

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

浜田勝生・安田英煥・川崎利博・宮崎 重

大阪医科大学泌尿器科学教室*

小野秀太

三康病院泌尿器科

出村 隼

北摂病院泌尿器科

圓尾耕一郎

済生会中津病院泌尿器科

野田春夫

大津赤十字病院泌尿器科

新しく開発された経口用セフェム系抗生剤である cefotiam hexetil (CTM-HE) は、注射用の第2世代セフェム剤である cefotiam (CTM) の prodrug で、腸管内で脱エステル化され CTM として吸収され抗菌力を発揮する。

今回、われわれは6例の急性単純性膀胱炎、1例の尿道炎、30例の複雑性尿路感染症に対して本剤を使用し、その臨床効果および副作用について検討した。

UTI 薬効評価基準合致例についてその有効率をみると、急性単純性膀胱炎で100%、複雑性尿路感染症では50%であった。

本剤投与による副作用として、4例に胃腸障害、1例にトランスアミンナーゼの上昇がみられたが、いずれも軽度で重篤なものではなかった。

以上の結果から、急性単純性膀胱炎では1日300mgの投与で十分であるが、複雑性尿路感染症では1日600~1,200mgの投与が必要と考えられた。

Key words : Cefotiam hexetil, 臨床使用経験, 急性単純性膀胱炎, 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で開発された経口用セフェム剤で Fig. 1 に示す化学構造を有す。

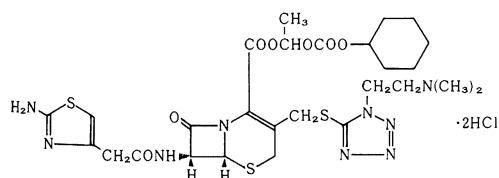


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

本剤は、経口投与では吸収されなかったいわゆる注射用第2世代セフェム剤 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ものである。

CTM-HE はそれ自体に抗菌作用はないが、経口投与されると腸管内で脱エステル化され、CTM として吸収されて抗菌作用を発揮する¹⁾。

今回、われわれは CTM の prodrug である CTM-HE の尿路感染症に対する有効性と安全性を検討したので報告する。

I. 検討方法

1. 対象

本治験の対象は、昭和61年4月から昭和61年11月までの8カ月間に、大阪医科大学、三康病院、北摂病院、済生会中津病院および大津赤十字病院の各泌尿器科を外来受診または入院した尿路感染症患者37例である。

症例は一括して Table 1 および 3 に示した。その内訳は、急性単純性膀胱炎 6 例、複雑性腎盂腎炎 9 例、複雑性膀胱炎 13 例、前立腺術後尿路感染症 8 例および急性尿道炎 1 例である。

性別は、男性 25 例、女性 12 例であり、年齢は 24 歳から 87 歳で平均 60.1 歳である。

なお、副作用のため 2 日間の投薬で中止した症例 No. 15 および投与前に Yeast 10^2 cells/ml のみが検出され、感染症が不明確であった症例 No. 34 の 2 例が主治医においても薬効判定が不能であった。

この 2 例以外にも次の 9 例は下記の理由で UTI 薬効評価基準²⁾ による薬効評価から除外した。

症例 No. 3 は年齢違反、症例 No. 20, 30, 36 の 3 例は投与前菌数不足、症例 No. 14, 21 は投与前 Yeast 検出、症例 No. 18, 19, 22 は検査日のズレのため。

