

Cefotiam の急性膀胱炎に対する臨床効果と 尿中 *E. coli* の形態変化について

安城更生病院泌尿器科

和志田裕人・津ヶ谷正行

平尾 憲昭・蜂須賀祐介

安城更生病院中検 微生物検査室

竹内 賢次・犬塚 和久

ON CLINICAL EFFECTS OF CEFOTIAM ON ACUTE CYSTITIS AND CHANGES IN FORM OF *E. COLI* IN URINE

Hiroto WASHIDA, Masayuki TSUGAYA,

Noriaki HIRAO and Yusuke HACHISUKA

From the Department of Urology, Anjo Kosei Hospital

Kenji TAKEUCHI and Kazuhisa INUZUKA

From the Central Clinical Laboratory, Microorganism Section, Anjo Kosei Hospital

Cefotiam (CTM) was administered to female patients suffering from acute cystitis to examine its clinical efficacy and changes in form of the bacteria in urine.

CTM was administered to 15 female patients with acute cystitis once a day for three consecutive days (1 g/time in 13 cases, and 0.5 g/time in 2 cases). The overall clinical efficacy was 100%.

Bacteriological examination, revealed 13 cases of single infection by *E. coli*, and one case of *E. coli* and *S. epidermidis* (MIC: 0.78 $\mu\text{g/ml}$). MIC of *E. coli* ranged from 0.05 to 0.78 $\mu\text{g/ml}$. All of the strains were eradicated, the eradication efficacy being 100%.

The forms of bacteria in the urine after the administration of CTM were examined in 8 cases (all due to *E. coli*). Bacteria in urine disappeared or formed a spherical form 5 minutes after the administration of CTM. Disappearance of *E. coli* was observed in 7 cases at 15 or 30 minutes after drug administration, and with the disappearance, improvements were also observed in the urinary findings. Of these cases, the urinary concentration of CTM was measured in 4 cases. It ranged from 296 to 6,893 $\mu\text{g/ml}$ at 5 minutes after the administration. In one case of deficient excretion in urine, filamentation was observed, and with the rise in CTM concentration in urine, granular changes were observed in the shape of bacteria. CTM's excellent clinical efficacy was substantiated by the changes in the form of bacteria in urine.

Key words: Cefotiam, Acute cystitis, Changes in form, *E. coli*

Table 1. Clinical summary of acute simple cystitis cases treated with cefotiam

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects
				Dose g × /day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr	
1	23	F	ASC	0.5 × 1	I.V.	3	++ - R ⁽²⁾	++ - C ⁽³⁾	(B) <i>E. coli</i> (A) (-)	10 ⁷ ↑	0.1	E ⁽¹⁾	E	-
2	62	F	ASC	0.5 × 1	I.V.	3	++ - R	++ - C	(B) <i>E. coli</i> (A) (-)	10 ⁷ ↑	0.1	E	E	-
3	38	F	ASC	1 × 1	I.V.	3	++ - R	++ - C	(B) <i>E. coli</i> (A) (-)	10 ⁷ ↑	0.1	E	E	-
4	42	F	ASC	1 × 1	I.V.	3	++ - R	++ - C	(B) <i>E. coli</i> (A) (-)	10 ⁷ ↑	0.05	E	E	-
5	68	F	ASC	1 × 1	I.V.	3	++ - R	++ - C	(B) <i>E. coli</i> (A) (-)	10 ⁷ ↑	0.05	E	E	-
6	73	F	ASC	1 × 1	I.V.	3	++ - R	++ + U ⁽⁴⁾	(B) <i>E. coli</i> (A) (-)	10 ⁷	-	M ⁽⁵⁾	G ⁽⁶⁾	-
7	32	F	ASC	1 × 1	I.V.	3	++ - R	++ - C	(B) <i>E. coli</i> (A) (-)	10 ⁷	0.78	E	E	-
8	48	F	ASC	1 × 1	I.V.	3	++ - R	+ - C	(B) <i>E. coli</i> (A) (-)	10 ⁷	0.05	E	E	-
9	75	F	ASC	1 × 1	I.V.	3	+ - R	++ - C	(B) <i>S. faecalis</i> (A) (-)	10 ⁷	100	E	E	-
10	41	F	ASC	1 × 1	I.V.	3	++ - R	++ - C	(B) <i>E. coli</i> (A) (-)	10 ⁷ ↑	0.2	E	E	-
11	33	F	ASC	1 × 1	I.V.	2	+ - R	++ - C	(B) <i>E. coli</i> (A) (-)	10 ⁷	0.39	E	E	-
12	41	F	ASC	1 × 1	I.V.	3	++ - R	++ - C	(B) <i>E. coli</i> (A) (-)	10 ⁷ ↑	0.1	E	E	-
13	33	F	ASC	1 × 1	I.V.	3	+ - R	++ - C	(B) <i>E. coli</i> (A) (-)	10 ⁷ ↑	-	E	E	-
14	31	F	ASC	1 × 1	I.V.	3	+ - R	++ - C	(B) <i>E. coli</i> (A) (-)	10 ⁷ ↑	0.1	E	E	-
15	63	M	ASC	1 × 1	I.V.	3	+ - R	+ - C	(B) <i>E. coli</i> (B) <i>S. epidermidis</i> (A) (-)	10 ⁷ ↑ 10 ⁷ ↑	0.2 0.78	E	E	-

