

尿路感染症に対する Cefotiam hexetil の 基礎的、臨床的検討

尾立源昭・島田 剛・川原元司・落司孝一
後藤俊弘・坂本日朗・大井好忠
鹿児島大学医学部泌尿器科学教室*
(主任：大井好忠教授)

Cefotiam hexetil (CTM-HE) は、cefotiam (CTM) の prodrug である。本剤の尿路感染症分離菌 291 株に対する CTM としての抗菌力を測定し cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM) と比較検討するとともに、CTM-HE の尿路感染症に対する有効性と安全性を検討し以下の成績を得た。

1) *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* に対する CTM の MIC₈₀ は、それぞれ 0.20, 0.20, 0.39 μg/ml と良好であり、CCL, CXM より 3~4 段階優れていた。

2) *Staphylococcus* spp., *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris* に対する CTM の MIC₈₀ は、それぞれ 6.25, 25, 25, >100 μg/ml であった。

3) *Enterococcus faecalis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* には、CTM は CCL, CXM と同様にほとんど抗菌力を示さなかった。

4) 急性単純性膀胱炎 2 例に対する CTM-HE の総合臨床効果は著効 1 例、有効 1 例で有効率は 100% であった。

5) 慢性複雑性尿路感染症 10 例のうち UTI 薬効評価基準に合致した 7 例の総合臨床効果は著効 1 例、有効 2 例、無効 4 例で有効率は 43% であった。

6) CTM-HE による自他覚的副作用は認められなかった。

Key words : Cefotiam hexetil, 抗菌力, 臨床的検討, 急性単純性膀胱炎, 慢性複雑性尿路感染症

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は、武田薬品が開発した広域性注射用 cephem 剤である 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経口剤でありその構造式を Fig. 1 に示した。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て活性体である CTM となり血中に移行し、体内の各組織へ分布される¹⁾。

CTM はグラム陽性菌ならびに、グラム陰性菌に対して既存の経口セファロスポリンに比し強い抗菌力と幅広

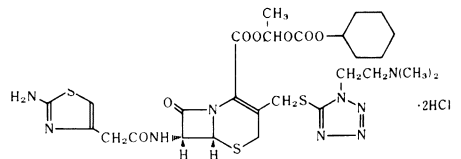


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

い抗菌スペクトルを示す。

今回われわれは尿路感染症に対する本剤の有用性を検討するために、抗菌力を測定するとともに臨床的検討を行ったので報告する。

I. 材料と方法

1. 抗菌力

教室保存の尿路感染症分離菌 10 菌種計 291 株に対する CTM の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法²⁾で測定し, cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM) と比較検討した。10 菌種の内訳は, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* で, 接種菌量は 10^6 cells/ml とした。

2. 臨床的検討

鹿児島大学泌尿器科を昭和 61 年 8 月から 12 月に受診した患者 12 名を対象とした。その内訳は急性単純性膀胱炎 2 例 (平均年齢 24 歳), 慢性複雑性膀胱炎 6 例 (男子 2 例, 女子 4 例, 平均年齢 67 歳), 慢性複雑性腎盂腎炎 4 例 (男子 2 例, 女子 2 例, 平均年齢 44 歳) であった。投与方法は急性単純性膀胱炎には 1 回 100 mg を 1 日 3 回, 慢性複雑性尿路感染症には 1 回 200 mg を 1 日 3 回経口投与した。臨床

