

複雑性下部尿路感染症に対する 6059-S の効果について

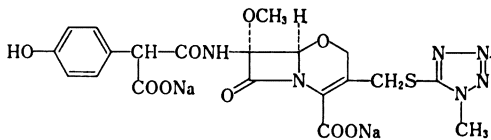
三橋 慎一・日景高志・熊谷 章
東京厚生年金病院泌尿器科

新しい Oxacephem 製剤 6059-S を複雑性下部尿路感染症に対し使用し、見るべき効果を挙げ得た。すなわち、UTI 疾患病態群別で G-2・2 例、G-4・4 例、G-6・8 例に対し、本剤 1 回 0.5 g 1 日 2 回 5 日間の点滴投与を行ない (1 例のみ 1 回 1 g 使用)、著効 3 例、有効 7 例、有効率 71% を得た。起炎菌中 Gram 陰性桿菌としては 17 株中 16 株 94% の除菌効果を挙げたが、Gram 陽性球菌に対しては 10 株中 5 株 50% の除菌に留まり、ことに *S. faecalis* に対する効果は著しく劣ると共に使用後出現菌中에서도 *S. faecalis* が半数を占めた。今回は一応 *Pseudomonas*, *Serratia* に対しても好成績を得たが、将来やはりこれらの 2 つの菌に対する効果は疑問があると思われる。なお、副作用は 1 例も認められなかった。

1. 序

最近では Cephalosporin 系 (CEPs), Penicillin 系 (PCs), Aminoglycoside 系 (AGs) などの各々に新しい誘導体が数多く合成され、それぞれの基本骨格に種々の側鎖を付したものが登場している。今回ここに治験を行なった 6059-S は CEPs 骨格の核の硫黄を酸素に置換した骨格をもち、かつ、セファマ

Fig 1 Chemical structure of 6059-S



イシン様構造も加わった新抗生物質で、その構造式は Fig. 1 のとおり、 $C_{20}H_{18}N_4O_6SNa_2$ の分子式で、白色、水に易溶性の粉末で (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 なる化学名を有する¹⁾。

2. 方法および対象

当科入院症例中の慢性複雑性膀胱炎の 14 例に対し、本剤の 1 日 2 回、5 日間の点滴投与を行なった。量は 1 例のみが 1 回 1 g ずつ、他はすべて 1 回 0.5 g とした。そして投与前および投与終了翌日に UTI 薬効評価基準 (第 2 版)²⁻⁴⁾ により、所定の検査を行ない、効果判定もそれに準じた。症例は 59~80 才で、男子 13 例、女子 1 例であり、原疾患は前立腺肥大症術後 8 例、膀胱頸部硬化症 1 例、膀胱腫瘍術後 3 例、前立腺癌 1 例、後部尿道腫瘍術後 1 例であり、この中に TUR の 1 例、経尿道的凍結術の 1 例を含んでいる。かつカテ

ーテル留置例はない。

3. 成績

全症例の成績は Table 1 に示した。全例頻尿以外には自覚症状はなく、また副作用も見られなかった。まず膿尿に対する効果を見ると、正常化 4、改善 3、不変 7 となる。唯一の 1 日 2 g 投与例は不変であった。また細菌尿に対する効果は、陰性化 6、減少 3、菌交代 3、不変 2 であった。ここでも 1 日 2 g 投与例は不変である。菌種別に見ると Table 2 のとおり、*Klebsiella*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. inconstans*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *C. diversus* はすべて除菌されており、Gram 陰性桿菌で除菌し得なかったのは、*P. aeruginosa* 4 株中の 1 株だけであった。また、Gram 陽性球菌に対しては *S. epidermidis* で 5 株中 4 株が除菌されたのに対し、*S. faecalis* は 5 株中 1 株しか除菌されておらず、結局全検出菌株 27 株中 21 株 78% が除菌されたことになった。一方、本剤使用後に出現した菌は Table 3 のとおり、8 株中に *S. faecalis* が 4 株と半数を占め、その他には *S. epidermidis* 2 株と *S. marcescens* 1 株および *Trichosporon* 1 株であった。また、既存菌に対する本剤の効果とその菌の本剤に対する MIC について見ると Table 4 のとおりすべての Gram 陰性桿菌の MIC は 10^6 コ/ml の接種菌量で 25 μ g/ml 以下であるのに対し、Gram 陽性球菌に対しては 10 株中 9 株が 50 μ g/ml 以上を示し、際立った対照を示した。

