

複雑性尿路感染症に対する 6059-S の臨床的応用

藤村 宣夫・前林 浩二・淡河 洋一・黒川 一男

徳島大学泌尿器科

(主任：黒川 一 男 教授)

徳島大学泌尿器科に入院中の複雑性尿路感染症患者 22 例に 6059-S を投与し、臨床的検討を行なった。

1) 投与方法は 1 回 1 g を朝夕 2 回 (1 例のみ 0.5 g を朝夕 2 回)、5 日間、one shot 静注または点滴静注した。

2) 臨床効果は 22 例中、著効 3 例、有効 13 例、無効 6 例で有効率は 72.7% であった。

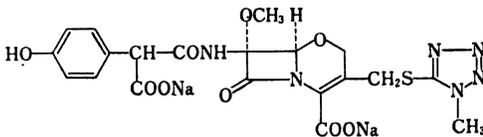
3) 細菌学的効果は 30 株中、消失 20 株 (66.7%)、存続 10 株 (33.3%) であった。主要菌種についてみると *S. marcescens* は 10 株中 消失 7 株、*P. aeruginosa* は 6 株中 消失 2 株、*K. pneumoniae* は 5 株中 消失 4 株、*E. coli* の 3 株、*Enterobacter* sp. の 2 株はいずれも消失した。

4) 副作用は 1 例も認められなかった。

以上の結果より、泌尿器科領域の複雑性尿路感染症における 6059-S の有効性ならび安全性が確認された。

はじめに

6059-S は塩野義製薬株式会社において研究、開発された新規化学療法剤で下記のような特異的な化学構造式を有している。



本剤の特徴は、その抗菌力において、既存のペニシリン、セフェロsporin 剤と比べてグラム陰性桿菌に対して極めて強力であり、*S. marcescens* はいうに及ばず、*P. aeruginosa* まで抗菌スペクトラムが拡大されていることにある¹⁾。

そこで、われわれは、尿路に基礎疾患をもつ泌尿器科領域の複雑性尿路感染症を対象にして本剤を使用し、有効性と安全性の検討を行なったのでその成績を報告する。

I. 対象および投与方法

対象は 1979 年 3 月から 1979 年 11 月までの間に徳島大学泌尿器科に入院していた複雑性尿路感染症を有する 22 例で、疾患の内訳は下部尿路感染症 8 例 (膀胱炎 6 例、前立腺炎 2 例)、上部尿路感染症 (腎盂腎炎) 14 例である。なお、22 例の基礎疾患は前立腺肥大症 7 例、腎結石 5 例、前立腺癌、神経因性膀胱各 2 例、膀胱癌、尿管結石、膀胱尿管逆流、膀胱腔瘻、後腹膜腫瘍、子宮癌各 1 例であった。

性別は男子 15 例、女子 7 例で、年齢は 16 才から 80 才まで (平均 53 才) であった。

投与方法は 1 回 1 g (1 例のみ 0.5 g) を朝夕 2 回 (1 日 2 g)、one shot 静注 (20% 糖液 20 ml に溶解) または点滴静注 (5% キシリトールまたは電解質液 200 ml に溶解) し、日数は 5 日間とした。

効果判定は UTI 薬効評価基準 (第 2 版) に準じて、著効、有効、無効の 3 段階にて行なった。

II. 臨床成績

1) 慢性複雑性下部尿路感染症 (Table 1)

8 例のうち、著効 1 例、有効 5 例、無効 2 例で有効率 (著効+有効) は 75% であった。

膀胱炎で無効の 2 例は、ともに *P. aeruginosa*, *S. marcescens* による混合感染症であった。

2) 慢性複雑性上部尿路感染症 (腎盂腎炎) (Table 2)

14 例のうち、著効 2 例、有効 8 例、無効 4 例で有効率は 71.4% であった。

なお、無効の 4 例はすべて留置カテーテル症例 (腎瘻 2、経尿道 2) であった。

以上、下部、上部尿路感染症の成績をまとめると 22 例のうち、著効 3 例、有効 13 例、無効 6 例で総合有効率は 72.7% であった (Table 3)。

また、UTI 薬効評価基準による疾患病態群別の有効率は、単独感染例で 93.3%、混合感染例で 28.6% であり、留置カテーテル症例 (10 例) では 60% であった (Table 4)。