また、症例 No. 37 の尿道炎についてはまだ UTI 薬効評価基準が定められていないことから主治医判定のみとした。

2. 投与方法および効果判定

急性単純性膀胱炎に対しては、本剤の 1 回 100～200 mg を 1 日 3 回投与とし、3 日間投与後 UTI 薬効評価基準にもとづき判定した。

その後も可能なかぎり投薬を継続し、主治医による有効性、安全性などの評価を行った。最長投与期間は 12 日であった。

複雑性尿路感染症に対しては、本剤の 1 回 200～400 mg を 1 日 3 回投与を原則とし、5 日間投与後、UTI 薬効評価基準にもとづき判定した。

その後も可能なかぎり投薬を継続し、主治医による有効性、安全性などの評価を行った。

最長投与期間は 15 日であった。

尿道炎については本剤の 1 回 100 mg を 1 日 3 回、3 日間投与後主治医判定を行った。

Table 1 Clinical summary of acute simple cystitis cases treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom* Before→After	Pyuria* Before→After	Bacteriuria*			MIC (μg/ml)	Evaluation		Side effect		
			Dose (mg×/day)	Duration (days)			Before Species Count	MIC (μg/ml)	After Species		Count	U.T.I.		Dr.	
1	36 ♀	A.S.C.	100×3	5	# ↑	# ↑	—	0.2	0.2	—	Excellent	Excellent	—		
2	54 ♀	A.S.C.	100×3	12	+ ↑	+ ↑	—	0.2	0.2	<i>E. faecalis</i>	<10 ³	Excellent	Good	—	
3	70 ♀	A.S.C.	100×3	6	# ↑	+ ↑	—	0.2	0.2	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. diversus</i>	10 ⁷ 10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
4	26 ♀	A.S.C.	100×3	3	+ ↑	# ↑	—	0.2	0.2	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Moderate	Good	+
5	26 ♀	A.S.C.	100×3	7	# ↑	# ↑	—	0.2	0.2	<i>Enterococcus sp.</i> <i>Staphylococcus sp.</i>	10 ³ 10 ³	>100 0.39	Excellent	Good	—
6	24 ♀	A.S.C.	200×3	5	# ↑	+ ↑	—	0.2	0.2	Yeast	10 ⁶	0.1	Excellent	Excellent	—

A.S.C.: Acute simple cystitis

*Before treatment → After 3-day treatment

II. 成 績

1. 臨床効果

急性単純性膀胱炎 6 例の要約を Table 1 に示した。その臨床効果は、主治医判定では 6 例中著効 3 例、有効 3 例で有効率 100% であった。

UTI 薬効評価基準による判定では、判定可能例 5 例中 4 例著効、1 例有効で有効率 100% であった (Table 2)。

また、排尿痛および膿尿に対する効果はいずれも 5 例中 5 例全例が消失並びに正常化した。

同様に細菌尿に対する効果は、5 例中 4 例が消失し、残り 1 例は減少であった。

複雑性尿路感染症 30 例の要約を Table 3 に示した。

その臨床効果は、主治医判定可能例 28 例中 6 例著効、12 例有効、やや有効 2 例、無効 8 例で有効率 64.3% であった。

UTI 薬効評価基準による判定では判定可能例 20 例中著効 4 例、有効 6 例、無効 10 例で有効率は 50% であった (Table 4)。

また膿尿に対する効果は正常化 7 例、改善 3 例、不変 10 例であった。

細菌尿に対する効果は消失 7 例、減少 2 例、菌交代 2 例、不変 9 例であった。

UTI 疾患病態群別 (Table 5) に効果を見ると、有効率は単独菌感染で 46.7% (7/15)、複数菌感染で 60% (3/5) であり、1 群、5 群のカテーテル留置群は症例がなく、2 群 0% (0/2)、3 群 40% (2/5)、4 群 62.5% (5/8)、6 群 60% (3/5) であった。

尿道炎 1 例は有効であった (Table 6)。

2. 細菌学的効果

UTI 薬効評価基準による判定可能例の急性単純性膀胱炎からは *Escherichia coli* 4 株、*Proteus* sp. 1 株が検出された。

E. coli 4 株中 3 株、および *Proteus* sp. 1 株中 1 株が消失し、全体の菌消失率は 80% であった (Table 7)。

その MIC (最小発育阻止濃度) はいずれも ≤ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 8)。

なお、投与後出現菌としては 3 症例から *Staphylococcus* sp., *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus* sp. および Yeast の 4 種各 1 株が検出された (Table 9)。

同様に複雑性尿路感染症からはグラム陽性菌 8 株、グラム陰性菌 19 株計 27 株が検出され、そのうち 15 株が消失し、消失率 55.6% であった (Table 10)。

主たる検出菌の消失率はグラム陽性菌では coagulase negative staphylococci が 100% (3/3) だが、*E. faecalis* では 25% (1/4) であった。グラム陰性菌では *E. coli* が 80% (4/5) だが *Pseudomonas aeruginosa* では 28.6% (2/7) であった。

