

泌尿器科領域における Cefotiam hexetil の 基礎的・臨床的検討

那須良次・津川昌也・岸 幹雄

水野全裕・公文裕巳・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室*

(主任：大森弘之 教授)

難波克一

岡山市民病院泌尿器科

(主任：難波克一 部長)

新規経口用セフェム剤 cefotiam hexetil について基礎的、臨床的検討を行った。

1. 健康成人 3 名、腎機能障害患者 9 名に本剤 200 mg を単回投与し、薬動学的検討を加えた。健康成人では内服後 24 時間での尿中回収率は約 30% であった。腎機能障害患者においては、クレアチニンクリアランスの低下に伴い最高血中濃度は高値を示し、血中濃度の低下は遷延し、尿中回収率は低下する傾向が認められた。

2. 急性単純性膀胱炎 10 例、複雑性尿路感染症 18 例の計 28 例に本剤を投与した。UTI 薬効評価基準に基づく総合臨床効果は、急性単純性膀胱炎 9 例中、著効 7 例、有効 2 例で有効率 100%、また、複雑性尿路感染症 14 例中、著効 4 例、有効 5 例で有効率は 64.3% であった。自・他覚的副作用は 1 例で口内炎を認めたが軽度であり、内服終了後速やかに改善した。また、臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Key words : Cefotiam hexetil, 腎機能障害者, 体内動態, 急性単純性膀胱炎, 複雑性尿路感染症

新規経口用セフェム剤 cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は cefotiam (CTM) のエステル剤であり、生体内では CTM となり抗菌力を発揮する。したがって、本剤の抗菌スペクトルは CTM と同様に広く、グラム陽性菌からグラム陰性菌にまで及び、従来の経口セフェム剤の抗菌力が弱い *Citrobacter* 属, *Proteus* 属, *Enterobacter* 属, *Providencia* 属, *Morganella* 属, *Haemophilus influenzae* にも本剤は強い抗菌力を有している¹⁾。

今回、我々は本剤の健康成人ならびに腎機能障害患者における体内動態、及び尿路感染症に対する有効性、安全性ならびに有用性を検討した。

I. 体内動態

1. 対象及び方法

Table 1 に示すようにクレアチニンクリアランス

Table 1 Renal function (Ccr) of each material

Group	Ccr (ml/min)	n
I (healthy volunteer)	100	3
	100	
	100	
II (60 ≤ Ccr < 70)	60	2
	65	
III (30 ≤ Ccr < 60)	39	3
	52	
	59	
IV (Ccr < 30)	12	4
	22	
	23	
	28	

(Ccr) に基づき対象を 4 群に分けた。すなわち、I 群は健康成人群として healthy volunteer 3 例、II 群は Ccr が 60 ml/min から 70 ml/min の患者 2 例、

* 〒700 岡山市鹿田町 2-5-1

Table 2 Serum levels of cefotiam after administration of cefotiam hexetil 200 mg p.o.

Group	Time after oral administration (hr)							
	0.5	1	1.5	2	4	6	8	24
I	1.30±1.32	2.23±0.78	2.37±0.71	1.40±0.44	0.30±0.10	—	0	0
II	0.10±0.14	0.35±0.21	2.10±1.27	3.60±2.40	1.35±0.49	0.40±0.14	—	0
III	0.13±0.06	1.27±0.74	2.80±0.36	4.50±1.83	3.50±1.49	1.83±1.11	—	—
IV	0.48±0.88	1.27±2.02	2.22±2.59	3.67±3.77	4.20±1.76	—	1.75±0.38	0.07±0.12

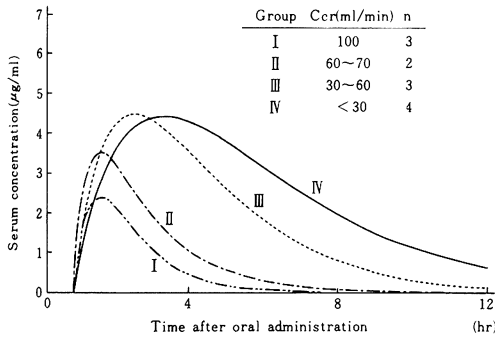
($\mu\text{g/ml}$, mean \pm S.D.)

