

慢性複雑性尿路感染症に対する 6059-S の使用経験

中牟田 誠一・熊沢 浄一・百瀬 俊郎

九州大学医学部泌尿器科

(主任:百瀬 俊郎)

原 三信・原 孝彦・南里和成・角田和之・山口秋人・宮崎良春

三信会原病院泌尿器科

尾本徹男・八木拓朗・井口厚司・中洲 肇

九州厚生年金病院泌尿器科

中山 健・吉峰 一博・小嶺 信一郎

宮崎県立宮崎病院泌尿器科

昭和 53 年 10 月から昭和 54 年 8 月までに九州大学医学部附属病院泌尿器科および関連 3 施設において、複雑性尿路感染症と診断された入院患者 27 例に 6059-S を、1 回 0.5 g または 1.0 g を 1 日 2 回、5 日間静注または点滴静注にて投与した。

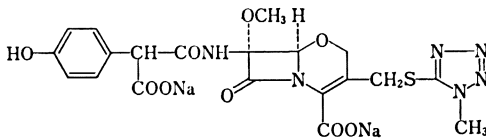
臨床効果は、除外 1 例を除き 26 例中、著効 8 例、有効 11 例、無効 7 例で有効率は 73.1% であった。細菌学的には、31 株中 27 株消失し、消失率は 87.1% であり、*Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* 属は全株消失し、*P. aeruginosa* は 8 株中 6 株消失した。

副作用は本剤投与後に 3 例が熱感を訴えた。このほかには重篤な副作用はなかった。

はじめに

6059-S は、Fig. 1 に示す化学構造式の様にセファロスポリンの母核の硫黄を酸素原子に置き換えた構造をもち、さらに 7 位に methoxy 基を持ちセファマイシン系に類似するものであるが、厳密にはセファロスポリン系でもセファマイシン系でもない新しい抗生物質である。基礎的研究により、グラム陽性

Fig. 1 Chemical Structure of 6059-S



菌に対する抗菌力は他剤より弱い、グラム陰性菌に対しては強い抗菌力を示し、特に *Enterobacter*, *Serratia*, インドール陽性 *Proteus* において優れており、*P. aeruginosa* に対しても有効である。また、各種細菌産生の β -lactamase に極めて安定である事が判明している¹⁻³⁾。筋注、静注投与により高い血中濃度が得られ、組織への移行も良好で尿中にも高濃度排泄される。毒性試験においても安全性が確認されている³⁾。

以上の成績から本剤は単純性はもちろん複雑性の尿路感染症に対しても有用と考え、われわれも慢性複雑性尿路感染症に使用し、臨床成績を検討したので報告する。

I. 投与対象および投与方法

昭和 53 年 10 月から昭和 54 年 8 月までの九州大学医学

部附属病院泌尿器科、三信会原病院泌尿器科、九州厚生年金病院泌尿器科、宮崎県立宮崎病院泌尿器科にて入院患者のうち尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症と診断された 27 例を対象とした。男性 25 例、女性 2 例であり、年齢は 42 才から 87 才までであり、高令者が多かった。疾患の内訳は慢性複雑性膀胱炎 20 例(尿道炎の合併 2 例)、慢性複雑性腎盂腎炎 7 例であった。基礎疾患は、前立腺肥大症、前立腺癌、神経因性膀胱、膀胱腫瘍、腎結石、膀胱結石、経尿道的前立腺切除術後、腎盂切石術後、膀胱腔瘻術後などであり、カテーテル留置は 13 例にあった。UTI 薬効評価基準⁴⁾ による疾患態別では、第 1 群 10 例、第 2 群 5 例、第 3 群 4 例、第 4 群 4 例、第 5 群 3 例、第 6 群 1 例であった。本剤の投与方法は、1 回 0.5 g 1 日朝夕 2 回静注 8 例、点滴静注 11 例、1 回 1.0 g 1 日朝夕 2 回静注 5 例、点滴静注 3 例であり 5 日間投与した (Table 1)。投与量、投与方法は疾患により主治医が判断し決定した。

II. 臨床効果および副作用の検討

UTI 薬効評価基準 (第二版)⁴⁾ に準じ、尿中細菌、白血球の所見により臨床効果を判定した。副作用については、アレルギー反応など自覚的所見を観察し、投与前後の臨床検査として、末梢血の白血球、赤血球、ヘモグ

