

## 新経口セフェム系抗生物質 cefetamet pivoxil の尿路感染症に対する臨床成績

鈴木 恵三・長田 恵弘

平塚市民病院泌尿器科\*

名出 頼男・日比 秀夫・堀場 優樹・高梨 勝男・篠田 正幸

藤田学園保健衛生大学泌尿器科学教室

新経口セフェム系抗生物質 cefetamet pivoxil を 31 例の UTI に投与して以下の成績を得た。急性単純性 UTI : 1 日 0.25 ~ 0.5 g を 2 回, 3 日間で 20 例中著効 11 例, 有効 9 例で 100% の有効率を得た。慢性複雑性 UTI : 1 日 0.5 g を 2 回, 5 日間投与し, 9 例を評価し 7 例が有効であった。副作用は帯下増加 1 例, 胃部不快 1 例の 2 例認めたが軽症であった。検査値の変動は GOT 上昇 2 例と好酸球の増加 1 例が認められた。

**Key words** : Cefetamet pivoxil, CEMT-PI, UTI

## 1. 急性単純性 UTI

20 例すべて女性で, 外来を受診した患者である。年齢分布は 18 ~ 70 歳までである。疾患の内訳は腎盂腎炎 1 例と膀胱炎 19 例である。全例に対する臨床成績は Table 1 に示した。今回の検討で起炎菌の構成をみると, 単独菌感染 13 例 (65%), 複数菌感染 7 例 (35%) であった。単純性 UTI としては複数菌感染の占める率が若干高い傾向をみた。これは採尿, 検査手技等が施設によって異なり, これが差となって表われたもので, 病態の差つまり複雑性 UTI を構成する基礎疾患の有無によるものではない。投与量別に効果をみたものが Table 2 である。この結果, 急性単純性 UTI には 1 日 250 mg を 2 回と, 500 mg を 2 回との間で有効率に差が認められなかった。細菌学的効果 (Table 3) では, グラム陽性球菌 (GPC) 7 種 10 株とグラム陰性桿菌 (GNR) 4 種 18 株が分離された。治療後の成績は GPC では 80% の除菌率に対して, GNR では 94%, 総計で 28 株中 25 株が消失し, 除菌率 89% であった。MIC と細菌学的効果 (Table 4) では, *Escherichia coli* は  $\leq 0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  の優れた感受性域にあった。しかし CNS を主とする GPC では  $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  と感受性が劣った。CNS の  $12.5$  および  $25 \mu\text{g/ml}$  の MIC を示した菌株は除菌されなかった。*Enterococcus faecalis* には 2 株であるが,  $>100 \mu\text{g/ml}$  と抗菌活性が劣ったが, 除菌された。

## 2. 慢性複雑性 UTI

症例は 11 例で, すべてがカテーテルの無い外来症

例である。このうち, 2 例 (症例 21, 31) は分離菌中に *Candida* が含まれていたため, 効果判定から除外した。成績の総括は Table 5 に示した。UTI 薬効評価基準での評価の総括 (Table 6) は著効 3 例, 有効 4 例, 無効 2 例であった。無効の 2 例は本剤に耐性を示す *E. faecalis* によるものであった。細菌学的効果 (Table 7) では, GPC 6 種 8 株中 4 株が除菌され, GNR 2 種 4 株はすべて除菌された。UTI 病態群別では, 単独菌感染 6 例で 4 例が有効以上 (著効 1, 有効 3), 複数菌感染 3 例にはすべて有効以上 (著効 2, 有効 1) であった。MIC と除菌効果 (Table 8) では, 単純性 UTI と同様の傾向がみられた。すなわち被検したすべての GPC が  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$  の感受性を示した。しかし GNR では  $\leq 0.1 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$  の優れた感受性域に入るものが 4 株中 3 株であり, すべてが除菌された。

安全性についての検討では, 自覚的副作用として一過性に帯下の増加をみた 1 例と軽度胃部不快をみた 1 例があった。いずれも投薬終了後直ちに正常に復し, 特筆すべきことはなかった。臨床検査値の変動は肝機能検査値上昇の 2 例 (1 例 GOT 35  $\rightarrow$  50, 1 例 GOT 16  $\rightarrow$  45) と好酸球増多の 1 例 (1%  $\rightarrow$  9%) が本剤との因果関係が示唆された。いずれも軽度の変動幅であった。なおこれらの変動を示した症例の追跡はできなかった。