Fig. 1 Serum levels of cefotiam after administration of cefotiam hexetil 200 mg p.o.

Table 3 Pharmacokinetic parameters of cefotiam after administration of cefotiam hexetil 200 mg p.o.

Group	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)
I	5.03	2.37	1.60	0.64
II	9.11	3.57	1.60	1.08
III	21.10	4.46	2.56	1.33
IV	28.95	4.25	3.33	1.76

Table 4 Urinary excretion of cefotiam after administration of cefotiam hexetil 200 mg p.o.

Group	Condition	Time (hr)					Urinary recovery rate 0~24 hrs (%)
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~24	
I	Urinary conc. ($\mu\text{g/ml}$)	414.0±204.6	192.1±119.1	44.3±5.9	9.6±2.7	1.0±0.1	31.9±10.5
II	Urinary conc. ($\mu\text{g/ml}$)	22.8±14.4	127.5±33.2	43.0±10.8	11.4±3.7	0.4±0.6	27.7±7.1
III	Urinary conc. ($\mu\text{g/ml}$)	23.1±22.9	170.4±98.8	100.8±29.2	8.8±12.4	3.4±2.6	30.8±11.1
IV	Urinary conc. ($\mu\text{g/ml}$)	5.5±7.1	85.5±143.8	44.7±86.2	36.1±41.8	2.5±4.1	12.6±16.9

(mean \pm S.D.)

III群は Ccr が 30 ml/min から 60 ml/min の患者 3 例, IV群は Ccr が 30 ml/min 未満の患者 4 例から構成されている。空腹時 CTM-HE 200 mg 内服後, 原則として 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 24 時間に採血を行い, 直ちに血清分離後, -70°C で保存し濃度測定に供した。一方, 内服後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~24 時間に採尿し, その尿量を測定, 一部を -20°C に保存し濃度測定に供した。

濃度測定は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする bioassay 法にて CTM-HE の活性体である CTM について行い, 標準曲線の作成および血

清の希釈には正常ヒト血清を, 尿検体の希釈には 0.1M リン酸塩緩衝液 (pH 8.0) を用いた。

測定結果をもとに one compartment open model を用いて pharmacokinetic parameter を算出した。

2. 結果

1) 血中濃度および pharmacokinetic parameter

Ccr に基づき層別化した各群の血中濃度推移は Table 2, Fig. 1 に示すとおりである。I 群 (健康成人群) では内服後 1.5 時間で最高値平均 2.37 $\mu\text{g/ml}$ に達し, 以下漸減し 8 時間後には測定限界以下であ

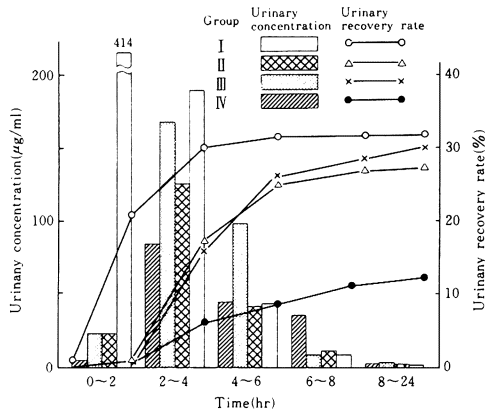


Fig. 2 Urinary excretion of cefotiam after administration of cefotiam hexetil 200 mg p.o.

った。腎機能の低下に伴い血中濃度は遷延する傾向がみられ、IV群 ($Ccr < 30 \text{ ml/min}$) では、内服後4時間で最高値平均 $4.20 \mu\text{g/ml}$ を、また、8時間後でも平均 $1.75 \mu\text{g/ml}$ の濃度であった。

これらの結果をもとに算出した pharmacokinetic parameter を Table 3 に示す。血中濃度半減期 ($t_{1/2}$) は、I群 (健康成人群) では平均0.64時間であったが、腎機能の低下に伴い延長し、IV群 ($Ccr < 30 \text{ ml/min}$) では平均1.76時間であった。また、曲線下面積 (AUC) はI群 (健康成人群) では平均 $5.03 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であったが、IV群 ($Ccr < 30 \text{ ml/min}$) では平均 $28.95 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ とI群の約5倍であった。