(1) Excellent (2) Resolved (3) Cleared (4) Unchanged (5) Moderate (6) Good

はじめに

Cefotiam (以下 CTM) は武田薬品工業株式会社にて研究・開発され、1971年より臨床に使用されている新しい Cefem 系抗生剤である。

本剤は腎からの排泄が良好なこと、各種グラム陰性桿菌に対しての MIC がすぐれていることなどにより、尿路感染症に対しての効果がいっそう期待される薬剤である^{1,2)}。

薬剤の細菌に対する効果を評価するにあたって、細菌に対する MIC をはじめとする従来の検討はもちろんのこと、とくに β -lactam 系抗生剤についての評価については、薬剤投与後の細菌形態変化の検討も必要であるといわれている³⁾。CTM はすでに広く臨床使用されているが、*in vivo* における細菌形態変化についての検討はみられていない。

今回、CTM を女性単純性急性膀胱炎に使用し、その臨床効果ならびに尿中濃度と尿中細菌形態変化を検討したのでその成績を報告する。

対象および方法

対象は更生病院泌尿器科を受診し、単純性急性膀胱

炎と診断された女性 15例で、年齢は 23~75歳で平均 46.9歳であった。

CTM の投与にさきだち、薬剤アレルギーの既往歴のないこと、さらに CTM による皮内反応が陰性であることを確認したうえで CTM 0.5g (2例)あるいは 1.0g (13例)を生食水 20ml に溶解し、1日1回 one shot 静注にて3日間投与した。効果判定は UTI 薬剤評価基準 (第2版) に従った。

CTM 投与直前に経尿道的に3穴ネラトン氏カテーテルを留置し、投与前、投与後 5, 15, 30分毎にカテーテルを開放して採尿し、尿中一般細菌培養 (同定・定量) および尿中細菌形態変化の観察に使用し残りを尿中濃度測定、尿沈渣に供した。尿中細菌形態変化は得られた尿の一部を1,500回転/分にて遠沈し、その沈渣の1白金耳をあらかじめスライドグラスに作成したトリプトソイ薄層寒天培地に塗抹し透過型微分干渉位相差顕微鏡 (ニコン) にて観察・撮影した。MIC の測定は日本化学療法学会の標準法に従い、尿中濃度は *P. mirabilis* ATCC 21,100 を試験菌とする薄層カップ法により測定した。

なお、3例は尿中細菌形態変化の検討のみであったが、尿中濃度測定と尿中細菌形態変化があわせておこ

Table 2. The relationship among urinary levels, colony counts and WBCs in urine after intravenous administration of CTM

