泌尿器科領域における Cefotiam hexetil の臨床的検討

上間健造・平石攻治・黒川一男
徳島大学医学部泌尿器科学教室*
（主任：黒川一男　教授）
今川章夫
高松赤十字病院泌尿器科

新しい経口用セファロスポリン剤である cefotiam hexetilを，慢性複雑性尿路感染症 19 例，慢性下部尿路感染症 1 例に対して，1 回 200 mg または 400 mg，1 日 3 回，5 日間経口投与し，次の成績を得た。

1）UTI 薬効評価基準に合致した慢性複雑性尿路感染症 15 例では，著効 4 例，有効 3 例，無効 8 例であり総合有効率 47%であった。

2）細菌学的効果は，25 株中 14 株が消失し，菌消失率 56%であった。

3）副作用は 1 例に四肢のしびれ感がみられたが，臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Key words：Cefotiam hexetil, 臨床検討, 慢性複雑性尿路感染症

Cefotiam hexetil（CTM-HE, SCE-2174）（Fig. 1）は武田薬品工業株式会社で開発された広域性注射用セファロスポリンのセフォチアム（CTM）をエステル化することにより消化管吸収性を高めた経口剤である。本剤の活性体である CTM は，グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対し既存の経口セファロスポリンと比較し強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを有している[1]。

このたび，泌尿器科領域の尿路感染症に本剤を投与して臨床効果および副作用を検討したので報告する。

I．対象および方法

対象患者は昭和 61 年 7 月から昭和 61 年 12 月に徳島大学医学部附属病院泌尿器科および高松赤十字病院泌尿器科を受診した尿路感染症患者で，治験の同意の得られた 20 症例とした。疾患の内訳は，慢性複雑性膀胱炎 12 例，慢性複雑性腎盂腎炎 7 例，慢性下部尿路感染症 1 例であった。年齢は 23 歳から 82 歳（平均 65 歳）で，男性 9 例，女性 11 例であった。

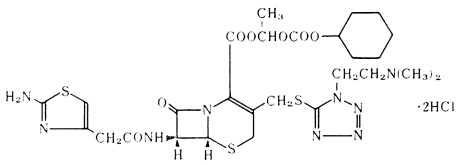

Fig. 1　Chemical structure of cefotiam hexetil

投与方法は，1 回 200 mg または 400 mg を 1 日 3 回経口投与し，投与期間は原則として 5 日間とした。なお，本剤の薬効に影響を与える他の薬剤の併用は行わなかった。

効果判定は UTI 薬効評価基準（第 3 版）[2] に合致する症例では本基準に従い判定した。同時に自他覚症状，膿尿，細菌尿の推移から，著効，有効，やや有効，無効，判定不能の 5 段階評価による主治医独自の判定も併せて行った。

II．臨　床　成　績

1．慢性複雑性尿路感染症

慢性複雑性尿路感染症に対する主治医判定は，著効 6 例，有効 5 例，やや有効 5 例，無効 2 例，判定不能 1 例で有効率は 61%であった（Table 1）。