2) 尿中排泄

本剤内服後の尿中濃度と尿中回収率を Table 4, Fig. 2 に示す。I群 (健康成人群) での内服後24時間までの尿中回収率は平均31.9%であり、とくに、内服後2時間、2~4時間の尿中濃度はそれぞれ $414 \mu\text{g/ml}$, $192.1 \mu\text{g/ml}$ と内服後速やかに排泄された。

一方、腎機能障害例では内服後2~4時間で尿中濃度は最高に達し、その後漸減するものの、I群 (健康成人群) に比し、尿中排泄の遅延が認められた。内服後24時間までの尿中回収率はII群 ($60 \leq Ccr < 90 \text{ ml/min}$), 27.7%, III群 ($30 \leq Ccr < 60 \text{ ml/min}$), 30.8%とI群 (健康成人群) とほぼ同等の成績であったが、IV群 ($Ccr < 30 \text{ ml/min}$) では12.6%と著明に低下していた。

II. 臨床的検討

1. 対象及び方法

対象は昭和61年5月より昭和61年12月までの期間に岡山大学泌尿器科ならびに岡山市民病院泌尿器科を受診した尿路感染症患者28名で、疾患別内訳は急性単純性膀胱炎10例、複雑性尿路感染症18例である。全症例の概要及び臨床成績を Table 5, Table 6 に示す。

投与方法は急性単純性膀胱炎に対しては、本剤を1回100 mg ないし200 mg, 1日3回, 3~7日間投与、複雑性尿路感染症に対しては、1回200 mg ないし400 mg, 1日3回, 5~7日間投与した。

臨床効果の判定は主治医判定ならびにUTI薬効評価基準 (第3版)²⁾ に準じて行ない、28例全例につき自・他覚的副作用の有無を、また、検査可能であった症例につき臨床検査値の異常変動の有無を検討した。

2. 結果

主治医判定による有効率は急性単純性膀胱炎100%, 複雑性膀胱炎45.5%, 複雑性腎盂腎炎71.4%であった (Table 7)。

以下、UTI薬効評価基準の患者条件を満足する例について検討した。

1) 急性単純性膀胱炎

Table 8 に示すようにUTI薬効評価基準に合致したものは10例中年齢が70歳以上の1例を除く9例であり、著効7例、有効2例、有効率は100%であった。症状及び細菌尿に対する効果は消失ならびに陰性化がそれぞれ9例 (100%) であった。膿尿に対する効果は正常化7例 (77.8%), 不変2例 (22.2%) であった。

細菌学的効果については Table 9 に示す。

Escherichia coli 5株をはじめ、*Staphylococcus* 2株、*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* 各1株、計9株中9株すべて消失し、消失率は100%であった。分離菌のMICは *P. vulgaris* 1株を除きすべて $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布していた (Table 10)。なお、投与後出現菌は認めなかった。

2) 複雑性尿路感染症

Table 11 に示すようにUTI薬効評価基準合致例は18例中投与前に菌が陰性であった3例及び yeast を検出した1例を除く14例であり、著効4例、有効5例、無効5例、有効率は64.3%であつ

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*					Evaluation**		Side effects
				Dose (mg × /day)	Duration (days)			Species	Count	CTM	M I C CCL	CEX	UTI	Dr	
1	31	F	A.U.C.	100 × 3	3	# —	# +	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	0.39 —	6.25 —	25 —	Moderate	Good	
2	35	F	A.U.C.	100 × 3	3	+ —	# —	Coagulase (—) <i>Staphylococcus</i> —	10 ⁴ —	0.39 —	0.78 —	3.13 —	Excellent	Excellent	Stomatitis
3	54	F	A.U.C.	100 × 3	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	≤ 0.1 —	3.13 —	12.5 —	Excellent	Excellent	
4	67	F	A.U.C.	100 × 3	3	# —	# +	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	0.2 —	3.13 —	12.5 —	Moderate	Good	
5	21	F	A.U.C.	100 × 3	4	+ —	# —	<i>K. pneumoniae</i> —	10 ⁷ —	0.2 —	1.56 —	6.25 —	Excellent	Excellent	
6	65	F	A.U.C.	100 × 3	5	+ —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	0.78 —	12.5 —	50 —	Excellent	Excellent	
7	24	F	A.U.C.	100 × 3	7	+ —	# —	Coagulase (—) <i>Staphylococcus</i> —	10 ⁷ —	0.2 —	0.78 —	1.56 —	Excellent	Excellent	
8	38	F	A.U.C.	100 × 3	7	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	≤ 0.1 —	3.13 —	6.25 —	Excellent	Excellent	
9	53	F	A.U.C.	200 × 3	3	# —	# —	<i>P. vulgaris</i> —	10 ⁶ —	12.5 —	> 100 —	> 100 —	Excellent	Excellent	
10	71	F	A.U.C.	100 × 3	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	≤ 0.1 —	3.13 —	12.5 —	—	Excellent	

