

尿路感染症に対する cefetamet pivoxil の基礎的・臨床的検討

山口 康宏・熊本 悦明・廣瀬 崇興・三熊 直人
札幌医科大学泌尿器科教室*

新経口用エステル型セフェム系抗生剤である cefetamet pivoxil (CEMT-PI) について基礎的・臨床的検討を行った。

1) 基礎的検討：教室保存の尿分離菌 (11 菌種) に対する CEMT-PI の活性代謝物である cefetamet (CEMT), cefixime (CFIX), ceftoram (CFTM), cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM) および ampicillin (ABPC) の MIC を MIC 2000 system を用いて測定し (接種菌量: 10^5 CFU/ml), 比較検討した。MIC₉₀値でみると *Escherichia coli* 0.78 μ g/ml, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* はいずれも 0.20 μ g/ml と CFIX, CFTM とほぼ同等で CCL, CXM, ABPC より優れた成績であった。しかし, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. に対する MIC₉₀値はいずれも 100 μ g/ml 以上であった。

2) 臨床的検討：急性単純性膀胱炎 8 例に対し 1 回 250 mg を 1 日 1 回または 2 回, 3~7 日間投与した。そのうち, UTI 薬効評価基準の患者条件に合致した症例は 6 例で 3 日目に全例著効であった。細菌学的には 3 日目で 6 株 (*E. coli* 5 株, coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) 1 株) すべてが消失した。複雑性尿路感染症 21 例に対し 1 回 500 mg を 1 日 2 回, 10 日間投与した。5 日目に評価可能な 18 例中著効 10 例, 有効 7 例, 無効 1 例で総合有効率は 94.4 %であった。細菌学的には 5 日目で 18 例 24 株中 20 株 (83.3 %) が消失し, 投与後出現菌として 8 例に 11 株が認められた。自他覚的副作用および臨床検査値異常は本剤を投与した 29 例中, 胃部不快感, 頭痛・嘔吐が各 1 例, GOT・GPT 上昇 2 例, GPT 上昇 1 例, WBC 減少 1 例が認められた。

Key words : Cefetamet pivoxil, CEMT-PI, 尿路感染症, 治療効果, MIC

新経口用エステル型セフェム系抗生剤である cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は, その活性代謝物である cefetamet (CEMT) を経口吸収可能にしたプロドラッグであり, 経口投与後, 腸管壁エステラーゼにより加水分解され抗菌活性を有する CEMT に代謝される¹⁾。本剤は各種 β -lactamase に対して安定で, *Streptococcus* spp. などのグラム陽性菌ならびに *Escherichia coli* をはじめグラム陰性菌に幅広いスペクトラムを有する。また, 血清補体およびマクロファージとの良好な協力作用を示し, 各種感染症に対し, その有用性が期待されている¹⁾。

今回, 我々は本剤に対する基礎的・臨床的検討を行う機会を得たので, その結果を以下に報告する。

I. 対象および方法

1. 基礎的検討

当教室において尿路感染症患者の尿より分離した教室保存株のうち, *E. coli* (50 株), *Klebsiella*

pneumoniae (50 株), *Proteus mirabilis* (50 株), indole-positive *Proteus* spp. (50 株), *Enterobacter* spp. (50 株), *Serratia marcescens* (50 株), *Pseudomonas aeruginosa* (50 株), *Staphylococcus aureus* (47 株), *Staphylococcus epidermidis* (50 株), *Enterococcus faecalis* (50 株), *Enterococcus faecium* (45 株) について CEMT, cefixime (CFIX), ceftoram (CFTM), cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), ampicillin (ABPC) の最小発育阻止濃度 (MIC) をダイナテック社 MIC 2000 system を用い, 接種菌量 10^5 CFU/ml で測定し²⁾比較検討した。

2. 臨床的検討

対象は 1987 年 7 月から 1988 年 7 月までに札幌医科大学附属病院泌尿器科ならびに倶知安厚生病院泌尿器科を受診し, 試験への同意の得られた入院または外来症例で, 急性単純性膀胱炎 8 例, 複雑性尿路感染症 21 例の計 29 例である。投与方法は急性単純性膀胱炎では

1 回量 250 mg を 1 日 1 回または 2 回とし、原則的に 7 日間食後投与し、複雑性尿路感染症では 1 回量 500 mg を 1 日 2 回、原則的に 10 日間投与した。

臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準 (第 3 版)³⁾ に従い行った。また、急性単純性膀胱炎では 7 日目および投与終了後 1 週間、複雑性尿路感染症では 10 日目にも同基準を準用して判定を行った。なお、対象症例より分離された細菌についてはその MIC を日本化学療法学会標準法⁴⁾にて測定した。

安全性の検討は投与中ならびに投与終了後に自他覚的副作用の有無を調査するとともに、投与前後の臨床検査を実施し、その異常値発現の有無について行った。

II. 結 果

1. 基礎的検討

1) *E. coli* (Fig. 1)

E. coli に対する MIC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認め、CFIX, CFTM よりピーク値は 1 段階高いものの、MIC₉₀値は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と同等であり、CCL, CXM, ABPC より優れた抗菌力を示した。

2) *K. pneumoniae* (Fig. 2)

