

慢性複雑性尿路感染症に対する cefetamet pivoxil の臨床的検討

植田 省吾・吉武 信行・吉住 修・中山 実・江藤 耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室*

(主任：江藤耕作教授)

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) の慢性複雑性尿路感染症に対する臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1) 対象 21 例中 20 例において薬効評価が可能で、主治医判定では著効 3 例、有効 4 例、やや有効 7 例、無効 6 例であり、UTI 薬効評価基準では著効 2 例、有効 7 例、無効 11 例で、総合有効率は 45% であった。

2) 細菌学的には 25 株中 14 株 (56%) が除菌された。

3) 副作用は 1 例に嘔気が認められ、臨床検査値上では 1 例に S-GOT, S-GPT の一過性の軽度上昇が認められた。

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

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は経口用セファロsporin系抗生物質で、内服後腸管壁エステルゼによって加水分解され、抗菌活性を有する cefetamet (CEMT) に代謝される prodrug である。CEMT はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、広い抗菌スペクトラムを有し、 β -lactamase に対して安定であるため、従来の経口用セファロsporin 剤に比較して広い抗菌スペクトラムを有し、かつ、腸内細菌叢に対する影響も少なく、重篤な副作用も認めず、安全かつ有用な薬剤であると言われている¹⁾。

今回、CEMT-PI の慢性複雑性尿路感染症に対する有効性と安全性について検討を加えたので報告する。

昭和 63 年 5 月より昭和 63 年 12 月までの間、久留米大学医学部泌尿器科およびその関連施設において加療を行った慢性複雑性尿路感染症 21 例を対象とした。45~85 歳の男性 11 例、女性 10 例である。投与方法は 1 日 500 mg から 1,000 mg を 2 回にわけ、5 日間食後に連続投与を行い、効果の判定および副作用について検討した。臨床効果の判定は主治医および UTI 薬効評価基準 (第 3 版)²⁾ に基づいて行った。

対象 21 例の詳細を Table 1 に示す。主治医判定では著効 3 例 (14.3%)、有効 4 例 (19.0%)、やや有効 7 例 (33.3%)、無効 6 例 (28.6%)、不明 1 例 (4.8%) であった。UTI 薬効評価基準による判定では副作用により中止した 1 例を除き、20 例において判定が可能で、総合臨床効果は Table 2 に示すごとく著効 2 例

(10.0%)、有効 7 例 (35.0%)、無効 11 例 (55.0%) で総合有効率は 45.0% であった。膿尿に対する効果では正常化 3 例 (15.0%)、改善 5 例 (25.0%)、不変 12 例 (60.0%) であり、細菌尿に対する効果では菌消失 6 例 (30.0%)、菌交代 5 例 (25.0%)、不変 9 例 (45.0%) であった。疾患病態群別での有効率は Table 3 に示すごとくで、単独菌感染症では 15 例中 8 例 (53.3%)、複数菌感染症では 5 例中 1 例が有効であった。また、カテーテル留置例は 1 例のみで有効、他はすべて非留置例で 42.1% (8/19) の有効率であった。細菌学的効果では Table 4 のごとく *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* 等 25 株が分離された。グラム陽性菌では *S. epidermidis* は 5 株分離されたが、2 株しか除菌されず、3 株が存続し、*Enterococcus* はすべて存続した。グラム陰性菌では *E. coli* の 7 株、*Klebsiella oxytoca* の 2 株はすべて除菌されたが、*Pseudomonas aeruginosa* の 3 株はすべて存続した。全体の除菌率は 56.0% (14/25) であった。MIC と細菌学的効果について見ると、Table 5 のごとく、グラム陽性菌の多くは 100 μ g/ml 以上で、グラム陰性菌では *E. coli*, *K. oxytoca* 等は 0.78 μ g/ml 以下で良好な菌消失をみた。しかし、*P. aeruginosa* はすべて 100 μ g/ml 以上で全株存続した。投与後出現菌では Table 6 のごとくで、*S. epidermidis*, *Enterococcus* を主とした 14 株が分離された。副作用では 1 例 (症例 2) に投与開始日より嘔気が認められ、投与 1 日にて本剤が中止された。臨床

