

## 複雑性尿路感染症に対する 6059-S の治療効果

生亀芳雄・小川秀彌・田中求平・久保田正光

関東通信病院泌尿器科

(部長 生亀芳雄)

新しい注射用抗生物質 6059-S を複雑性尿路感染症に投与し臨床的検討を加えた。

複雑性尿路感染症 10 例に 6059-S を 1 回 0.5 g, 1 日 2 回筋注または点滴静注で 5 日間投与した。臨床成績は複雑性腎盂腎炎 9 例で、著効 3 例、有効 6 例であり、慢性膀胱炎 1 例は有効で、共に有効率 100% であった。細菌学的効果は 11 株中 9 株が消失し、消失率は 81% であった。検出された菌種は *E. coli* 4 株, *P. aeruginosa* 3 株, *S. epidermidis* 2 株, *S. faecalis* 1 株, *P. mirabilis* 1 株であった。副作用について自覚的症候、血液、腎機能、肝機能の点から観察し、特に問題となることはなかった。

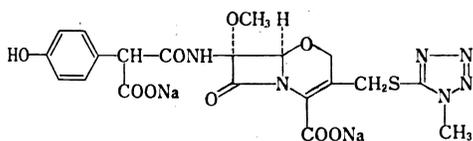
### I. はじめに

6059-S は塩野義製薬研究所において 1976 年に開発された注射用抗生物質である<sup>1)</sup>。

本剤はセファロsporin 骨格の S が O でおきかえられ、またセファマイシン様の構造をしめすもので、その構造式は Fig. 1 のようである。

我々は今回、本剤を複雑性尿路感染症に使用したのでその治療成績と若干の文献的考察を報告する。

Fig 1 Chemical structure of 6059-S



### II. 対象と方法

#### 対象症例

症例の概略は Table 1 にしめたように男子 8 例、女子 2 例で年齢は 33 才から 67 才にわたっている。

疾患はいずれも複雑性尿路感染症で Table 1 にしめた基礎的疾患をもっている。

全症例ともカテーテルが留置され、UTI 薬効評価基準 (第 2 版)<sup>2,3)</sup> のグループ別分類によると G-1 が 9 例、G-5 が 1 例である。

#### 投与方法

7 例については 1 回に本剤を 0.5 g 筋注することとし、これを朝夕 2 回、1 日量としては 1.0 g を使用した。

点滴静注の 3 例では、1 回に本剤 0.5 g をソリター T 3 号あるいは 5% ブドウ糖液 500 ml を基液として

約 2 時間で点滴静注、これをやはり朝夕 2 回おこなった。

投与期間は全例とも 5 日間である。

#### 効果判定

効果の判定は一般的症状、尿中白血球および細菌の 3 者を指標とし、UTI 薬効評価基準にもとづいて判定した。したがって、正確には臨床効果というよりは薬効ということになるが、今回の症例については臨床効果と考えてもさしつかえない。

#### 副作用

自覚的副作用はもちろんのこと、Table 4 にしめたように本剤の使用前後における血液、腎機能、肝機能などについても検査をおこなった。

なお、10 例のうち 3 例は検査に記載もれがあったので、これらは除外した。

### III. 成 績

#### 治療効果

Table 1 にしめた複雑性腎盂腎炎 9 例についてその臨床効果をみると著効 3 例、有効 6 例で、慢性膀胱炎の 1 例は有効であった。

この成績は症例が 10 例といささか少ないが満足すべき成績といえる。

#### 細菌学的効果

細菌学的効果は Table 2 にしめたように、*P. aeruginosa* 3 株, *S. epidermidis* 2 株, *E. coli* 4 株は全株が消失している。なお、11 株中 9 株が消失し、その消失率は 81% である。

我々はさらに尿路から分離した *E. coli* 9 株, *P. aeruginosa* 10 株についてその MIC を  $10^8$  cells/ml (原液) と  $10^6$  cells/ml (100 倍希釈液) で追加検討した。