K. pneumoniae に対する MIC は 0.10 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認め、CFIX より 2 段階劣るものの、CFTM より 1 段階優れ、MIC₉₀値は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ と CCL, CXM, ABPC より優れた抗菌力を示した。

3) *P. mirabilis* (Fig. 3)

P. mirabilis に対する MIC は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ にピーク

を認め、MIC_{50,90}値はそれぞれ 0.05, 0.20 $\mu\text{g/ml}$ と CFIX には劣るものの、CFTM と同等で、CCL, CXM, ABPC より優れた抗菌力を示した。

4) Indole-positive *Proteus* spp (Fig. 4)

Indole-positive *Proteus* spp. に対する MIC は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有するものの、 ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ から >100 $\mu\text{g/ml}$ まで幅広く分布し、MIC_{50,90}値ではそれぞれ 0.39, 25 $\mu\text{g/ml}$ と CFIX, CFTM に比し劣るものの CCL, CXM, ABPC より優れた抗菌力を示した。

5) *Enterobacter* spp. (Fig. 5)

Enterobacter spp. に対する MIC は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ から >100 $\mu\text{g/ml}$ まで幅広く分布し、特にピークは認めないものの 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株が CEMT では 20 株 (40%), CFIX では 12 株 (24%), CFTM では 16 株 (32%) 認められたが、CCL, CXM, ABPC に比し、幾分優れた抗菌力を示した。

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.025	0.10	0.39	1.56	6.25	25	100	>100
cefetamet	3	37	4	3		1	1	1
cefixime	47				2	1		
cefteram	20	21	6	1		1	1	
cefaclor			1	8	23	11	1	1
cefuroxime			6	27	10	5		2
ampicillin		1	4	7	9	17	1	1
							2	8

Fig. 3. Antibacterial activity of cefetamet and other agents against *Proteus mirabilis* (50 strains) by MIC-2000 system (10^5CFU/ml).

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.025	0.10	0.39	1.56	6.25	25	100	>100
cefetamet	2	4	16	22	4	1		
cefixime	6	2	11	16	9	2	1	1
cefteram	5	8	24	9	2	2		
cefaclor			5	16	23	4	1	1
cefuroxime			5	21	15	6	2	1
ampicillin		2	4	8	20	3	1	1
							1	10

Fig. 1. Antibacterial activity of cefetamet and other agents against *Escherichia coli* (50 strains) by MIC-2000 system (10^5CFU/ml).

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.025	0.10	0.39	1.56	6.25	25	100	>100
cefetamet	8	12	3	1	9	3	2	3
cefixime	28	3	5	3	2	1	1	2
cefteram	18	11	3	4	3	2	2	2
cefaclor				1	2	3	1	5
cefuroxime			1	1	4	19	6	9
ampicillin			1				2	1
							9	37

Fig. 4. Antibacterial activity of cefetamet and other agents against indole-positive *Proteus* spp. (50 strains) by MIC-2000 system (10^5CFU/ml).

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.025	0.10	0.39	1.56	6.25	25	100	>100
cefetamet	3	30	13	2	1		1	
cefixime	33	13	2	1	1			
cefteram	2	9	33	3	1	1	1	
cefaclor		1	9	17	14	3	3	1
cefuroxime		1	2	27	10	6	2	1
ampicillin			1	2	14	12	12	2
							7	

Fig. 2. Antibacterial activity of cefetamet and other agents against *Klebsiella pneumoniae* (50 strains) by MIC-2000 system (10^5CFU/ml).

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.025	0.10	0.39	1.56	6.25	25	100	>100
cefetamet	1	3	2	1	4	4	1	1
cefixime	1	2	2	5	9	2	1	2
cefteram	1	1	4	2	3	5	5	2
cefaclor				1	2	1	6	5
cefuroxime				3	4	9	1	7
ampicillin					1	3	1	1
							4	39

Fig. 5. Antibacterial activity of cefetamet and other agents against *Enterobacter* spp. (50 strains) by MIC-2000 system (10^5CFU/ml).

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.025	0.10	0.39	1.56	6.25	25	100	>100
cefetamet			1	1	9	5	4	8
cefixime		2	4	5	2	6	4	5
cefteram			2	1	4	10	3	6
cefaclor						1	1	1
cefuroxime				1		1	1	46
ampicillin								50

Fig. 6. Antibacterial activity of cefetamet and other agents against *Serratia marcescens* (50 strains) by MIC-2000 system (10^5CFU/ml).

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.025	0.10	0.39	1.56	6.25	25	100	>100
cefetamet					1	1	48	
cefixime				1	1	2	16	4
cefteram					1	1	5	11
cefaclor					2	1	4	43
cefuroxime				1	1			48
ampicillin				1	2	5	1	18

Fig. 7. Antibacterial activity of cefetamet and other agents against *Pseudomonas aeruginosa* (50 strains) by MIC-2000 system (10^5CFU/ml).

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.025	0.10	0.39	1.56	6.25	25	100	>100
cefetamet				1	2	2	6	13
cefixime				4	4	6	15	2
cefteram			3	10	16	5	3	2
cefaclor				5	8	17	3	1
cefuroxime		1	3	4	19	7	1	1
ampicillin		1	3	4	4	2	12	3

Fig. 8. Antibacterial activity of cefetamet and other agents against *Staphylococcus aureus* (47 strains) by MIC-2000 system (10^5CFU/ml).