Table 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	Remarks
						dose (mg×/day)	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr		
1	72	M	CCC Prostatic cancer	—	G-4	250×2	5	+ —	± +	<i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Enterococcus faecium</i>	>10 ⁷ 10 ⁶	0.025 >400	poor	fair	—	
2	64	F	CCC Neurogenic bladder	—	/	250×2	1	—	±	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁷	>400	/	unknown	Nausea	
3	85	F	CCC Bladder tumor	—	G-6	250×2	5	— —	± ±	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁷ <10 ³ 10 ⁷ 10 ³	>400 >400 >400 >400	poor	poor	—	
4	83	F	CCC Bladder tumor	—	G-4	500×2	5	+ —	± ±	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁶ 10 ³ 10 ⁵	400 400 400	poor	poor	—	
5	74	F	CCC Bladder tumor	—	G-6	500×2	5	+ +	± ±	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	10 ⁶ 10 ⁴ 10 ³ 10 ⁶	200 0.39 200 >400	poor	poor	—	
6	45	F	CCC Lt. VUR	—	G-4	500×2	5	— —	± ±	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁵ <10 ³ <10 ³	0.39 400 >400	moderate	good	—	
7	71	M	CCC Neurogenic bladder	—	G-6	500×2	5	— —	± ±	<i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁴ 10 ³ 10 ⁵	100 >400 100 >400	poor	fair	—	
8	57	M	CCC BPH Neurogenic bladder	+	G-1	500×2	5	— —	± ±	<i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ³ 10 ⁷	6.25 >400	moderate	good	—	GOT ↑ GPT ↑
9	64	M	CCP Bladder tumor Rt. VUR	—	G-3	500×2	5	± —	± ±	<i>Escherichia coli</i> —	10 ⁷ —	0.39 —	moderate	good	—	
10	71	F	CCC Neurogenic bladder	—	G-4	250×2	5	+ —	± —	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	>10 ⁷ 10 ⁶	0.2 >400	moderate	excellent	—	
11	66	M	CCC Neurogenic bladder	—	G-4	250×2	5	+ —	± ±	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ³	>400 >400	poor	fair	—	
12	67	M	CCC BPH	—	G-2	500×2	5	+ +	± ±	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterococcus faecium</i>	10 ⁷ 10 ⁶ 10 ⁵ 10 ³	>400 >400 >400 >400	poor	poor	—	
13	82	M	CCC BPH	—	G-4	500×2	5	± +	± ±	<i>Citrobacter freundii</i> <i>Citrobacter freundii</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>400 >400	poor	fair	—	
14	79	M	CCC BPH	—	G-2	500×2	5	— —	± ±	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁵ 10 ³ <10 ³	>400 >400 >400	poor	fair	—	
15	78	M	CCC BPH	—	G-2	500×2	5	+ +	± ±	<i>Staphylococcus epidermidis</i> —	10 ⁶ —	>400 —	moderate	fair	—	
16	72	M	CCC BPH	—	G-2	500×2	5	— —	± ±	<i>Staphylococcus epidermidis</i> —	10 ⁷ —	>400 —	moderate	fair	—	
17	73	F	CCC Bladder tumor	—	G-4	500×2	5	+ —	± +	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	>10 ⁷ 10 ³	0.39 >400	moderate	good	—	
18	68	F	CCP Rt. renal stone Lt. ureteral stricture	—	G-3	500×2	5	— —	± ±	<i>Escherichia coli</i> <i>Serratia marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁵	0.78 >400	poor	poor	—	
19	47	F	CCC Neurogenic bladder	—	G-6	500×2	5	— —	± —	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	10 ⁷ 10 ⁴ <10 ³	0.39 0.2 >400	excellent	excellent	—	
20	71	M	CCC Neurogenic bladder VUR	—	G-4	500×2	5	— —	± —	<i>Providencia stuartii</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁵ <10 ³	0.78 >400	excellent	excellent	—	
21	57	F	CCP Rt. renal stone Rt. hydro- nephrosis	—	G-6	500×2	5	— —	+ ±	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁴ 10 ⁶	>400 1.56 >400	poor	poor	—	

