

泌尿器科領域における Cefotiam hexetil の 基礎的および臨床的検討

荒川創一・藤井 明・守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科学教室*

川端 岳・石神襄次

国立神戸病院泌尿器科

伊藤 登・中川泰始

社会保険神戸中央病院泌尿器科

斎藤 博・矢野充範

神戸労災病院泌尿器科

片岡頌雄・中筋徹也

西脇市立西脇病院泌尿器科

羽間 稔・中野正則

兵庫県立柏原病院泌尿器科

小田芳経

兵庫県立淡路病院泌尿器科

山中 望・宮崎治郎

神綱病院泌尿器科

大部 亨・柯 昭仁

明石市立市民病院泌尿器科

杉本正行

神戸掖済会病院泌尿器科

藤井昭男

兵庫県立成人病センター泌尿器科

原 信二・大前博志

原泌尿器科病院

三田俊彦・寺杣一徳

三田・寺杣泌尿器科医院

梅津敬一

三木市民病院泌尿器科

彦坂幸治・安室朝三・吉村光司

兵庫県立尼崎病院泌尿器科

広岡九兵衛・島谷 昇・松下全巳・井上隆朗

関西労災病院泌尿器科

中野康治・川井田徳之

赤穂市民病院泌尿器科

富岡 収・杉野雅志・桑山雅行

姫路赤十字病院泌尿器科

大島秀夫・永田 均

兵庫県立加古川病院泌尿器科

泉 武寛・武市佳純
 加西市立加西病院泌尿器科
 富士原正保・小川隆義
 富士原病院泌尿器科
 田寺成範
 鐘紡病院泌尿器科
 古澤太郎
 京都第二赤十字病院泌尿器科

新セファロスポリン系経口抗菌薬 cefotiam hexetil (CTM-HE) の泌尿器科領域における有用性を基礎的および臨床的に検討し、以下の知見を得た。

- 1) 体内動態：健常男子 6 名に CTM-HE 200 mg および cefaclor (CCL) 500 mg を cross over 法で食後単回投与後の最高血中濃度、8 時間までの尿中回収率は CTM-HE で 3.38 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1.35 時間後), 32.7%, CCL で 9.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1.14 時間後), 68.4% であった。
- 2) 臨床成績：急性単純性尿路感染症 39 例（腎孟腎炎 4 例、膀胱炎 35 例）における UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は、著効 65.7%，有効 34.3% と 100% の有効率であり、除菌率は 95.2% (40/42) であった。複雑性尿路感染症 92 例（腎孟腎炎 14 例、膀胱炎 67 例、前立腺術後尿路感染症 11 例）では、著効 27.2%，有効 43.5%，無効 29.3% で有効率は 70.7% であり、除菌率は 78.7% (85/108) であった。自他覚的副作用は 5 例（胃腸症状、発疹、胸部重圧感）、臨床検査値異常は 5 例（赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビン および白血球の減少、GOT, GPT 上昇）にみられたがいずれも軽度かつ一過性であった。

Key words : Cefotiam hexetil, 吸収・排泄, 臨床検討, 単純性尿路感染症, 複雑性尿路感染症

新経口抗菌薬 cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) (構造式 Fig. 1) は、武田薬品により開発され既に市販されている注射用セファロスポリン製剤 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いわゆる prodrug 経口剤¹⁾である。

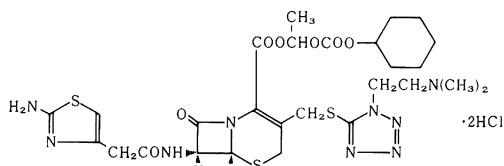


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

本剤吸収後の活性体 CTM はグラム陽～陰性菌に巾広く強い抗菌力を示すことが知られている。本剤の吸収機構は、小腸粘膜エステラーゼによるエステル部分の加水分解によるものであり、良好な血中 CTM 濃度が得られ、

尿中にも投与 24 時間で CTM として約 40% が排泄される。

今回、著者らは泌尿器科領域感染症に対し、本剤の基礎的および臨床的検討をおこなったので報告する。

I. 基礎的検討 (体内動態)

1. 対象および方法

Table 1 Background of healthy volunteers

Age	Height (cm)	Weight (kg)
25	180	76
23	172	67
21	165	70
22	165	64
23	170	62
24	171	60
Mean	170.5	66.5
± S.D.	± 5.5	± 5.9

* 〒 650 神戸市中央区楠町 7-5-2

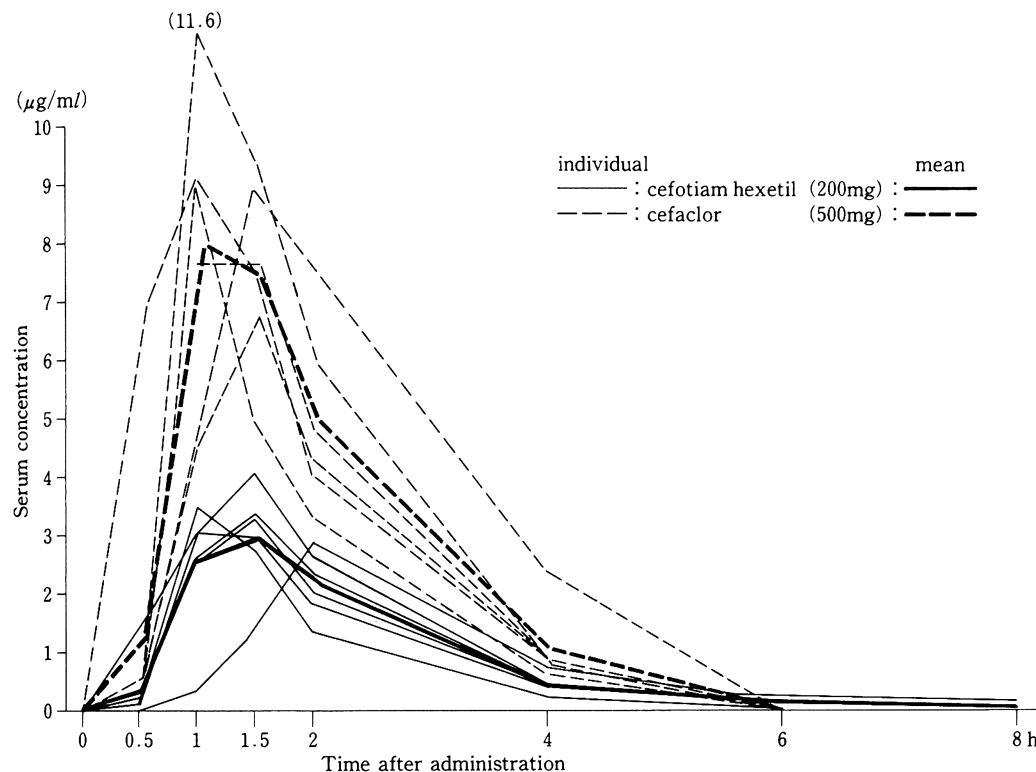


Fig. 2 Serum concentration with cefotiam hexetil and cefaclor
(Single administration after meal, n=6, cross over)

Table 2 Pharmacokinetic parameters of cefotiam hexetil and cefaclor

Healthy volunteers, cross over (n=6)

Drug	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/ml)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg·hr/ml)
Cefotiam hexetil	1.35	3.38	0.56	5.53
Cefaclor	1.14	9.02	0.70	14.78

健常成人男子 6 名 (Table 1) を対象とし, CTM-HE 200 mg と cefaclor (CCL) 500 mg とともに食後単回経口投与でクロスオーバー法により, CTM および CCL の血中並びに尿中濃度を経時的に測定し, その薬物動態を比較検討した。

CTM の濃度測定には *Proteus mirabilis* ATCC 21100 株を検定菌としたバイオアッセイ法を用い, 標準曲線は血中濃度の場合にはヒト血清希釈, 尿中濃度の場合には 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) 希釈によって作製した。一方 CCL の濃度測定には

Micrococcus luteus ATCC 9341 株を検定菌とした

バイオアッセイ法, 標準曲線の作製には血中濃度の場合はヒト血清希釈, 尿中濃度の場合は 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) 希釈を用いた。

2. 結果

i) 血中濃度 (Fig. 2)

最高血中平均濃度は本剤で 2.90 μg/ml (1.5 時間後), CCL で 7.72 μg/ml (1 時間後) であり, それ以後, 両剤とも漸減し, CCL では 6 時間後に検出限界以下となったが, 本剤ではなお 0.12 μg/ml が検出された。

One-compartment-model で解析された薬動力

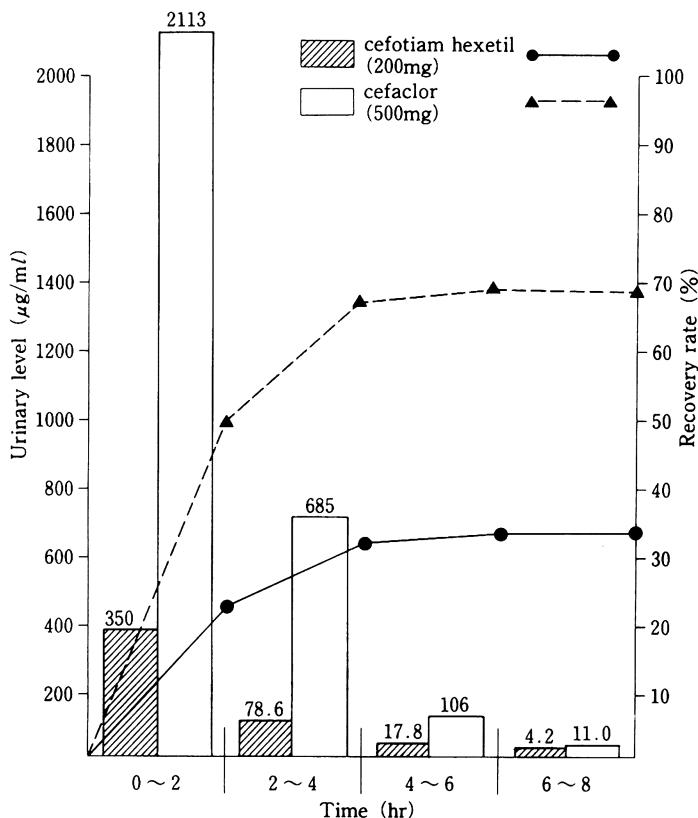


Fig. 3 Urinary excretion of cefotiam hexetil and cefaclor (n=6, cross over)

Table 3 Number of cases for the UTI evaluation trial

Diagnosis	Total No. of cases	No. of cases excluded	No. of cases evaluated
A.U.P.	4	0	4
A.U.C.	47	12	35
C.C.P.	19	5	14
C.C.C.	85	18	67
P.P.I.	25	14	11
Gonococcal urethritis	2	2	—
Other infections	5	5	—
Prostatitis	1	1	—
Total	188	57	131

