

泌尿器科領域における cefetamet pivoxil の
基礎的および臨床的検討

柯 昭 仁・桑山 雅行・山下真寿男
荒川 創一・松本 修・守殿 貞夫
神戸大学医学部泌尿器科*

片 岡 陳 正
神戸大学医療技術短期大学部

梅 津 敬 一
国立神戸病院泌尿器科

富 岡 収・藤 井 明
姫路赤十字病院泌尿器科

広 岡 九 兵 衛
関西労災病院泌尿器科

安 室 朝 三¹⁾・濱 見 学
兵庫県立尼崎病院泌尿器科
¹⁾現 安室泌尿器科

大 島 秀 夫
兵庫県立加古川病院泌尿器科

新しく開発された経口用セフェム系抗生剤 cefetamet pivoxil (CEMT-PI) の基礎的および臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1) 抗菌力：尿路感染症分離グラム陽性菌 2 菌種およびグラム陰性菌 8 菌種に対する本剤および ceftam (CFTM), cefixime (CFIX), cefaclor (CCL) の MIC 分布を比較検討した。*Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* に対する本剤の MIC は CFTM とほぼ同等の良好な抗菌力を示したが、CFIX に比しやや劣っていた。*Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては全株が耐性を示した。

2) 前立腺液 (PF) 移行：健康成人男子 6 名に本剤 500 mg を経口単回投与し、PF 内濃度を測定した。PF 内濃度 (平均値) は 2, 3, 4 時間後でそれぞれ $<0.1\sim 3.91 \mu\text{g/ml}$, $<0.1\sim 0.67 (0.38) \mu\text{g/ml}$, $<0.1\sim 0.88 (0.41) \mu\text{g/ml}$ であり、対血清比は 3 時間後で 0.06, 4 時間後で 0.07 であった。

3) 臨床成績：急性単純性膀胱炎 21 例, 急性精巣上体炎 1 例および複雑性尿路感染症 28 例に 1 回 250~500 mg, 1 日 2 回投与し臨床効果を検討した。主治医判定では急性単純性膀胱炎で有効率 90% (19/21), 急性精巣上体炎の 1 例で著効, 複雑性尿路感染症で有効率 64% (18/28) であった。UTI 薬効評価基準による判定では急性単純性膀胱炎で有効率 100% (10/10), 複雑性尿路感染症で 67% (12/18) であった。細菌学的効果 (除菌率) は急性単純性膀胱炎で 100%, 複雑性尿路感染症で 81% であった。自覚的副作用は全 50 例中 1 例に胃部不快感が認められたが軽微であり継続投与可能であった。臨床検査値の異常変動は 1 例に GOT と GPT の上昇が認められた。

Key words: Cefetamet pivoxil, CEMT-PI, 抗菌力, 前立腺液移行, 尿路感染症

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は日本ロシュ社で開発された経口用セファロsporin 剤である。本剤は経口吸収されない 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。活性体 CEMT はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し

て広範なスペクトラムを有し、また β -ラクタマーゼに安定なため β -ラクタマーゼ産生菌に対しても抗菌力を有する¹⁾。今回我々は本剤の泌尿器科領域における基礎的検討および臨床的有用性を検討したので報告する。

*〒 650 神戸市中央区楠町 7-5-2

I. 方 法

1. 抗菌力

尿路感染症患者の尿中より分離された当教室保存のグラム陽性菌 2 菌種 (*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*) およびグラム陰性菌 8 菌種 (*Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*) 計 357 株について本剤お

び cefteram (CFTM), cefixime (CFIX), cefaclor (CCL) の MIC 分布を日本化学療法学会標準法²⁾に従い、接種菌量 10^6 cells/ml にて測定した。

2. 前立腺液 (PF) 移行

6 名の健康成人男子に対し 1 週間の間隔を置き、本剤 500 mg を経口単回投与し、それぞれ 2 時間後、3 時間後、4 時間後の 3 群に分け、各時間に経直腸前立腺マッサージ法により EPS (expressed prostatic secretion: 前立腺圧出液) を採取し -20°C にて凍結保存し

Table 1. *In vitro* activity of cefetamet and other drugs($\mu\text{g/ml}$)