Case No.	Pathogens	MIC (μ g/ml)	Dosage (g)	Time (Min.)	Urinary levels (μ g/ml)	CFU (cells/ml)	WBCs
1	<i>E. coli</i>	0.1	0.5	before	0	5.3×10^7	+++
				5	296	1.4×10^5	++
				15	16050	0	-
				30	15600	0	-
2	<i>E. coli</i>	0.1	0.5	before	0	2.8×10^8	+++
				5	1090	9.0×10^6	##
				15	3855	0	-
				30	3040	0	-
3	<i>E. coli</i>	0.05	1	before	0	4.7×10^8	+++
				5	6893	0	++
				15	24400	0	-
				30	20100	0	-
4	<i>E. coli</i>	0.05	1	before	0	6.4×10^8	##
				5	1220	2.0×10^6	++
				15	4660	5.0×10^4	++
				30	5340	0	-
5	<i>E. coli</i>	0.1	1	before	0	7.2×10^8	+++
				5	0.29	4.9×10^6	+++
				15	2.54	1.2×10^7	##
				30	29.4	1.7×10^6	##

ないえたのは5例であった。

成績

1. 臨床効果

CTM の急性単純性膀胱炎に対する効果は Table 1 に示したように、総合評価において15例中14例に著効、1例に有効で100%の有効率であった。起炎菌は14例に *E. coli* を認め、CTM の MIC は 0.05~0.78 $\mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml 接種) であり、1例に *S. epidermidis* との混合感染を認め、残り1例は *S. faecalis* 単独感染であったが、細菌学的効果は100%の消菌率であった。

特記すべき副作用は自・他覚ともに認めなかった。

2. 尿中細菌形態変化

尿中濃度測定ができた5例中4例においては静注後5分に296~6,893 $\mu\text{g/ml}$ ときわめて高濃度に CTM が尿中排泄され、これらの4例においては投与後30分までに尿中細菌の陰性化、尿所見の正常化が認められた (Table 2, Fig. 1)。さらに尿中濃度は測定できなかった1.0g 投与3例においても30分までに尿中細菌の陰性化および尿所見の正常化を認めた (Table 3)。これらの8例では、*E. coli* は投与後5分にて完全に溶菌して、観察することは不可能かあるいは観察される *E. coli* は spheroplast 化, bulge 形成, ovoid cell 形成を示し、溶菌に至るさまざまな形態が観察された。(Fig. 2. A~D, Fig. 3. A, B) 30分までの尿中排泄がよくない1例(5分後にて約2MIC濃度)において尿中生菌数はわずかに減少したが、尿所見の改善は認められなかった。この例では *E. coli* の形態変化は5分後にてわずかな菌体の伸長化、さらに尿中濃度の上昇ともない30分後に菌体の顆粒様変化が認められた (Fig. 4. A~C)。

考察

β -lactam 系抗生剤の抗菌活性を評価するには各細菌に対する感受性はもちろんのこと、 β -lactamase に対する安定性、各種細菌の細胞外膜の透過性、薬剤と target protein の関係などの検討も必要であると報告されている^{3,4)}。

Target protein としての PBP は β -lactam 抗生剤の最重要作用点であって、PBP のどれに高い親和性を荷するかによって、その薬剤が菌にどのような形態変化を引き起こすかほぼ推察されるとされている^{1,5)}。

Peptidoglycan の成長には PBP's 1, 菌の形態を維

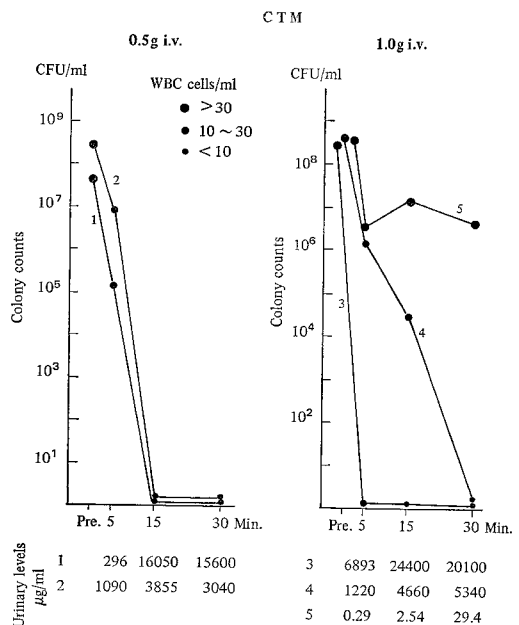
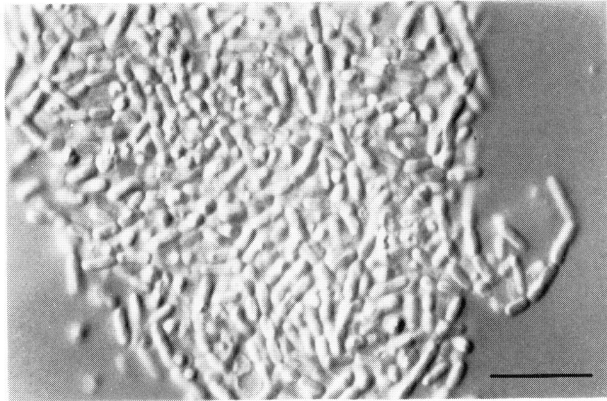


