

泌尿器科領域における 6059-S の臨床的検討

小野寺 昭一・町田 豊平・吉良 正士

東京慈恵会医科大学泌尿器科

Oxacephem 系抗生物質、6059-S を 13 名の複雑性尿路感染症患者に使用し、臨床効果について検討した。

疾患の内訳は、慢性複雑性膀胱炎 8 例、慢性複雑性腎盂腎炎 5 例で、尿路感染症の基礎疾患としては膀胱腫瘍が 4 例、尿路結石が 3 例、水腎症が 2 例で、そのほか神経因性膀胱、前立腺肥大症、前立腺癌、膀胱周囲膿瘍が各 1 例であった。

投与方法は、1 回 0.5 g を 1 日 2 回、one shot 静注あるいは筋注で行ない、投与期間は全例 5 日間であった。

その結果、慢性複雑性膀胱炎に対する臨床効果は、著効 4 例、有効 3 例、無効 1 例、慢性複雑性腎盂腎炎に対しては、著効 1 例、有効 4 例で、以上を総合した有効率は 92.3% という優れた成績であった。

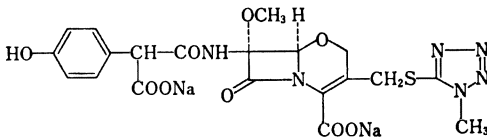
主な分離起炎菌の細菌学的効果は、*Serratia* 5 株中 4 株消失、*P. aeruginosa* 4 株中 4 株消失、*P. vulgaris* 3 株中 3 株消失で全体に良好な細菌学的効果が得られた。存続であったのは *Serratia* の 1 株と *S. faecalis* の 1 株のみで、総合した細菌学的効果は 87.5% という成績であった。

副作用は、本剤の投与前後に末梢血液検査、肝機能検査、腎機能検査を行なったが、特に問題となるような臨床検査値の変動は見られなかった。また、その他にも自覚的な副作用は認められなかった。

I 結 言

6059-S は、塩野義製薬研究所が新しく開発した Oxacephem 系抗生物質である。その化学名は、(6R, 7R)-7-[2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-7-methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-thio)methyl]-8-oxo-5-oxa-1-azabicyclo[4.2.0.]oct-2-ene-2-carboxylic acid disodium salt で、下記に示すような構造式を有している (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



構造的な特徴が従来 Cephalosporin とは異なり、Oxacephem 系と呼ばれているが、いわゆる第 3 世代の Cephalosporin に属し¹⁾、その特徴は各種細菌の産生する β -lactamase に強い抵抗性を示し、特に従来 Cephalosporin 系抗生物質に感受性の低い indole 陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter* に対して強い抗菌力を持ち、*P. aeruginosa* に対しては SBPC と同等以上の抗菌活性を示すと言われている。

今回、われわれは、塩野義製薬より本剤の提供を受け、複雑性尿路感染症に使用する機会を得たので、その臨床成績について報告する。

II 対象および投与方法

対象とした症例は、慈恵医大附属病院泌尿器科の入院患者計 13 名で、男子 9 名、女子 4 名であった。年齢分布は 37 才から 86 才までで平均年齢は 66 才であった。

疾患の内訳は、慢性複雑性膀胱炎 8 例、慢性複雑性腎盂腎炎 5 例で、尿路感染症の基礎疾患としては、膀胱腫瘍が 4 例、尿路結石が 3 例、水腎症が 2 例で、そのほか神経因性膀胱、前立腺肥大症、前立腺癌、膀胱周囲膿瘍が各 1 例であった。

