78	0.78	0.78	1.56	1.56	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	
<i>Enterococcus faecalis</i> IFO 10580				$100 <$	$100 <$	$100 <$	$100 <$	$100 <$	$100 <$	$100 <$	$100 <$	$100 <$	$100 <$	$100 <$	
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2				0.10	0.39	1.56	25	25	6.25	12.5	12.5	6.25	6.25	6.25	
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681				1.56	12.5	25	$100 <$	$100 <$	$100 <$	$100 <$	$100 <$	12.5	25	25	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602				≤ 0.05	0.10	0.39	1.56	3.13	3.13	3.13	3.13	6.25	100	100	
<i>Serratia marcescens</i> IAM 1184				0.78	$100 <$	$100 <$	$100 <$	$100 <$	$100 <$	$100 <$	$100 <$	6.25	25	25	
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100				0.20	0.39	0.78	3.13	3.13	6.25	12.5	12.5	0.20	0.39	0.39	
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3045				1.56	6.25	0.78	3.13	3.13	12.5	50	50	1.56	3.13	3.13	
<i>Providencia rettgeri</i> IFO 13501				≤ 0.05	0.10	3.13	$100 <$	$100 <$	12.5	$100 <$	$100 <$	0.10	0.10	0.10	

CTM : cefotiam, CCL : cefaclor, CEX : cephalixin, ABPC : ampicillin

した。またグラム陰性菌に対しては、*E. coli* に 0.10 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、CCL : 1.56, CEX : 6.25 および ABPC : 6.25 より優れた結果であった。同様に *K. pneumoniae* に対しても $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ と、CCL : 0.39, CEX : 3.13 および ABPC : 6.25 より優れた MIC 値を示した。*C. freundii* に対しては 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と、CCL : 25 および CEX : 100 の MIC 値よりはるかに優れた結果であった。*P. rettgeri* に対しても $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ と、CCL : 3.13 および CEX : 12.5 と優れた MIC 値を示した。*Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* に対しては 0.20 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と他の 3 剤とおおむね同程度の MIC 値を示した (Table 1)。

尿路感染症由来株の *E. coli*, *C. freundii*, *P. rettgeri* および *M. morgani* に対しては、本剤は MIC 分布の peak が 0.10 $\mu\text{g/ml}$, 0.39 $\mu\text{g/ml}$, $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ および 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と他の 3 剤より 3 管以上感性側にあり優れた抗菌力を示した (Fig. 2, 3, 7, 8)。また *K. pneumoniae* に対しても CCL より若干感性側にあり優れた抗菌力を示した (Fig. 4)。*Enterobacter* spp., *Serratia* spp. に対してはどの薬

剤も強い抗菌力を示さなかったが、本剤は他の 3 剤より優れた MIC 分布を示した (Fig. 5, 6)。

以上のように CTM は、グラム陽性菌に対しては ABPC のように強い抗菌力は示さないが、グラム陰性菌に対しては CCL, CEX および ABPC より優れており、とくに *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae* および *Serratia marcescens* に対して強い抗菌スペクトルを示した。

2) 臨床的検討

単純性尿路感染症 12 例に本剤を投与した。Table 2 に症例一覧を示した。臨床症状、尿所見などを参考に主治医判定では、著効 8 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。UTI 基準による判定では、投与前細菌尿陰性、投与前膿尿不足などの理由により除外・脱落症例が 6 例あり、薬効評価可能な症例は 6 例であった。その内訳は、著効 4 例、有効 2 例で、総合有効率は 100% であった (Table 4)。6 例の細菌学的効果を Table 5 に示したが、全株消失し投与後出現菌はみられなかった。

