

Cefotiam hexetil の基礎的、臨床的検討

岡野 学・河原 優・秋野裕信
磯松幸成・村中幸二・蟹本雄右
清水保夫・河田幸道
福井医科大学泌尿器科*

Cefotiam (CTM) の内服剤である cefotiam hexetil (CTM-HE) の尿路感染症に対する有用性について検討した。

基礎的検討としては、健康成人男子 5 名に本剤 200 mg を投与し、血中および尿中の CTM 濃度を測定した。最高血中濃度は投与後 2 時間で平均 $2.66\mu\text{g/ml}$ 、血中半減期は平均 0.67 時間、尿中回収率は 8 時間までに平均 33.7% であった。

臨床的検討としては、急性単純性膀胱炎 4 例、慢性複雑性膀胱炎 8 例に本剤 300~600 mg/日 を投与した。急性単純性膀胱炎では、全例著効であり、著効率 100% であった。慢性複雑性膀胱炎では、著効 2 例、有効 1 例、無効 5 例で有効率は 37.5% であった。

副作用は、12 例中 1 例もみられなかった。

これらのことより、CTM-HE は軽症ないし中等症の尿路感染症の治療には有用な薬剤と考えられた。

Key words : Cefotiam hexetil, 吸収・排泄, 急性単純性膀胱炎, 慢性複雑性膀胱炎, 臨床的検討

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は、武田薬品工業株式会社に開発された注射用セフェム剤である cefotiam (CTM) のエステル化合物であり構造式は Fig. 1のごとくである^{1,2)}。本剤は内服後、消化管より吸収されると同時に加水分解をうけ、血中では CTM として存在し、抗菌作用を発揮する。このため、CTM-HE は、従来の経口セフェム剤に比べ、グラム陰性桿菌に対する抗菌力が優れ、また、 β -lactamase に対しても安定性が高いとされている³⁾。我々は、基礎的には本剤内服時の吸収排泄を検討するとともに、臨床的には泌尿器科領域における尿路感染症を対象として治療成績と副作用に関する検討を行った。

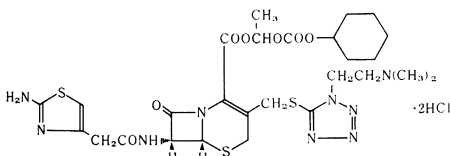


Fig. 1. Structure of cefotiam hexetil

I. 対象および方法

1. 基礎的検討

CTM-HE の 100 mg 錠を健康成人男子志願者 5 名に 1 回 2 錠投与した。投与時間は、朝食後 30 分で、採血は投与直前、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 時間に行い、採尿は投与直前、投与後 2, 4, 6, 8 時間に行った。なお、薬剤は水 100 ml とともに内服している。CTM の血中濃度、尿中濃度の測定は、*Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする agar well 法により行い、希釈液としては、血中濃度測定には正常血清、尿中濃度測定には、0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。

2. 臨床的検討

昭和 61 年 6 月から昭和 62 年 3 月までに、福井医科大学付属病院泌尿器科を受診した外来患者 11 名、入院患者 1 名を対象に行った。疾患の内訳は、急性単純性膀胱炎 4 例、慢性複雑性膀胱炎 8 例である。年齢は、18 歳から 80 歳の成人で、性別では男性 4

Table 1 Serum levels of cefotiam after a single oral administration of cefotiam hexetil 200 mg (potency)

Volunteer code	B.W.	Age	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
			0.5h	1h	1.5h	2h	4h	6h	8h
A	58 kg	28	0.1	0.6	1.1	2.2	0.6	—	—
B	80 kg	26	0.8	3.1	4.3	2.8	0.4	0.2	—
C	66 kg	28	—	0.5	1.7	2.7	1.0	0.2	—
D	55 kg	25	—	0.2	1.6	3.1	0.7	0.2	—
E	63 kg	27	0.6	1.8	3.2	2.5	0.6	—	—
Mean \pm SD			0.3 \pm 0.37	1.24 \pm 1.21	2.10 \pm 1.33	2.66 \pm 0.34	0.66 \pm 0.22	0.12 \pm 0.11	—