6) *S. marcescens* (Fig. 6)

S. marcescens に対する MIC は $0.78 \mu\text{g/ml}$ から $>100 \mu\text{g/ml}$ まで幅広く分布したが、MIC_{50,90}値はそれぞれ 50, $>100 \mu\text{g/ml}$ と CFIX, CFTM とほぼ同等で CCL, CXM, ABPC に比し感受性株が多かった。

7) *P. aeruginosa* (Fig. 7)

P. aeruginosa に対する MIC_{50,90}値は共に $>100 \mu\text{g/ml}$ と耐性であり、CFIX, CFTM, ABPC よりやや劣り、CCL, CXM とほぼ同等の抗菌力を示した。

8) *S. aureus* (Fig. 8)

S. aureus に対する MIC は $3.13 \mu\text{g/ml}$ に 1 株、 $6.25, 12.5 \mu\text{g/ml}$ に各 2 株、 $25 \mu\text{g/ml}$ に 6 株、 $50 \mu\text{g/ml}$ に 13 株、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に 23 株と、他剤に比べ抗菌力は弱かった。

9) *S. epidermidis* (Fig. 9)

S. epidermidis に対する MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ にピー

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.025	0.10	0.39	1.56	6.25	25	100	>100
cefetamet					4	5	12	8
cefixime					3	9	13	7
cefteram				4	8	8	5	11
cefaclor				2	6	7	5	9
cefuroxime		1	5	15	15	10	1	1
ampicillin		2	6	9	7	7	10	6

Fig. 9. Antibacterial activity of cefetamet and other agents against *Staphylococcus epidermidis* (50 strains) by MIC-2000 system (10^5CFU/ml).

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.025	0.10	0.39	1.56	6.25	25	100	>100
cefetamet					1		49	
cefixime						1	1	1
cefteram					1	3	3	43
cefaclor								20
cefuroxime					1	2	1	4
ampicillin			1	9	33	4	1	2

Fig. 10. Antibacterial activity of cefetamet and other agents against *Enterococcus faecalis* (50 strains) by MIC-2000 system (10^5CFU/ml).

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.025	0.10	0.39	1.56	6.25	25	100	>100
cefetamet								45
cefixime								45
cefteram								45
cefaclor						2	1	42
cefuroxime								45
ampicillin				1	3	4	2	6

Fig. 11. Antibacterial activity of cefetamet and other agents against *Enterococcus faecium* (45 strains) by MIC-2000 system (10^5CFU/ml).

クを認め、MIC_{50,90}値はそれぞれ 25, $>100 \mu\text{g/ml}$ であり、他剤に比べ抗菌力は弱かった。

10) *E. faecalis* (Fig. 10)

E. faecalis に対する MIC は ABPC のピークならびに MIC₅₀値が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀値が $3.13 \mu\text{g/ml}$ である以外は、CEMT, CFIX, CFTM, CXM ではすべて $>100 \mu\text{g/ml}$ であり、抗菌力は認められなかった。

11) *E. faecium* (Fig. 11)

E. faecium に対する MIC はピークならびに MIC_{50,90}値が ABPC の $100 \mu\text{g/ml}$ を除き、いずれの薬剤も $>100 \mu\text{g/ml}$ であり、抗菌力は認められなかった。

12) MIC_{50,90}値による抗菌力の比較

以上の MIC の測定結果を MIC_{50,90}値を用いて比較すると (Table 1), *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対しては MIC_{50,90}とも CFIX, CFTM とほぼ同等であり、CCL, CXM, ABPC に比べ優れた成績

Table 1. MIC₅₀ and MIC₉₀ of cefetamet, cefixime, cefteteram, cefaclor, cefuroxime and ampicillin (μg/ml)

Isolate	Agents	Cefetamet	Cefixime	Cefteteram	Cefaclor	Cefuroxime	Ampicillin
<i>Escherichia coli</i>	MIC ₅₀	0.39	0.2	0.2	3.13	1.56	3.13
	MIC ₉₀	0.78	0.78	0.39	6.25	6.25	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MIC ₅₀	0.1	≤0.025	0.2	0.78	1.56	25
	MIC ₉₀	0.2	0.05	0.39	6.25	6.25	>100
<i>Proteus mirabilis</i>	MIC ₅₀	0.05	≤0.025	0.05	1.56	0.78	3.13
	MIC ₉₀	0.2	≤0.025	0.1	25	3.13	>100
Indole-positive <i>Proteus</i> spp.	MIC ₅₀	0.39	≤0.025	0.05	100	1.56	>100
	MIC ₉₀	25	6.25	3.13	>100	>100	>100
<i>Enterobacter</i> spp.	MIC ₅₀	25	25	12.5	>100	50	>100
	MIC ₉₀	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Serratia marcescens</i>	MIC ₅₀	50	25	25	>100	>100	>100
	MIC ₉₀	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MIC ₅₀	>100	100	>100	>100	>100	100
	MIC ₉₀	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i>	MIC ₅₀	50	25	3.13	3.13	1.56	1.56
	MIC ₉₀	>100	>100	>100	>100	>100	50
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	MIC ₅₀	25	6.25	3.13	6.25	0.78	0.78
	MIC ₉₀	>100	50	25	25	1.56	3.13
<i>Enterococcus faecalis</i>	MIC ₅₀	>100	>100	>100	>100	>100	1.56
	MIC ₉₀	>100	>100	>100	>100	>100	3.13
<i>Enterococcus faecium</i>	MIC ₅₀	>100	>100	>100	>100	>100	100
	MIC ₉₀	>100	>100	>100	>100	>100	100