A.U.P. : Acute uncomplicated pyelonephritis

A.U.C. : Acute uncomplicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

P.P.I. : Post prostatectomy infection

Table 4 Reasons for exclusion from the UTI evaluation

Reason	No. of cases
Patient aged 70 yr. or older	2
No pain on micturition	1
Bacteriuria less than 10^4 cells/hpf	6
Onset of disease over 2 weeks before	2
Infection by yeast	12
Violation of examination day	1
No identification of organism	1
Disease other than target infection	7
No underlying disease	1
No bacteriological examination	23
Insufficient examination	1
Total	57

学定数(Table 2)は、本剤で T_{max} 1.35 hr, C_{max} 3.38 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $t_{1/2}$ 0.56 hr, AUC 5.53 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ であり、CCL ではそれぞれ 1.14 hr, 9.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.70 hr, 14.78 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ であった。

ii) 尿中濃度 (Fig. 3)

最高尿中濃度は、両剤とも 0~2 時間にあり、本剤は 350.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CCL で 2113.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。尿中濃度はその後、両剤とも漸減し、6~8 時間では本剤で 4.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CCL で 11.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となっている。8 時間までの平均尿中回収率は、本剤で 32.7%, CCL で 68.4% であった。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

昭和 61 年 3 月から 61 年 11 月の間に表記 23 泌尿器科において治療を受けた泌尿器科領域感染症を対象とした。その内訳 (Table 3) は、複雑性膀胱炎が 85 例と最も多く、次いで急性単純性膀胱炎 47 例、前

立腺術後尿路感染症 25 例、複雑性腎孟腎炎 19 例となっている。

このほか、急性単純性腎孟腎炎 4 例、淋菌性尿道炎 2 例などにも投与されている。

これら全 188 例中、UTI 薬効評価基準第 3 版²⁾による判定可能例は 131 例であった。UTI 薬効判定基準による除外・脱落例数とその理由を、Table 4 に示

Table 5 Sex and age distribution

Age	Male	Female	Total
~19		2	2
20~29	4	9	13
30~39	4	10	14
40~49	3	10	13
50~59	10	18	28
60~69	22	26	48
70~79	41	13	54
80~89	16		16
Total	100	88	188

Table 6 No. of cases for dosage

Dose (mg/day)	Twice/day	Three times /day	Dose change	Total
200	7			7
300		39	3 ¹⁾	42
400	2			2
600		113	3 ²⁾	116
900		2		2
1200		18	1 ³⁾	19
Total	9	172	7	188

1) 100 mg × 3 → 100 mg × 2

2) 200 mg × 3 → 100 mg × 2 or 100 mg × 3

3) 400 mg × 3 → 200 mg × 3

Table 7-1 Clinical summary of acute uncomplicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom ^a	Pyuria ^a	Bacteriuria ^{*1}				Evaluation ^{*3}			Side effects
				Dose (mg × time/day)	Duration (days)			Count	CTM	CCL	CEx	UTI	Dr		
1	63	F	A.U.P.	100 × 3	3	#	#	≥ 0.1	1.56	6.25		Excellent	Excellent	-	
2	38	F	A.U.P.	100 × 3	3	#	#	$>10^7$	≥ 0.1	>100	50			-	
3	45	M	A.U.P.	200 × 3	4	+	#	$<10^3$	0.2	1.56	1.56		Excellent	-	
4	53	F	A.U.P.	200 × 3	5	#	#	$<10^3$	/	/	/		Excellent	-	
5	21	F	A.U.C.	100 × 2	7	#	#	$<10^3$	0.1	1.56	6.25		Moderate	-	
6	23	F	A.U.C.	100 × 2	6	#	#	$<10^3$	0.2	3.13	12.5		Excellent	-	
7	42	F	A.U.C.	100 × 2	6	#	#	$<10^3$	0.1	1.56	1.56		Excellent	-	

A.U.P. : Acute uncomplicated pyelonephritis
A.U.C. : Acute uncomplicated cystitis

^aBefore treatment
After 3-day treatment

^{*1}MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}(10^6\text{CFU}/\text{ml})$
*UTI: Criteria by the UTI committee

CTM : cefotiam
CCL : cefaclor
CEx : cephalaxin

Dr : Dr's evaluation

Table 7-2 Clinical summary of acute uncomplicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Pyuria ^a	Species	Bacteriuria ^{a,1}			Evaluation ^{a,3}			Side effects				
				Dose (mg × time/day)	Duration (days)			Count	CTM	M	I	C ^{a,2}	CCL	CEX				
8	59	F	A.U.C.	100×2	10	#	<i>E. coli</i>	10^7	≤ 0.1	1.56	6.25	/	/	Moderate	Excellent	-		
9	48	F	A.U.C.	100×2	7	#	<i>E. coli</i>	10^3	Y.L.O.	/	/	/	/	0.2	3.13	6.25	-	
							<i>K. pneumoniae</i>	10^3		0.39	3.13	6.25	100	100	100	Excellent	-	
10	22	F	A.U.C.	100×2	7	#	<i>E. coli</i>	10^6		0.2	3.13	12.5	25	25	50	Moderate	Good	-
							<i>E. faecalis</i>	$< 10^3$		50	25	50	50	50	50	Good	-	
11	52	F	A.U.C.	100×2	7	#	<i>E. coli</i>	10^7		0.2	6.25	6.25	100	100	50	Moderate	Excellent	-
							<i>E. faecalis</i>	10^4		100	50	50	50	50	50	Excellent	-	
12	53	F	A.U.C.	100×3 ↓ 100×2	9	#	<i>E. coli</i>	10^7		0.39	3.13	6.25	/	/	/	Excellent	Excellent	-
							<i>E. faecalis</i>	10^4		100	50	50	50	50	50	Excellent	-	
13	37	F	A.U.C.	100×3 ↓ 100×2	7	#	<i>E. coli</i>	10^7		0.39	12.5	50	/	/	/	Excellent	Excellent	-
							<i>E. faecalis</i>	10^4		100	50	50	50	50	50	Excellent	-	
14	20	F	A.U.C.	100×3	4	+	<i>C.N.S.</i>	10^4		0.2	0.39	1.56	/	/	/	Excellent	Good	-

A.U.C.: Acute uncomplicated cystitis

*1 Before treatment

After 3-day treatment

*2 MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}(10^6\text{CFU}/\text{ml})$

*3 UTI: Criteria by the UTI committee

Dr: Dr's evaluation

CTM: cefotiam
CCL: cefaclor
CEX: cephalexin

Table 7-3 Clinical summary of acute uncomplicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Bacteruria *1						Evaluation *3			Side effects
				Dose (mg × time/day)	Duration (days)	Species	Count	CTM	CCL	CEX	UTI	Dr			
15	53	F	A.U.C.	100×3	4	<i>E. coli</i>	10^4	≤ 0.1	3.13	12.5	Excellent	Good	—	—	—
16	54	F	A.U.C.	100×3	7	<i>E. coli</i>	10^6	≤ 0.1	3.13	12.5	Excellent	Excellent	Excellent	—	—
17	59	F	A.U.C.	100×3	7	<i>E. coli</i>	10^6	0.2	1.56	6.25	Excellent	Excellent	Excellent	—	—
18	34	F	A.U.C.	100×3	7	<i>E. coli</i>	10^7	0.2	1.56	6.25	Excellent	Excellent	Excellent	—	—
19	67	F	A.U.C.	100×3	4	<i>E. coli</i>	10^4	≤ 0.1	3.13	6.25	Excellent	Excellent	Excellent	—	—
20	21	F	A.U.C.	100×3	3	<i>P. mirabilis</i>	10^7	≤ 0.1	0.78	6.25	Excellent	Excellent	Excellent	—	—
21	62	F	A.U.C.	100×3	3	<i>E. coli</i>	10^7	1.56	50	>100	Excellent	Excellent	Excellent	—	—

A.U.C. : Acute uncomplicated cystitis

*1 Before treatment
After 3-day treatment*2 MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}(10^6\text{CFU}/\text{ml})$ *3 UTI : Criteria by the UTI committee
Dr : Dr's evaluation
CTM : cefotiam
CCL : cefaclor
CEX : cephalexin

Table 7-4 Clinical summary of acute uncomplicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment	Duration (mg × time/day)	Symptom*1	Pyuria*	Bacteriuria*1				Evaluation*3			Side effects
								Species	Count	CTM	M	I	C*2	UTI	Dr
22	64	F	A.U.C.	100×3	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	3.13	12.5	/	Excellent	—
23	58	F	A.U.C.	100×3	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	3.13	12.5	/	Excellent	—
24	59	F	A.U.C.	100×3	3	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.1	1.56	6.25	/	Excellent	—
						—	—	<i>C. freundii</i>	10 ⁷	3.13	>100	>100	/	Excellent	—
25	69	F	A.U.C.	100×3	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.1	1.56	6.25	/	Excellent	—
26	64	F	A.U.C.	100×3	3	#	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	3.13	12.5	/	Excellent	—
27	18	F	A.U.C.	100×3	3	#	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	3.13	12.5	/	Excellent	—
28	42	F	A.U.C.	100×3	7	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.1	3.13	6.25	/	Excellent	—

A.U.C. : Acute uncomplicated cystitis

*1 Before treatment
After 3-day treatment

*2 MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10⁶CFU/ml)
*3 UTI : Criteria by the UTI committee
Dr : Dr's evaluation

CTM : cefotiam
CCL : cefaclor
CEX : cephalixin

Table 7-5 Clinical summary of acute uncomplicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Duration (days)	Symptom ^{•1}	Pyuria ^{•1}	Bacteruria ^{•1}						Evaluation ^{•3}	Side effects
				Dose (mg × time/day)	Time/day				Species	Count	CTM	M	I	C ^{•2}	CEX	
29	59	F	A.U.C.	100 × 3	3	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.1	1.56	6.25	/		
							—	(—)		/	/	/	/	/	Excellent	—
30	58	F	A.U.C.	100 × 3	10	10	+	#	<i>E. coli</i>	>10 ⁸	0.2	3.13	12.5	/		
							—	(—)		/	/	/	/	/	Excellent	—
31	18	F	A.U.C.	100 × 3 ↓ 100 × 2	7	7	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	3.13	12.5	/		
							—	—	<i>E. faecalis</i>	10 ³	100	25	100	100	Moderate	Excellent
32	36	F	A.U.C.	100 × 3	3	3	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.2	3.13	6.25	/		
							—	—	<i>E. coli</i>	<10 ³	0.2	3.13	6.25	0.2	Moderate	Good
33	28	F	A.U.C.	100 × 3	7	7	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.1	1.56	6.25	/		
							—	—	<i>Saphylococcus</i> sp.	10 ³	0.78	1.56	3.13	50	Moderate	Excellent
34	33	F	A.U.C.	100 × 3	3	3	#	#	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	0.2	0.78	6.25	/		
							—	—	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	0.39	1.56	12.5	100	Moderate	Good
35	40	F	A.U.C.	100 × 3	3	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.2	3.13	6.25	/		
							—	—	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁶	/	/	/	/	Moderate	Good