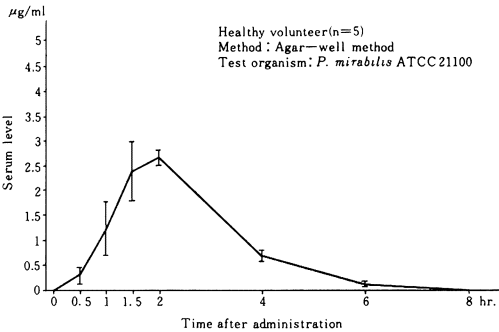
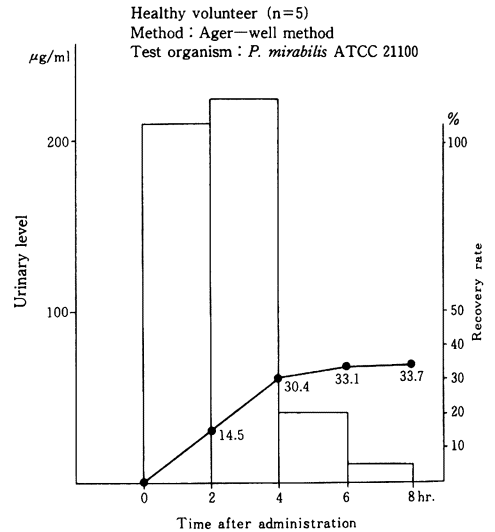
Fig. 2 Serum average level of cefotiam (Mean \pm SE) after a single oral administration of cefotiam hexetil 200 mg (potency)

Fig. 3 Urinary excretion of cefotiam after a single oral administration of cefotiam hexetil 200 mg (potency)

人、女性 8 人であった。

投与方法は、急性単純性膀胱炎では 100 mg/回、食後 3 回、3 日間を原則とし、複雑性尿路感染症では、200 mg/回、食後 3 回、5 或 7 日間内服とした。臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準 (第 3 版)³⁾ に従って行った。

II. 成 績

1. 基礎的検討

5 名の健康成人男子志願者に本剤 200 mg を投与した際の CTM の血中濃度を Table 1 および Fig. 2 に示した。最高血中濃度は投与後 2 時間目に認められ、平均 $2.66 \pm 0.34 \mu\text{g/ml}$ であり、その後漸減して 6 時間目には平均 $0.12 \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$ となっている。CTM の尿中濃度および尿中回収率は Table 2, Fig. 3 に示したが、最高尿中濃度は 2~4 時間に認められ、平均 $225.1 \pm 107.4 \mu\text{g/ml}$ であり、8 時間までに 33.7% が尿中に回収された。これらの成績をもとに、

Pharmacokinetic parameters を算出すると、Table 3 のように半減期は、平均 0.67 時間、AUC は、平均 $6.78 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

2. 臨床的検討

i) 急性単純性膀胱炎

Table 4 に症例の一覧を示したが、4 例いずれも著効であり総合臨床効果は 100% であった。細菌学的効果は Table 5 のように、*Escherichia coli* の 3 株と、*P. mirabilis* 1 株のすべてが消失し、陰性化率は、100% であった。分離された 4 株の MIC は、*E. coli* 3 株中 1 株が ≤ 0.1 、2 株が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、また、*P. mirabilis* の 1 株が $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ と、すぐれた感受性を示していた。

Table 2 Urinary levels and recovery rates of cefotiam after a single oral administration of cefotiam hexetil 200 mg (potency)

Volunteer code	Time (hours)	0-2	2-4	4-6	6-8	total
A	Volume (ml)	90	130	100	90	410
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	206.0	225.0	38.0	9.9	—
	Recovery rate (%)	9.3	14.6	1.9	0.4	26.2
B	Volume (ml)	405	305	225	175	1110
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	115.0	67.7	14.5	5.6	—
	Recovery rate (%)	23.3	10.3	1.6	0.5	35.7
C	Volume (ml)	110	130	150	155	545
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	170.0	286.0	67.5	12.0	—
	Recovery rate (%)	9.4	18.6	5.1	0.9	34.0
D	Volume (ml)	90	110	75	75	350
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	212.0	354.0	62.9	12.6	—
	Recovery rate (%)	9.5	19.5	2.4	0.5	31.9
E	Volume (ml)	120	170	240	130	660
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	350.0	193.0	19.8	9.9	—
	Recovery rate (%)	21.0	16.4	2.4	0.6	40.4
Mean \pm SD	Volume (ml)	163 \pm 136	169 \pm 79	158 \pm 73	125 \pm 42	615 \pm 301
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	210.6 \pm 87.0	225.1 \pm 107.4	40.5 \pm 24.2	10.0 \pm 2.7	—
	Recovery rate (%)	14.5 \pm 7.0	15.9 \pm 3.7	2.7 \pm 1.4	0.6 \pm 0.2	33.7 \pm 5.2