効果の判定は UTI 薬効評価基準第 3 版³⁾に準じて行い, 急性単純性膀胱炎 2 例, 慢性複雑性尿路感染症 7 例に薬効評価を行い得た。

II. 成績

1. 抗菌力

CTM の *Staphylococcus* spp., *E. faecalis* 各 30 株に対する MIC₈₀ はそれぞれ $6.25 \mu\text{g/ml}$, $>100 \mu\text{g/ml}$ であった。*Staphylococcus* spp. では本剤の抗菌力は CCL, CXM より約 3 段階優れていた (Fig. 2)。*E. faecalis* では CCL, CXM と同様にほとんど抗菌力を示さなかった (Fig. 3)。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* 各 30 株に対する本剤の MIC₈₀ は, それぞれ 0.20 , 0.20 , $0.39 \mu\text{g/ml}$ と良好であり, CCL, CXM より 3~4 段階優れており, 全株が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止された (Fig. 4, 6, 8)。*C. freundii* 21 株, *E. cloacae* 30 株は本剤に対し幅広い感受性分布を示し (Fig. 5, 7), MIC₈₀ はそれぞれ $25 \mu\text{g/ml}$ であり, CCL, CXM より 1~2 段階優れていた。*P. vulgaris* 30 株に対する本剤の抗菌力は CCL, CXM より優れていたが, 18 株 (60%) は, $>100 \mu\text{g/ml}$ の耐性であった (Fig. 9)。*S.*

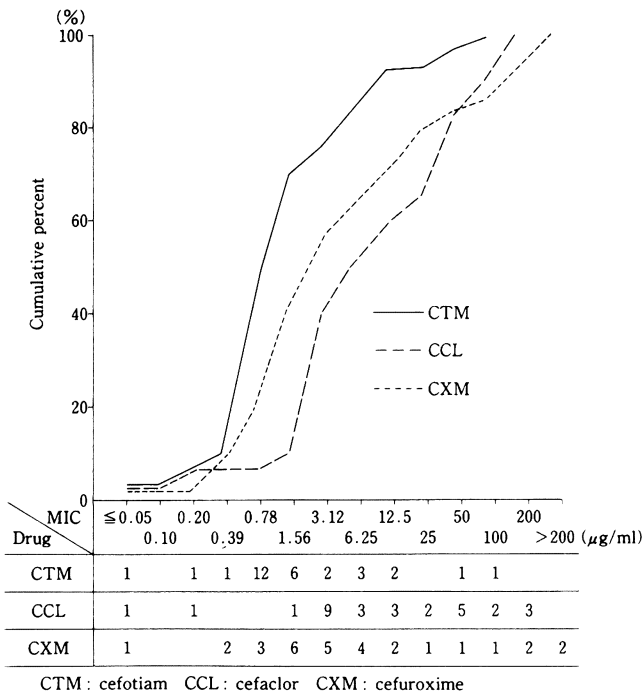
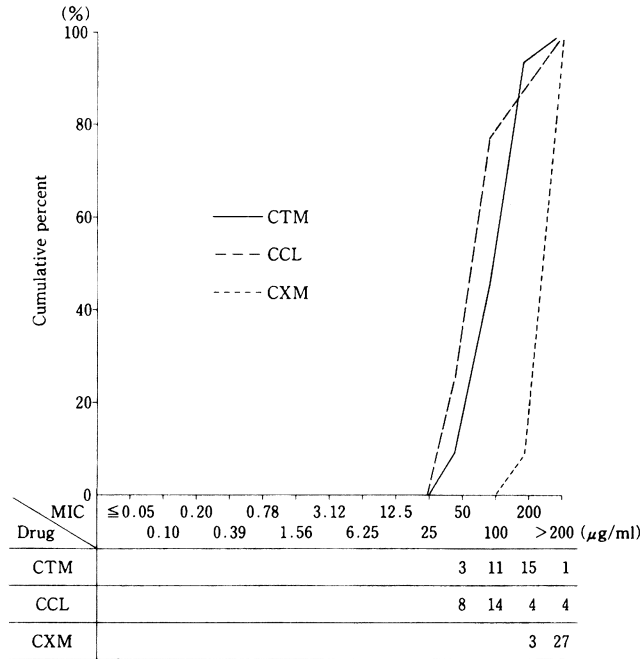
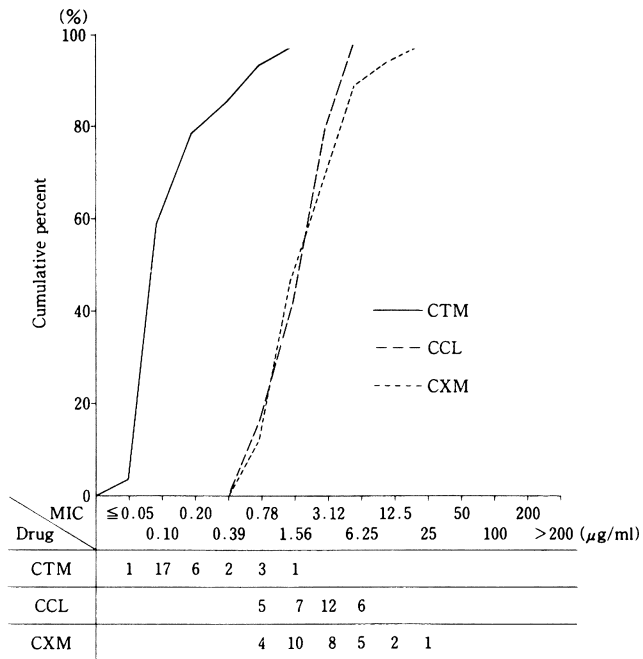