その MIC は coagulase negative staphylococci では、1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であるのに対し、*E. faecalis* で 25~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

また、*E. coli* では ≤ 0.1 ~0.2 $\mu\text{g/ml}$ であるのに、*P. aeruginosa* ではすべて ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 11)。

投与後出現菌としては、6 症例から *E. faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Corynebacterium* sp., *Serratia marcescens*, *Pseudomonas* sp., *Flavobacterium balustinum* および Yeast の 7 種各 1 株が検出された (Table 12)。

3. 副作用

副作用発現症の要約を Table 13 に示し、各症例の臨床検査値を Table 14 に示した。

自他覚的副作用としては、4 例に胃腸障害が認められたが、いずれも服薬を中止することにより特に処置することなく消失した。

また、臨床検査値の異常変動として 1 例に軽度の GOT, GPT の上昇が認められたが、28 日後の検査では正常値に復していた。

III. 考 察

セフェム系抗生剤の開発は、これまでは注射用剤に関しては、いわゆる第 2~第 3 世代さらに第 4 世代へと進み、抗菌力の増強、抗菌スペクトラムの拡大あるいは β -ラクタマーゼに対する安定化など、多数の特徴ある薬剤が登場した。

しかし、経口用セフェム剤に関しては注射剤に比べその種類も少なく、近年になって注射用の第 2, 第 3 世代に匹敵する特徴をそなえた経口剤の開発が活発化してきた。

今回、われわれの検討した CTM-HE もその 1 つで、本剤は第 2 世代の注射用セフェム剤として、泌尿器科領域においても広く使用されている CTM の prodrug である。

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria* Before-After	Bacteriuria*				Evaluation		Side effect
					Dose (mg×/day)	Duration (days)		Before Species Count	MIC (μg/ml)	After Species Count	MIC (μg/ml)	U.T.I.	Dr.	
7	42 ♀	Pyelonephritis Renal stone	—	G-3	200×3	10	+ → +	<i>P. mendocina</i> 10 ⁶	>100	<i>P. mendocina</i> 10 ⁵	>100	Poor	Poor	—
8	59 ♂	Cystitis B.P.H.	—	G-4	400×3	5	# → —	<i>E. coli</i> 10 ⁷		Yeast <10 ³		Excellent	Excellent	—
9	56 ♀	Pyelonephritis Hydronephrosis	—	G-6	400×3	5	# → ±	<i>E. coli</i> C.N.S. 10 ⁴	≤0.1 1.56	<i>E. faecium</i> 10 ³	>100	Moderate	Good	—
10	73 ♂	Cystitis Prostatic cancer	—	G-6	400×3	5	# → —	<i>E. faecalis</i> 10 ⁷ <i>S. epidermidis</i> 10 ⁷	25	<i>E. faecalis</i> 10 ³ <i>Corynebacterium</i> sp.10 ³	25	Poor	Good	—
11	45 ♂	Pyelonephritis Renal stone	—	G-3	400×3	14	# → ±	<i>E. coli</i> 10 ⁴	≤0.1	<i>E. coli</i> 10 ²		Moderate	Good	—
12	25 ♂	Pyelonephritis Hydronephrosis	—	G-3	400×3	14	# → —	<i>E. faecalis</i> 10 ⁴		<i>E. faecalis</i> 10 ¹		Moderate	Good	—
13	70 ♀	Pyelonephritis Hydronephrosis	—	G-3	400×3	14	# → #	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	>100	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	>100	Poor	Poor	—
14	75 ♂	P.P.I. B.P.H.	—	—	200×3	5	+ → ±	Yeast 10 ⁴		—			Fair	—
15	78 ♂	P.P.I. B.P.H.	—	—	100×4	2	# →	<i>E. cloacae</i> 10 ⁸ Yeast 10 ⁸	6.25				Unknown	+
16	71 ♂	P.P.I. B.P.H.	—	G-2	200×3	5	± → +	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	>100	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ <i>F. baibistinum</i> 10 ⁷	>100 >100	Poor	Fair	—