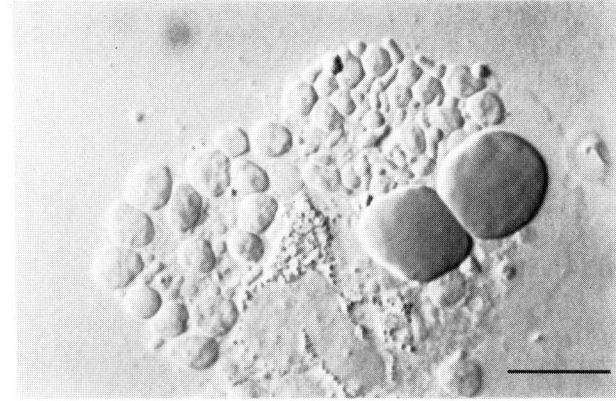
Fig. 1. The relationship among urinary levels, colony counts and WBCs in urine after intravenous administration of CTM

Table 3. The relationship between colony counts and WBCs in the urine after intravenous administration of CTM

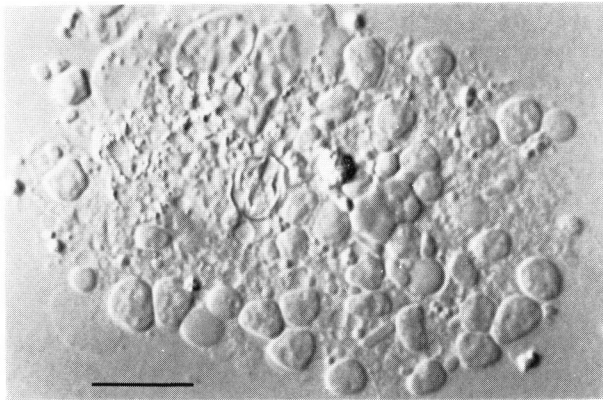
Case No.	Pathogens	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dosage (g)	Time (Min.)	Urinary levels ($\mu\text{g/ml}$)	CFU (cells/ml)	WBCs
7	<i>E. coli</i>	0.78	1	before	—	1.7×10^6	+++
				30	—	0	—
8	<i>E. coli</i>	0.05	1	before	—	1.9×10^7	+++
				15	—	0	++
10	<i>E. coli</i>	0.2	1	before	—	7.3×10^6	++
				5	—	1.9×10^7	++
				30	—	0	—