次に、複雑性尿路感染症 20 例に本剤を投与した成績を示す。Table 3 は、症例一覧であるが、主治医判

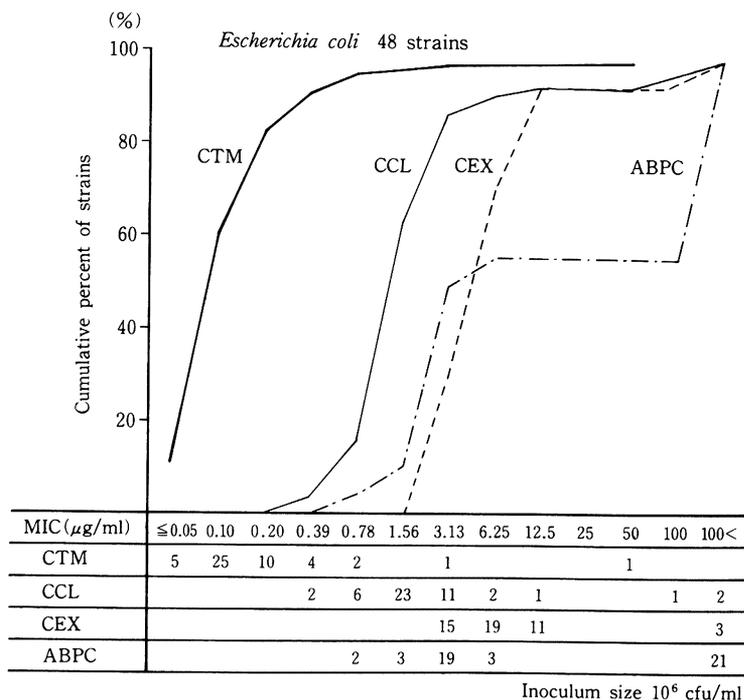


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates
CTM: cefotiam, CCL: cefaclor, CEX: cephalixin, ABPC: ampicillin

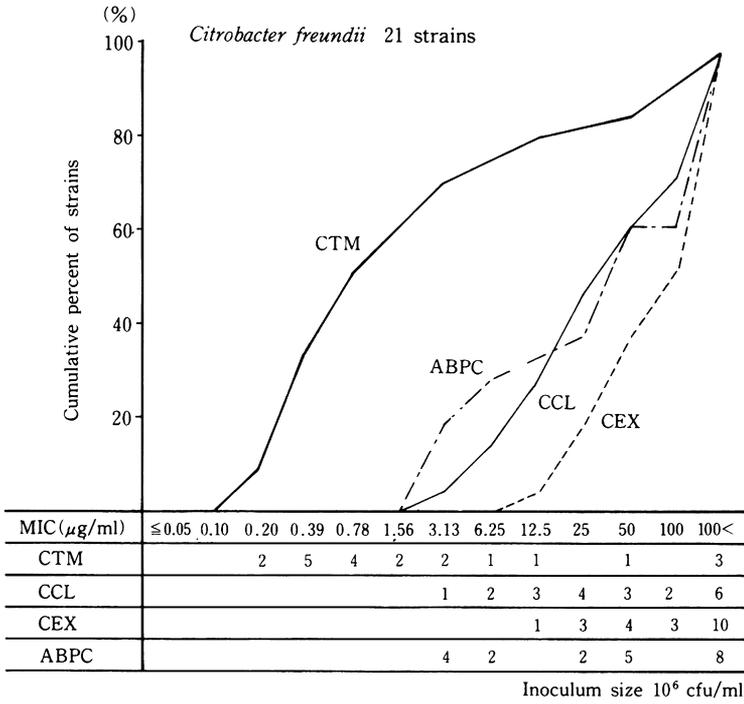


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates
 CTM: cefotiam, CCL: cefaclor, CEX: cephalixin, ABPC: ampicillin

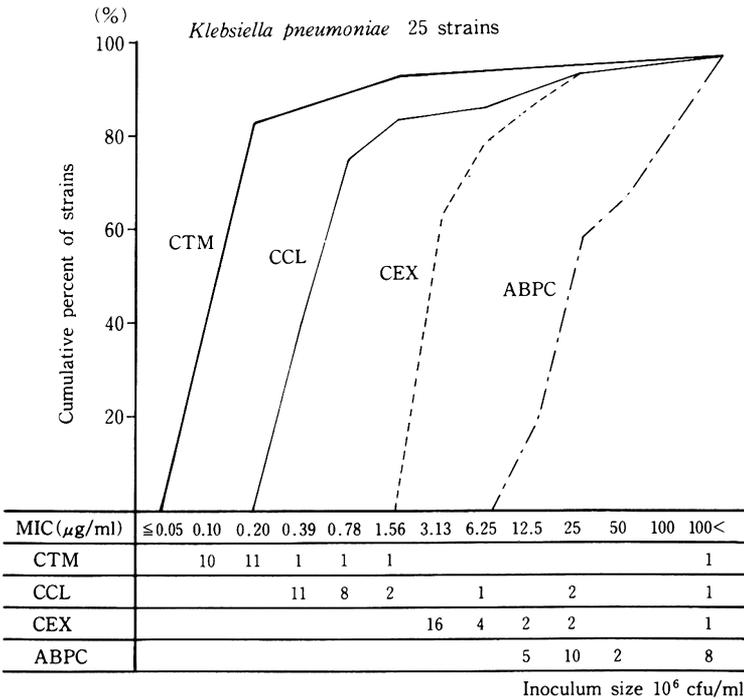


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates
 CTM: cefotiam, CCL: cefaclor, CEX: cephalixin, ABPC: ampicillin