B.P.H.: Benign prostatic hyperplasia

P.P.I.: Post-prostatectomy infection

C.N.S.: Coagulase negative staphylococcus

*Before treatment → After 5-day treatment

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter group	UTI group	Treatment		Pyuria* Before→After	Bacteriuria*				Evaluation		Side effect	
					Dose (mg x/day)	Duration (days)		Before Species Count	MIC (μg/ml)	After Species	Count	MIC (μg/ml)	U.T.I.		Dr.
17	67 ♂	P.P.I. B.P.H.	—	G-6	200×3	5	± → —	<i>P. rettgeri</i> 10 ⁶ <i>Klebsiella</i> sp. 10 ⁶ <i>F. indologenes</i> 10 ⁶		—		Moderate	Excellent	—	
18	87 ♂	P.P.I. B.P.H.	—		400×3	14	+ → ±	<i>S. marcescens</i> 10 ⁴		—			Good	—	
19	58 ♂	P.P.I. B.P.H.	—		400×3	14	# → —	<i>E. faecium</i> 10 ⁴		Yeast	10 ²		Good	—	
20	54 ♀	Pyelonephritis Bladder cancer	—		400×3	14	± → —	C.N.S. 10 ³	1.56				Excellent	—	
21	61 ♂	P.P.I. B.P.H.	—		400×3	14	# → +	<i>S. aureus</i> 10 ⁶ Yeast 10 ⁶	50				Good	—	
22	65 ♂	Pyelonephritis Renal stone	—		200×3	11	# → —	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶	>100				Poor	—	
23	70 ♂	Pyelonephritis Renal stone	—	G-3	200×3	15	# → #	<i>E. cloacae</i> 10 ⁷	>100	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	>100	Poor	—	
24	78 ♂	Cystitis B.P.H.	—	G-4	400×3	7	# → —	<i>C. diversus</i> 10 ⁷	0.2			Excellent	Excellent	—	
25	85 ♂	Cystitis Prostatic cancer	—	G-4	400×3	14	# → #	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	>100	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁵	>100 100	Poor	—	
26	83 ♂	Cystitis B.P.H.	—	G-6	400×3	14	# → #	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>Staphylococcus</i> sp. 10 ³ <i>E. faecalis</i> 10 ³	>100 >100 50	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ³ 10 ³	>100 50	Poor	Poor	+
27	57 ♀	Cystitis Neurogenic bladder	—	G-4	400×3	7	# → —	<i>A. calcoaceticus</i> 10 ⁷	50	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁶	50	Poor	Good	+

*Before treatment→After 5-day treatment

P.P.I.: Post-prostatectomy infection

B.P.H.: Benign prostatic hyperplasia

C.N.S.: Coagulase negative staphylococcus

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Cath-eter	UTI group	Treatment		Pyuria* Before→After	Bacteriuria*				Evaluation		Side effect	
					Dose (mg×/day)	Duration (days)		Before Species Count	MIC (μg/ml)	After Species	Count	MIC (μg/ml)	U.T.I.		Dr.
28	77 ♂	Cystitis Bladder cancer	—	G-6	400×3	5	# → —	<i>E. coli</i> C.N.S.	10 ⁵ 10 ⁵	0.2 3.13	—	Excellent	Good	—	
29	71 ♂	Cystitis B.P.H.	—	G-4	200×3	4	# → #	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	>100	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	Poor	Poor	—
30	48 ♂	Cystitis	—		200×3	5	# → —	<i>S. epidermidis</i>	10 ³		—		Excellent		—
31	67 ♂	P.P.I. B.P.H.	—	G-2	200×3	5	# → #	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴		<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	Poor	Poor	—
32	69 ♂	Cystitis Urethral structure	—	G-4	400×3	10	+ → #	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸		<i>Pseudomonas</i> sp.	<10 ²	Moderate	Good	—
33	80 ♂	Cystitis B.P.H.	—	G-4	400×3	10	# → +	<i>E. coli</i>	10 ⁸	≤0.1	—	—	Moderate	Good	—
34	58 ♀	Pyelonephritis Ureter stone	—		400×3	10	# → —	Yeast	10 ²		Yeast	10 ²		Unknown	—
35	55 ♂	Cystitis Prostatic cancer	—	G-4	400×3	5	+ → —	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	100	—	—	Excellent	Excellent	—
36	69 ♂	Cystitis B.P.H.	—		400×3	10	+ → —	<i>Flavobacterium</i> sp. <i>Staphylococcus</i> sp.	<10 ² <10 ²		—			Good	—