A.U.C. : Acute uncomplicated cystitis

^{•1}Before treatment
After 3-day treatment

^{•2}MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}(10^6\text{CFU}/\text{ml})$

^{•3}UTI: Criteria by the UTI committee
Dr: Dr's evaluation

C TM: cefotiam
C CL: cefaclor
C EX: cephalaxin

Table 7-6 Clinical summary of acute uncomplicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Bacteriuria* ¹				Evaluation* ³			Side effects
				Dose (mg × time/day)	Duration (days)	Symptom ²	Pyuria ²	Species	Count	CTM	CCL	CEX	
36	63	F	A.U.C.	100 × 3	3	# —	# +	<i>E. coli</i> (—)	10 ⁷ /	≤ 0.1 /	1.56 /	6.25 /	Moderate Fair
37	25	F	A.U.C.	100 × 3	4	# —	# +	<i>E. coli</i> (—)	10 ⁶ /	0.39 /	6.25 /	12.5 /	Moderate Good
38	60	F	A.U.C.	200 × 3	5	+ —	+ ±	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> sp. Y.L.O.	10 ⁴ 10 ³ 10 ³	≤ 0.1 /	3.13 /	12.5 /	Moderate Good
39	63	F	A.U.C.	300 × 3	3	# —	# —	<i>E. coli</i> (—)	10 ⁶ /	0.2 /	3.13 /	6.25 /	Excellent Excellent

A.U.C. : Acute uncomplicated cystitis

*¹Before treatment
After 3-day treatment

Y.L.O. : Yeast like organism

*²MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10⁶CFU/ml)
*³UTI : Criteria by the UTI committee
Dr. : Dr's evaluation

す。投与症例を年齢、性別にみると (Table 5) 男 100 例、女 88 例で、1 日投与量、回数別症例数 (Table 6) は 600 mg 3 分割投与が 113 例と最も多く、次いで 300 mg 3 分割、1200 mg 3 分割の順であり、300 mg 投与例は主として急性単純性膀胱炎、600 mg ~ 1200 mg 投与は慢性複雑性膀胱炎および腎孟腎炎に使用されている。

2. 成績

以下、UTI 薬効評価基準による判定例を中心につの成績を示す。

i) 単純性尿路感染症 (Table 7)

総合臨床効果 (Table 8) は 39 例中著効 26、有効 13、無効 0 例で、有効率 100% であった。細菌学的効果 (Table 9) は全例で 42 株中 95.2% の消失率であり、存続したのは *Escherichia coli*、*Proteus* 属各 1 株であった。MIC を測定した株における除菌率と MIC の関係 (Table 10) をみると、全株が 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に分布していたが、0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 2 株が存続するという結果であった。投与後出現菌 (Table 11) は 13 株であり、*Enterococcus faecalis* が 6 株と最も多かった。

ii) 複雑性尿路感染症 (Table 12)

92 例の総合臨床効果 (Table 13) は、著効 25、有効 40、無効 27 例で、有効率 70.7%、病態疾患群別 (Table 14) には、4 群が 55 例と過半数を占めており、その有効率は 78.2% と良好であった。その他、2 群 66.7%、3 群 58.3%、6 群 60% の有効率を得た。なお、カテーテル留置例は 1 例 (1 群) のみで、本剤は無効であった。細菌学的効果 (Table 15) は、全体の 108 株中 78.7% の消失率で、存続したものは *Pseudomonas aeruginosa* 8 株、*Serratia* 属 5 株などであった。

グラム陽性菌では 37 株中 86.5% の消失率であり、*E. faecalis* は 16 株中 13 株 (81.3%) が除菌されている。MIC を測定した株における除菌効果と MIC との関係 (Table 16) をみると、MIC 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下では 90.3%、12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上では 59.5% の除菌率となっている。

投与後出現菌 (Table 17) は全体で 33 株みられ、92 症例中 26 例 (28.3%) に認められた。菌種別内訳は、*E. faecalis* 7 株、Y.L.O. 5 株、*P. aeruginosa* 4 株などとなっている。

iii) 主治医判定成績 (188 例)

上記の UTI 薬効評価基準により判定し得た 131

Table 8-1 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil in acute uncomplicated cystitis

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteruria	
	Pyuria	Clear-ed	Decre-ased	Uncha-ned	Clear-ed	Decre-ased	Uncha-ned	Clear-ed	Decre-ased	Uncha-ned		
Bacteruria	Eliminated	23	1	2							26 (74.3%)	
	Decreased (Replaced)	7	1								8 (22.9%)	
	Unchanged	1									1 (2.9%)	
Effect on pain on micturition		35 (100 %)									Patient total	
Effect on pyuria		31 (88.6%)			2 (5.7%)			2 (5.7%)				
					23 (65.7%)						Overall effectiveness rate 35/35 (100%)	

Table 8-2 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil in acute uncomplicated pyelonephritis

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
		Clear-ed	Decre-ased	Uncha-nced	Clear-ed	Decre-ased	Uncha-nced	Clear-ed	Decre-ased	Uncha-nced	
Bacteriuria	Eliminated	3	1								4 (100%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Effect on fever		4 (100 %)									Patient total
Effect on pyuria		3 (75.0%)			1 (25.0%)						4
	Excellent				3 (75.0%)						Overall effectiveness rate
	Moderate				1						4/4 (100%)
	Poor (including Failure)				0						

Table 9 Bacteriological response in acute uncomplicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
C.N.S.	1	1(100%)	0
Other G.P.C.	2	2(100%)	0
<i>E.coli</i>	35	34(97.1%)	1
<i>Citrobacter</i> sp.	1	1(100%)	0
<i>Klebsiella</i> sp.	1	1(100%)	0
<i>Proteus</i> spp.	2	1(50%)	1
Total	42	40(95.2%)	2

*Regardless of bacterial count

C.N.S. : Coagulase negative staphylococcus

G.P.C. : Gram-positive coccus

Table 10 Relation between MIC and bacteriological response to cefotiam hexetil treatment in uncomplicated UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Inoculum size 10^6 bacteria/ml										Total
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	
C.N.S.		1/1									1/1 (100%)
Other G.P.C.		2/2									2/2 (100%)
<i>E. coli</i>	16/16	13/14	3/3		1/1		1/1				33/34 (97.1%)
<i>Citrobacter</i> sp.											1/1 (100%)
<i>Klebsiella</i> sp.											1/1 (100%)
<i>Proteus</i> spp.	1/1	0/1									1/2 (50.0%)
Total	17/17 (100%)	16/18 (88.9%)	4/4 (100%)		1/1 (100%)	1/1 (100%)					39/41 (95.1%)

C.N.S. : Coagulase negative staphylococcus

G.P.C. : Gram-positive coccus

Table 11 Strains* appearing after treatment in acute uncomplicated UTI

Isolates	No. of strains(%)
<i>S.saprophyticus</i>	1(7.7%)
<i>Staphylococcus</i> sp.	1(7.7%)
<i>E.faecalis</i>	6(46.2%)
<i>E.casseliflavus</i>	1(7.7%)
<i>Enterococcus</i> sp.	1(7.7%)
<i>K.pneumoniae</i>	1(7.7%)
Y.L.O.	2(15.4%)
Total	13(100%)

*Regardless of bacterial count

Y.L.O. : Yeast like organism

例の主治医判定成績 (Table 18) をみると、その有効率は急性単純性腎孟腎炎で 100%，急性単純性膀胱炎で 97.1%，複雑性尿路感染症全体で 64.1%となっていた。

また、上記例以外で主治医判定のおこなわれている症例は 57 例 (Table 19) であり、その内訳は、急性単純性膀胱炎 12 例、複雑性尿路感染症 37 例、淋

菌性尿道炎 2 例、その他 6 例となっている。疾患別にその有効率をみると (Table 20)，急性単純性膀胱炎 83.3%，複雑性尿路感染症 40.5%，淋菌性尿道炎 100%となっていた。

iv) 副作用、臨床検査値異常

副作用 (Table 21) は 5 例 (2.7%) に認められた。発疹等のアレルギー症例 2 例、腹痛、胃部不快

Table 12-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter group	UTI group	Treatment (mg×time/day)	Duration (days)	Symptom* Pyuria* †	Species	Bacteriuria* ¹			Evaluation* ³					
										Count	CTM	CCL	MIC* ²	CTM	CCL	CEX		
40	85	M	C.C.C. Prostatic cancer	+	G-1	200×3	5	#+ #	<i>P. rettgeri</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> sp. Y.L.O.	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	>100 >100 6-25 50	>100 6-25 >100 50	>100 >100 >100 >100	UTI	Dr	Poor	Poor	—
41	81	M	Post prostatectomy UTI Bladder cancer B.P.H. post-op.	—	G-2	200×3	5	#+ —	<i>E. coli</i> (—)	10 ⁴ —	0.2 —	1.56 —	12.5 —	—	Excellent	Excellent	—	
42	57	M	Post prostatectomy UTI B.P.H. post-op.	—	G-2	200×3	5	#+ —	C.N.S. C.N.S.	10 ⁶ <10 ³	0.39 —	3.13 —	6.25 —	—	Moderate	Fair	—	
43	81	M	Post prostatectomy UTI Prostatic cancer	—	G-2	200×3	5	— —	<i>S. equinus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁵	3.13 100	3.13 50	6.25 100	—	Moderate	Poor	—	
44	60	M	Post prostatectomy UTI Bladder neck constriction B.P.H. post-op.	—	G-2	200×3	6	#+ +	C.N.S. <i>Streptococcus</i> sp.	10 ⁷ 10 ²	0.78 —	6.25 —	6.25 —	—	Moderate	Good	—	
45	72	M	Post prostatectomy UTI B.P.H. post-op.	—	G-2	200×3	5	— +	<i>E. faecalis</i> (—)	10 ⁴ —	— —	12.5 —	100 —	—	Moderate	Good	—	
46	83	M	Post prostatectomy UTI B.P.H. post-op.	—	G-2	200×3	5	#+ +	<i>M. morganii</i> <i>E. aerogenes</i>	10 ⁶ 10 ²	>100 >100	>100 >100	>100 >100	—	Moderate	Poor	—	
47	75	M	Post prostatectomy UTI B.P.H. post-op.	—	G-2	200×3	11	— +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁵ 10 ⁵	>100 >100	>100 >100	>100 >100	—	Poor	Poor	—	