CCC : chronic complicated cystitis
CCP : chronic complicated pyelonephritis
VUR : vesico ureteral reflux
BPH : benign prostatic hypertrophy

* before treatment
* after treatment

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

Table 2. Overall clinical efficacy of cefetamet pivoxil in complicated urinary tract infection

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	2	1	3	6 (30.0%)
Decreased				
Replaced	1	2	2	5 (25.0%)
Unchanged		2	7	9 (45.0%)
Effect on pyuria	3 (15.0%)	5 (25.0%)	12 (60.0%)	patient total 20
Excellent	2 (10.0%)		overall efficacy rate 9/20 (45.0%)	
Moderate	7			
Poor (including failure)	11			

Bacteriological response

Total No. of strains	Eradicated	Persisted*
25	14 (56.0%)	11

*regardless of bacterial count

Table 3. 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)	1 (5.0%)		1		
	group 2 (post-prostatectomy)	4 (20.0%)		2	2	
	group 3 (upper urinary tract infection)	2 (10.0%)		1	1	
	group 4 (lower urinary tract infection)	8 (40.0%)	1	3	4	
	sub-total	15 (75.0%)	1	7	7	53.3%
Polymicrobial infection	group 5 (catheter indwelling)	0 (0%)				
	group 6 (no catheter indwelling)	5 (25.0%)	1		4	
	sub-total	5 (25.0%)	1		4	
Total		20 (100%)	2	7	11	45.0%

Catheter indwelling		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes		1 (5.0%)		1		
No		19 (95.0%)	2	6	11	42.1%
Total		20 (100%)	2	7	11	45.0%

検査値上では1例(症例8)においてS-GOTが11 KUから44 KUへ、S-GPTが12 KUから45 KUへと投与後に軽度上昇したが、3週後の再検にて正常値に復し、本剤と多分関係ありと思われた。

CEMT-PIは3位にメチル基、7位にメトキシイミノ基およびアミノチアゾール基を有する prodrugで、腸管内で脱エステル化されてCEMTとして吸収され抗菌力を発揮する。従来の経口セファロsporin剤で

Table 4. Bacteriological response to cefetamet pivoxil in complicated urinary tract infection

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	2	3
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1	
<i>Enterococcus faecalis</i>	1		1
<i>Enterococcus faecium</i>	2		2
<i>Escherichia coli</i>	7	7	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	2	
<i>Citrobacter freundii</i>	1		1
<i>Serratia marcescens</i>	2	1	1
<i>Providencia stuartii</i>	1	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3		3
Total	25	14 (56.0%)	11

*Persisted : regardless of bacterial count

Table 5 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 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>													2/5		2/5
<i>Streptococcus agalactiae</i>					1/1										1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>													0/1		0/1
<i>Enterococcus faecium</i>													0/2		0/2
<i>Escherichia coli</i>		1/1	5/5	1/1											7/7
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1/1	1/1													2/2
<i>Citrobacter freundii</i>													0/1		0/1
<i>Serratia marcescens</i>							1/1						0/1		1/2
<i>Providencia stuartii</i>				1/1											1/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>													0/3		0/3
Total	1/1	2/2	5/5	2/2	1/1		1/1						0/1	2/12	14/25 (56.0%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

は抗菌力が弱いとされた *Haemophilus influenzae*, *Providencia rettgeri*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Branhamella catarrhalis* に対しても抗菌力を示し、体内動態では本剤 500 mg の食後投与で C_{\max} 6.4 $\mu\text{g/ml}$ 、投与後 12 時間までの尿中排泄は約 60 % とされている^{1,3)}。このような特徴を有する本剤の実際の尿路感染症に対する臨床効果と安全性について検討を行った。今回対象としたのはすべて慢性複雑性尿路感染症で総合有効率は 45 % であった。全国集計の成績¹⁾と比較すると、一般臨床試験で 64.1 %、用量比較