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	U.T.I. group	Treatment			Organism	Count	WBC in urine	Clinical effect	Side effect
					Route	Dose (g X /day)	Duration (days)					
1	76 M	Chr. Cystitis	Prostatic hypertrophy (Post op.)	G-2	I.V.	1.0 X 2	5	<i>Citrobacter</i> + -	10 ⁶ ↓ -	+ ↓ +	Moderate	(-)
2	60 F	Chr. Cystitis	Vesico-vaginal fistula (Post op.)	G-1	I.V.	1.0 X 2	5	<i>P. aeruginosa</i> + <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ ↓ <10 ³	++ ↓ ++	Moderate	(+)
3	72 M	Chr. Cystitis	Prostatic hypertrophy	G-4	I.V.	0.5 X 2	5	<i>P. aeruginosa</i> + Yeast like organism	10 ⁵ ↓ 10 ⁶	++ ↓ ++	Poor	(-)
4	76 M	Chr. Cystitis	Prostatic cancer	G-4	D.I.	0.5 X 2	5	<i>S. faecalis</i> + -	10 ⁵ ↓ -	++ ↓ 3~4/F	Excellent	(-)
5	87 M	Chr. Cystitis	Prostatic hypertrophy	G-1	D.I.	0.5 X 2	5	<i>P. vulgaris</i> + <i>Candida</i>	10 ⁶ ↓ 10 ⁵⁻⁶	++ ↓ 40~50/F	Poor	(-)
6	77 M	Chr. Cystitis	Prostatic cancer	G-1	D.I.	0.5 X 2	5	<i>S. marcescens</i> + -	10 ⁶⁻⁷ ↓ -	++ ↓ 7~8/F	Moderate	(-)
7	61 M	Chr. Cystitis Chr. Urethritis	Prostatic hypertrophy (Post op.)	G-2	D.I.	0.5 X 2	5	GNB + -	10 ⁶ ↓ -	+++ ↓ 25~30/F	Moderate	(-)

Table 1 (Continued)

8	77 M	Chr. Cystitis Chr. Urethritis	Prostatic hypertrophy	G-6	D.I.	1.0 X 2	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>Citrobacter</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i>	10 ⁵ 10 ⁵ ↓ 10 ³ 10 ³ ↓ <10 ³	+++ ↓ +++	Poor	(-)
9	42 M	Chr. Cystitis	Vesical stone (Post op.)	G-4	I.V.	0.5 X 2	5	<i>Klebsiella</i> ↓ -	10 ⁶ ↓ -	+ ↓ -	Excellent	(-)
10	82 M	Chr. Cystitis	Neurogenic bladder	G-5	D.I.	0.5 X 2	5	<i>S. marcescens</i> <i>P. rettgeri</i> ↓ <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ ↓ 10 ⁴	++ ↓ +	Poor	(-)
11	72 M	Chr. Cystitis	Neurogenic bladder	G-5	I.V.	0.5 X 2	5	<i>S. marcescens</i> <i>P. morganii</i> ↓ <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ ↓ 10 ⁴	+++ ↓ ++	Poor	(-)
12	72 M	Chr. Cystitis	Neurogenic bladder	G-5	D.I.	0.5 X 2	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶⁻⁷ ↓ <10 ³	++ ↓ 5~9/F	Moderate	(-)
13	77 M	Chr. Cystitis	Bladder tumor	G-1	I.V.	0.5 X 2	5	<i>S. marcescens</i> ↓ -	10 ⁷ ↓ -	+++ ↓ ++	Moderate	(-)

Table 1 (Continued)

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	U.T.I. group	Treatment			Organism	Coent	WBC in urine	Clinical effect	Side effect
					Route	Dose (g x /day)	Duration (days)					
14	82 M	Chr. Cystitis	Prostatic stone Vesical stone	G-4	I.V.	0.5 X 2	5	<i>P. aeruginosa</i> +	10 ⁷ +	+++ +	Moderate	(-)
15	85 M	Chr. Cystitis	Prostatic cancer	G-1	I.V.	0.5 X 2	5	<i>S. faecalis</i> + <i>S. faecalis</i> -	10 ⁷ + <10 ³	+++ + ++	Moderate	(-)
16	45 M	Chr. Cystitis	Urethral stenosis	G-1	D.I.	0.5 X 2	5	<i>S. marcescens</i> + <i>S. faecalis</i> -	10 ⁶ + 10 ⁴	10~15/F +	Poor	(-)
17	72 M	Chr. Cystitis	Prostatic hypertrophy (Post op.)	G-2	D.I.	0.5 X 2	5	<i>P. aeruginosa</i> +	10 ⁵ +	30~50/F +	Excellent	(-)
18	69 M	Chr. Cystitis	Prostatic hypertrophy (Post op.)	G-1	I.V.	0.5 X 2	5	<i>P. cepacia</i> + <i>P. cepacia</i> <i>S. faecalis</i> -	10 ⁷ + 10 ⁶	25/F +	Poor	(-)
19	59 M	Chr. Cystitis	Prostatic cancer (Post op.)	G-2	D.I.	0.5 X 2	5	<i>P. aeruginosa</i> +	5 X 10 ⁵ +	++ +	Excellent	(-)
20	82 M	Chr. Cystitis	Prostatic cancer (Post op.)	G-2	D.I.	0.5 X 2	5	<i>E. cloacae</i> +	10 ⁷ +	++ +	Excellent	(-)