Fig. 2 Antibacterial activity against *Staphylococcus* spp. (30 strains) (10^6 cells/ml)



CTM: cefotiam CCL: cefaclor CXM: cefuroxime

Fig. 3 Antibacterial activity against *Enterococcus faecalis* (30 strains) (10^6 cells/ml)



CTM: cefotiam CCL: cefaclor CXM: cefuroxime

Fig. 4 Antibacterial activity against *Escherichia coli* (30 strains) (10^6 cells/ml)

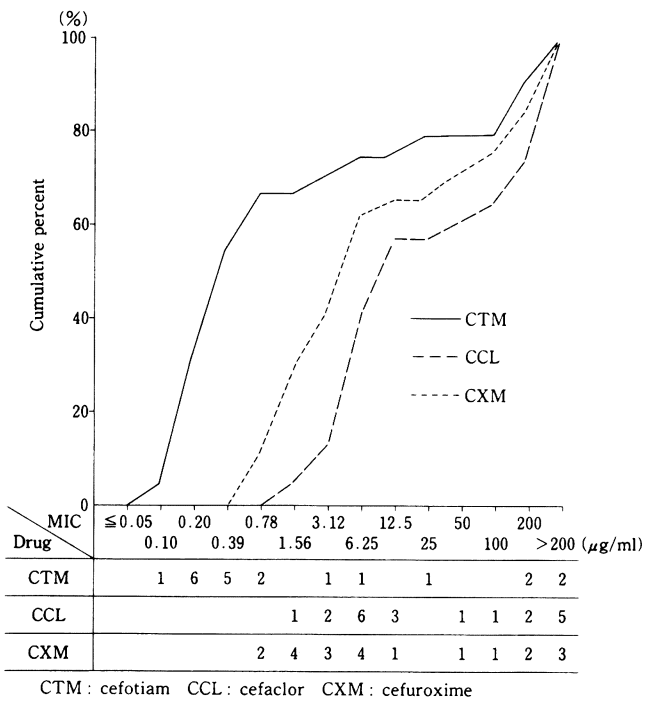


Fig. 5 Antibacterial activity against *Citrobacter freundii* (21 strains) (10⁶cells/ml)