投与方法は、1 回 0.5 g を 1 日 2 回、one shot 静注あるいは筋注で行ない、投与期間は全例 5 日間投与とした。

III 効果判定

効果の判定は、UTI 薬効評価基準 (第二版)²⁾ に従い、膿尿と細菌尿の推移を指標として、著効、有効、無効の 3 段階に分けて判定した。

IV 成 績

A. 臨床効果

各症例に対する臨床成績は、Table 1 に示した。症例 1 から 8 までが慢性複雑性膀胱炎症例、症例 9 から

Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with 6059-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects
						Daily dose (g x times)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI	
1	77	F	C.C.C. Bladder tumor	+	G-5	0.5 X 2	I.V.	5	++ +	<i>S. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. rettgeri</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁵	Moderate	Good	-
2	86	F	C.C.C. Bladder tumor	+	G-1	0.5 X 2	I.V.	5	+++ -	<i>P. vulgaris</i> (-)	10 ⁷	Excellent	Good	-
3	64	F	C.C.C. Perivesical abscess	+	G-1	0.5 X 2	I.V.	5	+ -	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 ⁵	Excellent	Excellent	-
4	81	M	C.C.C. Bladder tumor	+	G-1	0.5 X 2	I.M.	5	+++ +++	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	10 ⁶ 10 ⁶	Poor	Poor	-
5	50	M	C.C.C. Neurogenic bladder	+	G-5	0.5 X 2	I.M.	5	+ -	<i>Serratia</i> <i>P. vulgaris</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁵ 10 ⁶	Moderate	Good	-
6	63	M	C.C.C. Bladder tumor	+	G-1	0.5 X 2	I.M.	5	+ ±	<i>Serratia</i> (-)	10 ⁵	Moderate	Good	-
7	82	M	C.C.C. BPH	+	G-1	0.5 X 2	I.M.	5	+++ -	<i>Serratia</i> (-)	10 ⁶	Excellent	Excellent	-
8	79	M	C.C.C. Prostatic cancer Renal failure	+	G-1	0.5 X 2	I.M.	5	+++ -	<i>Serratia</i> (-)	10 ⁵	Excellent	Excellent	-
9	41	M	C.C.P. Renal and ureteral stone	-	G-3	0.5 X 2	I.M.	5	+++ +	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 ⁷	Moderate	Good	-
10	79	M	C.C.P. Hydronephrosis	+	G-5	0.5 X 2	I.M.	5	+++ +++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. vulgaris</i> (-)	10 ⁷ 10 ⁶	Moderate	Good	-
11	37	M	C.C.P. Renal stone (post-op.)	-	G-3	0.5 X 2	I.M.	5	+++ +++	<i>Enterobacter</i> (-)	10 ⁸	Moderate	Good	-
12	66	F	C.C.P. Renal stone	-	G-3	0.5 X 2	I.M.	5	+++ +++	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 ⁶	Moderate	Good	-
13	53	M	C.C.P. Hydronephrosis	+	G-1	0.5 X 2	I.M.	5	+++ -	GNR (-)	10 ⁶	Excellent	Excellent	-

UTI : Criteria by the committee of UTI

** Dr : Dr's evaluation

* Before treatment
After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of 6059-S in complicated UTI 0.5 g × 2/day, 5 days treatment

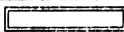
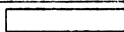
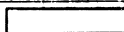
Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	5	1	4	10 (76.9%)
Decreased			1	1 (7.7%)	
Replaced	1			1 (7.7%)	
Unchanged			1	1 (7.7%)	
Efficacy on pyuria	6 (46.2%)	1 (7.7%)	6 (46.2%)	Case total 13	
 Excellent	5 (38.5%)		Overall effectiveness rate 12 / 13 (92.3%)		
 Moderate	7 (53.8%)				
 Poor	1 (7.7%)				

Table 3 Overall clinical efficacy of 6059-S classified by type of infection

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	7 (53.8%)	5	1	1	85.7%
	2nd group (Post prostatectomy)	0				
	3rd group (Upper U.T.I.)	3 (23.1%)		3		100.0%
	4th group (Lower U.T.I.)	0				
	Sub total	10 (76.1%)	5	4	1	90.0%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	3 (23.1%)		3		100.0%
	6th group (No catheter indwelt)	0				
	Sub total	3 (23.1%)		3		100.0%
Total		13 (100%)	5	7	1	92.3%

13 までが慢性複雑性腎盂腎炎症例である。カテーテル留置例が 13 例中 10 例と多く、UTI 研究会の疾患病態群に従って分類すると、G-1 群が 7 例、G-3 群が 3 例、G-5 群が 3 例という内訳であった。

膿尿、細菌尿に対する効果では、膿尿に対しては正常化 6 例 (46.2%)、改善 1 例 (7.7%) で有効率 53.9%、細菌尿に対しては消失 10 例 (76.9%)、減少 1 例 (7.7%) で有効率 84.6% であり、以上をまとめた総合臨床効果は、著効 5 例 (38.5%)、有効 7 例 (53.8%) で有効率 92.3% という成績であった (Table 2)。

UTI の疾患病態群別に見た臨床効果では、G-1 群 (単独感染、カテーテル留置群) に対しては 7 例中、著効 5 例、有効 1 例、無効 1 例で有効率 85.7%、G-3 群 (単独感染、上部尿路感染症) に対しては 3 例中、有効 3 例で有効率 100%、G-5 群 (混合感染、カテ

