

新規経口用セフェム剤 cefetamet pivoxil の基礎的検討ならびに
 尿路感染症に対する有用性の検討

兼松 稔・山羽正義・小口健一・加藤はる
 林 秀治・篠田育男・石原 哲・小林克寿
 斎藤昭弘・坂 義人・河田幸道
 岐阜大学医学部泌尿器科学教室*

張 邦光・嶋津良一
 彦根市立病院泌尿器科

米田尚生・堀江正宣・磯貝和俊
 大垣市民病院泌尿器科

日本ロシュ社で開発された経口用セフェム系薬剤である cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は経口投与ではほとんど吸収されない cefetamet (CEMT) の pro-drug で、腸管内で脱エステル化され、CEMT として体内に吸収され抗菌力を発揮する。尿路感染症に対するその有用性を検討する目的で、基礎的ならびに臨床的検討を行った。

1) 当教室保存の標準株および複雑性尿路感染症由来の各種臨床分離株に対する CEMT の抗菌力を cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), ampicillin (ABPC) を対照薬として測定した。グラム陽性球菌に対する抗菌力は ABPC が最も優れ、CEMT は他の経口セフェム剤よりも劣っていた。グラム陰性桿菌に対しては、ABPC や CCL よりはるかに優れ、CFIX とほぼ同等の優れた抗菌力を示した。

2) 単純性尿路感染症 13 例と複雑性尿路感染症 42 例に CEMT-PI を経口投与し、薬剤の治療効果と安全性とを検討した。薬効評価の可能な例についてその有効率をみると、単純性尿路感染症では 100%、複雑性尿路感染症では 58% であった。複雑性尿路感染症の成績が比較的低下した理由の 1 つは、無効例に *Pseudomonas aeruginosa* が関係した症例が多かったことによるが、*Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* といった菌種の細菌消失率も低値であった。CEMT-PI 服用後嘔吐をきたした症例を 1 例認めたが、本剤との関係は薄いと思われた。血液生化学的検査の異常として GOT, GPT, ビリルビン値の軽度上昇を 3 例に認めた。以上の検討から、CEMT-PI は尿路感染症に対して、有効かつ安全性の高い薬剤と思われる。

Key words : Cefetamet pivoxil, CEMT-PI, 新規経口用セフェム剤, 尿路感染症

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は日本ロシュ社で開発された経口セフェム剤の pro-drug である。抗菌活性を有するが経口投与では吸収されない cefetamet (CEMT) の 2 位カルボキシル基にピバロイルオキシメチルをエステル結合することにより、経口吸収を可能にした薬剤である。経口投与後、腸管壁のエステラーゼによって加水分解され、血中では抗菌活性体として存在し、尿中へもこの形で排泄される¹⁾。

今回、我々は CEMT の各種細菌に対する抗菌力と、CEMT-PI の尿路感染症に対する有効性と安全

性とを検討したので報告する。

I. 検討方法

1. 抗菌力

生体内で抗菌活性を示す CEMT の抗菌力を日本化学療法学会標準法²⁾にしたがって検討した。検討材料は尿路感染菌として分離される頻度が高いと思われる菌種について、教室保存の標準株 12 株、尿路感染症患者からの尿路臨床分離株として、*Staphylococcus aureus* 11 株、*Staphylococcus epidermidis* 21 株、*Escherichia coli* 59 株、*Citrobacter freundii* 8 株、

*〒500 岐阜市司町 40 番地

Klebsiella pneumoniae 29 株, *Serratia marcescens* 20 株, *Enterobacter cloacae* 22 株を用いた。接種菌量は 10^6 cfu/ml とした。菌の前培養には Mueller Hinton broth (BBL) を, 薬剤希釈平板には Mueller Hinton II agar (BBL) を用いた。なお, CEMT の対照薬として, cefixime (CFIX, 藤沢薬品工業),