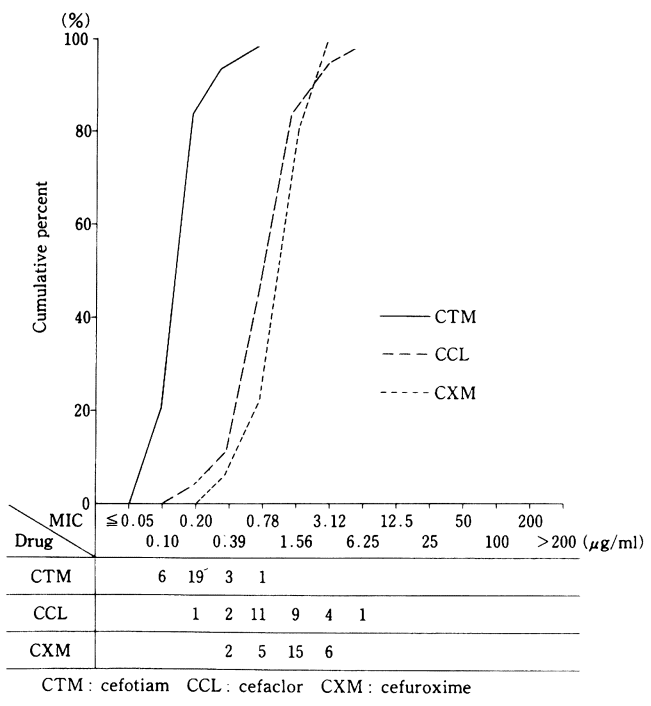
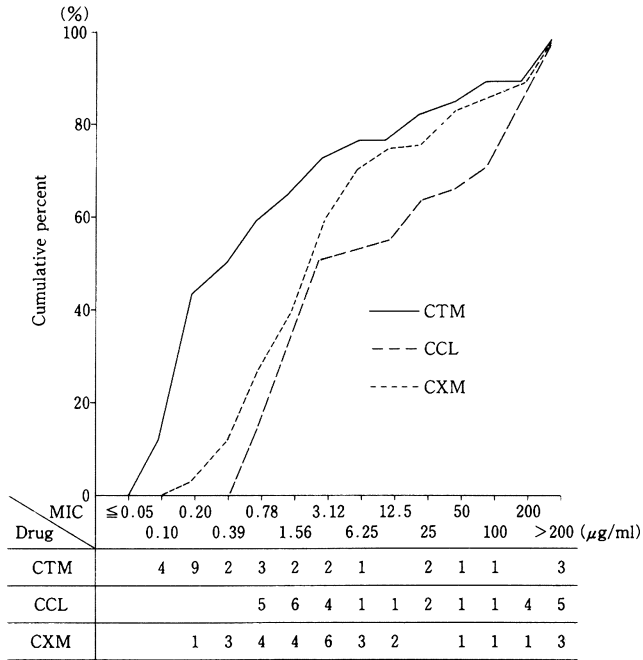
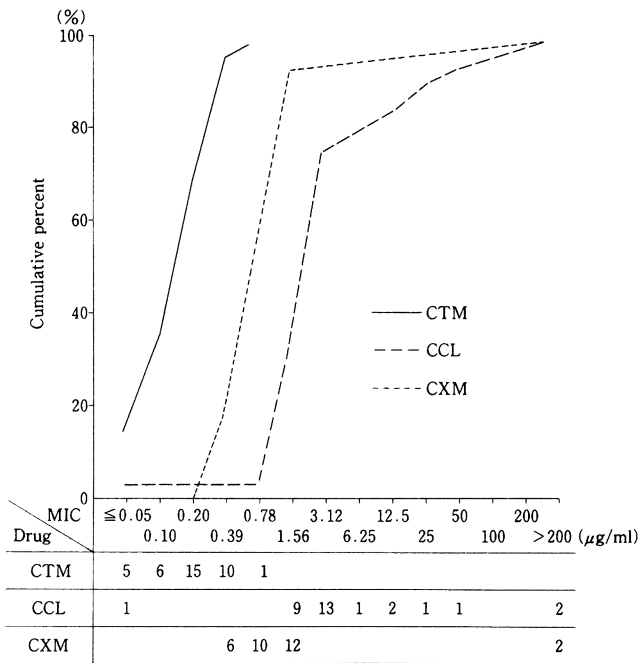