であった。Indole-positive *Proteus* spp. では MIC_{50,90} 値とも CFIX, CFTM に比べやや高いが、それぞれ 0.39, 25 μg/ml であり抗菌力は認められた。それ以外の弱毒菌群とされる *Enterobacter* spp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対しては、他の対照とした薬剤同様 MIC₅₀ 値は 25 μg/ml ~ >100 μg/ml, MIC₉₀ 値は >100 μg/ml と抗菌力は弱いと考えられた。球菌群に対する CEMT の MIC₅₀ 値は *S. aureus*, *S. epidermidis* では 50 μg/ml, 25 μg/ml, MIC₉₀ 値もともに >100 μg/ml と他剤に比べ高く、*E. faecalis*, *E. faecium* でも他剤同様 MIC_{50,90} 値とも >100 μg/ml と、CEMT の球菌群に対する抗菌力は強くはなかった。

2. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎 8 例の症例の一覧および臨床効果 を Table 2 に示した。8 例中 UTI 薬効評価基準合致例は 6 例であり、1 回 250 mg 1 日 1 回投与症例、1 回 250 mg 1 日 2 回投与症例各 3 例で、3 日目では全例著効であり、さらに 4 日間投与を続け 7 日目に UTI 判定のできた 1 例も著効であった。分離菌種は *E. coli* 5 株、coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) 1 株であり、全て本剤 3 日間の投与で消失した。また、これら

の菌の CEMT の MIC は CNS が 12.5 μg/ml, *E. coli* は 0.20 μg/ml が 1 株、0.39 μg/ml が 3 株、0.78 μg/ml が 1 株であった。これら 6 例のうち 7 日間投与終了後著効であった 1 例は 1 週間後の所見でも再発は認められなかった。

複雑性尿路感染症 21 例の症例一覧および臨床効果 を Table 3 に示した。症例 19~21 の 3 例は UTI 薬効評価基準に合致せず、副作用・臨床検査値異常の有無のみ検討した。UTI 病態群別³⁾では 1 群(単独菌感染カテーテル留置症例) 1 例、3 群(単独菌感染その他の上部尿路感染症) 1 例、4 群(単独菌感染その他の下部尿路感染症) 11 例、6 群(複数菌感染カテーテル非留置症例) 5 例であった。

1) 5 日間投与時の薬効評価

5 日間投与による総合臨床効果 を Table 4 に示したが、著効 10 例 (55.6%)、有効 7 例 (38.9%)、無効 1 例で総合有効率は 94.4% であった。病態群別では 1 群、3 群の各 1 例は有効、4 群の 11 例は著効 8 例、有効 3 例で、単独菌感染例 13 例では全例有効以上であった。複数菌感染例の 6 群 5 例では著効 2 例、有効 2 例、無効 1 例であった (Table 5)。18 症例の分離菌 11 菌種

Table 2. Clinical summary of acute uncomplicated cystitis(AUC) cases treated with cefetamet pivoxil

Case No.	Age (y.o.) Sex	Diagnosis	Treatment			Sym- ptoms	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Recu- rrance	Side effects
			dose (mg x/day)	route	duration (day)			species	count	MIC	UTI	Dr.		
1	21 ♀	Acute cystitis	250×1	p.o.	7	+	+++	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.39	excellent	excellent		-
						-	-	-	-					
						-	-	-	-		excellent			
						-	-	-	-					
2	45 ♀	Acute cystitis	250×1	p.o.	7	+	+++	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶	0.39	excellent	excellent		-
						-	-	-	-					
						-	-	-	-		excellent			
						-	-	-	-					
3	50 ♀	Acute cystitis	250×2	p.o.	6	+	++	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.39	excellent	excellent		-
						-	-	-	-					
						-	-	-	-		excellent			
						-	-	-	-					
4	43 ♀	Acute cystitis	250×2	p.o.	7	+	+++	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.2	excellent	excellent		-
						-	-	-	-					
						-	-	-	-		excellent			
						-	-	-	-					
5	45 ♀	Acute cystitis	250×2	p.o.	7	+	++	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.78	excellent	excellent		-
						-	-	-	-					
						-	-	-	-		excellent			
						-	-	-	-					
6	30 ♀	Acute cystitis	250×1	p.o.	3	+	+	CNS	10 ⁵	12.5	excellent	excellent		-
						-	-	-	-					
						-	-	-	-		excellent			
						-	-	-	-					
(7)	25 ♀	Acute cystitis	250×1	p.o.	7	+	±	-	-	-		fair		-
						+	-	-	-					
						-	±	-	-		fair			
						-	-	-	-					
(8)	21 ♀	Acute cystitis	250×2	p.o.	7	+	+	-	-	-		excellent		-
						-	-	-	-					
						-	-	-	-		excellent			
						-	-	-	-					