試験では 60~68 % (3 日目判定)、64~67 % (7 日目判定)、二重盲検試験では 71.6 % の有効率で、当科の検討より良い成績であった。その原因として、膿尿の正常化率が我々の検討では 15 % と低く、また第 4 群の有効率が低かったこと、さらに細菌学的には投与前に *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* が多く分離され、この除菌率の低さが原因したと考えられる。同様の経口セフェム剤で当科において臨床的検討を行った bacmecillinam⁴⁾, ceferam pivoxil⁵⁾, cefuroxime axetil⁶⁾, cefpodoxime proxetil⁷⁾, BMY-28100⁸⁾ などと比較

Table 6. Strains* appearing after cefetamet pivoxil treatment in complicated urinary tract infection

Isolate	No. of strains (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5
<i>Enterococcus faecalis</i>	2
<i>Enterococcus faecium</i>	3
<i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
Total	14
No. of patients in whom strains appeared Total No. of patients evaluated	12/20 (60.0%)

*regardless of bacterial count

較すると、総合有効率においては cefpodoxime proxetil とほぼ同等の有効率であった。以上のことから、本剤は従来の経口セフェム剤と同様に、慢性複雑性尿路感染症においては軽症または中等症例が対象となると考えられる。

副作用においては 1 例に消化器症状が認められたが、投与中止後速やかに改善した。また、臨床検査値上においても軽度の GOT, GPT の一過性の軽度上昇が認められたのみで、安全な薬剤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) 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
- 3) FASS R J, HELSEL V I: *In vitro* activities of Ro 19-5247 and Ro 15-8074, new oral cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 30: 429~434, 1986
- 4) 植田省吾, 吉住 修, 松田央一, 今野 繁, 江藤耕作: Bacmecillinam (KW-1100) の臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-3): 333~345, 1985
- 5) 植田省吾, 国見 宏, 村上雅巳, 岡部 勉, 山下拓郎, 今野 繁, 野田進士, 江藤耕作: 尿路感染症に対する T-2588 の臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-2): 811~824, 1986
- 6) 植田省吾, 山下拓郎, 岡部 勉, 松田央一, 福山 明, 野田進士, 江藤耕作: Cefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-5): 834~843, 1989
- 7) 植田省吾, 林 健一, 岡部 勉, 吉住 修, 山下拓郎, 吉武信行, 野田進士, 江藤耕作: CS-807 の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-1): 859~867, 1988
- 8) 植田省吾, 山下拓郎, 吉武信行, 吉住 修, 岡部 勉, 林 健一, 江藤耕作: 尿路感染症に対する BMY-28100 の臨床的検討。Chemotherapy 37 (S-3): 650~658, 1989

CEFETAMET PIVOXIL IN URINARY TRACT INFECTION

SHOGO UEDA, NOBUYUKI YOSHITAKE, OSAMU YOSHIKUMI, MINORU NAKAYAMA, KOSAKU ETO
Department of Urology, School of Medicine, Kurume University,
67 Asahimachi, Kurume-shi 830, Japan

We evaluated cefetamet pivoxil (CEMT-PI), a new orally absorbable cephalosporin, for clinical efficacy, utility and safety in the treatment of chronic complicated urinary tract infection. We obtained the following results.

- 1) The response to CEMT-PI treatment was clinically evaluated by the attending doctors as excellent in 3, good in 4, fair in 7 and poor in 6 cases. By the Japanese UTI Committee's criteria, it was evaluated as excellent in 2, moderate in 7 and poor in 11 cases, the efficacy rate being 45%.
- 2) Bacteriologically, 14 of 25 strains (56%) were eradicated.
- 3) As to side effects, nausea was observed in one case, and as an abnormal laboratory finding, transient elevation of S-GOT, S-GPT was noted in one case.