今回の臨床検討から cefetamet pivoxil (CEMT-PI) の特徴をみると, *E. coli* では臨床分離株に対してはほぼ  $\leq 0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  の範囲の MIC にあ

\*〒254 平塚市南原 1-19-1

Table 1 Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with cefetamet pivoxil

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				dose (g/day)	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr	
1	57	F	AUC	0.25 × 2	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{\#}{-}$	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecium</i>	$\frac{10^7}{<10^3}$	$\frac{0.2}{>400}$	excellent	excellent	-
2	43	F	AUC	0.25 × 2	3	$\frac{\#}{+}$	$\frac{\#}{-}$	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i> -	$\frac{10^7}{/}$	$\frac{0.39}{>400}$	moderate	good	-
3	54	F	AUC	0.5 × 2	3	$\frac{\#}{-}$	$\frac{\#}{-}$	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i> -	$\frac{10^4}{/}$	$\frac{0.39}{>400}$	excellent	excellent	-
4	42	F	AUC	0.25 × 2	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{\#}{-}$	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> $\alpha$ - <i>Streptococcus</i> -	$\frac{10^7}{/}$	$\frac{0.1}{-}$	excellent	excellent	increased fluor
5	35	F	AUC	0.25 × 2	5	$\frac{+}{+}$	$\frac{\#}{-}$	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> -	$\frac{10^6}{/}$	12.5	moderate	good	-
6	20	F	AUC	0.25 × 2	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{\#}{+}$	Gram-positive coccus -	$\frac{10^7}{/}$	-	moderate	good	-
7	51	F	AUC	0.25 × 2	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{+}$	<i>Escherichia coli</i> -	$\frac{10^7}{/}$	0.39	moderate	good	-
8	63	F	AUC	0.25 × 2	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{\#}{-}$	<i>Escherichia coli</i> -	$\frac{10^7}{/}$	-	excellent	excellent	-
9	40	F	AUC	0.25 × 2	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	<i>Escherichia coli</i> -	$\frac{10^5}{/}$	-	excellent	excellent	-
10	38	F	AUC	0.25 × 2	3	$\frac{\#}{-}$	$\frac{\#}{+}$	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Escherichia coli</i>	$\frac{10^7}{10^3}$	$\frac{0.78}{>400}$	moderate	good	-
11	52	F	AUC	0.5 × 2	3	$\frac{\#}{+}$	$\frac{\#}{-}$	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecium</i>	$\frac{10^7}{10^4}$	$\frac{0.78}{>400}$	moderate	good	-
12	20	F	AUC	0.5 × 2	3	$\frac{\#}{-}$	$\frac{\#}{-}$	<i>Escherichia coli</i> -	$\frac{10^7}{/}$	0.39	excellent	excellent	-
13	48	F	AUC	0.5 × 2	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecium</i>	$\frac{10^6}{<10^3}$	$\frac{12.5}{0.39}$ $\frac{12.5}{>400}$	excellent	good	GOT ↑
14	35	F	AUC	0.25 × 2	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{\#}{-}$	CNS <i>Morganella morganii</i> CNS	$\frac{10^4}{<10^3}$	$\frac{12.5}{12.5}$ $\frac{25}{25}$	moderate	good	-
15	54	F	AUC	0.5 × 2	3	$\frac{\#}{+}$	$\frac{\#}{-}$	CNS <i>Escherichia coli</i> CNS	$\frac{10^5}{10^4}$	$\frac{25}{0.2}$ $\frac{50}{50}$	moderate	fair	-
16	70	F	AUC	0.5 × 2	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{\#}{-}$	CNS <i>Escherichia coli</i> -	$\frac{10^6}{/}$	-	excellent	excellent	-
17	28	F	AUC	0.25 × 2	3	$\frac{\#}{-}$	$\frac{\#}{+}$	<i>Escherichia coli</i> -	$\frac{10^4}{/}$	0.39	moderate	good	-
18	43	F	AUP	0.5 × 2	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{\#}{-}$	<i>Klebsiella pneumoniae</i> -	$\frac{10^5}{/}$	0.1	excellent	excellent	-
19	18	F	AUC	0.25 × 2	3	$\frac{\#}{-}$	$\frac{+}{-}$	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	$\frac{10^5}{<10^3}$	$\frac{0.2}{-}$	excellent	excellent	-
20	60	F	AUC	0.25 × 2	3	$\frac{\#}{-}$	$\frac{\#}{-}$	<i>Escherichia coli</i> -	$\frac{10^6}{/}$	0.2	excellent	excellent	GOT ↑