テル留置群) に対しては 3 例中有効 3 例で、有効率 100% と全体に優れた成績が得られた (Table 3)。

B. 細菌学的効果

今回の治験に際し、起炎菌として分離された 16 株の細菌に対する細菌学的効果を Table 4 に示した。起炎菌では *Serratia* が 5 株と最も多く、次いで、*P. aeruginosa* 4 株、*P. vulgaris* 3 株で、その他 *P. mirabilis*、*P. rettgeri*、*Enterobacter*、*S. faecalis* がそれぞれ 1 株であった。細菌学的効果は全体に良好で、*P. aeruginosa* 4 株中 4 株消失、*Serratia* 5 株中 4 株消失、*P. vulgaris* の 3 株に対しても全株消失という成績であったが、*S. faecalis* の 1 株は存続であった。以上をまとめると 16 株中消失が 14 株、存続が 2 株で細菌学的有効率は 87.5% という成績であった。

Table 4 Bacteriological response to 6059-S in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. faecalis</i>	1	0	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. vulgaris</i>	3	3 (100 %)	
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. aeruginosa</i>	4	4 (100 %)	
<i>Serratia</i>	5	4 (80 %)	1
<i>Enterobacter</i>	1	1 (100 %)	
Total	16	14 (87.5 %)	2

* Persisted : Regardless of bacterial count

Table 5 Laboratory findings before and after 6059-S administration

No.	Case		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Plat. ($\times 10^4$)	GOT (U/ml)	GPT (U/ml)	Al-P (B-L)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	H.K.	Before	396	13.1	24.4	54	44		17.9	0.8
		After	390	12.6	22.5	50	46		16.5	0.7
2	T.T.	Before	362	11.1	39.0	29	30		15.0	0.5
		After	392	11.9	34.4	30	28		16.2	0.6
3	M.T.	Before	359	10.8	26.7	20	19		4.8	0.8
		After	367	11.1	27.8	24	17		4.6	0.8
4	K.U.	Before	479	11.8	38.0	5	1	168.0	13.0	1.1
		After	359	8.8	38.0	6	1	170.0	17.0	1.3
5	K.T.	Before	375	10.0	18.0	11	4	117.0	25.0	1.0
		After	372	9.8	18.0	15	7	119.0	19.0	1.1
6	Y.S.	Before	321	9.3	20.0	7	3	168.0	14.0	0.8
		After	336	9.5	19.0	8	3	165.0	18.0	0.9
7	M.Y.	Before	290	9.5	14.0	20	12	100.0	19.0	1.2
		After	344	10.0	16.0	21	11	100.0	19.0	1.2
8	B.H.	Before	246	8.2	25.0	7	2	153.0	56.0	2.5
		After	262	8.1	25.0	6	1	142.0	46.0	2.5
9	M.I.	Before	452	15.7	27.0	7	3	114.0	14.0	1.4
		After	494	16.1	27.0	11	5	110.0	17.0	1.2
10	I.O.	Before	349	10.6	27.0	5	1	128.0	30.0	1.1
		After	354	10.8	25.0	4	2	120.0	16.0	1.2
11	T.S.	Before	529	14.5	13.0	9	5	85.0		
		After	548	15.6	17.0	11	5	80.0		
12	S.S.	Before	233	6.4	14.0	4	3	166.0	11.0	1.0
		After	356	9.7	16.0	8	2	169.0	12.0	0.9
13	T.K.	Before	381	10.7	37.0	6	3	140.0	33.0	1.7
		After	335	9.7	26.0	8	4	140.0	24.0	2.1

V 副作用

本剤の副作用を検討するために、本剤投与前後に採血を行ない、各種臨床検査値に対する影響を見た (Table 5)。

末梢血液検査 (赤血球数, 血小板数, 血色素), 肝機能検査 (GOT, GPT, Al-P), 腎機能検査 (BUN, S-Creatinine) において特に本剤の影響と思われる臨床検査値の変動は見られなかった。また、その他、自覚的に問題となる副作用は見られなかった。

VI 考 按

最近の Cephalosporin 系抗生物質の発展には目ざましいものがあり、従来の Cephalosporin 剤の弱点を克服した強力な抗菌活性を示す新しい Cephalosporin 剤が次々に登場してきている。中でも、Cephalosporin の母核 7 位に methoxy 基を導入した Cephamycin 系と呼ばれる抗生物質は、各種細菌の産生する β -lactamase に対して強い抵抗性を示し、従来の Cephalosporin 剤に低感受性であった indole 陽性 *Proteus* や *Serratia*, またブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌群に対しても強い抗菌力を示す事が知られている^{1,3)}。