Organism (No. of strains)	Compound	Range of MICs	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (50)	cefetamet	3.12- >100	25	>100
	cefteram	0.39- >100	3.12	50
	cefixime	1.56- >100	25	>100
	cefaclor	0.39- >100	3.12	50
<i>Enterococcus faecalis</i> (54)	cefetamet	>100	>100	>100
	cefteram	50 - >100	>100	>100
	cefixime	100 - >100	>100	>100
	cefaclor	12.5 - >100	100	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (45)	cefetamet	0.05- 3.12	0.20	0.78
	cefteram	0.05- 1.56	0.20	0.78
	cefixime	≤ 0.025 - 0.78	0.10	0.20
	cefaclor	0.39- >100	1.56	12.5
<i>Citrobacter freundii</i> (38)	cefetamet	0.39- >100	50	>100
	cefteram	0.10- >100	50	>100
	cefixime	0.20- >100	25	>100
	cefaclor	3.12- >100	>100	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> (11)	cefetamet	0.78- >100	>100	>100
	cefteram	0.20- >100	25	>100
	cefixime	0.78- >100	>100	>100
	cefaclor	25 - >100	>100	>100
<i>Serratia marcescens</i> (27)	cefetamet	3.12- >100	100	>100
	cefteram	0.39- >100	50	>100
	cefixime	0.39- >100	25	>100
	cefaclor	>100	>100	>100
<i>Proteus mirabilis</i> (40)	cefetamet	≤ 0.025 - >100	0.10	0.78
	cefteram	≤ 0.025 - 25	0.10	0.78
	cefixime	≤ 0.025 - 12.5	≤ 0.025	0.20
	cefaclor	0.20- >100	0.78	100
<i>Proteus vulgaris</i> (30)	cefetamet	0.10- 25	0.39	3.12
	cefteram	0.05- 0.78	0.10	0.78
	cefixime	≤ 0.025 - 0.78	0.39	0.39
	cefaclor	12.5- >100	50	>100
<i>Morganella morganii</i> (27)	cefetamet	0.39- >100	3.12	>100
	cefteram	0.10- 25	0.78	12.5
	cefixime	0.10- 25	1.56	6.25
	cefaclor	25 - >100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (30)	cefetamet	>100	>100	>100
	cefteram	>100	>100	>100
	cefixime	>100	>100	>100
	cefaclor	>100	>100	>100

Table 2. Serum and prostatic fluid level of cefetamet after oral administration at 0.5g(non-fasting) of cefetamet pivoxil

Case No.	Age (Year)	Time after Administration (h)	Prostatic fluid ($\mu\text{g/ml}$)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	PF/Serum
1	23	2	ND	7.43	—
2	23	2	ND	1.56	—
3	22	2	ND	5.89	—
4	23	2	ND	9.38	—
5	20	2	ND	8.60	—
6	21	2	3.91	5.69	0.69
(Average)			—	6.43	—
1	23	3	ND	7.82	—
2	23	3	ND	8.99	—
3	22	3	0.27	6.65	0.04
4	23	3	ND	8.60	—
5	20	3	0.20	7.04	0.03
6	21	3	0.67	6.25	0.11
(Average)			0.38	7.56	0.06
1	23	4	0.33	6.25	0.05
2	23	4	0.25	8.60	0.03
3	22	4	0.39	5.48	0.07
4	23	4	0.20	7.82	0.03
5	20	4	ND	7.04	—
6	21	4	0.88	5.48	0.16
(Average)			0.41	6.78	0.07

ND : $<0.1 \mu\text{g/ml}$

た。また、同時に採血し血清分離後、直ちに -20°C にて凍結保存し、血中濃度測定に供した。薬剤濃度の測定は *Escherichia coli* KP を検定菌とする paper disk 法による bioassay にて測定した。

3. 臨床的検討

1) 対象および方法

1987年8月から1989年1月までの間に表記施設泌尿器科で治療を受けた急性単純性膀胱炎21例、急性精巣上体炎1例および複雑性尿路感染症28例の計50例(年齢は18~87歳、平均年齢58歳、性別は男性20例、女性30例)を対象とした。

急性単純性膀胱炎に対しては、1回250mgまたは500mg 1日2回3日間投与し主治医による効果判定を行った。UTI薬効評価基準第3版³⁾(以下UTI薬効評価基準)による判定を行い得たのは10例であった。急性精巣上体炎1例に対しては、1回500mg 朝夕2回5日間、つづいて1回250mg 朝夕2回7日間投与し主治医による効果判定を行った。