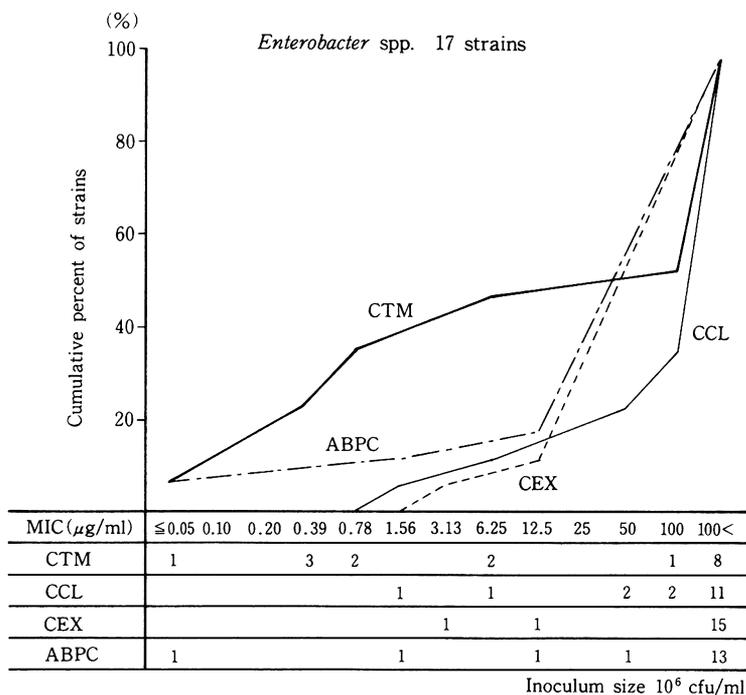


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates
 CTM: cefotiam, CCL: cefaclor, CEX: cephalixin, ABPC: ampicillin

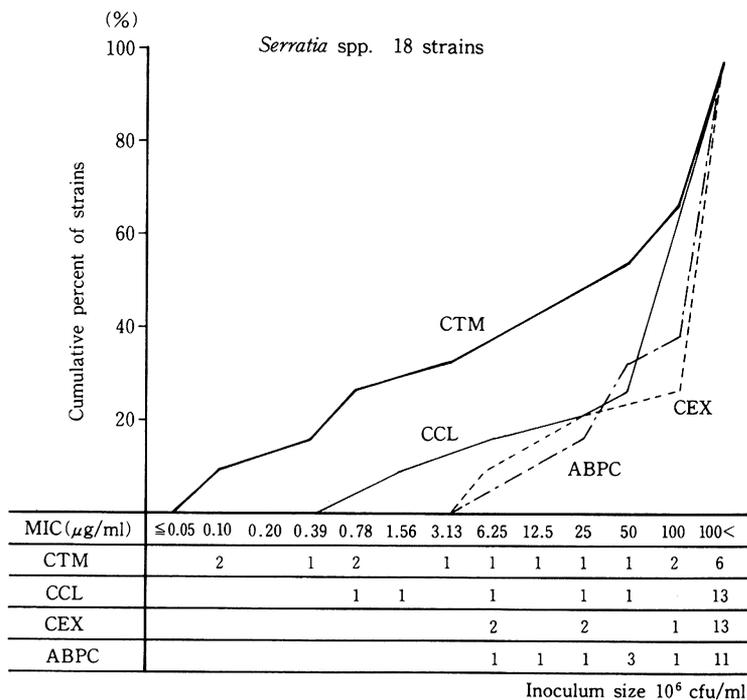


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates
 CTM: cefotiam, CCL: cefaclor, CEX: cephalixin, ABPC: ampicillin