Table 1 (Continued)

21	42 M	Chr. Pyelonephritis	Rt. renal stone	G-3	I.V.	1.0 X 2	5	<i>P. aeruginosa</i> ↓ —	10 ⁶ ↓ —	++ ↓ ++	Moderate	(+)
22	47 M	Chr. Pyelonephritis	Rt. renal stone (Post op.)	G-1	I.V.	1.0 X 2	5	<i>S. marcescens</i> ↓ —	10 ⁶ ↓ —	— ↓ —	Unknown	(+)
23	52 M	Chr. Pyelonephritis	Rt. renal stone (Post op.)	G-3	I.V.	1.0 X 2	5	<i>Klebsiella</i> ↓ —	10 ⁵ ↓ —	++ ↓ —	Excellent	(-)
24	70 M	Chr. Pyelonephritis	Prostatic hypertrophy Neurogenic bladder	G-1	D.I.	0.5 X 2	5	<i>E. coli</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶⁻⁷ ↓ 10 ³⁻⁴	++ ↓ 2-3/F	Moderate	(-)
25	78 M	Chr. Pyelonephritis	Bladder tumor (Post op.)	G-3	D.I.	1.0 X 2	5	<i>S. marcescens</i> ↓ —	10 ⁶ ↓ —	+ ↓ 5-8/F	Moderate	(-)
26	57 F	Chr. Pyelonephritis	Blt. Hydronephrose (Post op.)	G-1	I.V.	0.5 X 2	5	<i>E. coli</i> ↓ —	10 ⁷ ↓ —	15/F ↓ 3/F	Excellent	(-)
27	50 M	Chr. Pyelonephritis	Rt. ureter stone (Post op.)	G-3	D.I.	1.0 X 2	5	<i>E. coli</i> ↓ —	10 ⁷ ↓ —	30/F ↓ —	Excellent	(-)

Table 2 Overall clinical efficacy of 6059-S in complicated UTI (5 days treatment)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	8	3	5	16 (61.5%)
Decreased		1	1	2 (7.7%)
Replaced	1		5	6 (23.1%)
Unchanged			2	2 (7.7%)
Efficacy on pyuria	9 (34.6%)	4 (15.4%)	13 (50.0%)	Case total 26
Excellent	8 (30.8%)		Overall effectiveness rate 19/26 (73.1%)	
Moderate	11			
Poor	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)	9 (34.6%)	1	5	3	66.7%
	2nd group (Post prostatectomy)	5 (19.2%)	3	2		100 %
	3rd group (Upper UTI)	4 (15.4%)	2	2		100 %
	4th group (Lower UTI)	4 (15.4%)	2	1	1	75.0%
	Sub total	22 (84.6%)	8	10	4	81.8%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	3 (11.5%)		1	2	33.3%
	6th group (No catheter indwelt)	1 (3.8%)			1	0 %
	Sub total	4 (15.4%)		1	3	25.0%
Total		26 (100 %)	8	11	7	73.1%

ロビンおよび血清化学の GOT, GPT, BUN, クレアチニンについて検討した。

Ⅲ. 成績

投与 27 症例の詳細は Table 1 に示した。臨床効果は、投与前の尿中白血球 (-) の症例 22 を除く 26 症例について判定した。膿尿に対する効果は、正常化 9 例 (34.6%)、改善 4 例 (15.4%)、不変 13 例 (50.0%) であり、細菌尿に対する効果は、陰性化 16 例 (61.5%)、減少 2 例 (7.7%)、菌交代 6 例 (23.1%)、不変 2 例 (7.7%) であった。以上のことから総合臨床効果は、著効 8 例 (30.8%)、有効 11 例、無効 7 例となり有効率は 73.1% であった (Table 2)。疾患病態