UTI 薬効評価基準判定は 15 例に可能であった。症例 No. 7, No. 14, No. 18 では本剤投与前に Yeast

* 〒770 徳島市蔵本町 2-50-1

Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI patients and chronic urethritis treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
			Underlying condition			Dose (mg×/day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC: 10^6/ml (μg/ml)	UTI	Dr	
1	54	F	C.C.C. / Neurogenic bladder	—	G-4	200×3	5	± / —	*K. pneumoniae* / —	10^6	0.39	Excellent	Excellent	—
2	68	F	C.C.C. / Bladder stone	—	G-4	200×3	5	± / —	*E. faecalis* / —	10^4	50	Excellent	Excellent	—
3	81	F	C.C.C. / Neurogenic bladder	—	G-4	200×3	5	+ / —	*E. coli* / —	10^6	0.1	Excellent	Excellent	—
4	78	M	C.C.C. / B.P.H.	—	G-4	200×3	5	+++ / —	Coagulase (−) staphylococcus / —	10^6	0.39	Excellent	Excellent	—
5	74	M	C.C.C. / B.P.H.	—	G-2	200×3	5	+++ / ++	*P. aeruginosa* / *P. aeruginosa*	10^5 / 10^3		Poor	Fair	—
6	57	F	C.C.C. / Neurogenic bladder	—	G-6	200×3	5	+ / —	*P. mirabilis* *E. coli* / *P. mirabilis* *E. coli*	10^5 / 10^4	0.1 0.2 / 0.1 0.2	Poor	Fair	—
7	74	M	C.C.C. / B.P.H.	—		200×3	5	+ / ++	Yeast / —	10^6			Good	—
8	82	M	C.C.C. / B.P.H.	—	G-4	200×3	5	+++ / +++	*P. aeruginosa* *A. xylosoxydans* Yeast	10^6 / 10^5	>100 / >100	Poor	Good	—
9	77	M	C.C.C. / Prostatic cancer	—	G-6	400×3	5	+ / —	GNF-GNR *E. aerogenes* *E. faecalis* / *E. faecium*	10^5 / 10^3	>100 >100 50 / >100	Moderate	Good	—
10	75	M	C.C.C. / Prostatic cancer	—	G-6	200×3	5	+++ / +++	*S. marcescens* *P. aeruginosa* / *P. aeruginosa* *S. marcescens* *E. faecalis*	10^6 / 10^6	1.56 >100	Poor	Fair	—

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

Table 1-2 Clinical summary of complicated UTI patients and chronic urethritis treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis: Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment: Dose (mg×/day)	Treatment: Duration (days)	Pyuria*	Bacteriuria*: Species	Bacteriuria*: Count (/ml)	Bacteriuria*: MIC: 10^6/ml (μg/ml)	Evaluation: UTI	Evaluation: Dr	Side effects
11	81	M	C.C.C. Bladder tumor	+ (Urethra)	G-5	200×3	5	++ ++	*P. aeruginosa* *S. marcescens* *E. faecalis* *P. aeruginosa* *S. marcescens* *E. faecalis*	10^5 10^6	>100 >100 50	Poor	Fair	—
12	79	M	C.C.C. Bladder tumor	—	G-6	200×3	5	++ ++	*E. faecalis* *Flavobacterium* sp. *Flavobacterium* sp.	10^4 10^5	>100	Poor	Poor	—
13	70	F	C.C.P. Renal stone	—	G-3	200×3	5	++ +	*P. aeruginosa* —	10^4		Moderate	Good	—
14	49	F	C.C.P. Ureteral stone	—		400×3	5	+ —	*P. aeruginosa* Yeast —	10^4	>100		Excellent	—
15	53	F	C.C.P. Renal stone	+ (Ureterostomy)	G-5	400×3	5	++ ++	*P. vulgaris* *P. aeruginosa* *Alcaligenes* sp. *P. vulgaris* *P. mirabilis* *P. aeruginosa*	10^5 10^4	>100 >100	Poor	Poor	—
16	63	F	C.C.P. Hydronephrosis	—	G-3	400×3	5	++ ±	*K. pneumoniae* *E. cloacae* *S. bovis*	10^5 10^4	0.39	Moderate	Excellent	—
17	58	F	C.C.P. Ureteral stricture	+ (Nephrostomy)	G-5	200×3	5	++ ++	*P. putida* GNF-GNR *P. mirabilis* *K. pneumoniae*	10^5 10^4	>100	Poor	Fair	—
18	58	F	C.C.P. Renal stone	—	G-6	400×3	5	++ +	*P. vulgaris* Yeast Coagulase (—) *Staphylococcus* Yeast	10^4 10^4	>100 6.25		Good	—
19	23	F	C.C.P. Ureteral stone	—		200×2	1	+ —	—					+
20	46	M	Chronic lower UTI	—		200×3	5	++ —	— —				Good	—