B.P.H.: Benign prostatic hyperplasia

P.P.I.: Post-prostatectomy infection

C.N.S.: Coagulase negative staphylococcus

* Before treatment → After 5-day treatment

Table 4 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	4	1	2	7 (35%)
Eliminated	1	1		2 (10%)
Decreased		1	1	2 (10%)
Replaced	2		7	9 (45%)
Unchanged	7 (35.0%)	3 (15.0%)	10 (50.0%)	Patient total 20
Excellent	4 (20.0%)		Overall effectiveness rate 10/20 (50.0%)	
Moderate	6 (30.0%)			
Poor (including Failure)	10			

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)	2 (10.0%)			2	0 %
	3 rd group (Upper UTI)	5 (25.0%)		2	3	40.0%
	4 th group (Lower UTI)	8 (40.0%)	3	2	3	62.5%
	Sub total	15 (75.0%)	3	4	8	46.7%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelling)	(%)				%
	6 th group (Catheter not indwelling)	5 (25.0%)	1	2	2	60.0%
	Sub total	5 (25.0%)	1	2	2	60.0%
Total		20 (100%)	4	6	10	50.0%

Table 6 Clinical summary of urethritis cases treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Pyuria* Before → After	Bacteriuria*				Evaluation Dr.	Side effect
		Underlying disease	Dose (mg × /day)	Duration (days)		Before Species Count	MIC (µg/ml)	After Species Count	MIC (µg/ml)		
37	35 ♂	Urethritis	100 × 3	3	+ → -	<i>Micrococcus</i> sp.10 ³	≤ 0.1	-		Good	+

*Before treatment → After 3-day treatment

Table 7 Bacteriological response to cefotiam hexetil in acute uncomplicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E.coli</i>	4	3 (75.0%)	1
<i>Proteus</i> sp.	1	1 (100%)	
Total	5	4 (80.0%)	1

* Persisted: Regardless of bacterial count

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response to cefotiam hexetil treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Total (Eradicated%)	
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		≥ 100
<i>E.coli</i>	1/1	2/3										3/4 (75.0)
<i>Proteus</i> spp.		1/1										1/1 (100)
Total (Eradicated)	1/1 (100%)	3/4 (75.0%)										4/5 (80.0%)

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

Isolates	No. of strains (%)
<i>Staphylococcus</i> sp.	1 (25.0%)
<i>E.faecalis</i>	1 (25.0%)
<i>Enterococcus</i> sp.	1 (25.0%)
Yeast	1 (25.0%)
Total	4 (100%)

* Regardless of bacterial count

Table 10 Bacteriological response to cefotiam hexetil in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
Coagulase negative staphylococcus	3	3 (100%)	
<i>E.faecalis</i>	4	1 (25.0%)	3
Other G (+)	1	1 (100%)	
Sub total [G (+)]	8	5 (62.5%)	3
<i>E.coli</i>	5	4 (80.0%)	1
<i>Citrobacter</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>Klebsiella</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>Enterobacter</i> sp.	1	(0%)	1
<i>Proteus</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>P.aeruginosa</i>	7	2 (28.6%)	5
Other G (-)	3	1 (33.3%)	2
Sub total [G (-)]	19	10 (52.6%)	9
Total	27	15 (55.6%)	12

* Persisted: Regardless of bacterial count

Table 11 Relation between MIC and bacteriological response to cefotiam hexetil treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Total (Eradicated %)	
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		≥ 100
Coagulase negative staphylococcus												2/2 (100)
G P C				1/1	1/1	1/1			0/1	0/1	1/1 1/1	1/3 (33.3) 1/1 (100)
Sub total				1/1	1/1	1/1			0/1	0/1	2/2	4/6 (66.7)
<i>E. coli</i>	2/3	1/1										3/4 (75.0)
G N B		1/1									0/1	1/1 (100) 0/1 (0)
<i>Citrobacter</i> sp.												1/5 (20.0)
<i>Enterobacter</i> sp.										0/1		0/2 (0)
<i>P. aeruginosa</i>												1/5 (20.0)
Other												0/2 (0)
Sub total	2/3	2/2								0/1	1/7	5/13 (38.5)
Total (Eradication %)	2/3 (66.7)	2/2 (100)		1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)			0/1 (0)	0/2 (0)	3/9 (33.3)	9/19 (47.4)