群別の臨床効果を Table 3 に示したが、各群の症例が少ないため群別の有効率は参考までに出した。単独感染群の有効率は 81.8% であり混合感染群では 25.0% であった。

細菌学的効果は、起炎菌 31 株中 27 株消失し消失率は 87.1% であった。分離菌別に見ると *P. aeruginosa* が 8 株中 2 株、*P. cepacia* が 1 株中 1 株、*S. faecalis* 2 株中 1 株が存続したが、*Serratia* 7 株をはじめ *E. cloacae*, *Proteus* 属も全株消失した (Table 4)。本剤投与後出現した菌は、*S. faecalis* 6 株、*P. aeruginosa* 1 株、*Candida* 2 株、Yeast like organism 1 株であった (Table 5)。

Table 4 Bacteriological response to 6059-S in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	
<i>Klebsiella</i>	2	2	
<i>P. rettgerii</i>	1	1	
<i>P. vulgaris</i>	1	1	
<i>P.morganii</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	2	2	
<i>Citrobacter</i>	2	2	
<i>S. marcescens</i>	7	7 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	8	6 (75.0%)	2
<i>P. cepacia</i>	1		1
<i>S. faecalis</i>	2	1	1
GNB	1	1	
Total	31	27 (87.1%)	4

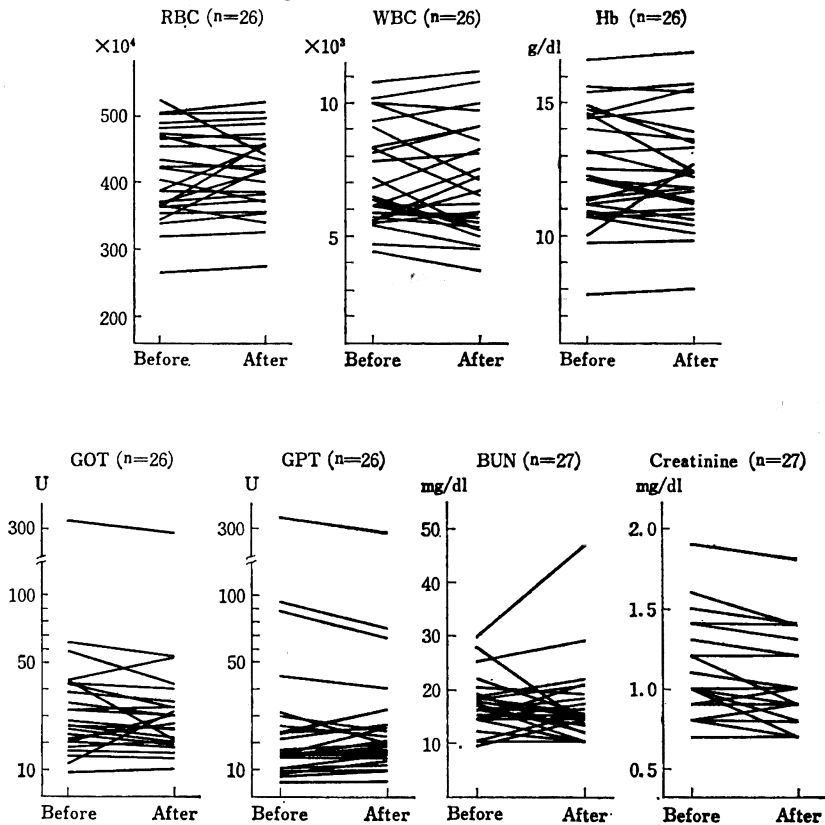
IV. 副作用

本剤を投与した全 27 例について副作用を検討した。症例 2, 21, 22 で注射後熱感を訴えた他は自覚的副作用は認められなかった。投与前後の臨床検査値を Fig. 2 に示した。症例 15, 21, 23 で GOT が、症例 9, 21, 23 で GPT が投与前に異常値であったが、いずれの症

Table 5 Strains appearing after 6059-S treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>S. faecalis</i>	6
<i>P. aeruginosa</i>	1
<i>Candida</i>	2
Yeast like organism	1
Total	10

Fig. 2 Laboratory findings



例も投与後の値は減少し、増悪した例は認めなかった。症例 8 で BUN が 29.5 mg/dl から 46.4 mg/dl へ上昇した。このほか異常値範囲への変動はなかった。