*before
3 days' treatment
7 days' treatment
 14 days

**3 days' treatment
7 days' treatment

CNS : coagulase-negative *Staphylococcus*

24 菌株に対する細菌学的効果を Table 6 に示した。
E. coli の 6 株, *S. epidermidis* の 5 株, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Streptococcus agalactiae*, *E. faecium* の各 1 株では全て消失したが, *E. faecalis* では 5 株中 2 株および *Acinetobacter calcoaceticus*, *Staphylococcus warneri* の各 1 株の計 4 株が残存し, 消失率は 83.3%であった。一方, 5 日間投与後の出現菌は *Proteus vulgaris*, *Xanthomonas maltophilia*, *S.*

warneri, *E. faecalis* が各 1 株と *P. aeruginosa*, *E. faecium* が各 2 株, *S. epidermidis* が 3 株の計 11 株で 18 例中 8 例に認められ, 菌の残存した症例を含め, 菌数にかかわらず投与後の残存菌あるいは交代菌を有する症例は 18 例中 10 例 (55.6%) であった。細菌学的効果と MIC との関係では MIC を測定し得た 23 菌株のうち MIC 6.25 μg/ml 以下の 9 株では全株消失し, MIC 25 μg/ml で 2 株中 1 株が消失し, 100 μg/ml 以上の高度耐性株 12 株では 75.0% (9/12) の消失率で

Table 3-1. Clinical summary of complicated UTI cases treated with cefetamet pivoxil (500mg×2/day)

Case No.	Age (y.o.) Sex	Diagnosis		UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
		Underlying disease			dose (mg×/day)	route	duration (day)		species	count	MIC	UTI	Dr.	
1	42 M	Chronic cystitis	G-1	500×2	p.o.	10	+	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 ⁶		good	fair	—	
		Urethral injury					±	<i>Xanthomonas maltophilia</i>	10 ⁶	>100				
2	77 F	Chronic pyelonephritis	G-3	500×2	p.o.	10	+	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.2	good	fair	GOT ↑ GPT ↑	
		Ileal conduit OP-bladder cancer					—	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁷	>100				
3	70 M	Chronic cystitis	G-4	500×2	p.o.	10	+	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁶	25	excellent	excellent	—	
		BPH					—	—	—	—				
4	62 M	Chronic cystitis	G-4	500×2	p.o.	10	+	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁴	0.39	excellent	excellent	GOT ↑ GPT ↑	
		BPH					—	—	—	—				
5	44 F	Chronic cystitis	G-4	500×2	p.o.	10	+	<i>Escherichia coli</i>	>10 ⁵	0.2	excellent	excellent	—	
		Neurogenic bladder					—	—	—	—				
6	71 M	Chronic cystitis	G-4	500×2	p.o.	10	+	<i>Escherichia coli</i>	>10 ⁵	0.78	excellent	good	—	
		BPH					—	—	—	—				
7	71 M	Chronic cystitis	G-4	500×2	p.o.	10	+	<i>Escherichia coli</i>	>10 ⁵	0.78	excellent	excellent	—	
		Neurogenic bladder					±	<i>Proteus vulgaris</i> Yeast like organism	>10 ⁵	>100 —				
8	38 F	Chronic cystitis	G-4	500×2	p.o.	10	+	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁴	100	excellent	good	Stomach discomfort	
		Renal stone					—	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ²	>100				
9	56 F	Chronic cystitis	G-4	500×2	p.o.	10	±	<i>Serratia marcescens</i>	10 ⁴	1.56	excellent	fair	—	
		Neurogenic bladder					—	<i>Serratia marcescens</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁴	1.56 100				
10	73 M	Chronic cystitis	G-4	500×2	p.o.	10	+	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>10 ⁵	6.25	good	fair	—	
		Prostate cancer					±	<i>Enterococcus faecium</i>	>10 ⁵	>100				
11	59 M	Chronic cystitis	G-4	500×2	p.o.	10	+	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁴	100	good	good	—	
		Urethrostenosis					±	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ²	100 >100 >100				
12	86 M	Chronic cystitis	G-4	500×2	p.o.	10	+	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	>10 ⁵	>100	good	fair	—	
		Neurogenic bladder					—	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus vulgaris</i>	>10 ⁵	>100 >100				
13	76 F	Chronic cystitis	G-4	500×2	p.o.	10	+	<i>Escherichia coli</i>	>10 ⁵	0.39	excellent	good	WBC ↓	
		Bladder cancer					—	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus warneri</i>	10 ²	>100 >100				

*before
5 days' treatment
10 days'treatment

** 5 days' treatment
10 days' treatment

BPH : benign prostatic hypertrophy

Table 3-2. Clinical summary of complicated UTI cases treated with cefetamet pivoxil (500mg×2/day)