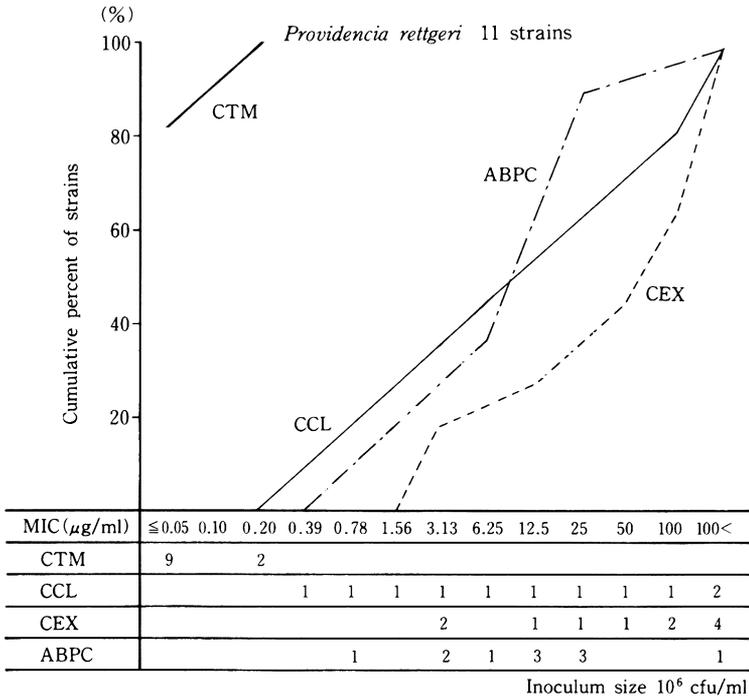


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates
 CTM: cefotiam, CCL: cefaclor, CEX: cephalixin, ABPC: ampicillin

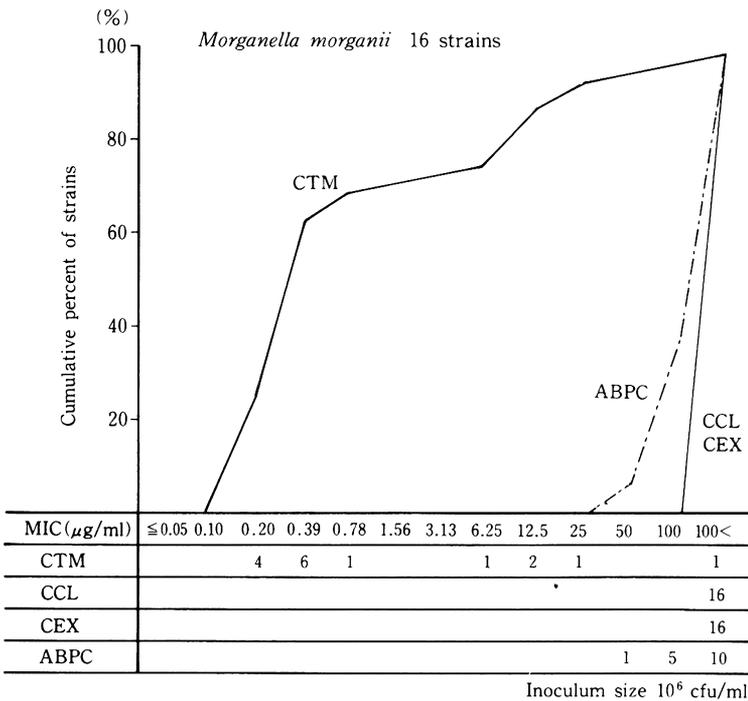


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates
 CTM: cefotiam, CCL: cefaclor, CEX: cephalixin, ABPC: ampicillin

Table 2 Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated cefotiam hexetil