\* before treatment  
\* after treatment\* UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee  
\* Dr : Dr's evaluationAUC : acute uncomplicated cystitis  
AUP : acute uncomplicated pyelonephritis  
CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

Table 2. Clinical response in acute uncomplicated UTI classified by daily dose (3 days' treatment)

No. of cases	Daily dose	
	250 mg × 2	500 mg × 2
Excellent	6	5*
Moderate	7	2
Poor	0	0
Total	13	7

\* including one case of pyelonephritis

り、同系の cefaclor (CCL) と比べて 2~3 管優った<sup>2)</sup>。しかし GPC ではほとんどが  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$  の MIC で CCL と比べて抗菌活性が劣った。特に GPC のうち UTI から高頻度に分離される *E. faecalis* にはほとんど効果を示さない。投与方法について言及すると、本剤は  $T_{1/2}$  が約 1.7 時間であるから、1 日 2~3 回のいずれかに分けて投与するのが薬動力学的にみてかなっている。しかし尿中排泄が 12 時間までに 60%

Table 3. Bacteriological response in uncomplicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradication (%)	Persisted*	
Gram-positive cocci	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1 ( %)	2
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	1 ( %)	
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	1 ( %)	
	Coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	3	1 ( %)	
	$\alpha$ -Streptococcus	1	1 ( %)	
	Gram positive coccus	1	1 ( %)	
	<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2 ( %)	
Gram-negative rods	<i>Escherichia coli</i>	15	14 ( 93%)	1
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1 ( %)	
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	1 ( %)	
	<i>Morganella morganii</i>	1	1 ( %)	
Total	28	25 ( 89%)	3	

\* Persisted : regardless of bacterial count

Table 4. Relation between MIC and bacteriological response to cefetamet pivoxil treatment in uncomplicated UTI

Isolate	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )						Inoculum size $10^4$ bacteria/ml					Not done	Total		
	$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100	
<i>Staphylococcus aureus</i>								1/1							1/1
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>								1/1							1/1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>													1/1		1/1
Coagulase negative <i>Staphylococcus</i>								0/1	0/1				1/1		1/3
$\alpha$ -Streptococcus													1/1		1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>												2/2			2/2
Gram-positive coccus													1/1		1/1
<i>Escherichia coli</i>	1/1	3/3	6/6	1/2									3/3		14/15
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/1														1/1
<i>Proteus mirabilis</i>		1/1													1/1
<i>Morganella morganii</i>								1/1							1/1
Total	2/2	4/4	6/6	1/2				3/4	0/1			2/2	7/7		25/28 (89%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
			Underlying condition			dose (g/day)	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr	
***21	76	F	CCC	-		0.5×2	5	-	+	<i>Streptococcus haemolyticus</i>	10 <sup>7</sup>	>400		fair	-
			Neurogenic bladder												
22	65	F	CCC	-	G-4	0.5×2	8	-	+	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	moderate	good	-
			Neurogenic bladder												
23	61	M	CCC	-	G-6	0.5×2	5	-	±	<i>Staphylococcus aureus</i>	10 <sup>4</sup>	25	moderate	good	-
			Postoperative urethral structure												
24	32	F	CCP	-	G-6	0.5×2	5	+	+	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 <sup>6</sup>	-	excellent	excellent	-
			Lt. contracted kidney												
25	83	F	CCC	-	G-6	0.5×2	5	-	+	<i>CNS Enterobacter cloacae</i>	10 <sup>7</sup>	12.5	excellent	good	Eosinophilia
			Neurogenic bladder												
26	55	F	CCC	-	G-4	0.5×2	5	-	+	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	>400	poor	poor	-
			Bladder diverticulum												
27	67	F	CCC	-	G-4	0.5×2	5	+	+	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.1	excellent	excellent	-
			Urethral stricture												
28	57	M	CCC	-	G-4	0.5×2	5	-	+	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 <sup>6</sup>	>400	poor	poor	-
			Benign prostatic hypertrophy												
29	51	F	CCP	-	G-3	0.5×2	5	+	+	GPC	10 <sup>7</sup>	-	moderate	good	Stomach discomfort
			Renal stone												
30	49	F	CCP	-	G-3	0.5×2	5	-	+	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	-	moderate	good	
			Lt. Renal stone												
***31	43	F	CCC	-		0.25×2	5	-	+	Yeast like organism	<10 <sup>3</sup>	-		poor	-
			Neurogenic bladder												