Fig. 6 Antibacterial activity against *Klebsiella pneumoniae* (30 strains) (10⁶cells/ml)



CTM : cefotiam CCL : cefaclor CXM : cefuroxime

Fig. 7 Antibacterial activity against *Enterobacter cloacae* (30 strains) (10^6 cells/ml)



CTM : cefotiam CCL : cefaclor CXM : cefuroxime

Fig. 8 Antibacterial activity against *Proteus mirabilis* (30 strains) (10^6 cells/ml)

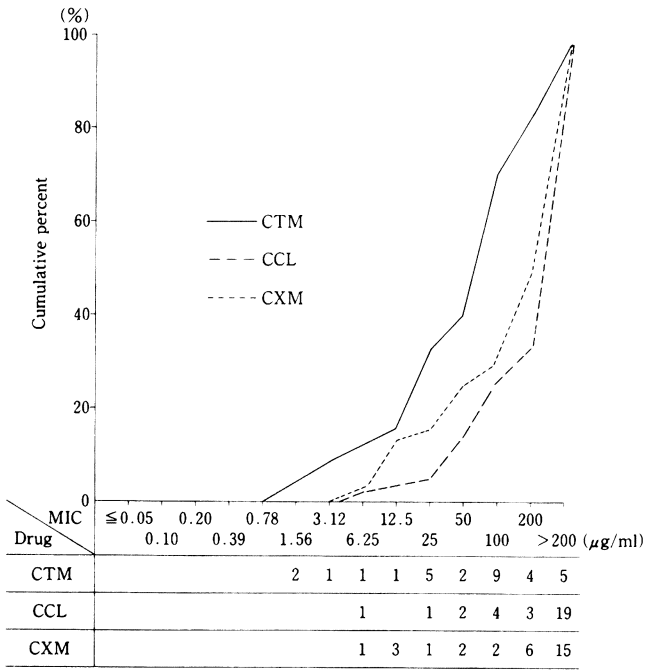


Fig. 9 Antibacterial activity against *Proteus vulgaris* (30 strains) (10^6 cells/ml)

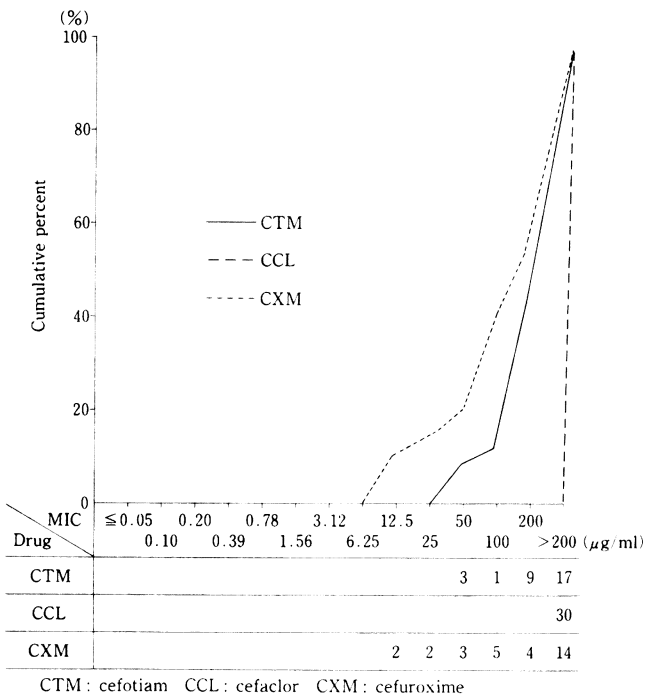


Fig. 10 Antibacterial activity against *Serratia marcescens* (30 strains) (10^6 cells/ml)