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symp- toms*	Pyuria	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	
				Dose (mg x/day)	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC (μ g/ml)		UTI
1	30	F	A.U.P.	100 x 3	p.o.	+	#	<i>E. coli</i> Negative	10 ⁸	≤ 0.1	Excellent	Excellent	—
2	24	F	A.U.C.	100 x 3 ↓ 100 x 1	p.o.	#	—	<i>E. coli</i> Negative	10 ⁵	≤ 0.1	Excellent	Excellent	—
3	25	F	A.U.C.	100 x 3 ↓ 100 x 1	p.o.	#	—	Coagulase negative staphylococcus	10 ⁸	0.2	Excellent	Excellent	—
4	30	F	A.U.C.	200 x 3	p.o.	+	#	<i>E. coli</i> Negative	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
5	32	F	A.U.C.	100 x 3	p.o.	+	#	<i>P. mirabilis</i> Coagulase negative staphylococcus	10 ⁷	≤ 0.1 0.2	Moderate	Excellent	Diarrhea
6	50	F	A.U.C.	100 x 3	p.o.	#	±	<i>E. coli</i> Negative	10 ⁸	0.2	Moderate	Excellent	—
7	17	F	A.U.C.	200 x 3	p.o.	#	2~3	Coagulase negative staphylococcus	10 ⁷	0.39	—	Excellent	—
8	27	F	A.U.C.	100 x 3 ↓ 100 x 1	p.o.	+	—	<i>P. mirabilis</i> Negative	10 ⁸	≤ 0.1	—	Excellent	—
9	21	F	A.U.C.	200 x 3	p.o.	#	—	Negative	—	—	—	Good	—
10	48	F	C.U.C.	200 x 3	p.o.	#	—	Negative	—	—	—	Good	—
11	60	F	A.U.C.	200 x 3	p.o.	—	#	—	—	—	—	Fair	—
12	58	F	C.U.C.	200 x 3	p.o.	+	#	Negative	—	—	—	Poor	Numbness of lip

A.U.P. : Acute uncomplicated pyelonephritis

A.U.C. : Acute uncomplicated cystitis

C.U.C. : Chronic uncomplicated cystitis

* Before treatment
After 3-day treatment** UTI : Criteria proposed by the UTI committee, Japan
Dr : Dr's evaluation

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	
						Dose (mg×/day)	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC		UTI
1	62	M	C.C.P. Ureteral stone	-	G-3	200×3	p.o.	5	#	<i>Enterococcus</i> sp. Negative	10 ⁷ /	/	Excellent	Good	-
2	65	F	C.C.P. Renal stone	-	G-3	200×3	p.o.	5	#	<i>E. coli</i> Negative	10 ⁷ /	/	Excellent	Good	-
3	68	M	C.C.P. B.P.H.	-	G-3	200×3	p.o.	5	#	<i>Enterococcus</i> sp. Negative	10 ⁷ /	/	Excellent	Good	-
4	50	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	200×3	p.o.	5	#	<i>P. mirabilis</i> Negative	10 ⁶ /	/	Excellent	Excellent	-
5	58	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	200×3	p.o.	5	# ±	<i>P. aeruginosa</i> Negative	10 ⁴ /	/	Moderate	Good	-
6	62	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	200×3	p.o.	5	#	<i>E. coli</i> Negative	10 ⁷ /	0.2 /	Excellent	Excellent	-
7	64	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	200×3	p.o.	5	#	<i>E. coli</i> Negative	10 ⁷ /	≤0.1 /	Excellent	Excellent	-
8	65	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	200×3	p.o.	5	#	<i>E. coli</i> Negative	10 ⁷ /	≤0.1 /	Excellent	Excellent	-
9	68	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	200×3	p.o.	5	+	<i>E. coli</i> Negative	10 ⁷ /	0.2 /	Excellent	Excellent	-
10	69	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	200×3	p.o.	5	#	<i>E. coli</i> Negative	10 ⁷ /	0.2 /	Excellent	Excellent	-
11	73	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	200×3	p.o.	5	+	<i>E. coli</i> Negative	10 ⁶ /	≤0.1 /	Excellent	Good	Epigastric distress