Table 3 Pharmacokinetic parameters of cefotiam after a single oral administration of cefotiam hexetil 200 mg (potency)

Volunteer code	C max ($\mu\text{g/ml}$)	T max (hour)	T 1/2 (hour)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
A	1.76	1.93	0.73	4.98
B	3.80	1.29	0.60	8.77
C	2.71	2.10	0.68	6.54
D	3.09	2.02	0.61	5.96
E	2.72	1.47	0.71	7.66
Mean \pm SD	2.81 \pm 0.74	1.76 \pm 0.36	0.67 \pm 0.06	6.78 \pm 1.48

ii) 複雑性尿路感染症

症例の一覧を Table 6 に示したが, 7 日間投与の 3 例を含めた 8 例について UTI 薬効評価基準に準じて薬効判定を行った。Table 7 のように膿尿に対する効果は, 正常化 4 例 (50%), 改善 1 例 (12.5%), 不変 3 例 (37.5%) であり, 細菌尿に対する効果は, 陰性化 3 例 (37.5%), 不変 5 例 (62.5%), 総合臨床効果は, 著効 2 例 (25%), 有効 1 例 (12.5%), 無効 5 例 (62.5%) で, 著効と有効をあわせた有効率は 37.5% であった。なお, 疾患病態群別には, 8 例のいずれもが第 4 群に属していた。

細菌学的効果を見ると, Table 8 のように *Kleb-*

siella pneumoniae の 3 株は MIC が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と良好な感受性を示し, いずれも消失しているものの, *Enterococcus faecalis* の 2 株中 1 株は MIC 50 $\mu\text{g/ml}$, 1 株は $\geq 100 \mu\text{g/ml}$, また, *Enterobacter* の 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* の 2 株はともに MIC が $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ であり, これらの 5 株はいずれも存続していた。この結果, 全体としての細菌消失率は, 37.5% であった。

iii) 副作用

本剤の投与を行った単純性および複雑性尿路感染症 12 例中, 副作用は 1 例も認められなかった。

Table 4 Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria**			Evaluation**		Side effect
				Dose (mg X/day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.	
1	47	F	A. U. C.	100 X 3	P.O.	3	+ —	+	<i>E. coli</i> —	>10 ⁵	0.2	Excellent	Excellent	—
2	54	F	A. U. C.	100 X 3	P.O.	3	# —	+	<i>E. coli</i> —	4 X 10 ⁴	0.2	Excellent	Excellent	—
3	27	F	A. U. C.	100 X 3	P.O.	3	+ —	+	<i>E. coli</i> —	1 X 10 ⁵	0.1	Excellent	Excellent	—
4	37	F	A. U. C.	100 X 3	P.O.	3	+ —	+	<i>P. mirabilis</i> —	>10 ⁵	0.1	Excellent	Excellent	—

A. U. C. : Acute uncomplicated cystitis * Before treatment ** UTI : Criteria by the UTI committee
After treatment Dr. Dr's evaluation

Table 5 Bacteriological response to cefotiam hexetil in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
Total	4	4 (100%)	0