cefaclor (CCL, 塩野義製薬), ampicillin (ABPC, 明治製薬) の上記菌株に対する抗菌力も測定した。

2. 臨床的検討

1987年8月27日から1988年12月20日までの間に岐阜大学泌尿器科, 彦根市立病院泌尿器科ならびに大垣市民病院泌尿器科を受診した患者のうち, 本研究

Table 1. Antibacterial activity of cefetamet against reference strains

Strain	Cefetamet	Cefixime	Cefaclor	Ampicillin
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	50	12.5	0.39	≤ 0.05
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM 1296	50	12.5	0.39	≤ 0.05
<i>Enterococcus faecalis</i> IFO 12580	>100	12.5	100	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.78	0.20	1.56	6.25
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12580	3.13	1.56	25	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	≤ 0.05	≤ 0.05	0.78	12.5
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	0.78	1.56	>100	>100
<i>Serratia marcescens</i> IMA 1184	0.39	≤ 0.05	100	25
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100	≤ 0.05	≤ 0.05	0.78	0.20
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3045	0.10	≤ 0.05	0.78	0.78
<i>Providencia rettgeri</i> IFO 13501	≤ 0.05	≤ 0.05	0.78	0.20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	12.5	3.13	>100	>100

MIC: $\mu\text{g/ml}$

Inoculum size: 10^6 cfu/ml

Table 2. Susceptibility of clinical isolates to cefetamet and three other antibiotics

Organism (No. of isolates)	Compound	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (11)	cefetamet	25 ~ >100	50	>100
	cefixime	6.25 ~ >100	25	>100
	cefaclor	0.78 ~ 100	1.56	25
	ampicillin	0.10 ~ 25	0.20	3.13
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (21)	cefetamet	6.25 ~ >100	>100	>100
	cefixime	3.13 ~ >100	100	>100
	cefaclor	0.20 ~ 50	12.5	50
	ampicillin	≤ 0.05 ~ 50	6.25	25
<i>Escherichia coli</i> (59)	cefetamet	0.20 ~ 6.25	0.39	3.13
	cefixime	≤ 0.05 ~ 6.25	0.20	0.78
	cefaclor	0.39 ~ 50	3.13	6.25
	ampicillin	0.78 ~ >100	6.25	>100
<i>Citrobacter freundii</i> (8)	cefetamet	1.56 ~ >100	12.5	>100
	cefixime	0.78 ~ >100	0.78	>100
	cefaclor	12.5 ~ >100	>100	>100
	ampicillin	25 ~ >100	100	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (29)	cefetamet	0.10 ~ 50	0.20	1.56
	cefixime	≤ 0.05 ~ 25	≤ 0.05	0.10
	cefaclor	0.78 ~ 6.25	0.78	1.56
	ampicillin	0.39 ~ >100	25	100
<i>Enterobacter cloacae</i> (22)	cefetamet	0.78 ~ >100	>100	>100
	cefixime	0.78 ~ >100	>100	>100
	cefaclor	25 ~ >100	>100	>100
	ampicillin	50 ~ >100	>100	>100
<i>Serratia marcescens</i> (20)	cefetamet	0.20 ~ >100	50	>100
	cefixime	≤ 0.05 ~ >100	12.5	>100
	cefaclor	0.78 ~ >100	>100	>100
	ampicillin	25 ~ >100	>100	>100

参加の同意が得られた急性単純性尿路感染症 13 例、
複雑性尿路感染症 42 例、合計 55 例に CEMT-PI を
投与し、その有効性と安全性とを検討した。薬剤の投
与量、投与方法は、急性単純性膀胱炎に対しては 1 回
250 mg、1 日 2 回連続 3 日間、複雑性尿路感染症に対

しては 1 回 250 mg 1 日 3 回または 1 回 500 mg 1 日
2 回連続 5 日間を原則としたが、患者の通院上の都合
で投与期間を 7 日ないし 10 日とした例も数例みられ
た。

本剤の有効性の評価は、自他覚的症狀や尿所見の推

Table 3. Clinical summary of uncomplicated urinary tract infection patients treated with cefetamet pivoxil