以上をまとめて UTI 薬効評価基準にあてはめて見ると Table 5 のとおり、著効 3 例、有効 7 例、無効 4 例となり、全有効率は 71% と算出された。

疾患病態群別について見ると、Table 6 のようになる。すなわち、単独感染では 6 例中 1 例のみが無効で

あるのに対し、混合感染では 8 例中 3 例が無効であった。

本剤使用による副作用は皆無であったが、臨床検査項目の中から数値をとり上げ表示すると Table 7 のとおり、特に見るべき変化はなかったが、好酸球について多少増加したのが見られた。

4. 考 察

本剤の構造式は基本骨格として CEPs 骨格の核の硫黄を酸素原子に置換した骨格をもち、側鎖としては既存の中では CMD に類似しているがこれとも異なり、7 位に methoxy 基を有しておりセファマイシン機構造を有するユニークな新抗生物質であろう¹⁾。β-lactamase に対する安定性は優れ、かつ従来の CEPs に比して Gram 陰性桿菌に対する抗菌力は格段に優れているという⁵⁻⁹⁾。ただ Gram 陽性球菌に対する抗菌力は劣っているようである。今回慢性複雑性膀胱炎の 14 例に対して使用したが、その効果はかなり満足のいくものであった。すなわち、今回の対象が下部尿路に器質的疾患を有している例のみでありながら、14 例中 10 例に UTI 判定基準で著効または有効とされたことは注目してよい。そして従来の薬剤では余り改善の見られなかった膿尿に対する効果でも 4 例が正常化、3 例が改善し、50% の効果を挙げ得た。そして *P. aeruginosa* や indole 陽性の *P. inconspicua* などの従来の薬剤に対して強い抵抗性を示した菌に対する除菌効果も極めて優れており、Gram 陰性桿菌に対しては 17 株中 16 株、94% の除菌率を示したことは特筆されてよい。この *Proteus* に対する有効性は 7 位の methoxy 基に由来するとされるが、一方この側鎖は *Pseudomonas* に対しては余り有効ではないという。Table 4 は本剤使用前に検出された菌に対する 10^6 コ/ml 接種時の本剤の MIC を示したものであるが、*Proteus* の 3 株はすべて $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下を示したのに対し、*Pseudomonas* は 4 株中 3 株が $25 \mu\text{g/ml}$ を示し、このうち 1 株は除菌し得なかった。そしてこの $25 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した *Pseudomonas* 3 株は、 10^8 コ/ml の接種量においてはすべて $50 \mu\text{g/ml}$ の MIC であり、この意味では 3 株中 2 株が消失したことはむしろ幸いであつたとも見られよう。また、ただ 1 株見られた *Serratia* が 10^6 コ/ml 接種での MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、 10^8 コ/ml では $12.5 \mu\text{g/ml}$ と比較的低い値であつたことは除菌率には幸いした。すなわち、本剤使用後に出現した第 3 例の *Serratia* は 10^6 コ/ml および 10^8 コ/ml の双方ともに $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示していたのである。東邦大の成績⁹⁾でも *P. aeruginosa* に対してはやはり MIC は余り芳しくはなく、*S. marcescens* でも