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

* 1 Before treatment
* 2 After 5-day treatment
* 3 MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}(10^6\text{CFU}/\text{ml})$

* 3 UTI: Criteria by the UTI committee

Dr : Dr's evaluation

C.N.S. : Coagulase negative staphylococcus

Y.L.O. : Yeast like organism

CTM : cefotiam
CCL : cefaclor
CEX : cephalixin

Table 12-2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter group (route)	Treatment		Pyuria* ¹	Species	Bacteriuria* ¹			Evaluation* ³			Side effect
					Dose (mg × time/day)	Duration (days)			Count	CTM	CCL	CEX	UTI	Dr	
48	73	M	Post prostatectomy B.P.H. post-op.	G-2	200×3	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	>100	>100	>100	Poor	Poor	-
49	77	M	Post prostatectomy B.P.H. post-op.	G-2	200×3	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ³	>100	>100	>100	Poor	Poor	-
50	49	M	C.C.P. Neurogenic bladder	G-3	200×3	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>100	>100	>100	Poor	Poor	-
51	62	F	C.C.P. Hydronephrosis	G-3	200×3	5	+	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁶	>100	25	>100	Poor	Poor	-
52	48	M	C.C.P. Neurogenic bladder	G-3	200×3	5	+	<i>C. freundii</i>	10 ⁴	25	>100	>100	Excellent	Excellent	-
53	73	F	C.C.P. Hydronephrosis Renal stone	G-3	200×3	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.1	1.56	6.25	Excellent	Excellent	-
54	47	F	C.C.P. Renal stone	G-3	200×3	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.1	3.13	12.5	Moderate	Excellent	-
55	61	M	C.C.P. B.P.H.	G-3	200×3	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>100	>100	>100	Moderate	Fair	-
56	67	F	C.C.P. Hydronephrosis Ureteral stone	G-3	200×3	19	—	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁶	—	25	—	Good	Good	Stomach discomfort
								<i>E. faecalis</i>	—	—	—	—			
								<i>E. faecalis</i>	—	—	—	—			
								<i>E. coli</i>	10 ⁷	—	—	—			
								<i>E. coli</i>	10 ⁴	—	—	—			
								<i>E. faecium</i>	—	—	—	—			

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
* 1 Before treatment
* 2 After 5-day treatment

* 2 MIC : $\mu\text{g}/\text{ml} (10^6 \text{CFU}/\text{ml})$
* 3 UTI : Criteria by the UTI committee
Dr. : Dr's evaluation

CTM : cefotiam
CCL : cefaclor
CEX : cephalaxin

Y.L.O. : Yeast like organism

Table 12-3 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter group	UTI group	Treatment (mg × time/day)	Duration (days)	Symptom ^a	Pyuria ^a	Bacteriuria ^{a,1}				Evaluation ^{a,3}			
										Species	Count	CTM	CCL	CEx	UTI	Dr	
57	78	M	C.C.P. B.P.H., Renal cyst	—	G-3	200×3	7	—	#	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	>100	>100	>100	Poor	Poor	—
58	64	F	C.C.P. Renal stone	—	G-3	200×3	16	—	+	<i>K. pneumoniae</i>	>10 ⁵	0.39	3.13	12.5	Poor	Poor	—
59	44	F	C.C.P. Renal stone	—	G-3	200×3	14	—	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.1	1.56	6.25	Poor	Good	—
60	70	F	C.C.P. Renal stone	—	G-3	400×3	19	—	#	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.2	3.13	12.5	—	Fair	—
61	33	M	Hydronephrosis Ureteral stricture	—	G-3	400×3 ↓ 200×3	11	—	#	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	>100	>100	>100	Poor	Good	—
62	84	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	100×3	5	—	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	>100	>100	>100	—	—	—
63	85	M	C.C.C. B.P.H. post-op.	—	G-4	100×3	7	—	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	>100	>100	>100	Poor	Poor	—
64	66	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	200×3	5	—	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	0.39	1.56	6.25	Excellent	Excellent	—
65	63	M	C.C.C. Urethral stricture B.P.H.	—	G-4	200×3	5	—	#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	—	—	—	—	—	—
66	66	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	200×3	14	—	#	<i>C. diversus</i>	10 ⁶	0.2	1.56	6.25	Excellent	Excellent	—

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

B.P.H. : Benign Prostatic hypertrophy

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

* 1 After 5-day treatment
* 2 Before treatment* 3 MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}(10^6\text{CFU}/\text{ml})$

CTM : Cefotiam

CCL : cefaclor

CEx : cephalixin

C.N.S. : Coagulase negative staphylococcus

Table 12-4 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter group	Treatment			Bacteriuria* ¹			Evaluation* ³			Side effect
					Dose (mg × time/day)	Duration (days)	Symp- tom* ¹	Pyu- ria* ¹	Species	Count	CTM	CCL	CEX	
67	82	M	C.C.C. Prostatic cancer	—	G-4 200×3	14	#+ —	—	<i>S. suis</i>	10 ⁶	—	—	—	Excellent
68	81	M	C.C.C. Bladder neck sclerosis Bladder diverticulum	—	G-4 200×3	14	— —	—	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.39	3.13	12.5	Excellent
69	71	F	C.C.C. Urethral stricture Urethral caruncle	—	G-4 200×3	5	#+ —	—	<i>Staphylococcus</i> sp.	10 ⁶	1.56	12.5	—	Excellent
70	75	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4 200×3	5	#+ —	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.2	3.13	12.5	Excellent
71	66	M	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4 200×3	5	— —	—	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	3.13	12.5	Excellent
72	76	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4 200×3	5	— —	—	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁷	3.13	>100	>100	Excellent
73	61	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4 200×3	5	— —	—	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	100	50	>100	Excellent
74	58	M	C.C.C. Prostatic cancer	—	G-4 200×3	5	#+ —	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.2	3.13	12.5	Excellent
75	54	F	C.C.C. Bladder diverticulum	—	G-4 200×3	5	— —	—	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.1	1.56	3.13	Excellent
76	60	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4 200×3	7	#+ —	—	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	≤0.1	1.56	12.5	Excellent

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

* 2 MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}(10^6\text{CFU}/\text{ml})$
 * 3 UTI : Criteria by the UTI committee
 DR : DR's evaluation

* 1 Before treatment
 * 2 After 5-day treatment

Table 12-5 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Catheter (route)	Treatment (mg × time/day)	Duration (days)	Symp- tom ^a	Pyuria ^a	Species	Bacteriuria ^{a,1}			Evaluation ^{a,3}		Side effect
											Count	CTM	CCL	CEX	UTI	Dr
77	50	M	C.C.C. Renal stone	—	G-4	200 × 3	5	+	#	<i>S.marcescens</i> (—)	10 ^a /—	>100 /—	>100 /—	>100 /—	Excellent /—	—
78	73	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	200 × 3	5	+	+	<i>E.coli</i> (—)	>10 ^a /—	0.2 /—	3.13 /—	12.5 /—	Excellent /—	—
79	79	M	C.C.C. Neurogenic bladder Urethral stricture	—	G-4	200 × 3	5	—	#	<i>E.faecalis</i> (—)	10 ^a /—	50 /—	50 /—	100 /—	Excellent /—	—
80	76	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 3	7	+	#	<i>E.coli</i> <i>E.faecalis</i> Y.L.O	10 ^a 10 ^a 10 ^a	≤0.1 50	1.56 25	6.25 100	Moderate Excellent	—
81	83	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	200 × 3	12	—	#	C.N.S. (—)	10 ^a /—	1.56 /—	12.5 /—	12.5 /—	Moderate	Good
82	74	M	C.C.C. B.P.H. Urethral stricture	—	G-4	200 × 3	10	—	#	C.N.S. <i>E.faecium</i>	10 ^a 10 ^a	0.39 3.13	1.56 50	3.13 50	Moderate	Good
83	74	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	200 × 3	5	—	#	<i>E.coli</i> (—)	10 ^a /—	≤0.1 /—	1.56 /—	12.5 /—	Moderate	Fair
84	87	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	200 × 3	10	—	#	<i>E.aerogenes</i> (—)	10 ^a /—	25 /—	>100 /—	>100 /—	Moderate	Good
85	59	F	C.C.C. Ureteral stone	—	G-4	200 × 3	5	+	+	<i>P.aeruginosa</i> (—)	10 ^a /—	>100 /—	>100 /—	>100 /—	Moderate	Good
86	70	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	200 × 3	5	#	#	<i>S.saprophyticus</i> (—)	10 ^a /—	0.39 /—	1.56 /—	3.13 /—	Moderate	Good

C.C.C. : Chronic complicated cystitis
B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
* 1 Before treatment
* 2 MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10^a CFU/ml)

* 3 UTI: Criteria by the UTI committee
Dr: Dr's evaluation
C.N.S.: Coagulase negative staphylococcus
Y.L.O.: Yeast like organism

CTM: cefotiam
CCL: cefaclor
CEX: cephalaxin

Table 12-6 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter group	Treatment			Pyuria ^{*1}	Bacteriuria ^{*1}			Evaluation ^{*3}			Side effect		
					Dose (mg × time/day)	Duration (days)	Syptom ^{*1}		Count	CTM	CCL	CEX	UTI	Dr			
87	57	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 3	14	#+	>10 ⁶	0.2	3.13	12.5	Moderate	Fair	—		
88	64	F	C.C.C. Bladder diverticulum	—	G-4	200 × 3	6	#+	C.N.S. Y.L.O.	10	0.39	3.13	3.13	Moderate	Fair	—	
89	60	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	200 × 3	7	#+	C. <i>freundi</i>	10 ⁶	1.56	25	>100	Moderate	Good	—	
90	61	M	C.C.C. B.P.H. Urethral stricture	—	G-4	200 × 3	16	#+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	25	25	100	Moderate	Good	GOT↑ GPT↑	
91	61	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 3	14	—	<i>E. coli</i>	10 ⁷	—	—	—	Moderate	Good	Urticaria	
92	73	M	C.C.C. B.P.H. post-op.	—	G-4	200 × 3	14	—	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	100	50	>100	Moderate	Good	—	
93	58	M	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 3	10	—	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	—	—	—	Moderate	Good	—	
94	63	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 3	5	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.78	6.25	25	Moderate	Excellent	—	
95	75	M	C.C.C. B.P.H. Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 3	5	—	<i>S. marcescens</i> <i>E. cloacae</i> <i>X. maltophilia</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	50	25	—	Moderate	Good	—	
96	67	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 3	5	—	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁷ 10 ³	0.39	6.25	12.5	>100	Moderate	Good	Chest strangled feeling

C.C.C.: Chronic complicated cystitis

B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy

* 1 Before treatment

* 2 After 5-day treatment

MIC: μ g/ml (10⁶CFU/ml)