C.C.C.: Chronic complicated cystitis
C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

* Before treatment / After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	4		1	5 (33%)
Decreased				0 (0 %)
Replaced	1	1	2	4 (27%)
Unchanged	1		5	6 (40%)
Effect on pyuria	6 (40%)	1 (7%)	8 (53%)	Patient total 15

Excellent	4 (27%)	Overall effectiveness rate 7/15 (47%)
Moderate	3	
Poor (including Failure)	8	

Table 3 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil classified by the type of infectioin

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)	1 (7%)			1	0%
	3 rd group (Upper UTI)	2 (13%)		2		100%
	4 th group (Lower UTI)	5 (33%)	4		1	80%
	Sub total	8 (53%)	4	2	2	75%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelling)	3 (20%)			3	0%
	6 th group (Catheter not indwelling)	4 (27%)		1	3	25%
	Sub total	7 (47%)		1	6	14%
Total		15 (100%)	4	3	8	47%

Table 4 Bacteriological response to cefotiam hexetil in complicated UTI

Isolates	No.of strains	Eradicated (%)	Persisted*
Coagulase (−) staphylococcus	1	1	
E. faecalis	4	3	1
E. coli	2	1	1
K. pneumoniae	2	2	
P. mirabilis	1		1
P. vulgaris	1		1
E. aerogenes	1	1	
S. marcescens	2		2
P. aeruginosa	6	2	4
P. putida	1	1	
Alcaligenes sp.	1	1	
Flavobacterium sp.	1		1
GNF-GNR	2	2	
Tatal	25	14 (56%)	11

*Persisted: Regardless of bacterial count.

が検出されたため，症例 No. 20 では細菌尿を認めないため UTI 薬効評価基準判定から除外した。症例 No. 19 は副作用のために内服が中止されたため脱落と判定した。

UTI 薬効評価基準に合致した 15 例では，著効 4 例，有効 3 例，無効 8 例で総合有効率は 47%であった（Table 2)。

UTI 疾患病態群別の総合臨床効果は，第 2 群 0%，第 3 群 100%，第 4 群 80%，第 5 群 0%，第 6 群 25%であった（Table 3)。

2．慢性下部尿路感染症

慢性下部尿路感染症の 1 例（症例 No. 20）は尿道痛，排尿痛および残尿感が約 2 カ月間持続したため受診し，膿尿を認めたため本剤を投与した。尿路に明らかな基礎疾患を認めず前立腺にも異常を認めないため臨床的には慢性尿道炎が疑われたが，膀胱炎，尿道炎の鑑別が困難であったため慢性下部尿路感染症とした。なお，*Neisseria gonorrhoeae*，*Chlamydia trachomatis*，結核菌の検索はなされていないが，その後の臨床経過から尿路性器結核は否定された。

本症例は本剤投与後に膿尿は消失したものの自覚症状が持続したため，主治医判定は有効と判定された（Table 1)。

3．細菌学的検討

UTI 薬効評価基準合致例の細菌学的効果を Table 4，Table 5 に示した。本剤投与前に検出された 13 菌種 25 株中 14 株が消失し，菌消失率は 56%であった（Table 4)。投与後出現菌は 8 菌種 9 株が認められた（Table 5)。

Table 5 Strains* appearing after cefotiam hexetil treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
S. bovis	1
E. faecalis	1
E. faecium	1
K. pneumoniae	1
P. mirabilis	2
E. cloacae	1
A. xylosoxydans	1
Yeast	1
Total	9

*Regardless of bacterial count.