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				dose (mg×/day)	Duration (days)			species	count	MIC (10 ⁶ /ml)	UTI	Dr.	
1	62	F	AUC	250×2	3	+	+	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.78	excellent	excellent	(-)
						-	0~1	negative culture	-	-			
2	63	F	AUC	250×2	3	+	+	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶	0.10	excellent	excellent	(-)
						-	0	negative culture	-	-			
3	58	F	AUC	250×2	3	+	+	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.39	excellent	excellent	(-)
						-	0~1	negative culture	-	-			
4	58	F	AUC	250×2	3	+	+	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.20	excellent	excellent	(-)
						-	0~1	negative culture	-	-			
5	78	F	AUC	250×2	3	+	+	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.39	excellent	excellent	(-)
						-	0~1	negative culture	-	-			
6	73	F	AUC	250×2	3	+	+	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.10	excellent	good	(-)
						-	0	negative culture	-	-			
7	58	F	AUC	250×2	3	+	10~12	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.20	moderate	good	(-)
						-	5~6	negative culture	-	-			
8	45	F	AUC	250×2	4	+	+	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.39	excellent	excellent	(-)
						-	0	negative culture	-	-			
9	50	F	AUC	250×2	4	+	+	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.39	excellent	excellent	(-)
						-	0	negative culture	-	-			
10	57	F	AUC	250×2	5	+	+	<i>Klebsiella oxytoca</i>	10 ⁷	-	excellent	excellent	(-)
						-	2~4	negative culture	-	-			
11	70	F	AUC	250×2	7	+	+	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶	-	excellent	excellent	(-)
						-	0	negative culture	-	-			
12	20	F	AUC	250×2	3	+	+	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	10 ⁸	-	/	good	(-)
						?	NT	not tested	-	-			
13	48	F	AUP	500×2	1	-	+	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.39	/	/	Vomiting
						?	NT	not tested	-	-			

AUC: acute uncomplicated cystitis
AUP: acute uncomplicated pyelonephritis

* before treatment
after treatment

** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr.: Dr's evaluation

Table 4-1. Clinical summary of complicated urinary tract infection patients treated with cefetamet pivoxil

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
						dose (mg×/day)	duration (days)			species	count	MIC (10 ⁶ /ml)	UTI	Dr.	
14	72	M	CCP	(-)	G-3	250×3	5	-	10~12	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.39	excellent	excellent	(-)
			BPH					-	0~1	negative culture	-				
15	70	M	CCC	(-)	G-4	250×3	5	##	5~10	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁷	12.5	excellent	excellent	GOT ↑ GPT ↑
			BPH					+	0	negative culture	-				
16	58	F	CCC neurogenic bladder	(-)	G-4	250×3	5	+	#	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.20	excellent	excellent	(-)
								+	0~1	negative culture	-				
17	65	M	CCC bladder tumor	(-)	G-4	250×3	5	-	5~6	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.39	moderate	excellent	(-)
								-	1~2	negative culture	-				
18	83	M	CCC prostate cancer	(-)	G-6	250×3	5	-	##	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus avium</i>	10 ⁷	0.39	moderate	good	(-)
									0~1	yeast like organism	10 ³				
19	68	M	CCC bladder tumor	(-)	G-4	250×3	5	+	15~20	<i>Pseudomonas cepacia</i>	10 ⁷	3.13	moderate	good	(-)
								+	8~10	negative culture	-				
20	77	M	CCC BPH	(-)	G-4	250×3	5	+	+	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁵	200	moderate	good	(-)
								-	10~20	negative culture	-				
21	67	F	CCC neurogenic bladder	(-)	G-4	250×3	5		5~10	<i>Klebsiella oxytoca</i>	10 ⁷	0.025	moderate	good	(-)
									0~2	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus sciuri</i> <i>Enterococcus avium</i>	10 ⁵				
22	71	M	CCC post-prostatectomy	(-)	G-6	250×3	5	+	##	<i>Streptococcus constellatus</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁷	200 >400	poor	poor	(-)
								+		<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁷	200			
23	74	M	CCC BPH	(-)	G-6	250×3	5	+	+	<i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁷	>400	poor	poor	(-)
								+	##	<i>Citrobacter freundii</i>	10 ⁷	>400			
24	81	M	CCC neurogenic bladder	(-)	G-6	500×2	5	+	+	<i>γ-Streptococcus</i> <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	10 ⁷		excellent	excellent	(-)
								-	0	negative culture	-				
25	75	F	CCC neurogenic bladder	(-)	G-4	500×2	5	+	##	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.39	excellent	excellent	(-)
						250×2	2	+	-	negative culture	-				
26	72	M	CCC prostate cancer	(-)	G-4	500×2	5	+	+	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶	0.20	excellent	excellent	(-)
								-	0~1	negative culture	-				
27	83	M	CCC BPH	(-)	G-4	500×2	5	-	+	<i>Streptococcus agalactiae</i>	10 ⁸	1.56	excellent	excellent	(-)
								-	0	negative culture	-				
28	73	M	CCC BPH	(-)	G-4	500×2	5	##	##	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁷		excellent	excellent	(-)
								+	0~1	negative culture	-				