Table 1 Clinical summary of complicated lower UTI

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Administration		Indwelling catheter	Isolated organisms* (cells/ml)	W B C* (counts/HF)	Bladder* symptom	Judgement of UTI criteria	Side effect
			Daily dose (days)	Route						
1	70 ♂	Cystitis (B P H Residual urine) (30 ml)	1.0 X 2 (5)	D.I.	-	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷	$\frac{40 \sim 50}{2 \sim 3}$	+ -	Excellent	-
2	80 ♂	Cystitis (B P H Residual urine) (30 ml)	1.0 X 2 (5)	I.V.	-	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷	$\frac{>100}{10 \sim 15}$	+ -	Moderate	-
3	54 ♂	Cystitis (Bladder tumor)	0.5 X 2 (5)	I.V.	-	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷	$\frac{>100}{5 \sim 9}$	+ -	Moderate	-
4	36 ♀	Cystitis (Neurogenic bladder)	1.0 X 2 (5)	D.I.	+	<i>E. coli</i> 10 ⁷	$\frac{>100}{10 \sim 15}$	/	Moderate	-
5	62 ♂	Cystitis (After total prosta-tomy)	1.0 X 2 (5)	D.I.	-	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>S. marcescens</i> 10 ⁶	$\frac{>100}{50 \sim 60}$	++ +	Poor	-
6	62 ♂	Cystitis (Prostatic cancer) (Residual urine) (40 ml)	1.0 X 2 (5)	D.I.	-	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ <i>S. marcescens</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	$\frac{50 \sim 60}{40 \sim 50}$	+ +	Poor	-
7	69 ♂	Infection in prostatic bed (After prostatec-tomy)	1.0 X 2 (5)	I.V.	-	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶	$\frac{50 \sim 60}{4 \sim 8}$	+ -	Moderate	-
8	80 ♂	Infection in prostatic bed (After prosta-tomy)	1.0 X 2 (5)	D.I.	-	<i>S. marcescens</i> 10 ⁵	$\frac{>100}{15 \sim 25}$	++ +	Moderate	-

* Before
* After

Table 2 Clinical summary of complicated pyelonephritis

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Administration method		Indwelling catheter	Isolated organisms* (cells/ml)	W B C* (counts/HF)	Symptom*	Judgement of UTI criteria	Side effect
			Daily dose (days)	Route						
9	49 ♂	r-Renal stone	1.0 × 2 (5)	D.I.	-	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁶	20 ~ 30 3 ~ 4	-	Excellent	-
10	43 ♂	l-Ureteral stone (After ureterolithotomy)	1.0 × 2 (5)	D.I.	-	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷	15 ~ 20 0 ~ 2	Fever + -	Excellent	-
11	48 ♀	l-Renal stone	1.0 × 2 (5)	D.I.	-	<i>E. coli</i> 10 ⁵	40 ~ 50 7 ~ 8	Fever + -	Moderate	-
12	59 ♂	B P H (After trans urethral resection)	1.0 × 2 (5)	D.I.	+	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	>100 15 ~ 20	Fever + -	Moderate	-
13	26 ♀	l-Renal stone (After nephrolithotomy and nephrostomy)	1.0 × 2 (5)	D.I.	+	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶	>100 20 ~ 25	Fever -	Moderate	-
14	42 ♀	Uterus cancer (After l-nephrostomy)	1.0 × 2 (5)	D.I.	+	<i>S. marcescens</i> 10 ⁴	>100 20 ~ 30	Fever + -	Moderate	-
15	16 ♂	Neurogenic bladder (Residual urine) (50 ml)	1.0 × 2 (5)	D.I.	+	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	>100 5 ~ 9	Fever + -	Moderate	-
16	71 ♂	B P H	1.0 × 2 (5)	D.I.	+	<i>P. putida</i> 10 ⁵	50 ~ 60 5 ~ 9	Fever + -	Moderate	-
17	18 ♂	VUR (After ureterovesicostomy)	1.0 × 2 (5)	D.I.	-	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ <i>S. marcescens</i>	>100 10 ~ 20	Fever + -	Moderate	-
18	64 ♀	r-Renal stone	1.0 × 2 (5)	I.V.	-	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ <i>E. aerogenes</i> 10 ⁶ <i>E. coli</i> 10 ⁵ <i>K. pneumoniae</i> <10 ³	50 ~ 60 10 ~ 20	-	Moderate	-