GPC: Gram-positive cocci, GNB: Gram-negative bacilli

Table 12 Strains* appearing after cefotiam hexetil treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>E. faecalis</i>	1 (14.3%)
<i>E. faecium</i>	1 (14.3%)
<i>Corynebacterium</i> sp.	1 (14.3%)
<i>S. marcescens</i>	1 (14.3%)
<i>Pseudomonas</i> sp.	1 (14.3%)
<i>F. balustinum</i>	1 (14.3%)
Yeast	1 (14.3%)
Total	7 (100%)

* Regardless of bacterial count

Table 13 Side effects and abnormal findings of laboratory tests

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Symptom	Severity	Date of onset	Relation to cefotiam hexetil
4	26 ♀	A.S.C.		Gastric disturbance	+	2day	Possible
15	78 ♂	P.P.I.	B.P.H	Gastric disturbance	+	2day	Definite
26	83 ♂	Cystitis	B.P.H	GOT ↑ GPT ↑	GOT 18 → 33 GPT 14 → 43	14day	Possible
27	57 ♀	Cystitis	Neurogenic bladder	Gastric disturbance	+	2day	Probable
37	35 ♂	Urethritis		Gastric disturbance	+	2day	Definite

A.S.C.: Acute simple cystitis

P.P.I.: Post-prostatectomy infection

B.P.H.: Benign prostatic hyperplasia

Table 14-1 Laboratory findings before and after treatment of cefotiam hexetil

Case No.	RBC (10 ³ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet (10 ³ /mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	AL-P (K: KA U: IU/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	433	13.1	39.2	7940	30.4	15	130 U	0.2	11.0	0.60
	A	443	13.1	40.0	6840	33.5	10	109 U	0.2	9.0	0.50
2	B	429	12.7	38.1	6400	16.2	23	148 U	0.6	23.2	0.70
	A	420	12.4	36.9	4900	15.7	29	143 U	0.6	22.6	0.60
3	B	421	12.8	37.5	5100	14.5	25	351 U	0.8	13.2	0.90
	A	424	12.9	37.3	3800	12.9	23	364 U	0.8	15.0	1.00
4	B	423	12.9	37.7	8700	20.6	13	84 U	0.6	11.9	0.60
	A	413	12.7	36.8	3800	27.0	11	88 U	0.5	13.3	0.70
5	B	449	13.3	39.8	10600	24.3	13	123 U	0.8	14.4	0.50
	A	422	12.5	37.9	6700	18	11	122 U	0.8	19.9	0.80
6	B	441	12.8	40.1	7600	41.0	23	6.2 K	0.2	11.2	0.80
	A	435	12.6	39.8	8200	38.8	22	6.3 K	0.2	10.9	0.80
7	B	394	11.6	35.5	3410	21.4	13	104 U	0.3	17.0	0.90
	A	405	12.3	35.8	3200	21.2	12	6.0 K	0.3	17.0	1.10
8	B	497	16.3	48.6	8200	24.5	20	191 U	0.4	19.0	0.90
	A	486	16.3	47.6	8640	30.3	19	194 U	0.6	19.0	1.00
9	B	344	10.7	32.9	9480	19.7	10	123 U	0.3	15.0	1.10
	A	309	9.5	28.8	8000	29.0	8	107 U	0.3	12.0	1.40
10	B	358	12.2	35.3	8020	27.2	12	113 U	0.3	15.0	1.10
	A	356	12.1	35.0	7460	31.3	12	112 U	0.3	17.0	1.00
11	B	409	15.0	42.2	10220	36.6	14	126 U	0.6	14.0	1.00
	A	412	15.1	42.0	7600	34.4	16	124 U	0.6	12.0	1.10
12	B	509	15.6	45.5	9600	9.7	15	261 U	0.5	13.0	1.00
	A	496	15.0	43.0	7400	10.0	16	260 U	0.5	12.0	1.10
13	B	424	13.1	38.2	5880	19.3	17	368 U	0.7	13.0	0.80
	A	430	13.0	38.0	5400	19.6	18	348 U	0.7	14.0	0.90
14	B	340	11.0	32.0	8000	40.1	37	9.5 K	0.6	9.2	1.00
	A	388	12.2	36.0	8000	45.6	37	9.4 K	0.3	16.6	0.90
15	B	346	12.0	33.8	7200	31.1	26	6.9 K	0.3	29.6	1.40
	A	317	10.1	31.3	10100	34.0	35	6.9 K	0.3	28.0	1.30