Case No.	Age (y.o.) Sex	Diagnosis		UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
		Underlying disease			dose (mg×/day)	route	duration (day)		species	count	MIC	UTI	Dr.	
14	74 M	Chronic cystitis		G-6	500×2	p.o.	10	##	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	>10 ⁵	100 100	excellent	excellent	-
		BPH Neurogenic bladder						-	-	-	-	excellent	excellent	
								-	-	-	-			
15	76 M	Chronic cystitis		G-6	500×2	p.o.	10	##	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	>10 ⁵	>100 >100	excellent	excellent	-
		BPH Neurogenic bladder						-	-	-	-	excellent	excellent	
								-	-	-	-			
16	38 F	Chronic cystitis		G-6	500×2	p.o.	10	##	<i>Streptococcus agalatae</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	>10 ⁵	0.78 >100	good	fair	GPT †
		Neurogenic bladder						+	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ³	>100	good	fair	
								+	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ³	>100			
17	67 M	Chronic cystitis		G-6	500×2	p.o.	10	##	<i>Staphylococcus warneri</i> <i>Enterococcus faecium</i>	10 ⁴	>100 >100	good	good	-
		BPH						-	<i>Staphylococcus warneri</i>	10 ³	>100	poor	fair	
								-	<i>Staphylococcus warneri</i>	10 ³	>100			
18	49 F	Chronic cystitis		G-6	500×2	p.o.	10	##	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	>10 ⁵	>100 >100 25	poor	fair	-
		VUR						±	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	>10 ⁵	>100 25	poor	fair	
								-	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ³	100			
(19)	40 F	Chronic cystitis			500×2	p.o.	10	##	-					-
		Urethral stone						+	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	>10 ⁵	>100 >100			
								+	<i>Enterococcus faecalis</i> Yeast-like organism	>10 ⁵	>100 -			
(20)	68 F	Chronic cystitis			500×2	p.o.	3	+	-					Headache Vomiting
		Neurogenic bladder												
(21)	69 M	Chronic cystitis			500×2	p.o.	10	-	<i>Pseudomonas cepacia</i>	10 ⁴	3.13		fair	-
		BPH VUR						±	<i>Pseudomonas cepacia</i>	10 ³	3.13			
								±	-					

*before 5 days' treatment 10 days' treatment
 ** 5 days' treatment 10 days' treatment
 BPH : benign prostatic hypertrophy
 VUR : vesicoureteral reflux

Table 4. Overall clinical efficacy after 5-day treatment with cefetamet pivoxil in complicated UTI (500mg×2/day)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	10			10 (55.6%)
Decreased	1	1		2 (11.1%)
Replaced	2	3		5 (27.8%)
Unchanged		1		1 (5.6%)
Efficacy on pyuria	13 (72.2%)	5 (27.7%)	0 (0.0%)	Patient total 18
Excellent		10 (55.6%)		overall efficacy rate 17/18 (94.4%)
Good		7 (38.9%)		
Poor (including failure)		1 (5.6%)		

Table 5. Overall clinical efficacy after 5-day treatment of cefetamet pivoxil classified by type of infection

		No. of Patients (percent of total)	Excellent	Good	Poor	Overall efficacy rate
No indwelling catheter		17 (94.4%)	10	6	1	94.1%
Indwelling catheter		1 (5.6%)		1		100%
Group		No. of Patients (percent of total)	Excellent	Good	Poor	Overall efficacy rate
Single infection	G-1	1 (5.6%)		1		%
	G-2	(%)				%
	G-3	1 (5.6%)		1		%
	G-4	11 (61.1%)	8	3		100%
	sub total	13 (72.2%)	8	5		100%
Mixed infection	G-5	(%)				%
	G-6	5 (27.8%)	2	2	1	%
	sub total	5 (27.8%)	2	2	1	%
Total		18 (100%)	10	7	1	94.4%

Table 6. Bacteriological response to 5-day treatment with cefetamet pivoxil in complicated UTI

Isolate	No. of Patients	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>Escherichia coli</i>	6	6 (%)		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1 (%)		
<i>Proteus vulgaris</i>				1
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1		1 (%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1 (%)		2
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	1 (%)		
<i>Xanthomonas maltophilia</i>				1
<i>Serratia marcescens</i>	1	1 (%)		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	5 (%)		3
<i>Staphylococcus warneri</i>	1		1 (%)	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1 (%)		
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	3 (%)	2 (%)	1
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1 (%)		2
Total	24	20 (83.3%)	4 (%)	11
			16.7% (3/18 cases)	44.4% (8/18 cases)
Percentage of cases still persistently infected cases even after treatment			55.6% (10/18 cases)	

あった (Table 7)。

2) 10日間投与時の薬効評価

次に、複雑性尿路感染症における10日間治療の臨床効果を検討するため、5日間投与後さらに5日間の投与を行い、判定可能であった16例について10日目で

の総合臨床効果を検討したところ、著効6例(37.5%)、有効4例(25.0%)、無効6例で総合有効率は62.5%であった。同一症例の5日目での総合有効率は93.8%であり、5日間投与に比べ、10日間投与では無効例が5例増加した (Table 8)。その内訳は、5日目に消失

Table 7. Relation between MIC and bacteriological response to 5-day treatment with cefetamet pivoxil in complicated UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														Inoculum size 10^6 cell/ml	Not done	Total	
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100				
<i>Escherichia coli</i>				2/2	2/2	2/2												6/6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>																	1/1	1/1
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>												0/1						0/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>													1/1					1/1
<i>Pseudomonas fluorescens</i>														1/1				1/1
<i>Serratia marcescens</i>							1/1											1/1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>									1/1		1/1		1/1	2/2				5/5
<i>Staphylococcus warneri</i>														0/1				0/1
<i>Streptococcus agalactiae</i>						1/1												1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>													1/2	2/3				3/5
<i>Enterococcus faecium</i>														1/1				1/1
Total				2/2	2/2	3/3	1/1		1/1		1/2		3/4	6/8	1/1			20/24 (83%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 8. Overall clinical efficacy after 10-day treatment of cefetamet pivoxil in complicated UTI (500mg \times 2/day)