複雑性尿路感染症に対しては、1回250mgまたは500mg 1日2回5日間投与し主治医による効果判定を行った。18例でUTI薬効評価基準による判定が可能であった。

II. 成 績

1. 抗菌力

各菌種に対する本剤およびCFTM, CFIX, CCLのMIC分布を比較検討したものをTable 1に示す。*S. epidermidis*に対する本剤のMICは $3.12 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CFIXとほぼ同等で、他の2剤に比し劣っていた。*E. faecalis*ではCFTM, CFIXと同様にはほぼ全株が $>100 \mu\text{g/ml}$ と耐性を示した。*K. pneumoniae*では本剤のMICは $0.05 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CFIXに比しやや劣るものの、CFTMとほぼ同様な分布を示した。*C. freundii*ではCFIX, CFTMとほぼ同様な分布を示し、 $50 \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性のものと $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性のものが相半ばし、2相性のMIC分布を示した。*E. cloacae*ではCFIXと同様の分布を示し、過半数が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。*S. marcescens*では本剤のMICは $3.12 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CFIXに比しやや劣っていた。*P. mirabilis*では本剤のMICのピークは $0.10 \mu\text{g/ml}$ にあり、CFIXに比しやや劣るものの、CFTMとほぼ同様な分布を示した。*P. vulgaris*では本剤のMICは $0.10 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CCLより優れていたがCFIX, CFTMより劣っていた。*M. morgani*では本剤のMICは $0.39 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CFIX, CFTMに比べ劣っていた。*P. aeruginosa*では他の3剤と同様に全株が $>100 \mu\text{g/ml}$ と耐性を示した。

2. 前立腺液(PF)移行

Table 3. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with cefetamet pivoxil

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				dose (g/day)	route	duration (days)			species	count	MIC [‡]	UTI	Dr		
1	39	F	AUC	0.25×2	p.o.	3	## —	## —	<i>Escherichia coli</i> —	>10 ⁵	0.78	excellent	excellent	—	
2	64	F	AUC	0.25×2	p.o.	3	## —	## —	<i>Escherichia coli</i> —	>10 ⁵	0.39	excellent	excellent	—	
3	65	F	AUC	0.25×2	p.o.	3	## —	## —	<i>Escherichia coli</i> —	10 ⁷	0.78	excellent	excellent	—	
4	25	F	AUC	0.25×2	p.o.	3	## —	## —	<i>Escherichia coli</i> —	10 ⁷	0.39	excellent	excellent	—	
5	19	F	AUC	0.25×2	p.o.	3	## —	## —	<i>Escherichia coli</i> —	>10 ⁵	—	excellent	excellent	—	
6	46	F	AUC	0.25×2	p.o.	3	## —	## —	<i>Escherichia coli</i> —	10 ⁵	1.56	excellent	good	—	
7	26	F	AUC	0.25×2	p.o.	3	## —	+ —	<i>Escherichia coli</i> —	10 ⁵	1.56	excellent	good	—	
8	30	F	AUC	0.25×2	p.o.	3	## —	## —	<i>Escherichia coli</i> —	10 ⁵	—	excellent	good	—	
9	32	F	AUC	0.25×2	p.o.	3(7)	## +	## +	<i>Escherichia coli</i> —	10 ⁵	0.78	moderate	good	—	
10	62	F	AUC	0.25×2	p.o.	3(7)	## —	## ±	<i>Escherichia coli</i> —	10 ⁵	3.13	moderate	good	—	
11	61	F	AUC	0.5×2	p.o.	5	## —	## —	<i>Escherichia coli</i> —	10 ⁷	0.39		excellent	—	
12	62	F	AUC	0.5×2	p.o.	5	## —	## —	<i>Escherichia coli</i> —	10 ⁷	0.78		excellent	—	
13	49	F	AUC	0.5×2	p.o.	5	+ —	## —	<i>Escherichia coli</i> —	10 ⁷	1.56		excellent	—	
14	67	F	AUC	0.5×2	p.o.	5	+ —	## —	<i>Escherichia coli</i> —	10 ⁷	0.78		excellent	—	
15	67	F	AUC	0.5×2	p.o.	5	+ —	## —	<i>Escherichia coli</i> —	10 ⁷	0.78		excellent	—	
16	26	F	AUC	0.25×2	p.o.	5	## —	## —	<i>Staphylococcus epidermidis</i> —	10 ⁴	6.25		excellent	—	
17	45	F	AUC	0.25×2	p.o.	4	+ —	## —	<i>Staphylococcus epidermidis</i> —	10 ³	12.5		good	—	
18	44	F	AUC	0.25×2	p.o.	5	+ —	## —	<i>Escherichia coli</i> —	10 ⁵	1.56		good	—	
19	60	F	AUC	0.25×2	p.o.	5	+ —	+ —	<i>Escherichia coli</i> —	10 ⁴	0.78		good	—	
20	18	F	AUC	0.25×2	p.o.	3	+ —	## +	YLO <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> —	>10 ⁵	3.13 12.5		fair	—	
21	40	F	AUC	0.25×2	p.o.	5	## —	+ —	<i>α-Streptococcus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> —	10 ⁴ <10 ²	0.78 3.13		fair	—	