* 3 UTI: Criteria by the UTI committee

Dr: Dr's evaluation

C.N.S.: Coagulase negative staphylococcus

Y.L.O.: Yeast like organism

CTM: cefotiam

CCL: cefaclor

CEX: cephalexin

Table 12-7 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Bacteriuria*1		Evaluation*3						
							Dose (mg × time/day)	Duration (days)	Pyuria*1	Species	Count	CTM	CCL	CEX	UTI	Dr	
97	38	M	C.C.C.	Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 3	5	+	<i>C. amalonaticus</i> (—)	>10 ⁶	0.78	6.25	50	—	Good	—
98	73	M	C.C.C.	Bladder cancer	—	G-4	200 × 3	5	#+	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁶	6.25	>100	>100	Moderate	Fair	—
99	54	F	C.C.C.	Bladder cancer	—	G-4	200 × 3	5	#+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	>100	50	>100	Poor	Poor	—
100	55	M	C.C.C.	B.P.H. post-op.	—	G-4	200 × 3	14	#+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	>100	50	>100	Poor	Good	—
101	68	F	C.C.C.	Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 3	5	#+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>100	>100	>100	Poor	Poor	—
102	78	M	C.C.C.	B.P.H. Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 3	7	—	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	>100	>100	>100	Poor	Poor	—
103	75	M	C.C.C.	Urethral stricture Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 3	5	—	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	3.13	12.5	Poor	Poor	—
104	77	M	C.C.C.	B.P.H. post-op.	—	G-4	200 × 3	22	—	<i>S. marcescens</i>	10 ³	>100	>100	>100	Poor	Fair	—
105	72	M	C.C.C.	Prostatic cancer	—	G-4	200 × 3	6	—	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	50	50	100	Poor	Good	—
106	72	M	C.C.C.	Bladder cancer	—	G-4	200 × 3	5	—	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>100	>100	>100	Poor	Poor	—

C.C.C.: Chronic complicated cystitis

* 2

MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10⁶CFU/ml)

B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy

* 3

UTI: Criteria by the UTI committee

Dr: Dr's evaluation

* 1 Before treatment

* 2 After 5-day treatment

CTM: cefotiam hexetil

CCL

CEX

Table 12-8 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cofotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying condition	Cath- eter group	Treatment		Symp- tom ¹	Pyu- ria ¹	Bacteruria ¹			Evaluation ^{2,3}		Side effect
						Dose (mg × time/day)	Duration (days)			Count	CTM	CCL	CEX	UTI	Dr
107	64	M	C.C.C.	—	G-4	200 × 3	5	—	+	<i>E.aerogenes</i>	10 ⁷	3.13	>100	>100	GOT↑ GPT↑
			Neurogenic bladder					—	+	<i>X.malophilia</i>	10 ⁶	>100	>100	>100	Poor
108	64	M	C.C.C.	—	G-4	400 × 3	5	—	#+	<i>E.coli</i>	10 ⁷	0.2	1.56	6.25	Excellent
			B.P.H.					—	(—)		—	—	—	Excellent	—
			Prostatic stone												
109	81	M	C.C.C.	—	G-4	400 × 3	5	—	+	<i>E.coli</i>	10 ⁷	0.39	6.25	25	—
			Bladder diverticulum					—	—		—	—	—	Excellent	—
			Bladder neck sclerosis												
110	80	M	C.C.C.	—	G-4	400 × 3	9	—	#+	C.N.S.	10 ⁷	0.39	3.13	3.13	—
			B.P.H. post-op.					—	—	(—)	—	—	—	Excellent	—
111	79	M	C.C.C.	—	G-4	400 × 3	19	—	#+	<i>S.epidermidis</i>	10 ⁷	—	—	—	—
			B.P.H. post-op.					—	+	(—)	—	—	—	Moderate	Good
112	73	M	C.C.C.	—	G-4	400 × 3	12	—	#+	C.N.S.	10 ⁷	0.78	50	>100	—
			B.P.H.					—	—	(—)	—	—	—	Moderate	Poor
			Prostatic stone												
113	77	M	C.C.C.	—	G-4	400 × 3	19	—	#+	C.N.S.	10 ⁷	0.39	3.13	3.13	—
			B.P.H. post-op.					—	#+	(—)	—	—	—	Moderate	Poor
114	61	M	C.C.C.	—	G-4	400 × 3	6	+	#+	C.N.S.	10 ⁷	1.56	100	>100	—
			Neurogenic bladder					—	±	G.P.C.	<10 ³	—	—	Moderate	Excellent
														Rash	
115	41	F	C.C.C.	—	G-4	400 × 3	5	—	+	<i>P.vulgaris</i>	10 ⁷	1.56	50	>100	Poor
			Neurogenic bladder					—	#+	<i>E.faecalis</i>	10 ³	100	50	>100	Poor
															—

C.C.C. : Chronic complicated cystitis
B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
* 1 After 5-day treatment
* 2 MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10⁶CFU/ml)

* 3 UTI : Criteria by the UTI committee
C.N.S. : Coagulase negative staphylococcus
Y.L.O. : Yeast like organism
G.P.C. : Gram-positive coccus

C.TM : cefotiam
C.C.L : cefaclor
C.E.X : cephalexin

Table 12-9 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter group (route)	Treatment			Bacteriuria*1			Evaluation*3			Side effect			
					Dose (mg × time/day)	Duration (days)	Syptom*1	Pyuria*1 Species	Count	CTM	CCL	CEx	UTI	Dr			
116	77	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	400×3	19	# —	# +	P.aeruginosa P.aeruginosa	10 ⁶ 10 ⁴	>100 >100	>100 >100	Poor	Good	—	
117	73	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-6	200×3	21	+ —	+ —	E.coli F.mirabilis	10 ⁵ 10 ⁵	0.39 0.1	6.25 0.78	25 6.25	Excellent	Excellent	—
118	70	F	C.C.P. Ureteral stone	—	G-6	200×3	5	— —	+	E.faecium A.calcoaceticus	10 ⁴ 10 ⁴	>100 25	>100 50	>100 >100	Excellent	Good	—
119	64	F	C.C.C. Neurogenic bladder Urethral caruncle	—	G-6	200×3	12	# —	# —	E.coli C.N.S.	10 ⁴ 10 ⁴	0.2 0.78	1.56 3.13	12.5 3.13	Moderate	Good	—
120	25	F	C.C.P. Neurogenic bladder Vesicovaginal fistula	—	G-6	200×3	10	# —	# +	E.faecalis	10 ⁴ 10 ⁴	50 100	50 100	—	—	—	—
121	79	M	C.C.C. B.P.H. Bladder stone	—	G-6	200×3	5	— —	# +	E.coli C.N.S.	10 ⁷ 10 ⁷	0.78 1.56	12.5 12.5	25 12.5	Moderate	Good	—
122	76	M	C.C.C. B.P.H. post-op.	—	G-6	200×3	5	— —	# #	C.N.S. E.faecalis	10 ⁷ 10 ⁷	50 50	12.5 25	12.5 100	Moderate	Poor	—
123	73	M	Post prostatectomy UTI Prostatic cancer	—	G-6	200×3	5	# #	# #	C.N.S. E.faecalis	>10 ⁵ >10 ⁵	0.78 100	6.25 50	12.5 >100	Moderate	Poor	—

C.C.C. : Chronic complicated cystitis
B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
* 1 Before treatment
* 2 After 5-day treatment

* 3 UTI : Criteria by the UTI committee
Dr. : Dr's evaluation
C.N.S. : Coagulase negative staphylococcus

CTM : cefotiam
CCL : cefaclor
CEx : cephalexin

Table 12-10 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment			Bacteriuria* ¹			Evaluation* ³			Side effect		
							Dose (mg × time/day)	Duration (days)	Symp-tom* ¹	Pyuria* ¹	Species	Count	CTM	CCL	CEx	UTI	Dr	
124	74	F	C.C.C.	Neurogenic bladder	—	G-6	200 × 3	5	+	#	<i>P.aeruginosa</i>	10 ⁵	>100	>100	6.25	>100	Poor	—
125	60	M	C.C.C.	Bladder cancer	—	G-6	200 × 3	5	+	#	<i>K.pneumoniae</i>	10 ⁵	0.2	>100	3.13	>100	Poor	—
126	72	M	C.C.C.	B.P.H.	—	G-6	200 × 3	5	+	#	<i>E.faecalis</i>	10 ⁵	0.2	1.56	6.25	25	Poor	—
127	72	M	Post prostatectomy UTI	B.P.H. post-op.	—	G-6	200 × 3	10	—	#	<i>P.aeruginosa</i>	10 ⁷	>100	>100	100	>100	Poor	—
128	69	M	C.C.C.	B.P.H.	—	G-6	200 × 3	9	—	#	<i>A.calcoaceticus</i>	10 ⁵	25	100	>100	>100	Poor	—
129	72	F	C.C.C.	Neurogenic bladder	—	G-6	400 × 3	12	+	#	<i>E.faecalis</i>	10 ⁵	0.2	0.78	6.25	6.25	Poor	—
130	68	M	Bladder diverticulum	B.P.H. post-op.	—	G-6	400 × 3	17	+	#	<i>E.coli</i>	10 ⁶	0.1	1.56	3.13	12.5	Excellent	—
131	76	M	B.P.H. post-op.	Bladder neck stenosis	—	G-6	400 × 3	5	—	#	<i>S.laquefaciens</i>	10 ⁷	>100	>100	50	>100	Moderate	GOT↑ GPT↑

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

* 1 Before treatment

* 2 After 5-day treatment

* 2 MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10⁶CFU/ml)

* 3 UTI : Criteria by the UTI committee

Dr : Dr's evaluation

C.N.S. : Coagulase negative staphylococcus

CTM : cefotiam

CCL : cefaclor

CEx : cephalaxin

Table 13 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	25	14	15	54 (58.7%)
Decreased			1	1 (1.1%)
Replaced	6	4	6	16 (17.4%)
Unchanged	3	3	15	21 (22.8%)
Efficacy on pyuria	34 (37.0%)	21 (22.8%)	37 (40.2%)	Patient total 92
	Excellent	25 (27.2%)	Overall effectiveness rate 65/92 (70.7%)	
	Moderate	40		
	Poor (including Failure)	27		

感などの消化器症状 2 例および胸部重圧感 1 例であった。これらのうち 4 例では服用を中止したが、5 例すべてが一過性であった。臨床検査値異常発現例 (Table 22) は、RBC, Hb, Ht, WBC の減少が 1 例、GOT, GPT 上昇が 4 例であったが、追跡調査し得た範囲内ではいずれも一過性であり、特別に問題となるものは認められなかった。