6059-S は、Cephamycin 構造をもちながら、これまでの Cephalosporin 剤の構造と異なる Oxacephem の骨格をもち、第 3 世代の Cephalosporin 剤に属しており、Cephamycin 系抗生物質の抗菌スペクトラムをより拡大し、*P. aeruginosa*, *E. cloacae* あるいは嫌気性菌である *B. fragilis* に対してもより強い抗菌活性を示すと言われている。

Wise ら (1979年)⁴⁾ は、6059-S について基礎的検討を行ない、*P. stuartii*, *Enterobacter*, *S. marcescens* を含む *Enterobacteriaceae* に対する抗菌力は、Cefoxitin, Cefuroxime, Cefazolin の 8 倍から 16 倍優れていたと報告し、Neu ら (1979年)⁵⁾ もほぼ同様の成績を報告している。

こうした 6059-S の基礎的データは、今回、われわれが行なった治験に際して分離された起炎菌に対する細菌

学的効果でも裏付けられた。すなわち、indole 陽性 *Proteus* である、*P. vulgaris*, *P. rettgeri*, あるいは *Serratia*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* など、従来の Cephalosporin 剤では無効と思われる菌種に対しても優れた細菌学的効果が得られた。これらの成績は、増々複雑化している泌尿器科領域における感染症に対しても、6059-S が菌種を選ばずに使用できる抗生剤であることを示しているものと考ええる。

複雑性尿路感染症 13 例に対する臨床効果では、著効 5 例、有効 7 例、無効 1 例で有効率 92.3% と優れた成績が得られた。この成績は、広域 Penicillin 剤あるいは Cephalosporin 剤の複雑性尿路感染症に対する有効率としてはかなり優れたものであり、しかも 1 日 1.0 g 投与という比較的少量投与の Cephalosporin 剤の成績であることを考え合わせれば、十分評価されるべき成績と思われる。

副作用は全例に特記すべきものは見られず安全性に関しては、従来の Cephalosporin 剤と同程度であると考えられる。

以上の成績から、6059-S は泌尿器科領域における複雑性の尿路感染症に対して従来の Cephalosporin 剤に優る臨床効果を有している事が示された。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 宇塚良夫: 細菌感染症と化学療法セファマイシン系抗生物質。最新医学 34 (7): 1476~1480, 1979
- 2) UTI研究会: UTI薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) 中川圭一: 新しい抗生物質療法セファロsporin系製剤。総合臨床 28 (8): 1509~1518, 1979
- 4) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: LY 127935, a novel oxa- β -lactam: an *in vitro* comparison with other β -lactam antibiotics. Antimicrob. Agents & Chemother. 16: 341~345, 1979
- 5) NEU, H. C.; N. ASWAPOKEE, K. P. FU & P. ASWAPOKEE: Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β -lactam compounds. Antimicrob. Agents & Chemother. 16: 141~149, 1979

CLINICAL STUDY OF 6059-S ON URINARY TRACT INFECTIONS

SHOICHI ONODERA, TOYOHEI MACHIDA and MASASHI KIRA
Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine

The clinical effectiveness of 6059-S, an oxacephem antibiotic, used in the following 13 patients with complicated urinary tract infections was examined: 8 cases of chronic complicated cystitis and 5 of chronic complicated pyelonephritis; underlying diseases for the urinary tract infections included 4 cases of bladder tumor, 3 of urinary stone, 2 of hydronephrosis and each one of neurogenic bladder, prostatic hypertrophy, prostatic cancer and perivesical abscess.

The antibiotic was administered one-shot i. v. or i. m. at the dose of 0.5 g/day b. i. d. for 5 days in all cases. The clinical results were excellent in 4 cases, good in 3 cases and poor in 1 case on chronic complicated cystitis, and excellent in 1 case and good in 4 cases on chronic complicated pyelonephritis, and overall effectiveness rate was 92.3%.

And good bacteriological effect was obtained. 4 of 5 strains of *Serratia*, 4 of 4 strains of *P. aeruginosa* and 3 of 3 strains of *P. vulgaris* as isolated causative bacteria were eradicated, and only 1 strain of *Serratia* and 1 strain of *S. faecalis* were persisted. Overall bacteriological effectiveness rate was 87.5%.

In search of possible variation from clinical examination values for the antibiotic, peripheral blood test and liver and renal function tests were performed before and after the administration, and from the results of these tests, no such variation and neither subjective nor objective side effects were found.