CCP: chronic complicated pyelonephritis

CCC: chronic complicated cystitis

BPH: benign poststatic hypertrophy

* before treatment

* after treatment

** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr.: Dr's evaluation

Table 4-2. Clinical summary of complicated urinary tract infection patients treated with cefetamet pivoxil

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Sympt-Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
						dose (mg×/day)	duration (days)			species	count	MIC (10 ⁶ /ml)	UTI	Dr.	
29	69	M	CCC	(-)	G-4	500×2	5	+	#	<i>Proteus vulgaris</i>	10 ⁵	0.20	moderate	excellent	(-)
			neurogenic bladder BPH					-	#	negative culture	-	-			
30	73	M	CCC	(-)	G-4	500×2	5	#	#	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	-	moderate	good	(-)
			BPH					-	#	negative culture	-	-			
31	70	M	CCC	+	G-5	500×2	5	#	#	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁷	>400	poor	fair	(-)
			BPH (Urethra)					-	#	<i>Morganella morganii</i>	200	>400			
32	51	M	CCC	(-)	G-6	500×2	5	#	#	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁸	>400	poor	fair	(-)
			bladder tumor					+	#	<i>Citrobacter freundii</i>	10 ⁷	>400			
33	56	F	CCP	(-)	G-3	500×2	5	-	10~12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁷	-	poor	poor	(-)
			renal stone					-	#	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁵	-			
34	71	M	CCC	(-)	G-2	500×2	5	#	#	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁷	>400	poor	poor	GOT ↑ GPT ↑ Total Bilirubin ↑
			post prostatectomy					#	#	<i>Citrobacter freundii</i>	10 ⁷	>400			
35	75	M	CCC	(-)	G-4	500×2	5	-	#	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁵	>400	poor	poor	(-)
			bladder tumor					-	20	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ³	>400			
36	78	M	CCC	(-)	G-4	500×2	5	-	#	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁷	-	poor	poor	(-)
			bladder tumor					-	#	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁷	>400			
37	73	M	CCC	(-)	G-2	500×2	5	-	#	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁵	-	poor	poor	(-)
			post prostatectomy					-	#	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁶	-			
38	68	M	CCC	(-)	G-4	500×2	5	#	#	<i>Citrobacter freundii</i>	10 ⁷	>400	poor	poor	(-)
			partial cystectomy					#	#	<i>Citrobacter freundii</i>	10 ⁷	-			
39	82	M	CCC	(-)	G-6	500×2	5	#	#	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁶	>400	poor	poor	(-)
			prostate cancer					#	#	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁶	>400			
40	56	F	CCP	(-)	G-3	250×2	7	+	#	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	-	excellent	good	(-)
			lt-renal stone					-	3~4	negative culture	-	-			
41	65	M	CCC	(-)	G-4	250×2	7	#	#	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	1.56	moderate	good	(-)
			lt-renal stone					-	10~15	negative culture	-	-			
42	83	M	CCC	(-)	G-4	250×2	7	#	#	<i>Enterococcus sp.</i>	10 ⁷	-	moderate	fair	(-)
			bladder tumor					+	10~15	negative culture	-	-			
43	69	M	CCP	(-)	G-3	250×2	7	#	#	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁴	>100	poor	poor	(-)
			rt-renal stone BPH					-	#	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁴	>100			

CCC : chronic complicated cystitis
CCP : chronic complicated pyelonephritis
BPH : benign prostatic hypertrophy

. before treatment
after treatment

.. UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr. : Dr's evaluation

に優れた抗菌力を示し、CFIX とほぼ同等であった。とくに、*Enterobacter aerogenes* や *S. marcescens* といった弱毒菌に優れた抗菌力を示した。

Table 2 には各種尿路分離株の MICrange, MIC₅₀, MIC₉₀を示した。4 剤の成績をそれぞれ比較すると、一般的には標準株でみられたスペクトラムの成績と同様の傾向を示した。すなわち、*S. aureus* と *S. epidermidis* に対しては CEMT は CFIX と同様に

ABPC, CCL に比べ抗菌力は弱かった。グラム陰性桿菌については逆に CFIX, CEMT, CCL, ABPC の順に抗菌力が優っていた。なかでも *C. freundii*, *S. marcescens*, *E. cloacae* などでは CCL, ABPC にはまったく感受性は示さないが、CEMT や CFIX には幅広い感受性分布を示した。