AUC : acute uncomplicated cystitis
YLO : yeast like organism*before treatment
after treatment**UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr : Dr's evaluation[‡]MIC : μg/ml

Table 4. Overall clinical efficacy of cefetamet pivoxil in acute uncomplicated UTI

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	8	1				1				10 (100%)
	decreased (Replaced)										
	unchanged										
Effect on pain on micturition		9(90%)			1(10%)						patient total 10
Effect on pyuria		8(80%)			1(10%)			1(10%)			
Excellent		8(80%)						overall efficacy rate 10/10(100%)			
Moderate		2									
Poor (including failure)											

本剤投与2時間, 3時間および4時間後のPF中濃度および血清中濃度をTable 2に示す。PF中濃度はそれぞれ $<0.1\sim 3.91\ \mu\text{g/ml}$, $<0.1\sim 0.67\ \mu\text{g/ml}$ および $<0.1\sim 0.88\ \mu\text{g/ml}$ であった。測定可能限界($0.1\ \mu\text{g/ml}$)以上を示したのは2時間後では症例6のみ, 3時間後では症例3, 5, 6, 4時間後では症例1, 2, 3, 4, 6であり, これら $0.1\ \mu\text{g/ml}$ 以上を示したPF中濃度の平均値は, 3時間 $0.38\ \mu\text{g/ml}$, 4時間 $0.41\ \mu\text{g/ml}$ であり, 対血清比はそれぞれ0.06, 0.07であった。

3. 臨床的検討

1) 急性単純性膀胱炎21例の臨床成績をTable 3に示した。主治医判定では著効11例, 有効8例, やや有効2例で有効率90%であった。UTI薬効評価基準による総合臨床効果(Table 4)は10例中著効8例, 有効2例で総合有効率は100%であった。これらの症例における投与前の分離菌は全例が*E. coli*で, 10株すべてが除菌された。

2) 急性精巣上体炎1例の臨床成績は, 本剤投与5日後に解熱および圧痛の消失を認め, さらに7日間の投与後に腫脹も消失し, 主治医判定は著効であった。

3) 複雑性尿路感染症28例の臨床成績をTable 5に示した。主治医判定では著効8例, 有効10例, やや有効6例, 無効4例で有効率64%であった。UTI薬効評価基準による総合臨床効果(Table 6)は18例中著効6例, 有効6例, 無効6例で総合有効率は67%であった。UTI疾患病態群別(Table 7)では単独菌感染の第4群が12例とほとんどを占め, その有効率は75%であった。細菌学的効果(Table 8)は全21株中17株(81%)が消失しており, $12.5\ \mu\text{g/ml}$ 以下の13株は全て除菌されている。存続菌は*Enterococcus faecium*,

E. coli, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* の各1株ずつの計4株であった。投与後出現菌はTable 9に示すごとく *S. epidermidis* 2株をはじめとし5菌種6株であった。

4) 安全性

本剤を投与した50例中, 自他覚的副作用としては1例に胃部不快感が認められたが, 軽微であり継続投与可能であった。また臨床検査値について検討可能であった27例中異常変動の発現は1例に認められ, 軽度のGOTおよびGPTの上昇を認めた。