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria	Results on the 5th day in the same cases		
						Excellent	Good	Poor
Eliminated		6			6 (37.5%)	Excellent	9/16 (56.3%)	overall efficacy rate 15/16 (93.8%)
Decreased					0 (0.0%)	Good	6/16 (37.5%)	
Replaced			4	2	6 (37.5%)	Poor	1/16 (6.3%)	
Unchanged		3	1		4 (25.0%)			
Efficacy on pyuria		9 (56.3%)	5 (31.3%)	2 (12.5%)	patient total 16			
						overall efficacy rate 10/16 (62.5%)		

していた菌が10日目に他の出現菌とともに再増殖した1例および耐性菌への菌交代の症例で、5日目には膿尿、菌数も少なかったが、10日目には膿尿、菌数が増えた4例であった。病態群別の成績では1群の1例が無効、4群の10例では著効4例、有効3例、無効3例で単独菌感染例では総合有効率63.6%であった。複数菌感染例の6群5例では著効2例、有効1例、無効2例であった(Table 9)。10日間投与症例16例の分離菌11菌種22菌株に対する細菌学的効果をTable 10に示した。*E. coli*の4株、*K. pneumoniae*、*A. calcoaceticus*、*P. aeruginosa*、*P. fluorescens*、*S. agalactiae*、*E. faecium*の各1例は全てが消失したが、

S. epidermidis、*E. faecalis*ではそれぞれ5株中1株および*S. marcescens*、*S. warneri*の各1株の計4株が残存し、消失率は81.8%であった。一方、投与後出現菌は*P. aeruginosa*、*X. maltophilia*、*E. faecalis*、*E. faecium*が各1株、*P. vulgaris*、yeast like organismが各2株、*S. epidermidis*3株の計11株で16例中8例に認められた。5日目の出現菌11株のうち10日目に評価し得た16例8株で10日目に消失したのは*E. faecium*の1株のみで、7株が残存し、新たに4株出現したことになり、10日間投与では16例中10例(62.5%)が残存菌あるいは交代菌を有していた(Table 10)。

Table 9. Overall clinical efficacy after 10-day treatment with cefetamet pivoxil classified by type of infection

No indwelling catheter	15 (93.8%)	6	4	5	66.7%	
Indwelling catheter	1 (6.3%)			1	%	
Group	No. of (percent) Patients (of total)	Excellent	Good	Poor	Overall efficacy rate	
Single infection	G-1	1 (6.3%)		1	%	
	G-2	(%)			%	
	G-3	(%)			%	
	G-4	10 (62.5%)	4	3	3	70.0%
	sub-total	11 (68.8%)	4	3	4	63.6%
Mixed infection	G-5	(%)			%	
	G-6	5 (31.3%)	2	1	2	%
	sub-total	5 (31.3%)	2	1	2	%
Total	16 (100%)	6	4	6	62.5%	

Table 10. Bacteriological response to 10-day treatment of cefetamet pivoxil in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>Escherichia coli</i>	4	4 (%)		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1 (%)		
<i>Proteus vulgaris</i>				2
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	1 (%)		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1 (%)		1
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	1 (%)		
<i>Xanthomonas maltophilia</i>				1
<i>Serratia marcescens</i>	1		1 (%)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	4 (%)	1 (%)	3
<i>Staphylococcus warneri</i>	1		1 (%)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1 (%)		
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	4 (%)	1 (%)	1
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1 (%)		1
Yeast like organism				2
Total	22	18 (81.8%)	4 (18.2%)	11
			25.0% (4/16 cases)	50.0% (8/16 cases)
Percentage of case still persistently infected cases even after treatment			62.5% (10/16 cases)	

副作用および臨床検査値異常については、本剤を投与した29例中、胃部不快感、頭痛・嘔吐が各1例ずつ認められたが(6.9%)、いずれも軽度のものであった。また、臨床検査は本剤投与前後に末梢血液(RBC, Hb,

Ht, WBC, Platelet, 白血球分画)、肝機能(GOT, GPT, Al-P, Bilirubin)、腎機能(BUN, Creatinine)、尿検査を実施した25例のうち、1例にWBC減少(7100 → 2900)、2例にGOT・GPT上昇(12 → 122 →