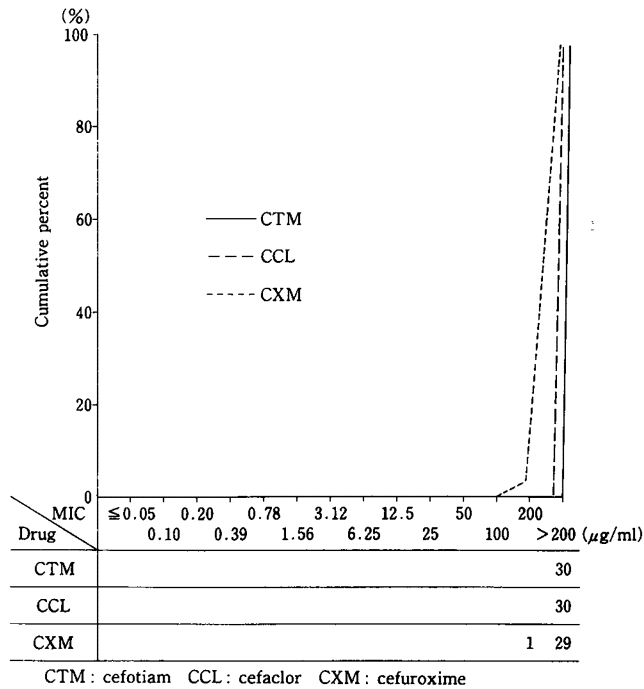


Fig. 11 Antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa* (30 strains) (10^6 cells/ml)

marcescens, *P. aeruginosa* 各 30 株では, CTM, CCL, CXM の各薬剤ともほとんど抗菌力を示さなかった (Fig. 10, 11)。

2. 臨床成績

急性単純性膀胱炎 2 例に対する CTM-HE の総合臨床効果は著効 1 例, 有効 1 例で有効率は 100% であった (Table 1)。

慢性複雑性尿路感染症 10 例のうち UTI 薬効評価基準に合致する 7 例に薬効評価を行った (Table 2)。膿尿に対する効果は正常化 1 例 (14%), 改善 2 例 (29%), 不変 4 例 (57%) であった。細菌尿に対する効果は消失 2 例 (29%), 菌交代 1 例 (14%), 不変 4 例 (57%) であった。総合臨床効果は著効 1 例, 有効 2 例, 無効 4 例で有効率は 43% であった (Table 3)。疾患病態群別では第 4 群は 100% の有効率であったが, 第 2 群, 第 3 群の有効率はそれぞれ 0%, 25% と低かった (Table 4)。細菌学的検討では尿中分離菌 7 株中 3 株 (43%) が本剤投与後消失したが, 菌種別にみると *S. marcescens* 2 株全株と *E. coli*, *K. pneumoniae* それぞれ 1 株ずつが存続した (Table 5)。投与後出現菌は *E. faecalis* 1 株のみであった。

全例に自他覚的副作用は認められなかった。

III. 考 察

現在, 経口用 cephem 剤としては cephalixin (CEX), cefaclor (CCL)⁴⁾ に代表される 7 位置換基としてフェニルグリシンを有する cephem 剤や cefadroxil (CDX)⁵⁾, cefroxadine (CXD)⁶⁾ が用いられているが, これらの抗菌スペクトル, 抗菌力は必ずしも十分とはいえない。一方, 注射用 cephem 剤としては, 経口用に比べ抗菌スペクトルが広く, 抗菌活性の強い化合物が多数開発されてきているが, これらは一般に余りに親水性過ぎ, 消化管吸収性に乏しいために経口剤として用いることはできないとされている。CTM-HE は注射用 cephem 剤である cefotiam (CTM) のエステル化により消化管吸収性が改善され, 経口投与により消化管より吸収され同時にエステル部分が加水分解を受け, 血中では CTM として存在しその抗菌活性を発揮するとされている⁷⁾。CTM はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して既存の cephem 剤に比し強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを示す。