\*before treatment \*\*UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee  
 after treatment Dr : Dr's evaluation  
 \*\*\* : Excluded, from the UTI criteria

CCC : chronic complicated cystitis  
 CCP : chronic complicated pyelonephritis  
 CNS : coagulase negative *Staphylococcus*  
 GPC : Gram-positive cocci

で、かなりの有効濃度が得られているので、2回投与の方が簡便さや、コンプライアンス等からみて好ましい。今回の臨床検討ではすべて250 mg または500 mg を2回投与した成績をみたが、効果としてはこれまでのCCLを代表とする類縁剤と同等の印象であった。BERNSTEIN-HAHN等<sup>3)</sup>は単純性UTIを対象にして本剤を1,500 mg と2,000 mg を1回のみ投与で治療し、複雑性UTIでは1日2,000 mg 1回投与で10

日間の治療を行っている。その結果前者では当然ながら2,000 mg の成績が優り、後者では対照薬の cefadroxil (CDX) をやや上回った成績であった。我々の成績は1日の最高投与量は半量の1,000 mg であり、しかも2回に分けて行っている。成績の比較ではおよそ彼等の報告と一致しており、同等と考えてよいものであった。内服のセフェム剤を1回に2,000 mg もの大量を服用させることに、直ちに同意できるものではないが、忍容性には問題なかったとしている。したがって消化器系に問題がなく、有効性が高ければ少ない投与方法が推奨出来る。これからの治療はできるだけ投与回数を減らす方向に向かいつつあることは事実で、こうした流れに沿った薬剤としてCEMT-PIが開発され、臨床に供されようとしていることは注目してよい。

Table 6. Overall clinical efficacy of cefetamet pivoxil in complicated UTI

	No. of cases	Overall efficacy rate
Excellent	3 ( % )	7/9 ( % )
Moderate	4	
Poor (including failure)	2	

Table 7. Bacteriological response in uncomplicated UTI

Isolate		No. of strains	Eradication (%)	Persisted*
Gram-positive cocci	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1 ( % )	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	1 ( % )	1
	Coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	1	1 ( % )	
	<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0 ( % )	2
	<i>Enterococcus avium</i>	1	0 ( % )	1
	Gram positive coccus	1	1 ( % )	
Gram-negative rods	<i>Escherichia coli</i>	3	3 ( % )	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1 ( % )	
Total		12	8 ( % )	4

\* Persisted : regardless of bacterial count

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

Isolate	MIC ( $\mu$ g/ml)							Inoculum size $10^6$ bacteria/ml					Not done	Total
	$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>Staphylococcus aureus</i>									1/1					1/1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>													1/2	1/2
CNS								1/1						1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>											0/2			0/2
<i>Enterococcus avium</i>											0/1			0/1
Gram-positive coccus													1/1	1/1
<i>Escherichia coli</i>	1/1		1/1					1/1						3/3
<i>Enterobacter cloacae</i>			1/1											1/1
Total	1/1		2/2					2/2	1/1			0/3	2/3	8/12

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

## 文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) BERNSTEIN-HAHN L et al : Clinical experience with 1000 patients treated with cefetamet pivoxil. Curr Med Res Opin 11 : 442 ~ 452, 1989

CEFETAMET PIVOXIL  
IN URINARY TRACT INFECTIONS

KEIZO SUZUKI<sup>1)</sup>, YOSHIHIRO NAGATA<sup>1)</sup>, YORIO NAIDE<sup>2)</sup>, HIDEO HIBI<sup>2)</sup>,  
MASAKI HORIBA<sup>2)</sup>, KATSUO TAKANASHI<sup>2)</sup>, MASAYUKI SHINODA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital,  
1-19-1 Minamihara, Hiratsuka-shi 254, Japan

<sup>2)</sup>Department of Urology, School of Medicine, Fujita-Gakuen Health University

We treated 20 patients with acute uncomplicated urinary tract infections (UTIs) with 250 ~ 500 mg of cefetamet pivoxil (CEMT-PI) twice daily for 3 days. The clinical efficacy rate was 100%. Eleven patients with chronic complicated UTI were given 250 ~ 500 mg of CEMT-PI twice daily for 5 days. The clinical efficacy rate evaluated by the criteria of the Japanese UTI Committee were excellent in 3 cases, good in 4, poor in 2. Side effects were noticed in 2 cases : gastric discomfort and increase in fluor in 1 case each, but these symptoms were mild and transient. Laboratory abnormalities were observed in 3 cases : slightly elevated GOT in 2 cases and eosinophilia in 1.