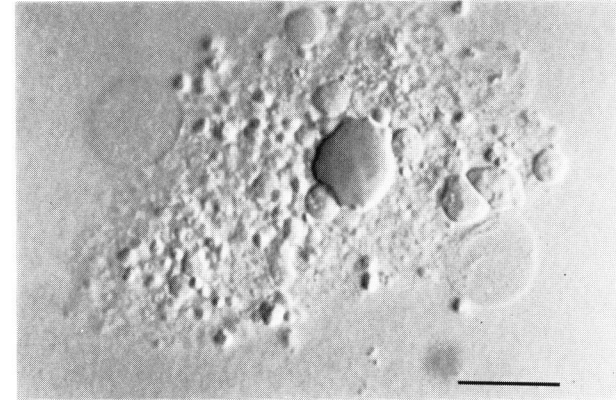
A



B

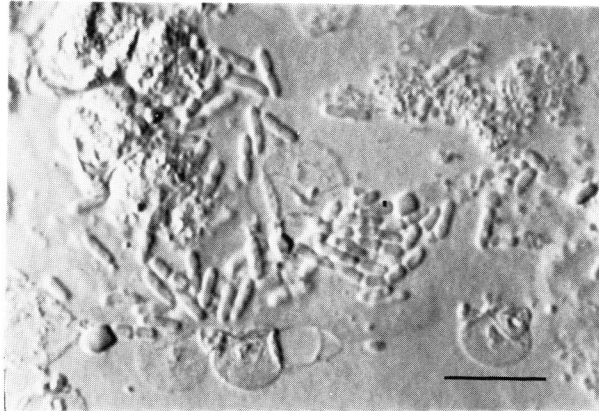


C

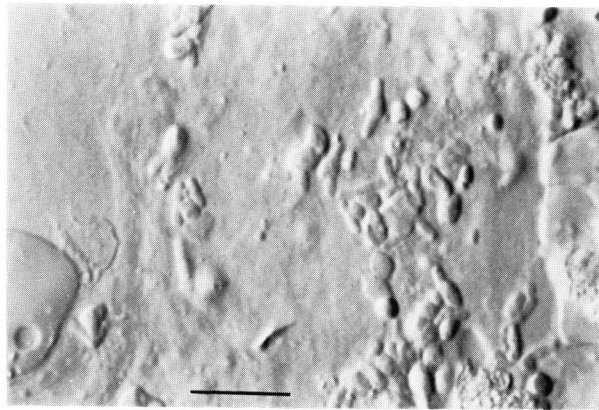


D

Fig. 2. Morphological changes of cells of *E. coli* in urine after intravenous administration of CTM. Table 2 and 3 show the data for each case. The black lines in each photo represent 10 μm . A: before, B: at 5 minutes, C: at 15 minutes, D: at 30 minutes, Ovoid cell formation and process of bacteriolysis due to CTM is noticed with passage of time



A



B

Fig. 3. A: before, B: at 5 minutes, Spheroplast and bulge formation are observed

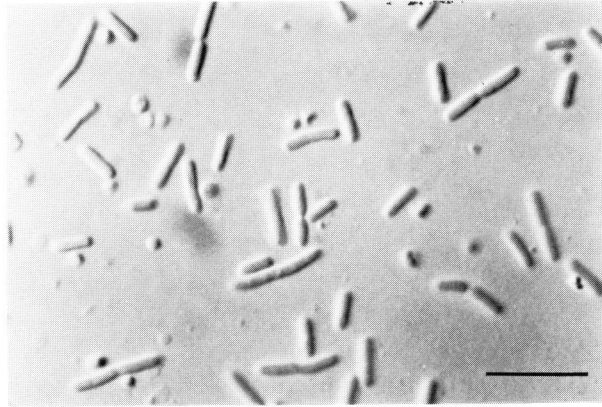
持する作用をもつ PBP2, 隔壁形成に必要な PBP3, まだ役目があきらかでない PBP4~6 が存在することが報告され^{6,7)}, PBP と薬剤の効果については低濃度の薬剤で細菌を殺菌させる killing target としての役割を持った蛋白は PBP1 になければならないと紺野は述べている⁸⁾.

CTM は基礎的にはこれらの点について検討されており, β -lactamase には安定, 細胞外膜の透過性は良好, penicillin binding protein (PBP) には, PBP1A, 1B, 3 に親和性が強いとされている^{1,4,8)}.

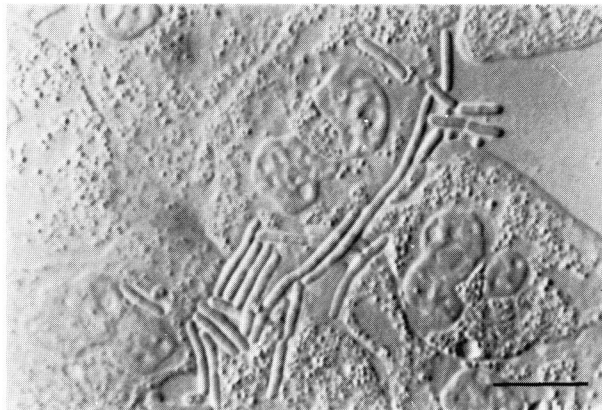
In vitro における CTM の形態変化については紺野らが各種細菌についてくわしく報告しており, *E. coli* については 10^8 cells/ml 接種時の MIC 付近の濃度までは filament 形成し, それ以上の濃度では spherical form となって溶菌することが認められている⁴⁾. しかし, CTM を臨床に使用した場合につい