2. 臨床的検討

本剤投与症例の一覧表を Table 3, 4 として示し

Table 5. Overall clinical efficacy of cefetamet pivoxil in uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	10		1							11 (100%)
	decreased (replaced)										0
	unchanged										0
Effect on pain on micturition		11 (100%)			0			0			patient total 11
Effect on pyuria		10 (91%)			0			1			
	Excellent				10 (91%)			overall efficacy rate 11/11 (100%)			
	Moderate				1						
	Poor (including failure)				0						

Table 6. Overall clinical efficacy of cefetamet pivoxil in complicated urinary tract infection

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria	Eliminated	10	1	6	17 (52%)
	Decreased				0
	Replaced	2			2 (6%)
	Unchanged			14	14 (42%)
Effect on pyuria		12 (36%)	1 (3%)	20 (61%)	patient total 33
	Excellent	10 (30%)		overall efficacy rate 19/33 (58%)	
	Moderate	9			
	Poor (including failure)	14			

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
43	27 (63%)	16

* regardless of bacterial count

た。単純性尿路感染症 (Table 3) 13 例のうち No.12 は投与後の尿細菌培養が未施行のため主治医判定と安全性の検討のみを行った。No.13 は嘔吐をきたし投与を 1 日で中止した。複雑性尿路感染症 (Table 4) は薬剤投与量投与期間別に症例を群別し、順に一覧表に示した。症例 No.53, 54, 55 の 3 例は投与前の尿細菌培養が陰性であったり、投与後の尿検査が未施行で

あったため、安全性の検討のみを行った。単純性尿路感染症で主治医判定を行った 12 例はいずれも女子急性単純性膀胱炎で、著効 (excellent) が 9 例、有効 (good) が 3 例で有効率は 100% であった。UTI 薬効評価基準による効果判定を行った 11 例は Table 5 に示したように著効 10 例、有効 (moderate) 1 例で総合有効率は 100% であった。すなわち、1 例が膿尿

Table 7. Overall clinical efficacy of cefetamet pivoxil classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (catheter indwelling)					
	group 2 (post-prostatectomy)	2 (6%)			2	
	group 3 (upper UTI)	5 (15%)	2		3	
	group 4 (lower UTI)	17 (52%)	6	8	3	
	sub-total	24 (73%)	9	7	8	67%
Polymicrobial infection	group 5 (catheter indwelling)	1 (3%)			1	
	group 6 (no catheter indwelling)	8 (24%)	2	1	5	
	sub-total	9 (27%)	2	1	6	33%
Total		33 (100%)	10	9	14	58%

Table 8. Bacteriological response to cefetamet pivoxil in complicated urinary tract infection

Isolate		No. of strains	Eradicated	Persisted*
Gram-positive cocci	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	5	1
	<i>Enterococcus avium</i>	1	1	
	<i>Enterococcus faecalis</i>	3	2	1
	<i>Enterococcus sp.</i>	1	1	
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1	
	<i>Streptococcus constellatus</i>	1	1	
	γ -Streptococcus	1	1	
	Sub-total	14	12 (86%)	2
Gram-negative rods	<i>Escherichia coli</i>	10	10	
	<i>Citrobacter freundii</i>	3	0	3
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1	
	<i>Serratia marcescens</i>	1	0	1
	<i>Proteus vulgaris</i>	1	1	
	<i>Morganella morganii</i>	1	0	1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	0	9
	<i>Pseudomonas cepacia</i>	1	1	
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	1	
	Sub-total	29	15 (52%)	14
Total		43	27 (63%)	16

*Persisted : regardless of bacterial count

不変であったほかは全例排尿痛消失，細菌尿陰性化，膿尿正常化であった。

複雑性尿路感染症 42 例のうち主治医判定を行ったのは 39 例で，著効 13 例，有効 10 例，やや有効 (fair) 4 例，無効 (poor) 12 例で著効と有効を含めた有効率は 59% であった。UTI 薬効評価基準による判定を行ったのは 33 例で，Table 6 に示すように著効 10 例，有効 9 例，無効 14 例で総合有効率は 58% であった。無効の 14 例はいずれも細菌尿不変，膿尿不変であった。これを UTI 病態群別にみると，Table 7 のようにカテーテル留置例は 1 例のみで，カテーテル非留置の下部尿路単数菌感染すなわち第 4 群が多くを占め，17 例中 14 例が有効以上であった。これに比べて，第 2 群，第 3 群，第 6 群は低い成績であった。次に複雑性尿路感染症について投与量の違いによる成績を比較してみた。UTI 基準による判定可能な症例として，1 回 250 mg 1 日 3 回 5 日間投与群 (A 群) が 10 例，1 回 500 mg 1 日 2 回 5 日間投与群 (B 群) が 16 例あり，比較的まとまった症例数なのでこの 2 群を比較した。結果は A 群の有効率が 80%，B 群の有効率が 44% となり，総投与量が多い B 群の方がはるかに低い有効率であった。ところが，