A.U.C.: Acute uncomplicated cystitis
 CTM: cefotiam
 CCL: cefaclor
 CEX: cephalixin

*Before treatment
 After treatment

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

Table 6-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation**		Side effects	
						Dose (mg × /day)	Duration (days)		Species	Count	CTM	M	I	C		UTI
11	21	M	C.C.C. Neurogenic bladder	+	G-1	200 × 3	5	# #	<i>P.aeruginosa</i> <i>P.aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>100 >100	>100 >100	>100 >100	Poor	Fair	
12	70	F	C.C.C. Urethral cancer	+	G-1	200 × 3	5	# #	<i>S.marcescens</i> <i>S.marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁶	>100 >100	>100 >100	>100 >100	Poor	Poor	
13	74	M	Post-prostatectomy infection B.P.H. post ope.	—	G-2	200 × 3	5	# #	<i>S.marcescens</i> <i>S.marcescens</i>	10 ⁵ 10 ⁷	>100 >100	>100 >100	>100 >100	Poor	Poor	
14	56	F	C.C.P. Renal stone	—	G-3	200 × 3	5	# —	<i>E.coli</i> —	10 ⁷ /	0.2 /	6.25 /	12.5 /	Excellent	Excellent	
15	64	F	C.C.P. Vesicoureteral reflux	—	G-3	200 × 3	5	± —	<i>E.coli</i> —	10 ⁷ /	≤0.1 /	3.13 /	12.5 /	Moderate	Excellent	
16	74	F	C.C.P. Hydronephrosis Renal tuberculosis	—	G-3	200 × 3	5	# —	<i>E.coli</i> —	10 ⁷ /	≤0.1 /	3.13 /	6.25 /	Excellent	Excellent	
17	71	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	200 × 3	5	# +	Coagulase (—) <i>Staphylococcus</i> —	10 ⁶ /	50 /	>100 /	>100 /	Moderate	Good	
18	75	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	200 × 3	5	# +	<i>S.marcescens</i> —	10 ⁶ /	>100 /	>100 /	>100 /	Moderate	Good	
19	65	M	C.C.P. Renal cyst	—	G-6	200 × 3	5	± ±	Coagulase (—) <i>Staphylococcus</i> <i>E.faecium</i> <i>E.faecium</i>	10 ⁷ 10 ³ 10 ⁷	6.25 >100 >100	>100 >100 >100	>100 >100 >100	Poor	Poor	

* Before treatment
After treatment

** U T I : Criteria by the UTI committee
Dr : Dr's evaluation

C.C.C. : Chronic complicated cystitis
C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
CTM : cefotiam
CCL : cefaclor
CEX : cephalixin

Table 6-2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefotiam hexetil

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**			Side effects		
						Dose (mg × /day)	Duration (days)		Species	Count	CTM	M I C	UTI		Dr	
20	70	M	C.C.P. Ureteral tumor	—	G-6	200 × 3	5	#	<i>F. indologenes</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁶ 10 ⁶	> 100 12.5	> 100 25	> 100 > 100	Moderate	Good	
21	56	M	C.C.P. Hydronephrosis	—	G-3	200 × 3	7	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁷	> 100 > 100	> 100 > 100	> 100 > 100	Poor	Poor	
22	60	M	C.C.C. Bladder tumor	—	G-4	400 × 3	7	#	<i>E. coli</i>	10 ⁵	/	/	/	Moderate	Good	
23	73	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	400 × 3	7	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	3.13	12.5	Excellent	Excellent	
24	80	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	400 × 3	7	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	1.56	6.25	Excellent	Excellent	
25	68	M	C.C.C. B.P.H.	—		400 × 3	5	±		/	/	/	/		Fair	
26	73	M	C.C.C. Urethral stricture	+		400 × 3	5	#	<i>P. aeruginosa</i> yeast <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	> 100 > 100	> 100 > 100	> 100 > 100		Poor	
27	45	M	C.C.C. Urethral stricture	—		400 × 3	7	+		/	/	/	/		Fair	
28	56	M	C.C.P. Ureteral stone	—		400 × 3	7	#		/	/	/	/		Good	