19	74 ♂	BPH (After prostatec- tomy)	1.0 × 2 (5)	D.I.	+	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> 10 ³	30 ~ 40 20	Fever +	Poor
20	49 ♀	I-Renal stone (After nephrolitho- tomy)	1.0 × 2 (5)	I.V.	+	<i>E. cloacae</i> 10 ⁵ <i>S. faecalis</i> 10 ⁴ <i>S. faecalis</i> 10 ⁴	>100 10 ~ 20	Fever +	Poor
21	64 ♀	Vesicovaginal fistula (After r-nephro- stomy)	1.0 × 2 (5)	D.I.	+	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ <i>S. faecalis</i> <i>S. marcescens</i> 10 ⁷ <i>S. faecalis</i>	40 ~ 50 30 ~ 40	Fever +	Poor
22	26 ♂	Retro vesical tumor (Post op)	1.0 × 2 (5)	D.I.	+	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>S. marcescens</i>	35 ~ 40 10 ~ 25	Fever +	Poor

* Before
* After

3) 細菌学的効果 (Table 5)

6059-S 投与前に分離された 30 株中、消失したもの 20 株 (66.7%), 存続したもの 10 株 (減少 1, 不変 9) であった。

菌種別では, *S. marcescens* は 10 株中 消失 7, 存続 3, *P. aeruginosa* 6 株中 消失 2, 存続 4, *K. pneumoniae* は 5 株中 消失 4, 存続 1, *E. coli* の 3 株と *Enterobacter* sp. の 2 株はすべて消失し, *P. vulgaris* と *P. putida* の各 1 株も消失したが, *S. faecalis* の 2 株は存続した。

4) 副作用 (Table 6)

副作用については, 自・他覚症状が認められたものは 1 例もなく, 臨床検査値でも血液像, 肝・腎機能検査で本剤の影響と考えられるような異常変動は全くみられなかった。

6059-S 投与前に S-GOT, S-GPT が異常を示した症例 13, 21, S-GOT のみ異常を示した症例 12 および S-GPT のみ異常の症例 20 は, いずれも投与終了直後には低下しており, 同様に BUN が異常を示した症例 2, 3, 9, 18, 20, 21 においても本剤の影響と考えられる増悪例はなかった。

III. 考 按

6059-S は塩野義製薬研究所において開発された新規化学療法剤で化学構造上の特異性もさることながら, 抗菌力, 抗菌スペクトラムにおいても従来のセファロsporin, セフェマイシン系抗生物質に比べて趣を異にしている。つまり, *in vitro* の成績ではグラム陽性球菌には CEZ, CMZ, PIPC にやや劣るが, グラム陰性桿菌に対しては CMD, CTM, CMZ, PIPC に比べてはるかに強力な抗菌力を示し^{2,3)}, ことに indole positive *Proteus*, *S. marcescens*, さらに比較的他剤の弱点であった *Enterobacter* sp., *Citrobacter* にまで抗菌スペクトラムが及び, *P. aeruginosa* に対しても尿路感染症では有効菌種になりうる程である³⁾。

したがって, われわれは本剤のすぐれた特徴を臨床の場で十分に検討するために対象疾患を慢性複雑性尿路感染症に限定し, なかでも比較的感染症として重症度の高い症例をできるだけ多く選ぶように心がけて投与した。

投与方法は 0.5 g を朝夕 2 回, one shot 静注した 1 例を除いて, その他はすべて, 1 g を朝夕 2 回 (1 日 2 g) 点滴静注あるいは one shot 静注を行なった。

まず, 有効率についてみると, 上部尿路感染症 (腎盂腎炎) は 75%, 下部尿路感染症 (膀胱炎・前立腺床炎) は 71.4% で両者に差はなく, 全体では 72.7% と極めて高い有効率が得られ, 複雑性尿路感染症における

Table 3 Clinical results

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate (%)
Chronic complicated lower UTI	8	1	5	2	75.0
Chronic complicated pyelonephritis	14	2	8	4	71.4
Total (%)	22	3 (13.6)	13 (59.1)	6 (27.3)	72.7

Table 4 Overall efficacy classified by type of infection

Group	No. of cases	Percentage shared		Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
		Type of infection	Simple or Mixed				
Single infection	1st group (Indwelling catheter)	7	46.7%		6	1	85.7%
	2nd group (Post prostatectomy)	2	13.3%		2		100%
	3rd group (Upper UTI)	3	20.0%	2	1		100%
	4th group (Lower UTI)	3	20.0%	1	2		100%
	Sub total	15	100%	3	11	1	93.3%
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	3	42.9%			3	0%
	6th group (No indwelling catheter)	4	57.1%		2	2	50.0%
	Sub total	7	100%		2	5	28.6%
	Total	22		3	13	6	72.7%

Table 5 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. marcescens</i>	10	7 (70.0)	3
<i>P. aeruginosa</i>	6	2 (33.3)	4
<i>K. pneumoniae</i>	5	4 (80.0)	1
<i>E. coli</i>	3	3 (100.0)	
<i>Enterobacter</i> sp.	2	2 (100.0)	
<i>S. faecalis</i>	2	0 (0)	2
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100.0)	
<i>P. putida</i>	1	1 (100.0)	
Total (%)	30	20 (66.7)	10