18・13 → 130 → 19, 21 → 42・23 → 40), 1例にGPT上昇(13 → 34)を認め、計4例(16.0%)に異常値を経験した。

III. 考 察

CEMT-PI およびその活性体である CEMT の尿路感染症に対する基礎的・臨床的検討を行った。

1. 基礎的検討

教室保存の尿分離菌に対する CEMT の抗菌力を MIC₉₀ 値により CFIX, CFTM, CCL, CXM および ABPC との間で比較検討した。グラム陰性桿菌では、CEMT は *E. coli* に対し 0.78 μg/ml, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対し 0.20 μg/ml, indole-positive *Proteus* spp. に対し 25 μg/ml の MIC₉₀ であり、CFIX にはやや劣るものの CFTM とほぼ同等で CCL, CXM, ABPC より明らかに優れた抗菌力を示したが、*Enterobacter* spp., *S. marcescens* に対しては CFIX, CFTM と同様、感性的株はみられるものの、他の薬剤と同様に >100 μg/ml であり、耐性傾向を示した。グラム陽性球菌では、本剤は *Streptococcus* spp. に対しては優れた抗菌力を示すといわれているが¹⁾、今回我々が検討した *S. aureus*, *S. epidermidis* に対しては対照としたいずれの薬剤よりも抗菌力は弱く、また *E. faecalis*, *E. faecium* では他剤と同様に耐性であった。したがって、*P. aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. などが関与する感染症では本剤の臨床的効果は期待できないと思われた。

2. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎に対しては、3日間投与で6例全例が著効と、満足すべき成績であった。また、3日間投与後さらに4日間投与を続けた症例では投与終了1週後に症状、膿尿の再発傾向は認められず、本疾患に対しては1回250 mg 1日1回、7日間投与で十分な臨床効果が得られると考えられた。

複雑性尿路感染症では5日間投与18例の評価で、総合有効率は94.4%と非常に高く、単独菌感染例では全例有効以上であり、複数菌感染例でも5例中4例が有

効以上であった。細菌学的効果と MIC との関係では、MIC を測定し得た 23 菌株のうち、MIC 100 μg/ml 以上の 12 株においても 9 株 (75.0%) が消失したことは、本剤の尿中排泄率が比較的高い¹⁾ という特徴を反映したものと考えられる。また、10日間投与16例では5日目に著効であった10例のうち2例が有効、1例が無効に、また有効であった7例のうち4例が無効となり、10日間投与後に菌交代あるいは投与前の菌の再感染が生じていた。これらの症例の分離菌の MIC は *S. marcescens* の1株が1.56 μg/ml であった以外は、50~100 μg/ml 以上であり、そのほとんどが、グラム陽性球菌、*P. aeruginosa* 等であったことより、10日間投与により菌交代による耐性菌の出現が引き起こされたと考えられる。

副作用は胃部不快感、頭痛・嘔吐が各1例、臨床検査値異常は4例に認められたが、いずれも処置を要することなく、臨床的に問題となる程のものではなかった。今回の我々の成績では副作用の発現率がやや高い傾向がみられたが、本剤の新薬シンポジウム¹⁾の報告によると副作用発現率は3.6%で、他の同系薬剤に比し発現率が高くはなく、安全性にも問題はないと考える。

以上より、本剤はグラム陰性桿菌を起因菌の主体とする単純性ならびに複雑性尿路感染症に対し有効であると考えられる。

文 献

- 1) 大石正夫, 小林宏行: 第36回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。Ro 15-8075 (Cefetamet pivoxil), 新潟, 1989
- 2) 藤井元広, 樹知果夫, 中野忠実, 畑地康助, 仁平寛己: MIC 2000 システムと日本化学療法学会標準法による最小発育阻止濃度 (MIC) 測定値の比較検討。Chemotherapy 29: 1424, 1981
- 3) 大越正秋, (UTI 研究会代表): UTI 薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFETAMET PIVOXIL IN URINARY TRACT INFECTIONS

YASUHIRO YAMAGUCHI, YOSHIAKI KUMAMOTO, TAKAOKI HIROSE, NAOTO MIKUMA

Department of Urology, Sapporo Medical College,

291 Nishi-16, Minami 1-jo, Chuo-ku, Sapporo-shi 060, Japan

We carried out basic and clinical studies on cefetamet pivoxil (CEMT-PI), a new oral cephem antibiotic.

1) Antibacterial activity : The MIC₉₀ of cefetamet (CEMT) against clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*—0.78 µg/ml, 0.2 µg/ml and 0.2 µg/ml, respectively—were almost equal to those of cefixime and ceftoram and superior to those of cefaclor, cefuroxime and ampicillin.

2) Clinical efficacy : Of 29 patients with urinary tract infections, 8 with acute uncomplicated cystitis (AUC) were given CEMT-PI orally at 250 mg once or twice daily for 7 days, and 21 with chronic complicated urinary tract infections (UTI) at 500 mg twice daily for 10 days. Twenty-four patients (6 with AUC and 18 with complicated UTI) were evaluated by the criteria of Japanese UTI Committee (3rd ed.) On day 3, overall clinical efficacy was excellent in all 6 evaluable cases of AUC. On day 5, in the 18 evaluable cases of complicated UTI, it was excellent in 10, good in 7 and poor in 1, with an overall efficacy of 94.4%. Bacteriologically, all 6 strains clinically isolated from the 6 cases of AUC were eradicated; 20 of 24 (83.3%) strains from the 18 cases of complicated UTI were eradicated, and 11 new strains appeared in 8 cases of complicated UTI after 5 days' treatment.

3) Side effects : As side effects, stomach discomfort, headache and vomiting were observed in one case each. As abnormal laboratory findings, slight elevation of GPT and slight decrease in WBC were found in one case, and a slight elevation of GOT, GPT in two cases.