III. 考 察

近年の経口抗菌薬開発には2つの流れがある。すなわちnew quinoloneとnew oral cephemといわれるものである。前者ではnorfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX)がすでに市販され, 後者ではcefixime (CFIX), cefteram pivoxil (CFTM-PI)が上市に至っている。両者は, そのスペクトラムの上で, 弱毒グラム陰性菌ならびにグラム陽性菌に対しても優れた抗菌力を有し, 臨床上前の有効性が認められているが, これら2系統の経口抗菌薬を比較した場合, 緑膿菌と腸球菌に対する抗菌活性では新キノロン系が優れている。しかし安全性の面では小児や妊婦に使用可能なことからセフェム系が優位といえる。そうしたなかでCEMT-PIも新セフェム系経口用抗生剤として開発された。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して比較的広いスペクトラムを有し, さらに尿中回収率も投与後12時間で約60%と良好であることから, 泌尿器科領域での臨床効果が期待される。今回の尿路感染分離各菌種に対する検討から, *K. pneumoniae*, *P.*

Table 5. Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefetamet pivoxil

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						dose (g/day)	duration (days)		species	count	MIC [‡]	UTI	Dr		
1	54	F	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	0.25×2	5	## —	<i>Escherichia coli</i> —	10 ⁴ —	0.39 —	excellent	excellent	—	
2	65	M	CCC Prostatic cancer	-	G-4	0.5×2	5	+ —	<i>Klebsiella pneumoniae</i> —	>10 ⁵ —	1.56 —	excellent	excellent	—	
3	84	M	CCC Prostatic cancer	-	G-4	0.5×2	5	+ —	<i>Escherichia coli</i> —	>10 ⁵ —	0.78 —	excellent	excellent	—	
4	51	M	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	0.5×2	5	+ —	<i>Enterobacter aerogenes</i> —	>10 ⁵ —	12.5 —	excellent	excellent	—	
5	54	M	CCP Rt. ureter stone	-	G-3	0.5×2	5	+ —	<i>Escherichia coli</i> —	10 ⁵ —	1.56 —	excellent	good	—	
6	72	M	CCC BPH	-	G-6	0.25×2	5	## —	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i> —	10 ⁴ —	6.25 >100	excellent	good	—	
7	73	M	CCC BPH	-	G-2	0.25×2	5	## +	<i>Serratia marcescens</i> —	>10 ⁵ —	—	moderate	good	—	
8	74	M	CCC BPH Urethral stricture	-	G-4	0.5×2	5	+ +	<i>Serratia marcescens</i> —	10 ⁵ —	50 —	moderate	good	—	
9	52	M	CCC Neurogenic bladder Bladder stone	-	G-4	0.5×2	5	## +	<i>Morganella morganii</i> —	10 ⁵ —	0.2 —	moderate	good	—	
10	66	F	CCC Bladder tumor	-	G-4	0.5×2	5	## —	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	>10 ⁵ 10 ⁴	0.78 25	moderate	fair	—	
11	75	M	CCC BPH	-	G-4	0.5×2	5	## ##	<i>Providencia rettgeri</i> —	10 ⁵ —	0.2 —	moderate	fair	—	
12	74	M	CCC Bladder tumor	-	G-4	0.5×2	5	+ +	<i>Escherichia coli</i> —	>10 ⁵ —	0.78 —	moderate	poor	—	
13	80	M	CCC BPH	-	G-4	0.5×2	5	## —	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁴	>100 >100	poor	excellent	—	
14	66	F	CCP Lt. renal stone	-	G-3	0.5×2	5	+ —	<i>Escherichia coli</i> <i>Escherichia coli</i>	>10 ⁵ >10 ⁵	25 25	poor	good	—	
15	76	F	CCC Bil hydronephrosis Neurogenic bladder	-	G-4	0.5×2	5	## +	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	>10 ⁵ 10 ⁴ >100	12.5 12.5 >100	poor	fair	Stomach discomfort	
16	55	F	CCP Uterus cancer Ureterocutaneostomy	+ (ureter)	G-5	0.5×2	5	+ +	<i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Enterobacter aerogenes</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵ 25	>100 50	poor	fair	—	
17	78	M	CCP Rt. contracted kidney	-	G-6	0.5×2	5	+ +	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Enterococcus faecium</i>	>10 ⁵ 10 ⁴ >100	6.25 >100 >100	poor	poor	—	