4．副作用

副作用は 1 例（Case No. 19）に四肢のしびれ感が自覚されたため，患者自身の判断により本剤の服用が中止されたが無処置で症状は速やかに消失し，投与後 7 日目の再来時には自他覚的所見は認めず，臨床検査値の異常も認められなかった。

本剤による臨床検査値の異常変動は 1 例も認められなかった（Table6)。

Table 6 Laboratory findings before and after treatment with cefotiam hexetil in complicated UTI

Case No.		RBC (10^4/mm^3)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm^3)	Platelet (10^4/mm^3)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-p K : KA U : IU/l	D-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	459	14.1	41.4	4500	15.7	25	14	114U	0.4	14	0.7
	A	469	14.4	41.8	4700	16.9	14	15	117U	0.6	19	0.8
2	B	407	10.4	36.3	9000	38.2	30	13	95U	0.2	18	1.0
	A						29	14	74U	0.2	14	1.0
3	B	305	9.6	28.1	4600	25.3	22	19	83U	0.2	27	1.4
	A	300	9.8	28.1	5200	25.8	24	21	82U	0.2	27	1.4
4	B	437	14.0	41.0	8900	31.4	17	19	80U	0.3	38	2.1
	A	448	14.2	42.1	9700	32.5	19	26	81U	0.4	39	2.4
5	B	337	11.2	33.4	3600	26.2	26	62	82U	0.3	15	1.0
	A	357	12.1	35.3	3800	27.5	27	33	75U	0.2	16	1.0
6	B	391	12.2	36.8	3300	7.2	61	89	93U	0.6	11	0.7
	A	416	13.0	39.6	2500	6.3	72	113	103U	0.6	6	0.8
7	B	286	9.4	29.5	10900	43.6	35	22	59U	0.4	21	1.7
	A	326	10.5	33.2	11300	42.4	17	12	59U	0.3	19	2.1
8	B	418	13.0	39.4	13000	29.0	27	19	6.5K	0.21	12.0	0.75
	A	403	12.8	37.1	12200	30.1	39	25	7.4K	0.23	16.5	0.84
9	B	369	10.8	33.5	5100	17.3	29	18	17.4K	0.14	17.8	0.96
	A	365	10.8	33.4	4600	17.6	30	26	18.9K	0.17	17.1	1.00
10	B	355	10.7	32.7	4300	25.1	15	9	7.0K	0.19	20.6	0.97
	A	363	11.2	33.6	4000	18.6	24	25	7.6K	0.20	14.5	1.01
11	B	316	9.8	29.6	8800		22	14	7.6K	0.14	14.7	0.70
	A	360	11.1	33.6	5800		17	27	9.0K	0.24	17.7	0.70
12	B	351	11.8	36.5	6900	12.5	15	9	4.6K	0.30	22.6	1.22
	A	364	12.4	37.4	3300	11.1	29	18	4.6K	0.17	18.5	1.11
13	B	380	11.0	33.5		28.9	16	21	78U	0.3	19	1.2
	A											
14	B	482	15.2	44.2	9900	30.0	30	21	6.9K	0.36	15.3	0.83
	A	480	15.2	44.3	6400	26.4	36	36	6.9K	0.24	13.9	0.65
15	B	386	11.1	33.4	4800	27.8	22	10	5.8K	0.19	14.8	1.17
	A	395	11.1	34.1	5300	28.0	21	10	7.3K	0.20	17.4	0.95
16	B	254	6.5	19.0	7100	43.3	15	22	11.5K	0.27	17.2	1.44
	A	245	6.3	19.3	6200	33.6	23	11	5.7K	0.07	10.2	1.31
17	B	358	10.5	31.0	5600	40.9	17	9	7.4K	0.20	10.8	0.85
	A	381	10.6	32.9	4200	32.9	15	9	7.0K	0.14	14.3	0.76
18	B	391	12.0	36.7	12700	38.2	17	14	4.2K	0.18	11.1	0.62
	A	416	13.0	38.7	9300	39.6	33	29	5.2K	0.22	11.8	0.65
19	B	428	12.0	36.2	6900	32.4	11	2	46U	0.1	13	0.9
	A	417	11.5	35.7	6900	30.3	10	12	45U	0.1	10	0.8
20	B	459	14.9	44.1	5800	24.7	20	28	91U	0.4	14	1.2