同様であり、従って従来のものに比べれば抗菌力は増したとはいうものの、やはりこれらの菌に対しては薬観を許さないと見るべきであろう。

一方、最近の CEPs の通弊として、本剤は Gram 陽性球菌に対する効果は芳しくない。自験例でも 10 株中除菌 5 株と 50% の成績で、ことに *S. faecalis* に対しては 20% の除菌しか見られなかった。これはその MIC から見て当然の帰結であろう。そして、本剤使用による新出現菌 8 株中 6 株までが、これら Gram 陽性球菌、そして大部分が *S. faecalis* であった。これは当院の他の新薬においても見られた共通の現象で、いわば病院感染の反映かも知れない。そしてこれら *S. faecalis* 出現例が、本剤使用前に果して本菌がなかったかどうかは断言出来かねよう。河田ら¹⁰⁾は詳細な検討から 10^8 /ml 以上の菌が証明された時、他の菌の 10^2 /ml 程度の量は度々検出不能となると述べているように、上述 4 例が使用前 10^8 /ml、 10^7 /ml、 10^6 /ml の菌種を認めた 3 例を含んでいるので、事前検出もれの可能性は大であったと見てよからう。

自験例が僅か 14 例であるから、推計的な評価には耐え得ないが、単独感染群と混合感染群による有効率は判然たる差は見られなかった。しかし、全例を通じて複雑性尿路感染症に対する 71% の有効率は一応満足のいくものであった。そして副作用は皆無であり、今後充分使用価値のあるものであろう。

文 献

- 1) NARISADA, M.; *et al.*: Synthetic studies on β-lactam antibiotics. Part 10. Synthesis of 7β-(2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido)-7α-methoxy-3-[[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]-methyl]-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylic acid disodium salt (6059-S) and its related 1-oxacephems. *J. Med. Chem.* 22: 757~759, 1979
- 2) 河田幸道: 尿路感染症における薬効評価について。 *Chemotherapy* 26: 45, 1978
- 3) 大越正秋: UTI 研究会薬効評価基準の改訂について。 *Chemotherapy* 27: 448~449, 1979
- 4) 河田幸道, 西浦常雄: 尿路感染症における化学療法剤の薬効評価法について, 第 2 報, 複雑性尿路感染症における薬効評価基準。 *日泌尿会誌* 70: 534~545, 1979
- 5) Fu, K. P. & H. C. NGU: The comparative β-lactamase resistance and inhibitory activity of 1-oxa cephalosporin, cefoxitin and cefotaxime. *J. Antibiot.* 32: 909~914, 1979
- 6) YOSHIDA, T.; M. NARISADA, S. MATSUURA, W. NAGATA, & S. KUWAHARA: 6059-S, a new parenterally active 1-oxa-cephalosporin (I) Microbiological studies. 18 th ICAAC, Oct. 2, 1978 (Atlanta)

Table 1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with 6059-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	U.T.I. group	Treatment			Symptoms*
						Dose (g × day)	Route	Duration (day)	
1	67	M	C.C.C.	(-)	G-4	1.0 × 2	d.i.	5	(-)
			Posturethral ca. (op)						(-)
2	78	M	C.C.C.	(-)	G-6	0.5 × 2	d.i.	5	(-)
			Prostatic ca.						(-)
3	73	M	C.C.C.	(-)	G-6	0.5 × 2	d.i.	5	(-)
			B.P.H. (cryo)						(-)
4	66	M	C.C.C.	(-)	G-6	0.5 × 2	d.i.	5	(-)
			B.P.H. (op)						(-)
5	80	M	C.C.C.	(-)	G-2	0.5 × 2	d.i.	5	(-)
			B.P.H. (op)						(-)
6	66	M	C.C.C.	(-)	G-4	0.5 × 2	d.i.	5	(-)
			Bladder ca. (op)						(-)
7	76	M	C.C.C.	(-)	G-6	0.5 × 2	d.i.	5	(-)
			B.P.H. (op)						(-)
8	66	F	C.C.C.	(-)	G-6	0.5 × 2	d.i.	5	(-)
			Bladder ca. (TUR)						(-)
9	77	M	C.C.C.	(-)	G-6	0.5 × 2	d.i.	5	(-)
			B.P.H. (op)						(-)
10	59	M	C.C.C.	(-)	G-6	0.5 × 2	d.i.	5	(-)
			B.P.H. (op)						(-)
11	65	M	C.C.C.	(-)	G-2	0.5 × 2	d.i.	5	(-)
			B.P.H. (op)						(-)
12	72	M	C.C.C.	(-)	G-4	0.5 × 2	d.i.	5	(-)
			Bladder pap. (op)						(-)
13	64	M	C.C.C.	(-)	G-6	0.5 × 2	d.i.	5	(-)
			B.P.H. (op)						(-)
14	73	M	C.C.C.	(-)	G-4	0.5 × 2	d.i.	5	(-)
			Bladder neck contract						(-)