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment

* After 5-day treatment

** UTI : Criteria proposed by the UTI committee, Japan

Dr : Dr's evaluation

Table 3-2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route) group	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects
						Dose (mg x/day)	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC	
12	74	M	C.C.C. Prostate cancer	-	G-4	200 x 3	p.o.	5	#	<i>E. coli</i> Negative	10 ⁷ /	0.2 /	Excellent Excellent	-
13	76	M	C.C.C. Prostate cancer	-	G-4	200 x 3	p.o.	5	#	<i>P. stuartii</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁹ 10 ²	0.2 >100	Excellent Good	-
14	81	F	C.C.C. Bladder tumor	-	G-6	200 x 3	p.o.	5	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> sp. GPC	10 ⁴ /	/	Poor	-
15	75	M	C.C.C. Prostate cancer	-	-	200 x 3	p.o.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> sp.	10 ⁷ /	>100 /	Good	-
16	66	M	C.C.C. Renal stone	-	-	200 x 3	p.o.	5	±	GPC Negative	10 ³ -	/	Fair	-
17	76	M	C.C.C. Prostate cancer	-	-	200 x 3 ↓ 200 x 2	p.o.	12	#	Negative	/	/	Fair	-
18	61	M	C.C.C. B.P.H.	-	-	200 x 3	p.o.	5	+	Negative	/	/	Poor	-
19	57	M	C.C.C. Vesicorectal fistula	-	-	200 x 3	p.o.	5	±	<i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ /	3.13 0.2 >100 /	/	-
20	69	M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	-	200 x 3	p.o.	5	#	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁷	/	/	-

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

GPC : Gram positive cocci

* Before treatment
After 5-day treatment** UTI : Criteria proposed by the UTI committee, Japan
Dr : Dr's evaluation

Table 4 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil in acute uncomplicated UTI

Symptoms	Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria	
	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged		
Pyuria	Eliminated	4	2							6 (100%)	
	Decreased (Replaced)										(%)
	Unchanged										
Effect on pain on micturition	6 (100%)			(%)			(%)			Patient total	
Effect on pyuria	4 (67%)			2 (33%)						6	
Excellent	4 (67%)									Overall effectiveness rate 6/6 (100%)	
Moderate	2										
Poor (including Failure)											

Table 5 Bacteriological response to cefotiam hexetil in acute uncomplicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
C.N.S.**	2	2 (100%)	0
Subtotal (G(+))	2	2 (100%)	0
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
Subtotal (G(-))	5	5 (100%)	0
Total	7	7 (100%)	0

* Persisted : Regardless of bacterial count

** C.N.S. : Coagulase negative staphylococcus

Table 6 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil in complicated UTI

Pyuria / Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	12	1		13 (93%)
Decreased				(%)
Replaced				(%)
Unchanged		1		1 (7%)
Effect on pyuria	12 (86%)	2 (14%)	(%)	Patient total 14
Excellent	12 (86%)		Overall effectiveness rate 13/14 (93%)	
Moderate	1			
Poor (including Failure)	1			

定では、判定不能の2例をのぞくと、著効7例、有効7例、やや有効2例、無効2例であり、有効率は78%であった。UTI判定可能な症例は14例で、その効果判定をTable 6に示した。膿尿に対する効果は、正常化12例(86%)、改善2例(14%)であり、細菌尿に対する効果は陰性化13例(93%)、不変1例(7%)であった。UTI薬効評価基準による総合臨床効果は著効12例、有効1例で有効率は93%であった。疾患病態群別にみると、単独感染例は13例(93%)でその総合有効率は100%であった(Table 7)。

その内訳は、第3群で3例中3例が著効、第4群は10例中9例が著効、1例が有効であった。混合感染例は第6群の1例のみで無効であった。

複雑性尿路感染症14例から投与前に分離された菌株は16株であったが、14株(88%)が投与後に消失した(Table 8)。また、投与後新たに出現した細菌は、*Enterococcus faecium* 1株のみであった。

CTM-HEを投与した32例中、3例に本剤投与によると思われる副作用を認めた。その内訳は上腹部不快感1例、下痢1例および口唇のしびれ1例で、

Table 7 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil classified by the type of infection

Group	No. of (percent) patients (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 (21%)	3		100%
	4 th group (Lower UTI)	10 (72%)	9	1	100%
	Sub total	13 (93%)	12	1	100%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelling)	(%)			%
	6 th group (Catheter not indwelling)	1 (7%)		1	0%
	Sub total	1 (7%)		1	0%
Total	14 (100%)	12	1	1	93%

Table 8 Bacteriological response to cefotiam hexetil in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>Enterococcus</i> spp.	3	2 (67%)	1
GPC**	1	1 (100%)	
Subtotal(G(+))	4	3 (75%)	1
<i>E. coli</i>	8	8 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>P. stuartii</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 (50%)	1
Subtotal(G(-))	12	11 (92%)	1
Total	16	14 (88%)	2

* Persisted : Regardless of bacterial count

** GPC : Gram-positive cocci

投与終了あるいは中止にて症状は消失した。Table 9 に単純性尿路感染症 8 例および複雑性尿路感染症 14 例の臨床検査値およびその推移を示したが、検査値の悪化は 1 例のみみられなかった。