*regardless of bacterial count

Table 6 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	58 M	C.C.C. Neurogenic bladder	—	IV	200×3	P.O.	5	#	<i>P.aeruginosa</i> <i>P.aeruginosa</i>	>10 ⁵ >10 ⁵	>400 >400	Poor	Poor	—
2	67 M	C.C.C. B.P.H.	—	IV	200×3	P.O.	5	±	<i>K.pneumoniae</i> —	1×10 ⁵ —	0.2 —	Excellent	Excellent	—
3	54 M	C.C.C. Neurogenic bladder	—	IV	200×3	P.O.	5	#	<i>E.aerogenes</i> <i>E.aerogenes</i>	>10 ⁵ >10 ⁵	>400 >400	Poor	Poor	—
4	75 M	C.C.C. B.P.H.	—	IV	200×3	P.O.	7	+	<i>K.pneumoniae</i> —	>10 ⁵ —	0.2 —	Excellent	Excellent	—
5	28 M	C.C.C. Neurogenic bladder	—	IV	200×3	P.O.	5	±	<i>P.aeruginosa</i> <i>P.aeruginosa</i>	>10 ⁵ >10 ⁵	>400 >400	Poor	Poor	—
6	18 M	C.C.C. Neurogenic bladder	—	IV	200×3	P.O.	5	+	<i>E.faecalis</i> <i>E.faecalis</i>	>10 ⁵ 1×10 ⁵	100 >400	Poor	Poor	—
7	80 M	C.C.C. B.P.H.	—	IV	200×3	P.O.	7	+	<i>K.pneumoniae</i> —	>10 ⁵ —	0.2 —	Moderate	Good	—
8	68 M	C.C.C. B.P.H.	—	IV	200×3	P.O.	7	+	<i>E.faecalis</i> <i>E.faecalis</i>	>10 ⁵ 4×10 ⁴	50 50	Poor	Poor	—

C. C. C. : Chronic complicated cystitis
B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment
After treatment

** UTI : Criteria by the UTI committee
Dr. : Dr's evaluation

Table 7 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil in complicated UTI
200 mg × 3/day, 5 or 7-day treatment

Pyuria Bacteriuria	Effect on bacteriuria			Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	2		1	3 (37.5%)
Decreased				(%)
Replaced				(%)
Unchanged	2	1	2	5 (62.5%)
Effect on pyuria	4 (50.0%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	Patient total 8
Excellent	2 (25.0%)		Overall effectiveness rate 3/8 (37.5%)	
Moderate	1			
Poor (including Failure)	5			

Table 8 Bacteriological response to cefotiam hexetil in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. faecalis</i>	2	0 (0%)	2
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100%)	0
<i>E. aerogenes</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	2	0 (0%)	2
Total	8	3 (37.5%)	5

* regardless of bacterial count

III. 考 察

CTM の注射剤については、本邦では 1979 年以来多くの施設で検討され、それまでのセフェム剤に比べ *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* に対し、優れた抗菌力を有し、 β -lactamase に強い抵抗性を示すと報告されている。また、排泄経路は主として腎からであり、尿路感染症の治療に適した薬剤であるとされ、事実、臨床例における検討でも高い有効率が報告されている⁴⁾。今回、開発された CTM-HE は、この注射用 CTM の 4 位の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経口剤である。本剤は経口投与後、速やかに腸管より吸収され、小腸粘膜に存在するエステラーゼにより加水分解され、抗菌活性を示す CTM となる¹⁾。今回、本剤 200 mg 投与後の CTM の血中濃度推移、尿中排泄を検討したが、投与後、2 時間で 2.66 $\mu\text{g/ml}$ の最高血中濃度を示したが、これは、他施設の報告¹⁾ に比べ、若干高めであり、むしろ、空腹時の level に近いものの、T max が遅い点、血中濃度の立ち上がりが遅い点などは食後 pattern であり、この点では他施設の報告に近似した成績であった。また、CTM の

静注時の成績と比較すると静脈内投与では、C max は 33.7 $\mu\text{g/ml}$ と高いが、投与後 2 時間で 0.75 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間で 0.23 $\mu\text{g/ml}$ と内服時と比べ短時間で有効血中濃度の低下がみられ、また、筋肉内投与では、15 分で 6.47 $\mu\text{g/ml}$ であり、1.5 時間以後は内服時と同様の推移を示している¹⁾。

尿中排泄については、8 時間までに 33.7% が回収され、他施設からの報告とほぼ同様の結果であった¹⁾。また、静注、筋注時に得られる 60% 前後の回収率に比べると低いものの、有効尿中濃度としては 1 日 3 回内服で充分 cover できると思われた。さらに、近年経口セフェム剤のうち繁用されている cefaclor (CCL) と比較すると、CCL では 250 mg 投与で C max が 7.22 $\mu\text{g/ml}$ 、T max は 2.27 時間であり¹⁾、CTM-HE が CCL に比べ、グラム陰性桿菌に対する MIC が 3~4 管ほどすぐれていることを考慮すれば、グラム陰性桿菌に対して充分有効であると思われる。しかし、血中半減時間は、0.67 時間と CCL の 1.0 時間より短かく、また、T max が 1.38 時間と CCL の 2.27 時間より早いことから、本剤は少なくとも 1 日 3 回投与が必要と考えられた。また、尿中回収率は、CCL の 65.4% に対してかなり低く、この点で、尿路感染症治療に際しては、不利な点の一つと考えられた。これらのことから、本剤は抗菌力の点では、従来の薬剤に比べ優れた成績を示すものの、体内動態の面からは、従来の経口セフェム剤より若干劣ると考えられた。