B 群には本剤の非適応菌種と思われる *Pseudomonas aeruginosa* が分離された症例が 7 例みられた。そこで，*P. aeruginosa* 分離例を除外して両群を比較してみると，B 群の有効率は 78% となり，両群間にはそれほど差はなかった。

UTI 基準による効果判定可能症例における細菌学的効果をみると，単純性尿路感染症 11 例からは *E. coli* 10 株，*Klebsiella oxytoca* 1 株が分離され，全株消失した。投与後出現菌は皆無であった。複雑性尿路感染症 33 例からは Table 8 に示すように，43 株が分離された。*E. coli*，*P. aeruginosa*，*S. epidermidis*，*Enterococcus faecalis*，*C. freundii* などが比較的多く分離された。全体の細菌消失率は 43 株中 27 株 (63%) であった。そのうち *E. coli* は全株消失したが，*C. freundii*，*P. aeruginosa* は全株存続した。菌種によっては消失率に極端な差がみられた。グラム陽性菌の細菌消失率は 86%，グラム陰性菌の消失率は 52% であった。これらの菌種について CEMT の MIC 値と細菌学的効果との関係を見ると，Table 9 に示すように *E. coli* では MIC が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であるのに対し，*C. freundii* や *P. aeruginosa* では 100 $\mu\text{g/ml}$ を越える MIC 値を示し，これらの MIC 値の

Table 9. Relation between MIC and bacteriological response to cefetamet pivoxil treatment in complicated urinary tract infection

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											Inoculum size 10^6 cfu/ml	Not done	Total
	≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			
<i>Staphylococcus epidermidis</i>								1/1				1/2		
<i>Enterococcus avium</i>														1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>												1/2		2/3
<i>Enterococcus sp.</i>														1/1
<i>Streptococcus agalactiae</i>					1/1									1/1
<i>Streptococcus constellatus</i>														1/1
γ -Streptococcus														1/1
<i>Escherichia coli</i>		2/2	4/4		1/1									3/3
<i>Citrobacter freundii</i>												0/3		0/3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>													1/1	1/1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1/1													1/1
<i>Serratia marcescens</i>										0/1				0/1
<i>Proteus vulgaris</i>		1/1												1/1
<i>Morganella morganii</i>												0/1		0/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>												0/6	0/3	0/9
<i>Pseudomonas cepacia</i>						1/1								1/1
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>													1/1	1/1
Total	1/1	3/3	4/4		2/2	1/1		1/1		0/1		2/14	13/16	27/43

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

高い株はいずれも消失しなかった。投与後出現菌としては Table 10 に示すように 5 菌種 5 株が分離された。そのうちの 3 株はグラム陽性球菌であった。

今回検討した全症例 55 例中 1 例に自覚的副作用として嘔吐を認めた。1 日服用した後自ら中止したが、本例は発熱と脱水に食思不振を伴う急性腎盂腎炎の症例で、本剤との直接的関係は薄いと判断した。本剤投与前後の臨床検査値の変動は Table 11 に示した。末梢血球数は全 55 例中 41 例 (75%) に検討され、そのうち 24 例に血液像も検討された。肝機能、腎機能検査については 36 ないし 41 例 (65 ~ 75%) に検討がなされた。以上の検討のうち、本剤投与が原因と思われる GOT・GPT の上昇を 1 例、GOT・GPT・ビリ