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

‡ MIC : $\mu\text{g/ml}$

Table 5. Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefetamet pivoxil

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						dose (g/day)	duration (days)		species	count	MIC [‡]	UTI	Dr		
18	68	M	CCC	—	G-4	0.5×2	5	#	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 ⁷	1.56	poor	poor	—	
			Neurogenic bladder						<i>Citrobacter freundii</i>	10 ⁵	6.25				
19	71	F	CCC	—		0.25×2	12	##	<i>Escherichia coli</i>	>10 ⁵	0.39		excellent	—	
			Neurogenic bladder						—	—	—				
20	63	M	CCC	—		0.5×2	5	##	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ³	6.25		excellent	—	
			BPH						—	—	—				
21	78	M	CCC	—		0.5×2	5	+	—	—	—		excellent	—	
			Prostatic tumor						—	—	—				
22	43	M	CCC	—		0.25×2	6	##	<i>Proteus mirabilis</i>	10 ⁷	0.78		good	—	
			Neurogenic bladder						±	—	—				
23	75	M	CCC	—		0.5×2	6	##	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶	0.2		good	—	
			Urethral stricture						—	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁶				
24	87	F	CCC	—		0.5×2	5	+	Unknown	10 ⁴	—		good	—	
			Bladder tumor						±	Unknown	10 ³				
25	60	M	CCC	—		0.5×2	5	+	—	—	—		good	—	
			BPH						+	—	—				
26	75	F	CCC	—		0.5×2	5	±	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ³	—		fair	—	GOT ↑ GPT ↑
			Neurogenic bladder						—	<i>Enterococcus faecalis</i>	>10 ⁵				
27	74	M	CCC	—		0.25×2	5	##	—	—	—		fair	—	
			BPH						+	—	—				
28	42	F	CCP	—		0.5×2	5	+	—	—	—		poor	—	
			Rt. megaloureter						+	—	—				

CCC : chronic complicated cystitis * before treatment ** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee ☆MIC : μg/ml
 CCP : chronic complicated pyelonephritis * after treatment Dr : Dr's evaluation
 BPH : benign prostatic hypertrophy

Table 6. Overall clinical efficacy of cefetamet pivoxil in complicated UTI
 0.25g×2/day, 0.5g×2/day, 5-day treatment

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
		Eliminated	6		5
Decreased					
Replaced		1		2	3
Unchanged		2		2	4
Effect on pyuria		9 (50%)		9 (50%)	patient total 18
<input type="checkbox"/> Excellent		6 (33%)		overall efficacy rate 12/18 (67%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		6			
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)		6			

mirabilis に対しては CFIX に比べやや劣るものの、CFTM とほぼ同様の良好な成績を示した。*P. vulgaris*, *M. morganii* に対してはともに CFIX, CFTM よ

り劣っていた。また、*P. aeruginosa*, *E. faecalis* に対しては CFIX, CFTM と同じく耐性を示した。前立腺液への移行は、評価可能であった 3 時間およ

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
Mono- microbial infection	group 1 (Catheter indwelling)					
	group 2 (Post prostatectomy)	1 (6%)		1		
	group 3 (Upper UTI)	2 (11%)	1		1	
	group 4 (Lower UTI)	12 (67%)	4	5	3	75%
	sub total	15 (83%)	5	6	4	73%
Poly- microbial infection	group 5 (Catheter indwelling)	1 (6%)			1	
	group 6 (No catheter indwelling)	2 (11%)	1		1	
	sub total	3 (17%)	1		2	
Total		18 (100%)	6	6	6	67%

Table 8. Relation between MIC and bacteriological response to cefetamet pivoxil treatment in complicated UTI

Isolate	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	>100			
<i>Staphylococcus epidermidis</i>							1/1								1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>													1/1		1/1
<i>Enterococcus faecium</i>													0/1		0/1
<i>Escherichia coli</i>			1/1	3/3	1/1		1/1		0/1						6/7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>					2/2										2/2
<i>Enterobacter aerogenes</i>								1/1							1/1
<i>Serratia marcescens</i>										1/2			1/1		2/3
<i>Providencia rettgeri</i>		1/1													1/1
<i>Morganella morganii</i>		1/1													1/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>													0/1		0/1
<i>Pseudomonas fluorescens</i>													1/1		1/1
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>								1/1							1/1
Total		2/2	1/1	3/3	3/3		2/2	2/2	0/1	1/2			2/4	1/1	17/21 (81%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 9. Strains* appearing after cefetamet pivoxil treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
Total	6