Table 1 Clinical summary of uncomplicated UTI cases treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effect
			Dose mg × /day	Duration (days)			Species	Count /ml	MIC µg/ml	UTI	Dr.	
1	17 F	A.S.C.	100 × 3	3	+	+	<i>Staphylococcus</i> sp.	10 ⁶	0.78	Moderate	Good	-
2	30 F	A.S.C.	100 × 3	3	+	#	<i>Staphylococcus</i> sp.	10 ⁸	0.39	Excellent	Excellent	-

A.S.C.: Acute simple cystitis

本剤と同様のエステル型の新しい経口用 cephem 剤である T-2588 や cefuroxime axetil (CXM-AX) などが最近開発され、その有用性が報告されている^{7,8)}。

今回われわれは CTM-HE の抗菌活性の主体である CTM の尿路感染症分離菌に対する抗菌力を測定し、CCL, CXM と比較検討した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対しては全株が 1.56 µg/ml 以下で発育が阻止され良好な抗菌力を示し、本剤の抗菌力は CCL, CXM より数段階優れていた。*E. faecalis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対してはほとんど抗菌力を示さなかった。*Staphylococcus* spp. では 30 株中 26 株 (87%) が、*E. cloacae* では 30 株中 23 株 (77%) が 6.25 µg/ml 以下で発育が阻止された。*C. freundii*, *P. vulgaris* の MIC₈₀ は、それぞれ 25, >100 µg/ml であった。

S. marcescens, *P. aeruginosa* を除くグラム陰性菌と *Staphylococcus* spp. による尿路感染症では本剤の臨床効果が期待できるものと考えられた。

臨床的検討では、急性単純性膀胱炎の 2 例とも有効以上であった。分離菌は *Staphylococcus* spp. でいずれも除菌されたが、本剤の 0.39, 0.78 µg/ml という MIC から考えれば当然であろう。投与量は急性単純性膀胱炎では 1 回 100 mg の 1 日 3 回投与で十分と考えられた。

一方、慢性複雑性尿路感染症では有効率は 43% と低かった。疾患病態群別で第 3 群の 4 例中 3 例が無効であり、基礎的検討から本剤が無効とされる *S. marcescens* が 2 例に分離されており、対象症例の選択に注意を払う必要があると思われた。

全例に自他覚的副作用は認められなかった。

以上の検討結果から CTM-HE は尿路感染症、特に急性単純性膀胱炎に対しては有用性が高い薬剤であると考えられた。

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Treatment		UTI group	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effect
			Dose mg × /day	Duration (days)			Species	Count /ml	MIC µg/ml	UTI	Dr.	
3	62 F	C.C.C. B. T.	200 × 3	5	4	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	0.1	Excellent	Excellent	—
4	65 M	C.C.C. Neurogenic bladder	200 × 3	5	4	+ +	<i>K. pneumoniae</i> —	10 ⁶	0.39	Moderate	Good	—
5	28 F	C.C.P. Renal stone	200 × 3	5	3	# +	<i>Staphylococcus</i> sp. <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ³	0.78 25	Moderate	Good	—
6	46 M	C.C.P. Renal stone	200 × 3	5	3	# #	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ³	0.1	Poor	Fair	—
7	36 F	C.C.P. Renal stone	200 × 3	5	3	# ±	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ³	0.39 0.39	Poor	Fair	—
8	64 M	C.C.P. Renal stone	200 × 3	5	3	+ ±	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁵ 10 ³	25 25	Poor	Poor	—
9	81 M	C.C.C. B.P.H. post ope	200 × 3	5	2	# #	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>400 >400	Poor	Poor	—
10	62 F	C.C.C. B.T.	200 × 3	5		+ —	<i>Staphylococcus</i> sp. —	10 ²	12.5	/	Good	—
11	65 F	C.C.C. B.T.	200 × 3	5		+ #	<i>E. faecalis</i> —	10 ⁷	25	/	Poor	—
12	68 F	C.C.C. B.T.	200 × 3	5		# +	<i>Staphylococcus</i> sp. —	10 ²		/	Fair	—