ルビン値の上昇を 2 例に認めたが異常は軽微であった。

III. 考 察

尿路感染症においても感染宿主の高齢化や尿路の基礎疾患の多様化により、いわゆる弱毒菌と称する細菌による日和見感染症が重要視されている。これらの細菌に対してはセフェム系薬剤として、第 2 世代、第 3 世代などのように精力的な開発が進むにつれて、抗菌スペクトラムの拡大や抗菌力の増強が諮られるようになった。しかしこれらの新しいセフェム剤の多くは消化管から直接吸収されず経口投与が不可能であるという難点があり、臨床上、とくに外来症例への対応が困難であった。消化管からの吸収性を向上させる工夫として、抗菌活性物質をエステル誘導体とすることが考案された。これらは腸管内のエステラーゼによって加水分解を受け、血中では抗菌活性体として存在し、尿中へもそのままの形として排泄される。セフェム系抗生物質としては ceferam pivoxil⁴⁾、cefuroxime axetil⁵⁾などが臨床で実用されていることは周知のとおりである。消化管からの吸収性が向上したからとはいえず、従来の経口セフェム剤に比べると血中濃度、尿中排泄量は低く、臨床的にはさらに強い抗菌力を示すか否かがこれらのエステル型セフェム剤の重要課題と思われる。本剤の抗菌活性体である CEMT の抗菌力

Table 10. Strains* appearing after cefetamet pivoxil treatment in complicated urinary tract infection

Isolate	No. of strains
<i>Enterococcus avium</i>	1
<i>Staphylococcus sciuri</i>	1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1
yeast-like organism	1
Total	5

* : Regardless of bacterial count

Table 11. Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patients evaluated	Aggravated (Relation to the drug)						Unchanged	Improved	
		definite	probable	possible	sub-total	unlikely	definitely not			sub-total
RBC	41 (100%)							39 (95%)	2 (5%)	
Hb	41 (100%)							39 (95%)	2 (5%)	
Ht	41 (100%)							39 (95%)	2 (5%)	
WBC	41 (100%)						3	3 (7%)	27 (66%)	11 (27%)
Basocyte	24 (100%)							24 (100%)		
Eosinocyte	24 (100%)							24 (100%)		
Neutrocyte	24 (100%)					1	1 (4%)	20 (83%)	3 (13%)	
Lymphocyte	24 (100%)							22 (92%)	2 (8%)	
Monocyte	24 (100%)							24 (100%)		
Platelet	41 (100%)					1	1 (2%)	39 (95%)	1 (2%)	
S-GOT	40 (100%)		1	2	3 (8%)		1	36 (90%)		
S-GPT	40 (100%)		1	2	3 (8%)		1	35 (88%)	2 (5%)	
Al-P	39 (100%)							37 (95%)	2 (5%)	
Direct-Bilirubin	4 (100%)			1	1 (25%)	1		1 (25%)	2 (50%)	
Total-Bilirubin	23 (100%)			2	2 (9%)	1		1 (4%)	19 (83%)	1 (4%)
BUN	41 (100%)						1	1 (2%)	38 (93%)	2 (5%)
S-Creatinine	41 (100%)							41 (100%)		
Na	36 (100%)							35 (97%)	1 (3%)	
K	36 (100%)					1	1	2 (6%)	34 (94%)	
Cl	36 (100%)							35 (97%)	1 (3%)	
No. of patients with aggravated laboratory test results			3				9			

を見ると *S. aureus*, *S. epidermidis* などのグラム陽性球菌に対しては Table 1, 2 に示すように、従来の経口セフェム剤に比べてそれほど優れた結果ではなかった。他施設での成績⁶⁻⁹⁾をみても同様であった。逆にグラム陰性桿菌に関しては他剤と同等かそれ以上の優れた抗菌力を示している。とくにこれまでの経口ペニシリン剤や経口セフェム剤ではまったく抗菌力の及ばなかった *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *S. marcescens* やインドール陽性 *Proteus* 属に抗菌力を有することは、始めに述べた弱毒菌感染症患者の外来での治療という観点からも有意義と思われる。

健康成人における本剤 250 mg 服用後の CEMT の最高尿中濃度は、2 ~ 4 時間でおおむね 200 ~ 300 $\mu\text{g/ml}$ であるが¹⁰⁾, cefaclor の場合は 0 ~ 1 時間で 2,000 $\mu\text{g/ml}$ 前後であり¹¹⁾大きな差がみられる。いずれの濃度でも理論的には尿路分離菌の適応菌種の増殖を抑制するには十分な数値と思われるが、臨床的には菌種によってはこの差が問題になるように思える。今回検討した複雑性尿路感染症症例のうち、*P. aeruginosa* による感染は別として、*C. freundii*, *S. marcescens*, *M. morgani* などの細菌学的効果が不良であった。これらの菌種に対する CEMT の MIC 値は Table 9 に示すように 100 $\mu\text{g/ml}$ を越える株が多くを占めた。尿路感染症の全国集計による分離菌別細菌学的効果をもみても、上記の菌種の消失率は期待したほどのものではなかった。これらの結果は単に尿中薬剤濃度のレベルと MIC 値との関係だけでは説明のつけられるものではないが、臨床考慮すべき点のひとつと思われる。