* : Regardless of bacterial count

び4時間後でのPF中濃度の平均値はそれぞれ0.38 $\mu\text{g/ml}$, 0.41 $\mu\text{g/ml}$ であり, 対血清比では0.06および0.07と経口セフェム剤としては比較的良好と考えられた。

臨床的検討では急性単純性膀胱炎に対しては, UTI薬効評価基準合致の10例中100%の有効率を示し, 起炎菌の全株が除菌された。複雑性尿路感染症ではUTI薬効評価基準に合致した18例の有効率は67%と良好であった。これは, 単独菌感染が15例と大多数を占め, しかもそのうち4群が13例と圧倒的に多く, 大多数が外来患者であることによるものと考えている。すなわち, 本剤はカテーテル非留置の複雑性尿路感染症に有用な経口剤といえる。細菌学的効果は全21株中17株(81%)が除菌されていた。MICとの関係を見ると,

12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の13株は全て消失し, >100 $\mu\text{g/ml}$ でも4株中2株が除菌されており, 高い尿中濃度を反映した成績と思われた。今回の安全性に関する検討では特別の問題は認められなかった。

以上より本剤はカテーテル非留置の尿路感染症に対して有用な経口抗生物質と考えられた。

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) 日本化学療法学会: 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: 408~441, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFETAMET PIVOXIL IN UROLOGY

ZHAO-REN KO¹⁾, MASAYUKI KUWAYAMA¹⁾, MASUO YAMASHITA¹⁾ SOICHI ARAKAWA¹⁾, OSAMU MATSUMOTO¹⁾,
SADAO KAMIDOMO¹⁾, NOBUTOSH KATAOKA²⁾, KEIICHI UMEZU³⁾, OSAMU TOMIOKA⁴⁾, AKIRA FUJII⁴⁾,
KUHEI HIROOKA⁵⁾, CHOZO YASUMURO⁶⁾, GAKU HAMAMI⁶⁾, HIDEO OHSIMA⁷⁾

¹⁾Department of Urology, School of Medicine, Kobe University
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe-shi 650, Japan

²⁾School of Allied Medical Science, Kobe University

³⁾Department of Urology, Kobe National Hospital

⁴⁾Department of Urology, Himeji Red Cross Hospital

⁵⁾Department of Urology, Kansai Rosai Hospital

⁶⁾Department of Urology, Hyogo Prefectural, Amagasaki Hospital

⁷⁾Department of Urology, Hyogo Prefectural, Kakogawa Hospital

We basically and clinically evaluated cefetamet pivoxil, a new oral cephalosporin, in the urological field.

1) The *in vitro* antimicrobial activity of cefetamet (CEMT) was compared with those of cefaclor (CCL), ceftam (CFTM) and cefixime (CFIX) against 2 Gram-positive cocci and 8 Gram-negative bacilli of a total 357 clinical isolates. Its activity against *Proteus mirabilis* and *Klebsiella pneumoniae* was similar to that of CFTM but slightly inferior to that of CFIX. It showed no activity against *Enterococcus faecalis* and *Pseudomonas aeruginosa*.

2) The diffusion of CEMT into the prostatic fluid (PF) was studied in six healthy male volunteers by means of expressed prostatic secretion 2, 3 and 4 hours after oral administration of 0.5g in a single dose. The drug concentrations in PF were $<0.1 \sim 3.9 \mu\text{g/ml}$, $<0.1 \sim 0.67 \mu\text{g/ml}$, $<0.1 \sim 0.88 \mu\text{g/ml}$, respectively. and the PF serum ratio ranged from 0.06 to 0.07.

3) The clinical efficacy in 50 patients with various types of genito-urinary tract infection was evaluated by oral administration of 0.25 g or 0.5 g two times daily for 3-14 days. The 50 cases comprised 21 cases of with acute uncomplicated cystitis (AUC), 1 of acute epididymitis and 28 of complicated urinary tract infection (UTI). According to the criteria of the Japanese UTI Committee, the overall clinical efficacy rate was 100% (10/10) in AUC and 67% (12/18) in complicated UTI. The bacteriological eradication rate was 100% (10/10) in AUC and 81% (17/21) in complicated UTI. The side effect was stomach discomfort in one patient, and slight elevation of GOT and GPT in one patient.