* Before treatment
After treatment

** UTI : Criteria by the UTI committee
Dr : Dr's evaluation
CTM : cefotiam
CCL : cefaclor
CEX : cephalixin

Table 7 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil by Dr's evaluation

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy (%)
Acute uncomplicated cystitis	10	8	2			10/10 (100)
Chronic complicated cystitis	11	2	3	3	3	5/11 (45.5)
Chronic complicated pyelonephritis	7	3	2	2	2	5/7 (71.4)
Total	28	13	7	3	5	20/28 (71.4)

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

Symptoms	Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
	Clear-ed	Decre-ased	Uncha-nged	Clear-ed	Decre-ased	Uncha-nged	Clear-ed	Decre-ased	Uncha-nged	
Pyuria	7		2							9 (100%)
										(%)
										(%)
Bacteriuria										
Effect on pain on micturition	9 (100 %)				(%)				(%)	Patient total
Effect on pyuria	7 (77.8%)				(%)				2 (22.2%)	9
Excellent							7 (77.8%)			
Moderate							2			
Poor (including Failure)										
Overall effectiveness rate										
9/9 (100%)										

Table 9 Bacteriological response to cefotiam hexetil in acute uncomplicated cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>	2	2 (100.0)	
<i>E. coli</i>	5	5 (100.0)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100.0)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100.0)	
Total	9	9 (100.0)	

* Persisted : Regardless of bacterial count

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

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 bacteria/ml										Not done	Total	
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50			≥ 100
Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>		1/1	1/1										
<i>E. coli</i>	2/2	1/1	1/1	1/1									2/2 (100%)
<i>K. pneumoniae</i>		1/1											5/5 (100%)
<i>P. vulgaris</i>							1/1						1/1 (100%)
Total	2/2 (100%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)			1/1 (100%)	1/1 (100%)					9/9 (100%)

Table 11 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	4	1	4	9 (64.3%)
Decreased				(%)
Replaced				(%)
Unchanged			5	5 (35.7%)
Efficacy on pyuria	4 (28.6%)	1 (7.1%)	9 (64.3%)	Patient total 14
Excellent	4 (28.6%)			
Moderate	5			Overall effectiveness rate 9/14 (64.3%)
Poor (including Failure)	5			

Table 12 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 (14.3%)			2	0 %
	2 nd group (Post prostatectomy)	1 (7.1%)			1	0 %
	3 rd group (Upper UTI)	4 (28.6%)	2	1	1	75.0%
	4 th group (Lower UTI)	5 (35.7%)	2	3		100 %
	Sub total	12 (85.7%)	4	4	4	66.7%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelling)	(%)				%
	6 th group (Catheter not indwelling)	2 (14.3%)		1	1	50.0%
	Sub total	2 (14.3%)		1	1	50.0%
Total		14 (100 %)	4	5	5	64.3%

Table 13 Bacteriological response to cefotiam hexetil in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>	2	2 (100 %)	
<i>E. faecium</i>	1	(0 %)	1
<i>E. coli</i>	6	6 (100 %)	
<i>S. marcescens</i>	3	1 (33.3%)	2
<i>P. aeruginosa</i>	2	(0 %)	2
<i>F. indologenes</i>	1	1 (100 %)	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100 %)	
Total	16	11 (68.8%)	5

* Persisted: Regardless of bacterial count

た。膿尿に対する効果は正常化 4 例(28.6%), 改善 1 例(7.1%), 不変 9 例(64.3%) で, 細菌尿に対する効果は陰性化 9 例(64.3%), 不変 5 例(35.7%) であった。

UTI 疾患病態群別効果を Table 12 に示した。3 群, 4 群の計 9 例では, 著効 4 例, 有効 4 例で有効率は 88.9% と優れた成績であったが, カテーテル留置例ではすべて無効であった。