III. 考 察

抗菌剤開発の中で、経口薬は外来患者への適応などからその占める位置は重要である。 β -lactam 剤としてペニシリン、セファロスポリン剤が挙げられるが、ペニシリン系の経口薬は ampicillin (ABPC), amoxicillin (AMPC) 以来特別画期的な進展はみられず、またセフェム系剤においても、現在市販されているものは注射薬のいわゆる第一世代並みの抗菌スペクトラムを有するものが中心となっている。

一方、細菌感染症の起炎菌は、変遷しつつあり、昨今最も問題とされているのはいわゆる compromised host における弱毒菌(平素無毒菌)感染であり、すなわち、これらでは市販の経口抗生剤では

抗菌スペクトラムの及ばない綠膿菌、セラチア、エンテロバクター、シトロバクターなどが起炎菌となることである。

このような弱毒菌感染に対する経口薬の 1 つとして、ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤が新しく次々と開発されている。すなわちそれらはニューキノロンと呼ばれるもので、1984 年に norfloxacin が市販され次いで ofloxacin, enoxacin が臨床に供せられるにいたり、これらが上記目的に対し一応の成果を挙げてきていることは諸家の認めるところである。

しかし、本系統薬剤には宿命ともいえる神経毒性、最近ではフェンブフェンなど一部消炎剤、循環器用薬剤との併用による新しい副作用の発現などの問題がある³⁾。

一方、選択性に富み安全性の高い β -lactam 剤においても、抗菌域の広い経口剤が模索されてきた。その中にあって、CTM のエステル化により良好な消化管吸収性を得た CTM-HE は、体内での活性体である CTM の広い抗菌力、安全性などの特徴から前述の需要に応え得る新しいセフェム系経口薬と考えられる。

本剤は、その抗菌性から単純性および複雑性尿路

Table 14 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 indwelt)	1	(1.1%)			1	0 %
	2nd group (Post prostatectomy)	9	(9.8%)	1	5	3	66.7%
	3rd group (Upper UTI)	12	(13.1%)	2	5	5	58.3%
	4th group (Lower UTI)	55	(59.8%)	19	24	12	78.2%
Polymicrobial infection	Sub total	77	(83.7%)	22	34	21	73.4%
	5th group (Catheter indwelt)	0	(0 %)				
	6th group (No catheter indwelt)	15	(16.3%)	3	6	6	60.0%
	Sub total	15	(16.3%)	3	6	6	60.0%
Total		92	(100 %)	25	40	27	70.7%

Table 15 Bacteriological response in complicated UTI

Isolated	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
C.N.S.	15	14 (93.3%)	1
<i>E. faecalis</i>	16	13 (81.3%)	3
<i>Enterococcus</i> spp.	2	1 (50.0%)	1
Other G.P.C.	4	4 (100 %)	0
<i>E. coli</i>	28	25 (89.3%)	3
<i>Citrobacter</i> spp.	5	5 (100 %)	0
<i>Klebsiella</i> spp.	4	3 (75.0%)	1
<i>Enterobacter</i> spp.	3	3 (100 %)	0
<i>Serratia</i> spp.	7	2 (28.6%)	5
<i>Proteus</i> spp.	10	9 (90.0%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	11	3 (27.3%)	8
Other G.N.R.	3	3 (100 %)	0
Total	108	85 (78.7%)	23

*Regardless of bacterial count

C.N.S.: Coagulase negative staphylococcus

G.P.C.: Gram-positive coccus

G.N.R.: Gram-negative rod

Table 16 Relation between MIC and bacteriological response in complicated UTI

Isolate	MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$)						Inoculum size : 10^6 bacteria/ml	4/4	4/6	4/6	50	≥ 100	Total
	≤ 0.1	0.2	0.39	5/6	0.78	5/5							
C.N.S.							3/3						
<i>E.faecalis</i>													
<i>Enterococcus</i> spp.													
Other G.P.C.													
<i>E.coli</i>													
<i>Citrobacter</i> spp.													
<i>Klebsiella</i> spp.													
<i>Enterobacter</i> spp.													
<i>Serratia</i> spp.													
<i>Proteus</i> spp.													
<i>P.aeruginosa</i>													
Other G.N.R.													
Total	9/11 (81.8%)	16/17 (94.1%)	12/14 (85.7%)	9/9 (100%)	6/6 (100%)	3/4 (75.0%)	1/1 (100%)	1/2 (50.0%)	8/8 (100%)	4/6 (66.7%)	12/26 (46.2%)	81/104 (77.9%)	

C.N.S. : Coagulase negative staphylococcus

G.P.C. : Gram-positive coccus

G.N.R. : Gram-negative rod

Table 17 Strains* appearing after treatment in complicated UTI

C.N.S.	Isolates	No. of strains (%)
<i>Streptococcus</i> sp.		2(6.1%)
<i>E.faecalis</i>		1(3.0%)
<i>E.faecium</i>		7(21.2%)
<i>Enterococcus</i> sp.		2(6.1%)
Other G.P.C.		1(3.0%)
<i>E.cloacae</i>		1(3.0%)
<i>E.aerogenes</i>		2(6.1%)
<i>S.marcescens</i>		1(3.0%)
<i>S.liquefaciens</i>		1(3.0%)
<i>P.aeruginosa</i>		4(12.1%)
<i>P.cepacia</i>		1(3.0%)
<i>X.malophilia</i>		2(6.1%)
<i>A.calcoaceticus</i>		1(3.0%)
Y.L.O.		5(15.2%)
Total		33(100%)

*Regardless of bacterial count

C.N.S. : Coagulase negative staphylococcus

G.P.C. : Gram positive coccus

Y.L.O. : Yeast like organism

Table 18 Clinical efficacy judged by doctors in patients conforming to the UTI criteria

Diagnosis	No. of cases	Clinical assessment			Effectiveness rate (%)
		Excellent	Good	Fair	
Acute uncomplicated pyelonephritis	4	4	8	1	4/4 (100)
Acute uncomplicated cystitis	35	26	8	1	34/35 (97.1)
Uncomplicated UTI (Sub total)	39	30	8	2	38/39 (97.4)
Chronic complicated pyelonephritis	14	4	6	2	10/14 (71.4)
Chronic complicated cystitis	67	25	21	5	46/67 (68.7)
Post-prostatectomy infection	11	1	2	1	3/11 (27.3)
Complicated UTI (Sub total)	92	30	29	8	59/92 (64.1)
Total	131	60	37	9	25
					97/131 (74.0)

Table 19-1 Clinical summary of cases not conforming to the UTI criteria (evaluated only by doctors) treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying condition	Treatment	Duration (days)	Symptom ¹	Pyuria ¹	Species	Count	Bacteruria ¹			Dr's evaluation	Side effect
											P. rettgeri	CTM	CCL	CEX	
132	73	F	A.U.C.	—	100×3	3	#	#	(—)	10 ⁸	0.39	100	>100	—	—
133	35	F	A.U.C.	—	100×3	3	#	—	#	G. P. C.	<10 ³	—	—	—	—
134	45	F	A.U.C.	—	100×3	3	+	#	—	E. faecalis	<10 ³	50	12.5	50	Good
135	72	F	A.U.C.	—	100×3	3	#	#	(—)	(—)	—	—	—	—	—
136	38	F	A.U.C.	—	100×3	3	+	+	+	(—)	—	—	—	—	Good
137	78	F	A.U.C.	—	100×3	3	#	#	P. aeruginosa	10 ⁶	>100	>100	—	Fair	—
138	38	F	A.U.C.	—	100×3	4	+	—	S. saprophyticus	10 ⁶	0.39	0.78	1.56	Poor	—
									E. coli	10 ⁴	0.1	1.56	6.25		
									K. pneumoniae	10 ⁴	0.39	1.56	6.25		

¹ A.U.C.: Acute uncomplicated cystitis
² Before treatment
³ After treatment

CTM: cefotiam hexetil
 CCL: cefaclor
 CEX: cephalaxin

¹ 2 MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10⁶CFU/ml)
 G.P.C.: Gram-positive coccus

Table 19-2 Clinical summary of cases not conforming to the UTI criteria (evaluated only by doctors) treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Treatment			Pyuria* ¹	Species	Bacteriuria* ¹			Dr's evaluation	Side effect
				Dose (mg × time/day)	Duration (days)	Symptom ^{1,2}			Count	CTM	CCL	CEX	
139	52	F	A.U.C. —	100×3	4	+	#	(—)	/	/	/	Good	—
140	36	F	A.U.C. —	100×3	8	+	#	(—)	/	/	/	Good	—
141	47	F	A.U.C. —	200×3	4	#	+	0	/	/	/	Good	—
142	36	F	A.U.C. —	300×3	2	+	#	(—)	$S. epidermidis$	$<10^2$	/	Excellent	—
143	69	F	A.U.C. —	200×3	11	+	#	(—)	<i>E. coli</i>	10^6	0.1	1.56	6.25
144	25	F	C.C.P. —	100×3	5	#	#	(—)	<i>E. coli</i>	10^5	0.2	3.13	12.5
145	58	F	C.C.P. Renal cyste Renal stone	200×3	5	—	—	(—)	<i>S. equinus</i>	10^4	—	—	—

A. U. C. : Acute uncomplicated cystitis
C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

* 1 Before treatment
* 2 After treatment

* 2 MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$ ($10^6\text{CFU}/\text{ml}$)

CTM: cefotiam
CCL: cefaclor
CEX: cephalexin

Table 19-3 Clinical summary of cases not conforming to the UTI criteria (evaluated only by doctors) treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Underlying condition	Treatment			Pyuria [*]	Species	Bacteriuria [*]			Dr's evaluation	Side effect				
				Dose (mg × time/day)	Duration (days)	Symptom [*]			MIC ^{**}								
									CTM	CCL	CEX						
146	79	M	B. P. H. Renal stone	200 × 3	5	—	#	(—)	/	/	/	Good	—				
147	63	F	C. C. P.	200 × 3	22	—	#	(—)	/	/	/	Good	—				
148	63	F	Renal stone Ureteral stone	400 × 3	6	—	#	(—)	/	/	/	Fair	—				
149	69	M	C. C. C. B. P. H.	200 × 3	7	#	#	<i>E. aerogenes</i> Y. L. O.	10 ⁷	>100	>100	Poor	—				
150	82	M	C. C. C. B. P. H.	200 × 3 ↓ 100 × 2	13	#	#	<i>E. aerogenes</i> Y. L. O.	10 ⁷	>100	>100	Excellent	—				
151	86	M	C. C. C. Prostatic cancer	400 × 3	10	—	#	<i>C. freundii</i> Y. L. O.	10 ⁷	>100	>100	Fair	—				

C. C. C. : Chronic complicated cystitis

B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

* 1 Before treatment
After treatment* 2 MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10⁶CFU/ml)