B: Before

A: After

Table 14-2 Laboratory findings before and after treatment of cefotiam hexetil

Case No.	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet (10 ³ /mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	AL-P (K:KA U: IU/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
16	B	364	11.6	34.2	9400	56.9	33	21	0.3	8.0	1.00
	A	337	10.6	31.4	9600	54.8	30	19	0.3	7.2	0.90
17	B	415	12.9	37.4	5900	29.5	40	18	0.5	14.1	1.10
	A	403	12.3	36.2	8400	31.3	37	24	0.3	10.3	1.30
18	B	312	11.0	33.2	7200	30.1	63	60	0.4	21.9	1.30
	A	354	12.3	37.0	3800	18.5	43	43	0.5	23.5	1.40
19	B	389	12.9	38.8	8900	33.5	40	41	0.3	12.7	1.30
	A	422	13.6	38.2	4400	21.2	19	17	0.5	14.9	1.30
20	B	369	11.9	37.4	6800	35.6	32	32	0.4	13.0	0.90
	A	332	11.2	33.5	5500	31.7	39	36	0.2	14.9	1.00
21	B	350	9.6	30.7	7300	34.9	23	32	0.2	13.3	1.00
	A	394	10.3	31.8	5600	46.7	29	27	0.2	15.0	1.00
22	B	408	13.8	38.0	3700	2.0	71	64	2.1	16.5	1.00
	A	417	13.6	38.9	3000	1.7	56	47	1.4	19.3	1.00
23	B	491	15.2	43.5	6800	16.7	43	48	0.6	16.1	1.20
	A	521	16.2	47.4	7200	11.7	52	58	1.1	16.9	0.70
24	B	406	12.3	35.2	11500	21.0	24	32	0.5	23.9	1.60
	A	366	10.9	33.3	7200	21.2	15	31	0.4	21.0	1.30
25	B	335	10.4	30.0	7000	22.2	28	10	2.1	23.3	1.60
	A	336	10.9	31.7	9400	25.7	30	18	0.7	18.4	1.50
26	B	371	11.1	36.8	3600	22.2	18	14	0.8	20.4	0.80
	A	352	11.0	35.2	3700	27.7	33	43	0.8	22.1	1.20
27	B	415	13.3	40.9	4200		125	141	0.7	13.7	0.70
	A	400	13.1	38.7	4200		109	117	0.6	20.7	1.00

B: Before

A: After

Table 14-3 Laboratory findings before and after treatment of cefotiam hexetil

Case No.	RBC ($10^3/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelet ($10^3/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	AL-P (K:KA U:IU/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
32	B	470	13.7	9700	35.4	21	18	8.2	0.5	13.0	1.20
	A	469	13.6	8900	29.9	22	27	8.5	0.5	8.0	1.20
33	B	394	12.4	6300	23.5	13	9	11.6	0.9	27.0	1.40
	A	391	12.2	6800	29.8	16	12	10.3	0.6	20.0	1.40
34	B	411	13.5	3700	17.3	10	8	4.9	0.7	17.0	1.00
	A	421	14.2	4000	19.1	19	13	5.1	0.9	14.0	0.90
35	B	426	12.7	9400	18.5	18	9	5.0	0.7	10.0	1.00
	A	437	13.0	8000	16.6	21	9	4.9	0.4	12.0	0.90
36	B	450	13.5	6100	16.6	12	8	6.6	0.5	20.0	1.10
	A	445	13.3	5000	16.1	14	7	6.7	0.5	22.0	1.00

B: Before

A: After

CTM は、そのまま経口投与しても吸収されないため、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からの吸収性を高めたのが本剤である。