Table 6 Laboratory findings

Case No.	RBC (10^4)		s-GOT (U)		s-GPT (U)		BUN (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	402	412	39	32	23	24	14.9	16.0
2	383	396	14	16	12	12	18.2	19.6
3	492	472	17	24	7	21	21.8	20.3
4	339	343	21	26	19	23	16.0	14.2
5	396	402	22	19	14	14	17.2	14.2
6	484	471	23	13	31	15	9.7	9.5
7	402	413	19	21	16	19	16.2	14.9
8	372	380	23	21	14	16	13.2	11.9
9	404	382	29	30	26	25	23.8	16.4
10	390	402	17	21	19	16	12.9	15.2
11	462	439	29	21	18	19	10.2	11.4
12	421	419	42	38	31	24	13.9	14.3
13	376	342	47	15	59	26	15.5	11.9
14	346	383	24	17	19	13	9.1	8.0
15	560	482	13	20	13	26	17.1	17.1
16	484	450	19	23	8	13	17.2	14.6
17	372	361	15	20	8	16	7.4	10.4
18	417	478	15	13	10	10	18.4	12.3
19	387	362	27	18	16	16	17.4	14.6
20	401	415	34	24	58	37	19.7	17.4
21	397	392	164	60	134	63	19.2	19.0
22	357	350	15	16	13	12	9.2	7.9
Normal value	♂ 430~550 ♀ 380~530		8~40		4~38		7.0~19.0	

6059-S の有効性が確認された。

病態群別の効果では単独感染群は 15 例中、著効 3 例、有効 11 例、無効 1 例で 93.3% と単純性尿路感染症の成績を思わせるような高い有効率を示したが、混合感染群では 7 例中、有効 2 例、無効 5 例で 28.6% の有効率にとどまった。これは本剤が投与された混合感染 7 例のうち 4 例（症例 5, 20, 21, 22）は尿路感染症重症度を軽症・中等症・重症の 3 段階に分けると、いずれも重症に属する症例であり、無効の 5 例（症例 5, 6, 20, 21, 22）のうち 3 例（症例 5, 6, 22）は *P. aeruginosa* を含む混合感染症例であったことに起因しているようであり、*P. aeruginosa* に対する *in vitro* の抗菌力からみて投与量を増量すべきであろうと推察された。

しかし、*S. marcescens* では 10 株中 7 株が陰性化し、臨床効果でも 60% の有効率が得られたことは *S. marcescens* の分離頻度の高い入院患者の複雑性尿路感染症⁴⁾に明るい見通しを与えてくれるものと確信できた。

投与量については 1 例を除く 21 例に 1 日 2 g の投与を行なったため dose response の検討はできなかったが、単独感染症例では 1 日 2 g の投与で満足すべき効果が得られた。その反面、混合感染症例では分離菌種も考慮した上で適正投与量の検討が今後も必要である

と考える。

副作用では 22 例中、自・他覚症状の出現したものはなく、また S-GOT, S-GPT, BUN については、6059-S 投与前から異常を認めたものが S-GOT, S-GPT の 2 例、S-GOT のみ 1 例、S-GPT のみ 1 例および BUN 5 例あったが、いずれも投与終了後に本剤の影響によると考えられる異常変動（増悪）はみられなかった。

以上、泌尿器科領域における慢性複雑性尿路感染症 22 例に 6059-S を使用した結果、本剤の有効性、安全性および有用性が確認され、満足すべき成績であった。

参 考 文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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 & Chemother.* 16: 141~149, 1979
- 4) 藤村宣夫: 尿中分離 *Serratia marcescens* の意義. 西日本泌尿器科 40: 693~698, 1978

CLINICAL STUDIES ON 6059-S IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

NOBUO FUJIMURA, KOOJI MAEBAYASHI, YOOICHI AGA and KAZUO KUROKAWA
Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University
(Director: Prof. KAZUO KUROKAWA)

6059-S was administrated twice a day to 22 cases with chronic complicated urinary tract infection at the daily dosage of 1 g or 2 g for 5 days by intravenous infusion.

Clinical results were excellent in 3 (13.6%), moderate in 13 (59.1%) and poor in 6 (27.3%), with the effectiveness rate of 72.7% clinically.

In bacteriological results, there was eradication of the isolates in 20 (66.7%), and persistence in 10 (33.3%) out of 30 strains.

No side effects were observed in this series.