C.C.C.: Chronic complicated cystitis

Table 1 (Continued)

Pyuria*	Bacteriuria *			Evaluation **		Side effects	Remarks
	Species	Count	MIC 10 ⁸ 10 ⁶	UTI	Dr		
(+)	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷	>100 >100	Poor	Poor	(-)	
(+++)	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	>100 >100 >100 >100				
(+)	<i>P. inconstans</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	0.2 0.05 100 50	Moderate	Fair	(-)	
(-)	<i>S. faecalis</i>	10 ³	>100 >100				
(+++)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. inconstans</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵	50 25 0.2 0.1 >100 >100	Moderate	Moderate	(-)	
(±)	<i>S. faecalis</i> <i>Serratia</i>	10 ²	>100 >100 >100 >100				
(+++)	<i>S. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	>100 >100 0.78 0.39 >100 >100	Poor	Poor	(-)	
(+++)	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	>100 >100 100 25				
(+++)	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁴	0.2. 0.2	Moderate	Moderate	(-)	
(++)	<i>S. faecalis</i>	<10 ²	>100 >100				
(+++)	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	12.5 12.5	Moderate	Excellent	(-)	
(±)	(-)						
(+++)	<i>Klebsiella</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁸	0.78 0.39 >100 >100	Moderate	Moderate	(-)	
(±)	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ²	>100 >100 >100 >100				
(+)	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	0.39 0.2 >100 100	Excellent	Excellent	(-)	
(-)	<i>S. faecalis</i>	10 ²	>100 >100				
(+++)	<i>Klebsiella</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ³	0.78 0.2 50 25	Moderate	Fair	(-)	
(+++)	<i>P. aeruginosa</i>	10 ²	50. 12.5				
(+++)	<i>S. marcescens</i> <i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	12.5. 6.25 0.39. 0.2 0.39 0.2 >100. >100 50 25	Poor	Fair	(-)	
(++)	<i>Trichosporon</i>	10 ³					
(++)	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	200. 50	Moderate	Moderate	(-)	
(++)	(-)						
(+)	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	12.5 6.25	Excellent	Excellent	(-)	
(-)	(-)						
(+++)	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	10 ⁸	0.2 0.1 0.39 0.1	Poor	Fair	(-)	
(++)	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	>100 >100				
(+++)	<i>C. diversus</i>	10 ⁵	25 12.5	Excellent	Excellent	(-)	
(-)	(-)						

* Before treatment
After treatment** UTI: Criteria by the committee of UTI
Dr : Dr's evaluation

Table 2 Bacteriological response to 6059-S in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *
<i>Klebsiella</i>	4	4 (100%)	0
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	4	3 (75%)	1
<i>P. inconstans</i>	2	2 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	0
<i>C. diversus</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. faecalis</i>	5	1 (20%)	4
<i>S. epidermidis</i>	5	4 (80%)	1
Total	27	21 (78%)	6

* Persisted: Regardless of bacterial count

Table 3 Strains * appearing after 6059-S treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. marcescens</i>	1 (13%)
<i>S. faecalis</i>	4 (50%)
<i>S. epidermidis</i>	2 (25%)
<i>Trichosporon</i>	1 (13%)
Total	8 (100%)