Y. L. O. : Yeast like organism

C T M: cefotiam
C C L: cefaclor
C E X: cephalixin

Table 19-4 Clinical summary of cases not conforming to the UTI criteria (evaluated only by doctors) treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Treatment		Duration (days)	Miction* (mg × time/day)	Pyuria* —	Bacteriuria* ¹			Dr's evaluation	Side effect	
				Dose	Count				CTM	CCL	CEX			
152	57	M	C. C. C. Bladder cancer	200×3	5	—	—	—	—	—	—	Good	—	
153	63	F	C. C. C. Urteral stricture	200×3	6	—	—	#	—	—	—	Good	—	
154	59	M	C. C. C. B. P. H. post-op.	200×3	3	—	—	#	—	—	—	Poor	Stomach pain	
155	67	M	C. C. C. B. P. H. post-op.	200×3	6	—	—	#	—	—	—	Excellent	—	
156	70	M	C. C. C. B. P. H. post-op.	200×3	20	—	—	#	—	—	—	Fair	—	
157	76	M	C. C. C. Neurogenic bladder B. P. H. post-op. Bladder cancer	200×3	14	—	—	#	C. N. S. Y. L. O. Y. L. O.	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ³	3.13 100 100	>100 >100 >100	Excellent	GOT↑ GPT↑
158	69	M	C. C. C. Bladder cancer	200×3	5	—	—	#	—	—	—	Fair	—	

C. C. C. : Chronic complicated cystitis
B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy
* 1 Before treatment
* 2 After treatment

* 2 MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}$ ($10^6\text{CFU}/\text{ml}$)
CTM : cefotiam
C. N. S. : Coagulase negative staphylococcus C C L : cefaclor
Y. L. O. : Yeast like organism
CE X : cephalexin

Table 19-5 Clinical summary of cases not conforming to the UTI criteria (evaluated only by doctors) treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom ^{*1}	Pyuria ^{*1}	Bacteriuria ^{*1}			Dr's evaluation	Side effect		
				Dose (mg × time/day)	Duration (days)			Species	Count	CTM	CCL			
159	55	M	C. C. C. Neurogenic bladder	200 × 3	5	—	# 0	(—)	/	/	/	Excellent	—	
160	72	M	C. C. C. B. P. H.	200 × 3	5	# —	# 0	(—)	/	/	/	Excellent	—	
161	72	F	C. C. C. Neurogenic bladder Urethral stricture Bladder stone	200 × 3	5	—	# ±	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ³ 10 ³ <10 ³	≤0.1 0.39	1.56 1.56	6.25 1.56	Good	—
162	55	M	C. C. C. Neurogenic bladder	200 × 3	14	—	# #	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. aerogenes</i>	>10 ⁵ >10 ⁵	6.25 >100	>100	>100	Poor	—
163	56	F	C. C. C. Neurogenic bladder	200 × 3	5	# +	# —	(—)	/	/	/	/	Poor	—
164	56	M	C. C. C. Renal stone	200 × 3	9	—	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	>100	>100	>100	Fair	—
165	87	M	C. C. C. Prostatic cancer	400 × 3	12	# —	# ±	<i>C. N. S.</i> <i>Y. L. O.</i>	10 ⁷ 10 ⁷	0.78 —	6.25 —	12.5 —	Fair	—

C. C. C. : Chronic complicated cystitis

B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

• 1 Before treatment
• 2 After treatment* 2 MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}$ ($10^6\text{CFU}/\text{ml}$)

CTM : cefotiam

C. N. S. : Coagulase negative staphylococcus

C. L. : cefaclor

C. E. X. : cephalexin

Table 19-6 Clinical summary of cases not conforming to the UTI criteria (evaluated only by doctors) treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Treatment			Bacteriuria*			Dr's evaluation	Side effect		
				Dose (mg × time/day)	Duration (days)	Symptom*	Pyuria*	Species	Count	CTM	CCL	CEX	
166	79	M	C. C. C. B. P. H. post-op.	400×3	14	—	#	Y. L. O. (—)	10 ⁶ /—	—	—	Poor	—
167	79	M	Post prostatectomy UTI B. P. H. post-op. Bladder diverticulum	200×3 ↓ 100×3	21	—	# +	Y. L. O. Y. L. O.	10 ⁶ 10 ³	—	—	Fair	—
168	81	M	Post prostatectomy UTI B. P. H. post-op.	200×3	17	—	# +	Y. L. O. Y. L. O.	10 ⁷ 10 ²	—	—	Fair	—
169	61	M	Post prostatectomy UTI B. P. H. post-op.	200×3	6	+	# #	(—)	—	—	—	Good	—
170	68	M	Post prostatectomy UTI B. P. H. post-op.	200×3	7	+	# #	Y. L. O. Y. L. O.	10 ⁵ 10 ³	—	—	Poor	—
171	67	M	Post prostatectomy UTI Bladder stone B. P. H. post-op.	200×3	19	+	# #	<i>A. xylosoxydans</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ³ 10 ⁷	>100 >100	>100 >100	Fair	—
172	61	M	Post prostatectomy UTI Neurogenic bladder B. P. H. post-op. Prostatic stone	400×3	5	—	± #	<i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> sp.	<10 ⁵ >10 ⁵	—	—	Poor	—

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

* 1 Before treatment
* 2 After treatment* 1 MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10⁶CFU/ml)
Y.L.O. : Yeast like organismCTM: cefotiam
CCL: cefaclor
CEX: cephalaxin

Table 19-7 Clinical summary of cases not conforming to the UTI criteria (evaluated only by doctors) treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Treatment		Pyuria* ¹	Species	Bacteriuria* ¹			Dr's evaluation	Side effect		
				Dose (mg x time/day)	Duration (days)			Count	CTM	CCL	CEX			
173	74	M	Post prostatectomy UTI B. P. H. post-op.	200 x 3	13	+	<u>(-)</u> <i>P. aeruginosa</i> Y. L. O.	<u>10⁴</u> 10 ⁴	/	/	/	Good	—	
174	70	M	Post prostatectomy UTI B. P. H. post-op.	200 x 3	6	—	<u>#</u> —	<u>C. N. S.</u> —	<10 ³ /	>100 /	>100 /	Good	—	
175	70	M	Post prostatectomy UTI B. P. H. post-op.	200 x 3	14	—	<u>+</u> +	<u>(-)</u> —	/	/	/	Poor	—	
176	63	M	Post prostatectomy UTI B. P. H. post-op.	200 x 3	5	—	<u>#</u> —	<u>(-)</u> —	/	/	/	Good	—	
177	77	M	Post prostatectomy UTI Prostatic cancer	200 x 3	5	—	<u>#</u> +	<u>C. N. S.</u> <i>A. calcoaceticus</i> C. N. S.	<u>10³</u> 10 ⁵ 10 ⁵	50 50 50	>100 50 >100	>100 50 >100	Poor	—
178	62	M	Post prostatectomy UTI B. P. H. post-op.	200 x 3	6	+	<u>#</u> +	<u>(-)</u> —	/	/	/	Fair	—	
179	74	M	Post prostatectomy UTI B. P. H. post-op.	200 x 3	5	—	<u>#</u> +	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i> Y. L. O.	>10 ⁶ >10 ⁶ Y. L. O.	50 100 —	>100 >100 —	Poor	—	

* 2 MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10⁶CFU/ml)

C.N.S.: Coagulase negative staphylococcus

Y.L.O.: Yeast like organism

C.TM: cefotiam

C.C.L: cefaclor

C.E.X: cephalexin

B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy

Before treatment

After treatment

Table 19-8 Clinical summary of cases not conforming to the UTI criteria (evaluated only by doctors) treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Bacteruria*1			Dr's evaluation	Side effect		
				Underlying condition	Dose (mg × time/day)	Duration (days)	Symptom*1	Pyuria*1	Species	Count			
180	74	M	Post prostatectomy UTI B. P. H. post-op.	200×3	5	#+	#+	#+	<i>E. coli</i> Y. L. O. (-)	>10 ⁶ >10 ⁶ /-	≤0.1 /-	3.13 /-	12.5 /-
181	41	F	Chronic cystitis	200×3 ↓ 100×2	18	—	—	—	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁵ /-	≤0.1 /-	1.56 /-	6.25 /-
182	63	M	Prostatitis	200×3	10	#+	#+	—	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷ /-	≤0.1 /-	3.13 /-	12.5 /-
183	25	M	Gonococcal urethritis	200×3	7	#+	#+	#+	<i>N. gonorrhoeae</i> (-)	+	—	—	—
184	28	M	Gonococcal urethritis	200×2	3	#+	—	—	<i>N. gonorrhoeae</i> (-)	+	—	—	—
185	34	M	Non-gonococcal urethritis	100×3	4	—	—	—	G. P. C.	±	—	—	—
186	30	M	Non-gonococcal urethritis	200×3	10	#+	#+	—	(-)	—	—	—	—

B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy

* 1 Before treatment
* 2 After treatment

* 2 MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10⁶CFU/ml)
Y. L. O.: Yeast like organism
G. P. C.: Gram-positive coccus

CTM: cefotiam
CCL: cefaclor
CEX: cephalaxin

Table 19-9 Clinical summary of cases not conforming to the UTI criteria (evaluated only by doctors) treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Treatment		Duration (days)	Symptom* ¹	Pyuria* ¹	Bacteruria* ¹			Dr's evaluation	Side effect	
				Dose (mg × time/day)	CTM				Count	CTM	CCL	CEX		
187	27	M	Non-gonococcal urethritis	200×2	2	—	—	—	—	—	—	—	Excellent	—
188	24	M	Urethritis	100×3	3	—	—	—	—	—	—	—	Fair	—

* 1 Before treatment
After treatment

* 2 MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10⁶CFU/ml)

CTM : cefotiam
CCL : cefaclor
CEX : cephalexin

Table 20 Clinical efficacy judged by doctors in patients not conforming to the UTI criteria

Diagnosis	No. of cases	Clinical assessment			Effectiveness rate (%)
		Excellent	Good	Fair	
Acute uncomplicated cystitis	12	5	5	1	1
Chronic complicated pyelonephritis	5	3	1	1	10/12 (83.3)
Chronic complicated cystitis	18	5	3	5	3/ 5 (60.0)
Post-prostatectomy infection	14	4	5	5	8/18 (44.4)
Gonococcal urethritis	2	1	1	2	4/14 (28.6)
Other infections	5	2	1	—	2/ 2 (100)
Prostatitis	1	—	1	—	3/ 5 (60.0)
Total	57	13	18	14	31/57 (54.4)