細菌学的効果を Table 13 に示した。本剤投与前に分離された菌株はグラム陽性菌 3 株, グラム陰性菌 13 株で総株数 16 株であり, 11 株消失し, 消失率は 68.8% であった。*E. coli* 6 株, *P. vulgaris*,

Xanthomonas maltophilia, *Staphylococcus* sp. 各 1 株は除菌されたが, 化療後も存続した *Serratia marcescens* 2 株, *Pseudomonas aeruginosa* 2 株, *Enterococcus faecium* 1 株はいずれも MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性菌であった。結局, MIC が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株はすべて除菌されており, 分離菌の MIC と細菌学的効果が良く一致していた (Table 14)。

なお, 投与後出現菌は認めなかった。

自・他覚的副作用は, 全 28 症例中, 1 例で口内炎が認められたが一過性のものであった。この症例は急性単純性膀胱炎症例であり, 1 日 300 mg 投与を行

Table 14 Relation between MIC and bacteriological response to cefotiam hexetil treatment in complicated UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 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		≥ 100
Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> <i>E. faecium</i>					1/1					1/1	0/1	2/2 (100%) 0/1 (0%)
<i>E. coli</i>	2/2	3/3									1/1	6/6 (100%)
<i>S. marcescens</i>												1/3 (33.3%)
<i>P. aeruginosa</i>											0/2	0/2 (0%)
<i>F. indologenes</i>											1/1	1/1 (100%)
<i>A. calcoaceticus</i>							1/1					1/1 (100%)
Total	2/2 (100%)	3/3 (100%)			1/1 (100%)		1/1 (100%)			1/1 (100%)	2/7 (28.6%)	11/16 (68.8%)

が、投薬終了後速やかに改善した。その他、1日600 mg 投与、1200 mg 投与を含め腹痛、下痢などの消化器症状は全く観察されなかった。消化器症状は全く観察されなかった。

本剤投与に伴う臨床検査値の異常変動は、検討が可能であった19症例において1例も認められなかった。

III. 考 察

CTM-HE は武田薬品が開発した広域性注射用セファロsporin 剤 cefotiam (CTM) のエステル剤である。本剤は経口投与により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活性体である CTM となり血中に移行する。したがって、本剤の抗菌スペクトルは CTM と同様に、広くグラム陽性菌からグラム陰性菌にまで及び、従来の経口セフェム剤の抗菌力が及ばない *Citrobacter* 属、*Proteus* 属、*Enterobacter* 属、*Providencia* 属、*Morganella* 属、*H. influenzae* にも本剤は強い抗菌力を有している¹⁾。

本剤の活性体である CTM の健康成人における静脈内投与時の体内動態は、血中濃度半減期 0.6~0.8 時間で、尿中回収率は 24 時間までに 60~70% であり、腎排泄型と考えられる。そのため腎機能の低下に伴い CTM の血中濃度、尿中排泄は遷延すると報告されている^{3,4)}。

CTM-HE 内服後の体内動態をみると、健康成人では、200 mg 内服後 1.5 時間で最高血中濃度 2.37 $\mu\text{g/ml}$ に達し、血中濃度半減期 ($t_{1/2}$) は 0.64 時間で、尿中回収率は 24 時間までに 31.9% であった。CTM 静脈内投与時と比較すると、血中濃度半減期はほぼ等しく、尿中回収率は約 1/2 であった。内服後 2 時間、2~4 時間の尿中濃度はそれぞれ 414 $\mu\text{g/ml}$ 、192.1 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度であり十分な抗菌活性が期待された。腎機能の低下に伴い血中濃度が遷延し、 $t_{1/2}$ の延長、AUC の増加が認められた。腎機能の低下に伴い尿中排泄の遷延傾向も認められ、内服後 24 時間までの尿中回収率は IV 群 (Ccr < 30 ml/min) では 12.6% と著明に低下した。しかし、II 群 (60 \leq Ccr < 90 ml/min) では 27.7%、III 群 (30 \leq Ccr < 60 ml/min) では 30.8% と I 群 (健康成人群) とほぼ同等の結果であった。したがって、本剤は、一般に、外来患者をはじめとして腎機能障害の程度が軽度ないし中等度の患者に対する投与は安全に行いうる薬剤