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

Case	Age	Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter (Route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**
						Dose (g/day)	Route	Duration (day)			Species	Count	
1	47	M	Pyelonephritis (L.t. ureteral stone)	Urethra	G1	0.5 X 2	I.M.	5	+++ +	+++ +	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 <sup>4</sup> 100	Moderate
2	39	M	Pyelonephritis (After ureterolithotomy)	Ureter	G1	0.5 X 2	D.I.	5	- ±	+ ±	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 <sup>4</sup> 100	Moderate
3	44	F	Pyelonephritis (Nephrostomy)	Pelvis	G1	0.5 X 2	D.I.	5	++ +	+++ ±	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 <sup>6</sup> 25	Moderate
4	33	M	Pyelonephritis (Ureteral stone)	Urethra	G1	0.5 X 2	I.M.	5	- -	++ -	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>2</sup> 100	Moderate
5	54	M	Pyelonephritis (Ureterocutaneousostomy)	Ureter	G5	0.5 X 2	D.I.	5	++ +	+ ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. mirabilis</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>2</sup> 50 0.2 0.2	Moderate
6	38	F	Pyelonephritis (After nephropexy)	Urethra	G1	0.5 X 2	I.M.	5	- -	+++ -	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 <sup>6</sup>	Excellent
7	59	M	Pyelonephritis (After TUR)	Urethra	G1	0.5 X 2	I.M.	5	+ -	+ -	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>6</sup>	Excellent
8	50	M	Pyelonephritis (L.t. ureteral stone)	Urethra	G1	0.5 X 2	I.M.	5	++ +	+++ ±	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>4</sup>	Moderate
9	67	M	Chronic cystitis (Bladder tumor)	Urethra	G1	0.5 X 2	I.M.	5	+ -	+ ±	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>5</sup>	Moderate
10	53	M	Pyelonephritis (Hydrocoelyx)	Urethra	G1	0.5 X 2	I.M.	5	+ -	+ -	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>6</sup>	Excellent

\* Before treatment  
\* After treatment

\*\* UTI : Criteria by the committees of UTI

Table 2 Bacteriological response to 6059-S in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>P. aeruginosa</i>	3	3 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	0 (0%)	1
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)	
Total	11	9 (81%)	2

Table 3 MIC of 6059-S against clinically isolated *E. coli* and *P. aeruginosa*

Organisms (strains)	Inoculum size (cells/ml)	MIC ( $\mu$ g/ml)													
		0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
<i>E. coli</i> (9)	10 <sup>8</sup>		7	2											
	10 <sup>6</sup>	2	7												
<i>P. aeruginosa</i> (10)	10 <sup>8</sup>									2	3	2	2		1
	10 <sup>6</sup>								3	2	2	2		1	

Table 4 Changes in laboratory test result

Item	Total No. of cases	No. of cases with changes in laboratory test result					Deterioration attributed to drug
		A	B	C	D	E	
RBC	7 (100%)	3 (43%)	1 (14%)	3 (43%)			
Hb	7 (100%)	4 (57%)	1 (14%)	2 (29%)			
Ht	7 (100%)	4 (57%)	1 (14%)	2 (29%)			
WBC	7 (100%)	6 (86%)		1 (14%)			
Plt.	7 (100%)	7 (100%)					
GOT	7 (100%)	7 (100%)					
GPT	7 (100%)	7 (100%)					
Al-P	7 (100%)	7 (100%)					
BUN	7 (100%)	5 (71%)	1 (14%)	1 (14%)			
Cr.	7 (100%)	6 (86%)		1 (14%)			
Na	7 (100%)	7 (100%)					
K	7 (100%)	6 (86%)		1 (14%)			
Cl	7 (100%)	7 (100%)					
ESR	7 (100%)	6 (86%)		1 (14%)			
Total	98 (100%)	82 (84%)	4 (4%)	12 (12%)	0	0	0
Deterioration cases					0	0	0 (0%)

A : Within normal range

B : Improved

C : Abnormal value (no deterioration)

D : Abnormal value (deterioration)

E : Deterioration from normal range

その結果は Table 3 のようである。E. coli においては  $10^6$  cells/ml では  $0.1\sim 0.2$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $10^8$  cells/ml では  $0.2\sim 0.39$   $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示した。P. aeruginosa は  $10^6$  cells/ml では  $12.5\sim 400$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $10^8$  cells/ml では  $25\sim >400$   $\mu\text{g/ml}$  の値を示した。

#### 副作用

本剤投与前と後における血液、腎機能、肝機能などを比較できる 7 例の結果は Table 4 のようで、本剤投与に関係するような重要な変動はない。また、自覚的な副作用を訴えたものは 1 例もなかった。