* : Regardless of bacterial count

Table 4 Relation between MIC and bacteriological response in 6059-S treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					Inoculum size 10^6 cells/ml					Not done	Total	
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>Klebsiella</i>	4/4												4/4
<i>E. coli</i>	3/3												3/3
<i>P. aeruginosa</i>					1/1		2/3						3/4
<i>P. inconstans</i>	2/2												2/2
<i>P. mirabilis</i>	1/1												1/1
<i>S. marcescens</i>					1/1								1/1
<i>E. cloacae</i>	1/1												1/1
<i>C. diversus</i>						1/1							1/1
<i>S. faecalis</i>										1/5			1/5
<i>S. epidermidis</i>						1/1		2/2	1/2				4/5
Total	11/11 (100%)				2/2 (100%)	2/2 (100%)	2/3 (67%)	2/2 (100%)	1/2 (50%)	1/5 (20%)			21/27 (78%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 5 Overall clinical efficacy of 6059-S in complicated U.T.I.

0.5 g × 2/day, 5 days treatment

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated		3	1	2	6 (43%)
Decreased			2	1	3 (21%)
Replaced		1		2	3 (21%)
Unchanged				1 + 1 *	2 (14%)
Efficacy on pyuria		4 (29%)	3 (21%)	7 (50%)	Case total
	Excellent	3 (21%)			10/14 (71%)
	Moderate	7			
	Poor	4			

* : 1 g × 2/day × 5 days

Table 6 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)					
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (14%)		2		100%
	3rd group (Upper U.T.I.)					
	4th group (Lower U.T.I.)	4 (29%)	2	1	1	75%
	Sub total	6 (43%)	2	3	1	83%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (No catheter indwelt)	8 (57%)	1	4	3	63%
	Sub total	8 (57%)	1	4	3	63%
Total		14 (100%)	3	7	4	71%

- 7) WISE, R; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD : LY127935, a novel oxa- β -lactam : an *in vitro* comparison with other β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16 : 341~345, 1979
- 8) NEU, H. C.; N. ASWAPOKKEE, K. P. FU & P. ASWAPOKKEE : Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β -lactam compounds. *Antimicrob.*

Agents & Chemoth. 16 : 141~149, 1979

- 9) 五島瑳智子, 吉田 勇, 小川正俊, 辻 明良, 金子康子, 宮崎修一, 桑原章吾 : Cephalosporin の母核の S 原子を O 原子で置換した新誘導体 6059-S の *in vitro*, *in vivo* 細菌学的評価. *Chemotherapy* 28(S-7) : 1~28, 1980
- 10) 河田幸道, 西浦常雄 : 尿路感染症における菌交代. *最新医学* 34 : 1759, 1979

Table 7 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	No. of cases with changes in laboratory test result*					Deterioration attributed to drug
		A	B	C	D	E	
% of eosinophile	14 (100%)	8 (57%)	1 (7%)		2 (14%)	3 (21%)	3 (21%)
GOT	14 (100%)	14 (100%)					(0%)
GPT	14 (100%)	14 (100%)					(0%)
Al. phosph.	14 (100%)	13 (93%)		1 (7%)			(0%)
Tot. Bil.	14 (100%)	14 (100%)					(0%)
Creatinine	14 (100%)	11 (79%)	2 (14%)	1 (7%)			(0%)
Total	(100%)						
Deterioration cases					5		3

- * {
 A : Within normal range
 B : Improved
 C : Abnormal value (no deterioration)
 D : Abnormal value (deterioration)
 E : Deterioration from normal range

CLINICAL EVALUATION OF 6059-S IN CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

SHIN-ICHI MITSUHASHI, TAKASHI HIKAGE and AKIRA KUMAGAI

Department of Urology, Tokyo Kosei Nenkin Hospital

6059-S, a new injectable oxacephem antibiotic, was evaluated clinically in 14 cases of chronic complicated cystitis.

The drug was given by intravenous drip infusion at a daily dosage of 1 g (2 g in one case) for 5 days.

The clinical response was excellent in 3 cases and good in 7 cases with the efficacy rate of 71%. The elimination of causative organisms was obtained in 16 (94%) out of 17 strains of Gram-negative bacilli, while it was obtained in 5 (50%) out of 10 strains of Gram-positive cocci. Of 5 strains of *S. faecalis*, only one was eradicated.

No side effect nor adverse reaction of clinical laboratory findings was observed.