と考えられた。しかしながら、内服剤といえども腎機能障害が高度な患者の場合には蓄積性が心配され、今回は検討しなかったが、連投時を含め今後の検討が必要であろう。

UTI薬効評価基準での効果判定は、急性単純性膀胱炎9例中、著効7例、有効2例で有効率100%と優れた成績であった。細菌学的効果を見ると、*E. coli* 5株をはじめ、*Staphylococcus* 2株、*K. pneumoniae*, *P. vulgaris* 各1株、計9株はすべて消失していた。本剤のMICは*P. vulgaris*を除く8株に対しすべて0.78 µg/ml以下に分布していた。また、この*P. vulgaris*に対するMICも cefaclor, cephalexinがいずれも100 µg/ml以上であるのに対し、本剤は12.5 µg/mlと比較的良好な成績であった。急性単純性膀胱炎に対する優れた薬効は本剤の有する強い抗菌力に基づくものと考えられ、従来の経口セファロsporin剤が奏功しない症例に対しても効果が期待される。

複雑性尿路感染症ではUTI薬効評価基準合致14例中、著効4例、有効5例、有効率は64.3%であった。UTI疾患病態群別には、3群、4群の9例では、著効4例、有効4例で有効率は88.9%と優れた成績であったが、カテーテル留置例ではすべて無効であった。カテーテル留置2症例からの分離菌は *S. marcescens*, *P. aeruginosa* 各1株でありそのMICはいずれも100 µg/ml以上であった。それに対し、3群、4群からの分離菌は *E. coli* が9株中6株を占め、うち測定し得た5株のMICはすべて0.2 µg/ml

以下であった。言い換えれば、カテーテル留置症例といった難治度の高い症例からの分離菌は本剤に非感受性のものが多く、逆に比較的難治度の低い症例では感受性菌の占める割合が高いという結果であった。

自・他覚的副作用は、全28症例中、1例で口内炎が認められたが一過性のものであり、内服に伴う腹痛、下痢などの消化器症状は全く観察されなかった。また、本剤投与に伴う臨床検査値の異常変動は全く認められなかった。1回投与量を400 mgに増加し1日1200 mg投与としても自・他覚的副作用、臨床検査値の異常変動は認められず、症例により増量が可能と考えられた。

以上、体内動態の検討、ならびに尿路感染症に対する臨床応用の結果、適切な症例を選択すれば本剤は安全性も高く、治療上有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 横田 健, 斎藤 篤: SCE-2174の抗菌作用及び体内動態について。第35回日本化学療法学会総会抄録, 演題230, 盛岡, 1987
- 2) UTI研究会: UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 409~441, 1986
- 3) 第26回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, SCE-963。東京, 1978
- 4) 大川光央, 岡所 明, 平野章治, 田谷 正, 黒田恭一: 腎障害時における Cefotiam の血中および排泄動態に関する研究。Chemotherapy 27: 712~719, 1979

CEFOTIAM HEXETIL IN THE UROLOGICAL FIELD

YOSHITSUGU NASU, MASAYA TSUGAWA

MIKIO KISHI, AKIHIRO MIZUNO

HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology (Director: Prof. H. Ohmori), Medical School, Okayama University,

2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

KATSUICHI NANBA

Department of Urology,

Okayama Municipal Hospital, Okayama

We studied cefotiam hexetil (CTM-HE), a new orally active cefotiam derivative, basically and clinically in the urological field, and obtained the following results.

1) In healthy volunteers, about 30% of the administered dose was excreted as cefotiam (CTM) in urine in the first 24 hours after a single oral administration of 200 mg CTM-HE. In patients with impaired renal function, the peak serum levels of CTM were higher and serum clearance tended to be prolonged parallel with the decrease in creatinine clearance. Similarly, urinary recovery rates tended to decrease parallel with the degree of renal insufficiency.

2) In 9 cases of acute uncomplicated cystitis, the efficacy rate was 100% by the criteria of the Japanese UTI committee. Bacteriologically, all 7 strains were eradicated.

3) In chronic complicated urinary tract infections, the efficacy rate was 64.3% by the same criteria. Bacteriologically, 11 (68.8%) of 16 strains were eradicated.

4) Concerning side effects, stomatitis was seen in one patient, but it was mild and transient. No abnormal laboratory findings were observed.