Table 21-1 Abnormal laboratory findings

Item	No. of cases	Ratio of appearance
RBC	1	1/93 (1%)
Hb	1	1/93 (1%)
Ht	1	1/92 (1%)
WBC	1	1/93 (1%)
Platelet	0	0/76 (0%)
GOT	4	4/95 (4%)
GPT	4	4/95 (4%)
Al-P	0	0/89 (0%)
BUN	0	0/95 (0%)
Creatinine	0	0/95 (0%)

Table 21-2 Side Effects

Initial Age (yrs.)	Sex	Diagnosis	Dose (mg × time × day)	Symptom	Relation to the drug
T.I. 59	M	Post-prostatectomy infection	200×3×3	Stomach pain	Probable
S.Y. 61	M	Chronic complicated cystitis	200×3×16	Urticaria	Definite
H.N. 61	M	Benign prostatic hypertrophy	200×3×5	Stomach discomfort	Probable
T.M. 61	M	Chronic complicated pyelonephritis	400×3×6	Rash	Definite
S.K. 67	F	Neurogenic bladder	200×3×5	Chest strangled feeling	Probable
		Chronic complicated cystitis			
		Neurogenic bladder			

Table 22 Cases with aggravation in laboratory findings

Initial Age (yrs.)	Sex	Diagnosis		(mg × time × day)	Dose	Symptom	Relation to the drug
		Underlying disease					
T.M. 73	M	Chronic complicated cystitis			RBC ↓ 382 → 299 → 361		
		Benign prostatic hypertrophy		400 × 3 × 12	Hb ↓ 13.2 → 10.1 → 12.4		Possible
		Prostatic calculus			Ht ↓ 38.1 → 29.9 → 36.2		
M.U. 60	M	Chronic complicated cystitis		200 × 3 × 7	WBC ↓ 5000 → 3900 → 4700		
		Benign prostatic hypertrophy			GOT ↑ 27 → 51		
K.W. 76	M	Chronic complicated cystitis		200 × 3 × 14	GPT ↑ 35 → 98		
		Benign prostatic hypertrophy			GOT ↑ 13 → 135 → 21		
		Chronic complicated cystitis			GPT ↑ 7 → 42 → 8		
I.M. 68	M	Bladder diverticulum		400 × 3 × 17	GOT ↑ 28 → 50		
		Benign prostatic hypertrophy post op.			GPT ↑ 18 → 40		
H.Y. 64	M	Chronic complicated cystitis		200 × 3 × 5	GOT ↑ 75 → 137 → 105		
		Neurogenic bladder			GPT ↑ 36 → 47 → 44		

Table 23 Overall clinical efficacy classified by the daily dose

Dose	Acute uncomplicated pyelonephritis			Acute uncomplicated cystitis			Chronic complicated UTI					
	Excellent	Moderate	Poor	Overall effective -ness rate	Excellent	Moderate	Poor	Overall effective -ness rate	Excellent	Moderate	Poor	Overall effective -ness rate
200mg					3	4		7/7 (100%)				
300mg	2 (100%)			2/2 (100%)	19 (73.1%)	7		26/26 (100%)				
600mg	1 (50.0%)	1		2/2 (100%)	1			1/1 (100%)	21 (28.0%)	1	1	1/2 (50.0%)
900mg					1 (100%)			1/1 (100%)		32	22	53/75 (70.7%)
1200mg									4 (28.6%)	6	4	10/14 (71.4%)

感染症両者に効果を期待し得ると考え、今回これらに対する有効性を検討した。また、既販のセフェム系経口薬で現在広く用いられている CCL を対照とする cross-over 法による体内動態の検討もおこなった。

体内動態の検討成績では、本剤 200 mg 投与後の血中および尿中の濃度推移は、CCL のそれに比し低かったが、その尿中濃度は 6~8 時間目まで有効濃度域にあり、本剤と CCL の抗菌力の差 (MIC 上、本剤は CCL に対し、各菌種において数管すぐれている) を勘案すると、満足し得る吸収排泄動態と考えられた。

臨床成績をみると、単純性尿路感染症には有効率 100% で除菌率も 95.2% と満足し得る成績であった。また、複雑性尿路感染症 92 例に対する有効率は 70.7% と良好な成績を示した。対象を群別にみると、尿路カテーテル留置 1 例 (1 および 5 群) は 1 例と少なく、その他はすべてカテーテル非留置例で、2, 3, 4, 6 群に対する有効率はそれぞれ 60~80% であった。これらの成績は経口薬としては、優れた成績と考えられ、除菌率もグラム陽性菌全体で 86.5%，グラム陰性菌全体で 74.6% である。菌種別にみると *Serratia* spp. (28.6%) および *P. aeruginosa* (27.3%) の消失率が低かったが、他菌種での除菌効果は良好であった。

とくに、*E. faecalis* で 81.3% (13/16) と高い消失率を示したことは特記すべきと考えられる。

これら対象症例の分離菌に対する CTM の MIC をみると、急性単純性尿路感染症の全株は 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。これに対し、複雑性尿路感染症では 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のものが 26 株 (25.0%) を占めており、それらの除菌率は 46.2% と低かった。

本剤の至適用量を検討する目的で、用量別臨床効果をみると、急性単純性膀胱炎では、200 mg 分 2 投

与が 7 例、300 mg 分 3 投与が 28 例であり、ともに全例有効以上であったが、著効率は 200 mg で 42.9%，300 mg で 75.0% と後者で高かった (Table 23)。このことから急性単純性膀胱炎には 1 日 300 mg が至適投与量と考えられた。一方、複雑性尿路感染症では 300 mg 分 3 投与が 2 例、600 mg 分 3 投与が 75 例、1200 mg 分 3 投与が 14 例であったが、有効率は 300 mg で 50.0%，600 mg で 70.7%，1200 mg で 71.4%，また著効率は 600 mg で 28.0%，1200 mg で 28.6% と 600 mg と 1200 mg 間に差は認められなかった (Table 23)。症例数が未だ少ないが、このことは、本剤の複雑性尿路感染症に対する標準投与量は 600 mg であることを示唆するものと考えている。

UTI 薬効評価基準の患者条件を満たさない尿路感染症 (Table 20) の主治医判定成績で同合致例のそれに比し有効率が低いが、これは真菌感染など本来本剤の適応外のものが多く含まれたためと考えられる。

安全性の点では特別問題とすべきものは認められなかった。

以上の成績から CTM-HE は単純性尿路感染症およびカテーテル非留置の複雑性尿路感染症に対し、有用な経口抗菌剤と結論された。

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、河村信夫): UTI 薬効評価基準(第三版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 3) Simpson K J, Brodie M J: Convulsion related to enoxacin. Lancet II (8477): 161, 1985

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTIAM HEXETIL IN UROLOGY

SOICHI ARAKAWA, AKIRA FUJII and SADAO KAMIDONO

Department of Urology, Shcool of Medicine, Kobe University, 7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650, Japan

GAKU KAWABATA and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe National Hospital, Kobe

NOBORU ITO and HIROSHI NAKAGAWA

Department of Urology, Social Insurance Kobe

Central Hospital, Kobe

HIROSHI SAITO and MITSUNORI YANO

Department of Urology, Kobe Rosai Hospital, Kobe

NOBUO KATAOKA and TETSUYA NAKASUJI

Department of Urology, Nishiwaki Municipal Nishiwaki Hospital, Nishiwaki

MINORU HAZAMA and MASANORI NAKANO

Department of Urology, Hyogo Prefectural Kaibara Hospital,

Hikami-gun, Hyogo

YOSHINORI ODA

Department of Urology, Hyogo Prefectural Awaji Hospital, Sumoto

NOZOMI YAMANAKA and JIRO MIYAZAKI

Department of Urology, Shinko Hospital, Kobe

SATORU OHBE and SHOJIN KA

Department of Urology, Akashi Municipal Hospital, Akashi

MASAYUKI SUGIMOTO

Department of Urology, Kobe Ekisaikai Hospital, Kobe

AKIO FUJII

Department of Urology, Hyogo Prefectural Adult Disease Center, Akashi

SHINJI HARA and HIROSHI OHMAE

Hara Urological Hospital, Kobe

TOSHIHIKO MITA and KAZUNORI TERASOMA

Mita and Terasoma Urological Clinic, Kobe

KEIICHI UMEZU

Department of Urology, Miki Municipal Hospital, Miki

KOJI HIKOSAKA, CHOZO YASUMURO and KOJI YOSHIMURA

Department of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital, Amagasaki

KUHEI HIROOKA, NOBORI SHIMATANI, MASAMI MATSUSHITA and TAKAAKI INOUE

Department of Urology, Kansai Rosai Hospital, Amagasaki

YASUHARU NAKANO and TOKUYUKI KAWAIDA

Department of Urology, Akoh Municipal Hospital, Akoh

OSAMU TOMIOKA, MASASHI SUGINO and MASAYUKI KUWAYAMA

Department of Urology, Himeji Red Cross Hospital, Himeji

HIDEO OHSHIMA and HITOSHI NAGATA

Department of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital, Kakogawa

TAKEHIRO IZUMI and YOSHIZUMI TAKECHI

Department of Urology, Kasai Municipal Kasai Hospital, Kasai, Hyogo

MASAYASU FUJIWARA and TAKAYOSHI OGAWA

Department of Urology, Fujiwara Hospital, Fukuchiyama

SHIGENORI TADARA

Department of Urology, Kanebo Hospital, Kobe

TARO FURUSAWA

Department of Urology, Kyoto Second Red Cross Hospital, Kyoto

We conducted laboratory and clinical studies on cefotiam hexetil (CTM-HE), a new oral cephalosporin, to evaluate its usefulness in the urological field.

1) Pharmacokinetics: A dose of 200 mg of CTM-HE or 500 mg of cefaclor (CCL) was administered to 6 healthy volunteers postprandially by the cross-over method. The highest blood level and urinary excretion rate over an 8 h period after administration of the drugs were 3.38 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1.35 h) and 32.7% for CTM-HE and 9.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1.14 h) and 68.4% CCL, respectively.

2) Clinical results: In 39 cases of acute uncomplicated urinary tract infection (4 of pyelonephritis, 35 of cystitis), clinical response according to the criteria of the Japanese UTI Committee was excellent in 65.7%, and moderate in 34.3%, the efficacy rate being 100%. The bacteriological efficacy rate in uncomplicated urinary tract infections was 95.2% (40/42). In 92 cases of complicated urinary tract infection (14 of pyelonephritis, 67 of cystitis, and 11 post-prostatectomy urinary tract infections), clinical response was excellent in 27.2%, moderate in 43.5%, and poor in 29.3%, the efficacy rate being 70.7%. The bacteriological efficacy rate in complicated urinary tract infections was 78.7% (85/108). As side effects, gastrointestinal disorders, rash, and a feeling of constriction in the chest were observed in 5 cases. As transitory abnormal clinical laboratory findings, decrease of red and white blood cells, and elevation of GOT and GPT were observed in 5 cases.