本剤は経口投与後、消化管より吸収され、小腸粘膜組織のエステラーゼによりエステル部分が加水分解されて活性体である CTM となり血中に移り、体内の各組織へ分布される。

本剤は、このままの形では抗菌力を示さないが、体内で CTM として抗菌力を発揮することから、*Enterococcus* を除くグラム陽性球菌や *Pseudomonas*, *Serratia* を除くグラム陰性桿菌に広く強い抗菌力を示している。また従来の経口セフェム剤の抗菌力の及ばない *Citrobacter*, *Enterobacter*, インドール陽性の *Proteus* に対しても数管以上強い抗菌力を示している^{1,3)}。

本剤の血中濃度のピークは、食後投与の場合ほぼ1.5時間後に認められ、1回100mg投与時には1.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、200mg投与時には2.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、400mg投与時には4.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度が得られている。

また尿中排泄は、いずれの投与量とも投与後10時間までに約40%の排泄が認められている¹⁾。

本剤の尿路感染症に対する治療効果は、全国集計の臨床成績をみると、UTI薬効評価基準による評価では急性単純性尿路感染症の膀胱炎、腎盂腎炎ともに有効率100%、複雑性尿路感染症においても62.1%とすぐれた成績を示している¹⁾。

今回検討したわれわれの成績は、急性単純性膀胱炎では有効率が100%であったが、複雑性尿路感染症では50%であった。投与量との関係を見ると、単純性膀胱炎ではUTI基準判定可能例5例中4例が1日300mgの3分割投与であり、いずれも有効以上の効果を示し、他の1例は1日600mgの3分割投与で著効であった。

ゆえに、本剤は急性単純性の尿路感染症に対しては1日300mgの投与量で十分な治療効果をあげ得ると考えられた。

一方、複雑性尿路感染症では20例中6例が1日600mgの3分割、14例が1日1,200mgの3分割投与例であった。

600mg投与例の有効率は16.7%(1/6)と低かったが、1,200mg投与例では64.3%(9/14)とまずまずの成績であった。

これは、1,200mg投与例では14例中7例がUTI

第4群, すなわち単数菌による膀胱炎であったが, 600 mg 投与例では第4群が1例のみで, 第2群の前立腺術後感染症などのやや難治例の比率が高かったものと考えられた。

本剤投与による副作用としては, 4例に胃腸障害, 1例に GOT, GPT の上昇が認められたが, いずれも軽度で重篤なものではなかった。

以上, 今回のわれわれの検討成績から本剤には急性単純性尿路感染症の治療に際しては1日300 mg, 3分割投与で十分であるが, 複雑性尿路感染症に対しては1日600~1,200 mg は必要と考えられた。

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(尿路感染症)薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 3) 土屋皖司, 木田 誠, 近藤正照, 小野英男, 野路弓子, 武内真理子, 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
- 4) 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

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

KATSUO HAMADA, HIDEAKI YASUDA, TOSHIHIRO KAWASAKI
and SHIGERU MIYAZAKI

Department of Urology, Takatsuki, Osaka Medical School, 2-7 Daigaku-machi, Takatsuki 569, Japan

HIDETA ONO

Department of Urology, Sanko Hospital, Takatsuki, Osaka

AKIRA DEMURA

Department of Urology, Hokusetsu Hospital, Takatsuki, Osaka

KOICHIRO MARUO

Department of Urology, Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka

HARUO NODA

Department of Urology, Ohtsu Red Cross Hospital, Otsu

Cefotiam hexetil (CTM-HE), a new oral cephem antibiotic, is the pro-drug of cefotiam (CTM), a second-generation injectable cephem.

CTM-HE is absorbed as CTM after de-esterification in the intestine and shows antibacterial activity.

We evaluated clinical efficacy and side effects of CTM-HE in 6 patients with acute simple cystitis, 1 with urethritis, and 30 with complicated urinary tract infection.

The clinical efficacy rate, based on the Japanese UTI Committee's criteria, was 100% in acute simple cystitis and 50% in complicated urinary tract infections.

There were some side effects: intestinal disorder in 4 cases, and increase of transaminase in 1 case, but none were serious.

The above results indicate that a dosage of 300 mg/day is sufficient in acute simple cystitis, while 600~1,200 mg/day appears to be necessary in complicated urinary tract infections.