ての検討はいまだなされていないので, われわれは泌尿器科領域における代表的な感染症である急性膀胱炎を対象として CTM の臨床効果と, 投与後の尿中細菌の形態変化を検討した.

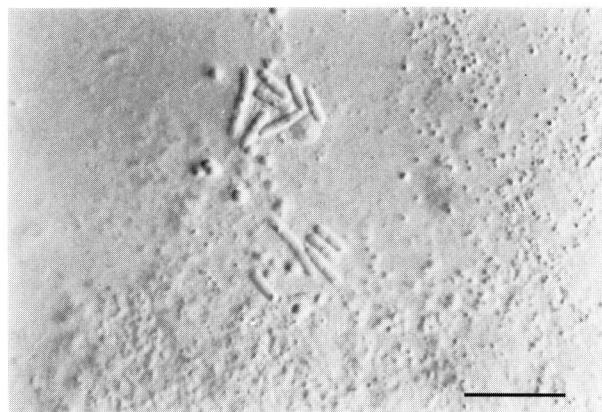
その結果はすでに述べたように, CTM は臨床投与量では静注 5 分において尿中に高濃度に排泄され, 尿中 *E. coli* は消失あるいは spherical form を示して溶菌し, 短時間にて尿中白血球数の改善も認める傾向が強かった. さらに尿中排泄の不良な例では紺野らの *in vitro* の成績⁴⁾と同様に filament 形成の傾向がうかがわれた. CTM 投与後の尿中 *E. coli* の形態変化は *in vitro* におけるそれと類似した変化であったことから, CTM は抗菌力を失うことなく尿中に排泄されること, さらに CTM がすぐれた臨床効果を示したことについて尿中細菌形態変化の観点からも裏付けられると考えられる.



A



B



C

Fig. 4. A: before, B: at 5 minutes, C: at 30 minutes, Filamentous changes of cells of *E. coli* at 5 minutes and granular formation of *E. coli* bodies is noticed

稿を終るにあたり御指導，御校閲を賜った東京女子医科大学教授清水喜八郎先生に深甚の謝意を表します。

なお本論文の要旨は第30回日本化学療法学会西日本支部総会にて発表した。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム SCE-963, 1978
- 2) 和志田裕人・上田公介・渡辺秀輝: Cefotiam の基礎的, 臨床的研究. *Chemotherapy* **27**: 534~539, 1979
- 3) 紺野昌俊: 抗菌剤の評価のあり方. *医薬品研究* **9**: 1~35, 1978
- 4) 紺野昌俊・生方公子・高橋洋子・沢井 稔・斉藤 洪太: 形態変化の上からみた Cefotiam の抗菌作用に関する検討. *Jap J Antibiotics* **32**: 583~597, 1979
- 5) Noguchi H, Matsuhashi M, Nikaido T, Itoh J, Matsubara N, Takaoka M and Mitsuhashi S: Affinitus of β -lactam antibiotics to find to penicillin-binding proteins in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* in relation to their antibacterial potencies. In: *Microbial Drug Resistance*, vol 2 ed. by Mitsuhashi, S., Japan Scientific Society Press, Tokyo and University Park Press, Baltimore, 1979, pp. 361~387
- 6) Spratt BG and Pardee AB: Penicillin binding proteins and cell shape in *E. coli*. *Nature* **254**: 516~517, 1975
- 7) 松橋通生・櫻田清彦: ペニシリン結合蛋白質. *医学のあゆみ* **111**: 922~930, 1979
- 8) Nozaki Y, Imada A and Yoneda M: SCE-963, a new potent cephalosporin with high affinity for penicillin-binding proteins 1 and 3 of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* **15**: 20~27, 1979

(1983年5月17日迅速掲載受付)