今回検討した 55 例中、本剤投与によると思われる自覚的副作用は皆無であり、臨床検査値の変動も軽度の GOT, GPT, ビリルビン値の異常が 3 例にみられただけであった。

以上の結果から、本剤は単純性尿路感染症はもとより、複雑性尿路感染症に対しても有効かつ安全性の高

い薬剤と思われる。ただしとくに複雑性尿路感染症に対しては原因菌の菌種とその薬剤感受性に留意すべき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) MIC 測定法委員会 (代表: 三橋 進): 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76 ~ 79, 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 ~ 442, 1986
- 4) 島田 馨: 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。T-2588, 東京, 1985
- 5) 松本文夫, 大泉耕太郎: 第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I。Cefuroxime axetil (SN407), 大阪, 1985
- 6) 西野武志: 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), 抗菌力, 新潟, 1989
- 7) THOMAS M G, LANG S D R: Antimicrobial spectrum of Ro15-8074/001, a new oral cephalosporin. Antimicrob Agents Chemother 29: 945 ~ 947, 1986
- 8) FASS R J, HELSEL V L: *In vitro* activities of Ro 19-5247 and Ro 15-8074, new oral cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 30: 429 ~ 434, 1986
- 9) JONES R N, FUCHS P C, BARRY A L, AYERS L W, GERLACH E H, GAVAN T L: Antimicrobial activity of Ro15-8074, active metabolite of a new oral cephalosporin (Ro15-8075), against 7,775 recent clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 30: 961 ~ 963, 1986
- 10) 齋藤 玲: 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), 吸収・分布・代謝・排泄, 新潟, 1989
- 11) 神木照雄, 山田秀雄, 尾熊隆嘉: Cefaclor の臨床第一相試験。Chemotherapy 27 (S-7): 158 ~ 174, 1979

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFETAMET PIVOXIL IN URINARY TRACT INFECTIONS

MINORU KANEMATSU¹⁾, MASAYOSHI YAMAHA¹⁾, KENICHI OGUCHI¹⁾, HARU KATOH¹⁾, HIDEJI HAYASHI¹⁾,
IKUO SHINODA¹⁾, SATOSHI ISHIHARA¹⁾, KATSUTOSHI KOBAYASHI¹⁾, AKIHIRO SAITOH¹⁾, YOSHIHITO BAN¹⁾,
YUKIMICHI KAWADA¹⁾, PANG-KUANG CHANG²⁾, RYOICHI SHIMAZU²⁾, HISAO KOMEDA³⁾,
MASANOBU HORIE³⁾, KAZUTOSHI ISOGAI³⁾

¹⁾Department of Urology, Gifu University School of Medicine,
40 Tsukasa-machi, Gifu-city 500, Japan

²⁾Department of Urology, Hikone Municipal Hospital

³⁾Department of Urology, Ohgaki Municipal Hospital

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) is a new orally absorbed pro-drug of cefetamet (CEMT). We basically studied the antimicrobial activity of CEMT and used CEMT-PI to treat patients with uncomplicated and complicated urinary tract infections (UTIs) with the following results.

1) The antimicrobial activity of CEMT was excellent against Gram negative bacilli but less effective against Gram positive cocci than that of cefaclor or ampicillin.

2) Thirteen patients with acute uncomplicated UTIs and forty-two patients with chronic complicated UTIs were treated with CEMT-PI at a daily dose of 500, 750 or 1,000 mg for 3, 4, 5 or 7 days, and the therapeutic results were evaluated in accordance with the criteria proposed by the Japanese UTI Committee. In acute uncomplicated cystitis the overall efficacy rate was 100%, while in chronic complicated UTI, it was 58%. In the latter cases, *Pseudomonas aeruginosa* was detected in nine patients and *Citrobacter freundii* in three, and these organisms persisted after treatment. Slight elevations of serum transaminase and serum bilirubin were noted in three patients during treatment.