#### IV. 考 察

我々のおこなった複雑性尿路感染症に対する治療効果は上述した結果であるが、この結果を裏づける若干の基礎的成績について文献的考察をまじえて考察を加える。

本剤は主として腎から排泄され、糸球体濾過によるものと考えられ、腎機能の低下に伴って血中濃度は上昇し、その半減期が延長される。塩野義製薬研究所などにおける健康成人の血中濃度、尿中排泄はつぎのようである。本剤 0.5 g を筋注、静注した場合の血中濃度のピークは筋注時は注射後 1 時間で  $21.0\pm 3.4$   $\mu\text{g/ml}$ 、静注時は 15 分後で  $44.3\pm 7.0$   $\mu\text{g/ml}$  である<sup>4)</sup>。また、0.5 g を 2 時間かけて点滴静注した場合のピークは 2 時間後で  $31.1\pm 2.8$   $\mu\text{g/ml}$  である<sup>4)</sup>。尿中排泄に関しては 0.5 g を筋注、静注、2 時間点滴静注した場合の 8 時間までの尿中回収率はそれぞれ 87.8%, 85.7%, 83.0% である。

以上の成績は本剤が尿路感染症に対して充分使用にたえることをしめしている。

つぎに我々の泌尿器科領域の主な起炎菌であるグラム陰性桿菌に対する抗菌力は東邦大学微生物学教室<sup>4)</sup>からつぎのように報告されている。 $10^6$  cells/ml において E. coli は  $0.2$   $\mu\text{g/ml}$  以下、K. pneumoniae  $0.78$   $\mu\text{g/ml}$ 、P. mirabilis  $0.2$   $\mu\text{g/ml}$  以下、S. marcescens  $1.56\sim 3.12$   $\mu\text{g/ml}$ 、P. aeruginosa  $25$   $\mu\text{g/ml}$  である。

また、熊沢は泌尿器科領域の感染症に関しその分離菌 189 株について検討した結果をつぎのように述べている<sup>4)</sup>。E. coli の消失率は 94.3%, K. pneumoniae 77.8

%, P. mirabilis 100%, S. marcescens 96.4%, P. aeruginosa 71.0% などの消失率である。

これら抗菌力に関する成績は我々の例における成績と大差がないといえる。

なお、本剤は  $\beta$ -lactamase に対して強い安定性を示すのが特性の 1 つである<sup>9)</sup>。

本剤の毒性についてもいろいろ報告されているが、塩野義製薬研究所のデーターによれば、ウサギにそれぞれ 200 mg/kg/day, 500 mg/kg/day と静注を 7 日間おこなったあとの腎毒性は CEZ>CET=6059-S という結果である<sup>4)</sup>。

臨床的には長崎大学の鈴木によれば泌尿器科領域における感染症 343 例のうち副作用のみられたものは 8 例、2.3% であり、副作用の主なものアレルギー症状、消化器症状、その他の順であると報告されている<sup>4)</sup>。

我々の症例においても自覚的副作用を訴えたものはなく、また血液、血液化学的にも異常変動のみられたものはなく、本剤の副作用は重大なものは今のところないようである。

#### 文 献

- 1) NARISADA, M.; et al.: Synthetic studies on  $\beta$ -lactam antibiotics. Part 10. Synthesis of 7 $\beta$ -[2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-7 $\alpha$ -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) 第27回日本化学療法学会西日本支部総会 新薬シンポジウム 6059-S。1979
- 5) YOSHIDA, T.; M. NARISADA, S. MATSUURA, W. NAGATA & S. KUWAHARA: 6059-S, a new parenterally active 1-oxacephalosporin(1) Microbiological studies. 18th ICAAC, Oct. 2, 1978 (Atlanta)

## CLINICAL EFFECT OF 6059-S IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YOSHIO IKI, HIDEYA OGAWA, KYUHEI TANAKA and MASAMITSU KUBOTA

Department of Urology, Kantou Teisin Hospital

Clinical study on 6059-S in complicated urinary tract infections was performed. 6059-S was administered intramuscularly or intravenously to 10 cases of complicated urinary tract infection at the dosage of 0.5 g  $\times$  2 times/day for five days.

Clinical response in 10 cases was excellent in 3 cases, good in 7 cases with the effective rate of 100%. Causative organisms were eradicated in 9, persisted in 2 out of 11 strains with the eradicated rate of 81%.

No side effect was seen.