臨床成績のうち、急性単純性膀胱炎に対する効果をみると、全例、著効を示し優れた成績であったが、これは、原因菌に対する MIC が全て 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下と本剤の抗菌力が優れていたことに大きく影響されたものと思われる。また、今回は 1 回 100 mg を 1 日 3 回投与したが、急性単純性膀胱炎ではこれだけの投与量で十分な効果が期待できると考えられた。

慢性複雑性尿路感染症では、有効率が 37.5% と、全国集計成績²⁾における総合有効率の 62.1% に比べかなり低い成績となった。これは 8 例中有効であった症例が、原因菌が *K. pneumoniae* の 3 例のみ

であり、他の症例は、本剤が有効とは思われぬ *E. faecalis*、*P. aeruginosa* の症例が多かったためと思われる。事実、無効例からの分離菌の MIC は、いずれも 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上と耐性であった。

細菌学的効果をみると、*K. pneumoniae* は 3 例ともに、MIC が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と良好な感受性を示し、すべて消失したが、*E. faecalis* の 2 株、*Enterobacter* の 1 株、*P. aeruginosa* の 2 株はいずれも 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上と耐性であり、すべて存続した。このため全体としての消失率も 37.5% と、全国集計成績²⁾の 70.9% に比べてかなり低い結果となっている。全国集計成績²⁾では、菌種別細菌消失率は *Serratia* 19.2%、*P. aeruginosa* 25.7%、*Enterobacter* 36.4% と低いようであるが、*E. faecalis* は 75.8% とかなり高い消失率を得ている。

副作用については、本剤投与 12 例のいずれにも認められず、従来の経口セフェム剤と同様に副作用の少ない薬剤と思われた。

以上の結果から、本剤は従来の経口セフェム剤と同様に安全で、*E. coli*、*Klebsiella*、*P. mirabilis* による尿路感染症に対してより高い有効性を期待できるものの、*P. aeruginosa* など他のグラム陰性桿菌による尿路感染症に対しては、高い有効性は期待できず、したがって急性単純性尿路感染症および、複雑性尿路感染症のうちの軽症例が主たる適応になると考えられた。

文 献

- 1) 横田 健, 齊藤 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 講演抄録, 演題 230, 盛岡, 1987
- 2) 熊沢浄一, 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 講演抄録, 演題 232, 盛岡, 1987
- 3) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 4) 説田 修, 鄭 漢彬, 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

PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EFFICACY OF CEFOTIAM HEXETIL

MANABU OKANO, MASARU GOBARA
HIRONOBU AKINO, YUKISHIGE ISOMATSU
KOJI MURANAKA, YUSUKE KANIMOTO
YASUO SHIMIZU and YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Fukui Medical School,
23 Shimoaizuki, Matsuoka-cho, Yoshida-gun, Fukui 910-11, Japan

We studied the pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of cefotiam hexetil (CTM-HE), a new oral cephem antibiotic, in urinary tract infections.

First, serum and urinary levels of cefotiam after a single oral administration of 200 mg of CTM-HE were determined in 5 healthy volunteers. A maximum serum level of $2.66\mu\text{g/ml}$ was achieved 2 hours after administration and the average serum half-life was 0.67 hours. The average urinary recovery rate was 33.7% within 8 hours.

Next, 4 patients with acute uncomplicated and 8 with chronic complicated cystitis were treated. Excellent clinical response was obtained in all 4 patients with acute uncomplicated cystitis treated with 300 mg per day of CTM-HE for 3 days. Of the 8 patients with chronic complicated cystitis treated with 600 mg per day of CTM-HE for 5 to 7 days, excellent or moderate response was obtained in 3.

No clinical adverse reactions were observed in any of the 12 patients treated.

From the results obtained in this study, we conclude that CTM-HE is as well tolerated as other oral cepheims and effective in the treatment of mild or moderate urinary tract infections.