C.C.C.: Chronic complicated cystitis

C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

B.P.H.: Benign prostatic hyperplasia

B.T.: Bladder tumor

Table 3 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1		1	2 (29%)
Decreased				0 (0%)
Replaced		1		1 (14%)
Unchanged		1	3	4 (57%)
Efficacy on pyuria	1 (14%)	2 (29%)	4 (57%)	Case total 7
Excellent		1 (14%)	Overall effective rate 3/7 (43%)	
Moderate		2 (29%)		
Poor or failed		4 (57%)		

Table 4 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil classified by type of infection

Group		No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono- microbial infection	1st group (Catheter indwelling)	0 (%)				%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (14%)	0	0	1	0%
	3rd group (Upper U.T.I.)	4 (57%)	0	1	3	25%
	4th group (Lower U.T.I.)	2 (29%)	1	1	0	100%
	Sub total	7 (100%)	1	2	4	43%
Poly- microbial infection	5th group (Catheter indwelling)	0 (%)				%
	6th group (Catheter not indwelling)	0 (%)				%
	Sub total	0 (%)				%
Total		7 (100%)	1	2	4	43%

Table 5 Bacteriological response to cefotiam hexetil in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	2	1 (50%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	2	1 (50%)	1
<i>S. marcescens</i>	2	0 (0%)	2
<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1 (100%)	
Total	7	3 (43%)	4

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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) UTI 研究会(代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準第 3 版。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 4) 川島尚志, 小島道夫, 後藤俊弘, 大井好忠, 岡元健一郎, 陣内謙一, 前山泰典: 尿路感染症に対する Cefaclor の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-7): 635~644, 1979
- 5) 川島尚志, 大井好忠, 小島道夫, 後藤俊弘, 岡元健一郎, 陣内謙一, 前山泰典: 尿路感染症における Cefadroxil の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-2): 389~399, 1980
- 6) 小島道夫, 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 岡元健一郎, 坂本日朗, 阿世知節夫, 長沼弘三郎: 尿路感染症における Cefroxadine の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-3): 454~467, 1980
- 7) 後藤俊弘, 他 13 名: 尿路感染症に対する T-2588 の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-2): 831~843, 1986
- 8) 後藤俊弘, 他 13 名: 尿路性器感染症に対する Cefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-5): 844~855, 1986

ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND CLINICAL EFFICACY OF CEFOTIAM HEXETIL IN URINARY TRACT INFECTIONS

MOTOAKI ODACHI, TAKESHI SHIMADA, MOTOSHI KAWAHARA, KOICHI OTOSHI

TOSHIHIRO GOTO, NICHIRO SAKAMOTO and YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University,

1208-1 Usuki-cho, Kagoshima 890, Japan

Cefotiam hexetil (CTM-HE) is a pro-drug of cefotiam (CTM) which is activated in the intestine by esterases. We determined its antimicrobial activity against 291 strains of 10 bacterial species isolated from patients with urinary tract infection. We also clinically evaluated the drug in the treatment of urinary tract infections.

Cefotiam showed excellent antibacterial activity against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* isolated from the patients. Although its MIC₈₀^s against *Staphylococcus* spp., *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* and *Proteus vulgaris* were 6.25, 25, 25, and >100 µg/ml, its antibacterial activity was superior to those of cefaclor and cefuroxime. There was no antimicrobial activity against *Enterococcus faecalis*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*.

The clinical effect of cefotiam hexetil in 2 cases of acute uncomplicated cystitis was excellent. In 7 cases of chronic complicated urinary tract infection it was excellent in 1 case, moderate in 2 and poor in 4. The overall clinical efficacy rate was 43%. Bacteriologically, 3 of 7 strains isolated from urine were eradicated, the eradication rate being 43%.

No adverse effect of the treatment was noticed.