B : before
A : after

III. 考　　察

CTM-HE 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ってエステル部分が加水分解され，活性体である CTM となり血中に移行し投与後 24 時間までの尿中排泄率は投与量の約 40%とされている[1]。

本剤の活性体である CTM の慢性複雑性尿路感染症に対する有効性，安全性はすでに確認されている[3,4] ため，経口剤である本剤の臨床的有用性を検討した。

慢性複雑性尿路感染症に対する総合有効率は，主治医判定で 61%，UTI 薬効評価基準判定で 47%であった。総合有効率が予想に反して低値であった原因としては，前立腺術後の尿路感染症が 1 例，複数菌感染症が 8 例（カテーテル留置 3 例，カテーテル非留置 5 例）で，全体の 47%を占めていたことが挙げられる。以上の 9 例のうち，主治医判定で有効と判定されたのは 2 例(Case No. 9, 18)であり，UTI 薬効評価基準に判定で有効と判定されたのはわずかに 1 例（Case No. 9）のみであり，他はそれぞれやや有効か無効と判定された。これら症例の本剤投与前の検出菌を検討すると，本剤の抗菌力のおよばない *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterococcus faecalis*, GNF-GNR など，MIC（最小発育阻止濃度）値が 100 μg/ml 以上の菌種が 9 例中 8 例に認められた。この結果は本剤の細菌学的効果や *in vitro* での抗菌力の成績と良く一致していた[1]。

われわれの成績では，症例数は少ないものの，UTI 疾患病態別の第 3 群では 100%，第 4 群で 80%と優れた総合臨床効果が得られた。この両群における総合臨床効果は，第 35 回日本化学療法学会総会[1] における全国集計結果でも第 3 群 67%，第 4 群 72%と良好であった。

副作用は，1 例（Case No. 19）に本剤を 1 回 200 mg 2 回服用後に四肢のしびれ感が自覚されたが，服用中止後には速やかに消失し以後自他覚的所見は認められなかった。また，本剤に起因すると判断される臨床検査値の異常変動は 1 例もなく，本剤の安全性は評価されて良いと思われた。

以上の検討結果から，慢性複雑性尿路感染症では本剤の抗菌力の及ばない菌種の検出される頻度が高い前立腺術後の尿路感染症や，カテーテル留置症例さらには複数菌感染症が予想される症例では，本剤投与による臨床効果は期待し難いものと考えられるため，症例の選択には慎重でなければならない。反対に UTI 疾患病態群別の第 3 群と第 4 群に対する本剤の臨床的有用性は高いと考えられた。

文　　献

1）第 35 回日本化学療法学会総会，SCE-2174。盛岡，1987
2）UTI 研究会（代表；大越正秋）：UTI 薬効評価基準（第 3 版）。Chemotherapy, 34：409～441, 1986
3）藤村宣夫，湯浅正明，上間健造，黒川一男：泌尿器科領域における Cefotiam（SCE-963）の評価。Chemotherapy, 27（S-3）：598～603, 1979
4）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

CEFOTIAM HEXETIL IN UROLOGY

KENZO UEMA, KOJI HIRAISHI and KAZUO KUROKAWA
Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University,
3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima 770, Japan
AKIO IMAGAWA
Department of Urology,
Takamatsu Red Cross Hospital, Takamatsu

We used cefotiam hexetil (CTM-HE) in the treatment of chronic complicated urinary tract infections (UTIs) to investigate its clinical efficacy and safety.

The following results were obtained.

1) Clinical efficacy evaluated according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee was excellent in 4, moderate in 3 and poor in 8 of 15 patients with chronic complicated UTI, the efficacy rate being 47%.

2) Bacteriologically, 14 of 25 strains (56%) were eradicated in chronic complicated UTI.

3) As for side-effects, numbness of the extremities was complained of by one patient, but no abnormal laboratory findings were noted.