考 案

本剤は注射用セファロsporin 剤 CTM の 4 位のカルボキシル基がエステル化された構造を有しており、経口投与にて消化管より吸収され、小腸粘膜組織のエステラーゼによってエステル部分が加水分解され活性体 CTM となって血中に移行する。

CTM は、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを示

Table 9 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patients evaluated	Aggravated (Relation to the drug)						Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not		
WBC	14 (100%)							11 (79%)	3 (21%)
RBC	14 (100%)							14 (100%)	
Hb	14 (100%)							14 (100%)	
Ht	14 (100%)							14 (100%)	
Plate.	11 (100%)							11 (100%)	
S-GOT	12 (100%)							12 (100%)	
S-GPT	12 (100%)							12 (100%)	
T. Bil.	8 (100%)							8 (100%)	
AL-P	13 (100%)							13 (100%)	
BUN	14 (100%)							14 (100%)	
S-Cr.	12 (100%)							12 (100%)	
No. of patients with aggravated laboratory test results			0						0

し^{4,5)}、臨床で汎用されている薬剤の一つである。今回の我々の標準株を用いた検討でも、CTM は既存の経口セファロスポリン剤である CEX, CCL に比し、とくにグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示した。臨床分離株を用いた検討では、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. rettgeri* に対して良好な MIC 分布を示し、*C. freundii*, *M. morgani* に対しても他の 2 剤より優れた MIC 分布を示した。

前述したように、本剤は経口投与ではほとんど吸収されない注射剤 CTM が、エステル化により消化管吸収性が高められた prodrug で、腸管内で脱エステル化された後、原型 (CTM) に復して抗菌力が発揮される。同系統の薬剤として ceftoram pivoxil, cefuroxime axetil (以下 CXM-AX と略す) などがあるが、ceftoram pivoxil の体内活性体である ceftoram と文献的に比較すると^{6,8)} *Streptococcus pyogenes*, *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* に対する MIC 分布は同程度であり、*Neisseria gonorrhoeae*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *M. morgani* に対しては CTM が若干劣っていた。また *S. aureus* に対しては CTM の方が優れていた。CXM-AX の体内活性体である cefuroxime と文献的に比較すると、*E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *M. morgani* などグラム陰性桿菌に対する MIC 分布は CTM の方が優れており、*S. aureus*, *S. pyogenes*, *N. gonorrhoeae* に対しては若干劣っていた^{7,8)}。以上より CTM は、*S. aureus* および尿路感染症患者より分離される頻度の高いグラム陰性桿菌に、ceftoram および cefuroxime と同等か優れた抗菌力を示すと思われる。

CTM-HE 経口投与時の CTM の体内動態は、空腹時投与と食後投与とは以下のような差が認められている⁹⁾。血中濃度のピークは、空腹時投与の場合 1 時間後にみられ、200 mg 服用時に 2.09 $\mu\text{g/ml}$ の濃度がえられている。一方食後投与の場合は 1.5 時間後にピークとなり、200 mg 服用時 1.67 $\mu\text{g/ml}$ の濃度がえられている。また服用 2 時間後には、空腹時投与で 1.42 $\mu\text{g/ml}$ 、食後投与で 1.59 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後も食後投与の方が血中濃度は若干高めに推移している。尿中濃度は 1 回 200 mg 服用時で 4~6 時間後の濃度が、空腹時投与で 29.3 $\mu\text{g/ml}$ 、食後投与で 91.8 $\mu\text{g/ml}$ を示し、食後投与の方がはるかに高い濃度が維持されている。以上の結果から食後投

与の方が優れた投与方法であると思われる。

CTM-HE の全国集計の臨床成績⁹⁾ をみると、単純性膀胱炎の有効率は主治医判定で 95.7%、UTI 判定で 100% ときわめて高い値を示している。また複雑性尿路感染症の有効率は主治医判定で 57.1%、UTI 判定で 62.1% という成績であった。Ceftoram pivoxil の全国集計の検討⁹⁾ では、複雑性尿路感染症の主治医判定が 63.9%、UTI 判定が 66.5% であり、同様に CXM-AX の全国集計¹⁰⁾ によれば、主治医判定が 57.0%、UTI 判定が 54.3% であった。症例の背景因子などを考慮しないと厳密な比較はできないが、CTM-HE の成績はこれらの経口セフェム剤の複雑性尿路感染症に対する成績と遜色はないように思われる。