V. 考 按

β -lactam 系抗生物質は広い抗菌スペクトラムを有し、吸収排泄がよく、副作用の少ない事で近年使用量は増加し、新しい薬剤も多数開発されている。本剤の基本的構造は、これらに類似しているが、厳密にはセフェロスポリン系でもセフェマイシン系でもない新種のものである¹⁻³⁾。

尿路感染症の起炎菌を昭和 53 年の九大泌尿器科入院患者から分離された菌で見ると、*Enterobacter* は 7.8%、*Serratia* は 12.0%、*Proteus* 属は 12.5%、*P. aeruginosa* は 11.8% で、これらの菌で 44.1% を占めていた。これらの菌は、従来の β -lactam 系抗生物質には感受性が低く⁵⁾、臨床家は治療に困惑していた。本剤の特徴は従来のセフェロスポリン系では抗菌力の弱かった *Enterobacter*、*Serratia*、*Proteus* 属に優れた抗菌力を有し、*P. aeruginosa* にも有効であり、 β -lactamase に極めて安定である点である¹⁻³⁾。この事は、われわれの症例でも細菌学的効果で現われた。すなわち、起炎菌であった *Enterobacter* 2 株、*Serratia* 7 株、*Proteus* 属 3 株は全株本剤投与後消失し、*P. aeruginosa* は 8 株中 6 株消失した。投与後の出現菌として *S. faecalis* 6 株、*P. aeruginosa* 1 株有り、基礎的研究でもグラム陽性菌には抗菌力が弱かった点と一致した臨床成績であった。

総合臨床効果は、抗菌力が強いので消失率が 87.1% と高かったため、有効率は 73.1% と慢性複雑性尿路感染症では、近年開発中の β -lactam 系抗生物質の中でも良い方であった。

副作用は 3 例に注射後熱感を訴えたものが認められ

た。これらは、いずれも同一施設の症例で、本剤 1.0 g を 20 ml の生食に溶解し 2~3 分とやや短い時間で静注したものであった。この 3 症例を含めアレルギー反応等重篤な自他覚的副作用は全例に認めなかった。

臨床検査値の異常は使用前から GOT、GPT が高値を示した症例があったが、いずれも投与後増悪は認められなかった。BUN が異常値から異常値へ変動した症例があったが、クレアチニンは正常で主治医は本剤との関連性は不明としているが、一慮を付けるべきであろう。

複雑性尿路感染症は、宿主側の要因すなわち基礎疾患やカテーテル管理などが重要であり、化学療法のみでは治療できないが、使用上これらの点を考慮しておけば今回の臨床成績から本剤は複雑性尿路感染症においても有用性のある薬剤と思われる。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 松本慶蔵, 他: 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. 大阪, 1979
- 4) 大越正秋, 他: U T I 薬効評価基準. *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 5) 中牟田誠一, 水之江義充, 熊沢浄一, 百瀬俊郎: 尿路感染分離菌の年次的変遷 (第 9 報). *西日本泌尿器科* 41: 697~709, 1979

EXPERIENCE WITH 6059-S IN THE TREATMENT OF CHRONIC
COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

SEIICHI NAKAMUTA, JOICHI KUMAZAWA and SHUNRO MOMOSE
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University
(Director: Prof. S. MOMOSE)

SANSHIN HARA, TAKAHIKO HARA, KAZUNARI NANRI, KAZUYUKI TSUNODA,
AKITO YAMAGUCHI and YOSHIHARU MIYAZAKI
Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

TETSUO OMOTO, HIROO YAGI, ATSUSHI IGUCHI and HAJIME NAKASU
Department of Urology, Kyushu Kosei-nenkin Hospital

KEN NAKAYAMA, KAZUHIRO YOSHIMINE and SHINICHIRO KOMINE
Department of Urology, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital

6059-S was administered to 27 cases in the Department of Urology, Kyushu University hospital and its affiliated hospitals, diagnosed as chronic complicated urinary tract infection in the period between October 1978 and August 1979.

6059-S was injected by one shot or drip infusion intravenously with 1 or 2 g per day for 5 days. The clinical results were excellent in 8 cases, moderate in 11 cases and poor in 7 cases, with effective rate of 73.1%. Bacteriologically, bacteria was eradicated in 27 strains of 31.

No subjective or objective side effects were observed in any cases but in 3 cases general hot sense after intravenous injection.