CTM-HE の尿路感染症に対する治療効果は、我々の成績では総合有効率が単純性尿路感染症で 100%、複雑性尿路感染症で 93% というきわめて優れた成績が得られた。これは本剤が経口剤であるために、今回の我々の検討が、意図したわけではないが結果的に外来患者を中心に施行され、複雑性尿路感染症 14 例中で第 3 群および第 4 群があわせて 13 例 (93%) に達したことに一因があったと思われる。つまりこうした症例から分離された菌種の大半が、CTM に対して高度感受性を示すグラム陰性菌であったわけである。

本剤を投与した 32 例中自覚的副作用が 3 例に認められたが、投与終了あるいは中止にて症状の消失をみた。臨床検査値の悪化は、検討可能であった単純性尿路感染症 4 例および複雑性尿路感染症 10 例のいずれにも認められなかった。

以上より本剤は、尿路感染症患者より分離される頻度の高いグラム陰性菌に対し、既存の経口セファロスポリン剤より優れた抗菌スペクトラムを有するという特徴を踏まえ、第一選択薬として外来患者に投与するなど、尿路感染症に対し広く安全に使用できる有用な薬剤であると考えられる。

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) 三橋 進, 他: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再

- 改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 3) 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
- 4) 五島瑳智子, 小川正俊, 辻 明良, 金子康子, 桑原章吾 : 新しい cephalospolin, Cefotiam (SCE-963) の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用と細菌学的評価。Chemotherapy 27 (S-3) : 1~14, 1979
- 5) 説田 修, 鄭 漢彬, 坂 義人, 河田幸道, 西浦常雄 : Ampicillin 耐性大腸菌に対する抗菌力を主とした Cefotiam (SCE-963) の細菌学的検討および臨床効果の検討。Chemotherapy 27(S-3) : 550~557, 1979
- 6) 三橋 進 : 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。T-2588 (細菌学的検討), 東京, 1986
- 7) 五島瑳智子 : 第26回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムIII。Cefuroxime (細菌学的検討), 東京, 1976
- 8) 原 耕平, 熊澤浄一 : 第35回日本化学療法学会総会。SCE-2174, 盛岡, 1987
- 9) 西浦常雄 : 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。T-2588 (臨床的検討・泌尿器科), 東京, 1985
- 10) 大井好忠 : 第33回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウムI。Cefuroxime axetil (SN 407), 大阪, 1985

ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND CLINICAL EFFICACY OF CEFOTIAM HEXETIL IN URINARY TRACT INFECTIONS

AKIHIRO SAITO, HIDETOSHI EBARA, KOJI TADA, SATOSHI ISHIHARA
MASAYOSHI YAMAHA, MINORU KANEMATSU, YOSHIHITO BAN

and YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, School of Medicine
Gifu University, 40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

YOSHITO TAKAHASHI, MASANOBU HORIE

and KAZUTOSHI ISOGAI

Department of Urology, Oogaki City

Hospital, Oogaki

RYOICHI SHIMAZU

Department of Urology, Hikone City

Hospital, Hikone

Cefotiam hexetil (CTM-HE), a new oral pro-drug of cefotiam (CTM), was evaluated both bacteriologically and clinically in urinary tract infections, and the following results were obtained.

1. Among the standard strains, Gram-negative bacteria were more susceptible to CTM than to ampicillin, cephalixin and cefaclor. The concentrations of CTM which inhibited the growth of 90% of the clinical isolates of *Escherichia coli* (48 strains), *Klebsiella pneumoniae* (25 strains) and *Providencia rettgeri* (11 strains) were 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ and 0.20 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

2. Six patients with acute uncomplicated urinary tract infection (UTI) and 14 with complicated UTI were treated with CTM-HE, 100 mg every 8 hours for 3 days and 200 mg every 8 hours for 5 days, respectively. According to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee, overall efficacy rates of CTM-HE in acute uncomplicated UTI and complicated UTI were 100% and 93%, respectively.

3. Epigastric discomfort, diarrhea and numbness in the lips were noted in one patient each after administration of this agent. However, these side effects were all mild and transient. No adverse laboratory reactions were found.

We conclude that CTM-HE is an effective and safe antibiotic against urinary tract infections.