

6059-S の尿路感染症における使用経験

宮原 茂・江藤 耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 江藤 耕作 教授)

久留米大学泌尿器科に入院の複雑性尿路感染症 20 例に対して 6059-S を投与し、臨床効果および副作用について検討を行なった。

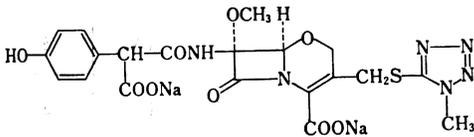
投与方法は 1 日 1.0 g または 2.0 g を 2 回に分けて、5 日間静注した。臨床効果は 20 例中著効 5 例、有効 10 例、無効 5 例で有効率 75.0% であった。細菌学的効果は 20 株中消失 13 株、菌交代 5 株、存続 2 株で消失率 90.0% であった。

副作用として 1 例に S-GOT, S-GPT の一過性の上昇を認めたが、2 週間後では正常化した。他には特記すべき副作用は認めなかった。

緒 言

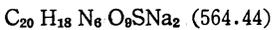
6059-S は、塩野義製薬研究所において、1976 年に開発された化合物であり、化学構造上特異的で、従来のセファロスポリン骨格の硫黄原子 (S) が酸素原子 (O) に置換された点で異なり、かつセファマイシン様構造も加わったユニークな新抗生物質である。Fig. 1 にその化学構造式、化学名および分子式を示す。

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S
Structural formula:



Chemical name: (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

Molecular formula (Molecular Weight):



6059-S は、グラム陰性桿菌、なかでも従来のセファロスポリン剤に耐性を示した *Pseudomonas*, *Serratia* 等にも有効である。また、*B. fragilis* 等の偏性嫌気性菌にも強い抗感染力を有している¹⁾。その反面、グラム陽性菌に対しては、他のセファロスポリン剤よりも高い MIC 値を示す^{2), 3)}。

一方、急性、慢性の毒性試験、催奇形性、腎および肝毒性 (いずれも動物実験) で高い安全性が認められている³⁾。

本剤は国内での臨床成績²⁾で、有効性、安全性にわたる評価の結果、有用性のある薬剤として評価されている。

今回、本剤を尿路感染症に使用してその効果を検討したので報告する。

臨床的検討

1. 投与対象および投与方法

当科入院患者のうち、尿路に何らかの基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症 20 例を対象とした。年齢は 23 ~ 78 才で、うち男性 15 名、女性 5 名である。対象疾患は、慢性膀胱炎 16 例、慢性腎盂腎炎 4 例であった (Table 1)。

投与方法は、1 日 1.0 g または 2.0 g を 2 回に分けて、5 日間連続して静注した。なお、1 回量 0.5 g または 1.0 g に対して溶解液は生理食塩液 10 ml を使用した。また、最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は、日本化学療法学会標準法に準じて行なった。

2. 臨床効果判定基準

臨床効果判定は、UTI 研究会の UTI 薬効評価基準⁴⁾に準じて行なった。

3. 臨床成績

UTI 研究会の分類に従い、病態疾患群別に臨床効果を検討した (Table 2)。全例とも単独感染であったが、その各群の有効率は、第 1 群 (単独感染、カテーテル留置) 55.6%、第 2 群 (前立腺術後) 50.0%、第 3 群 (その他の上部 UTI) 100%、第 4 群 (その他の下部の UTI) 100% であった。3 群 4 群が、1 群 2 群に比して高い有効率を示した。

細菌学的効果と MIC (接種菌量 10^6 cells/ml) の結果は Table 3, 4 に示した。起炎菌として、*S. epider-*

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			
			Underlying condition			Dose g X /day	Route	Duration (day)	
1	54	F	Chr. pyelonephritis	+	(Ureterostomy)	G-1	0.5 X 2	I.V.	5
			B.T.						
2	72	M	Chr. pyelonephritis	+	(Ureterostomy)	G-1	0.5 X 2	I.V.	5
			B.T.						
3	62	M	Chr. cystitis	-	G-4	0.5 X 2	I.V.	5	
			B.T.						
4	62	M	Chr. cystitis	+	(Urethra)	G-1	0.5 X 2	I.V.	5
			Neurogenic bladder						
5	74	M	Chr. cystitis	+	(Urethra)	G-1	0.5 X 2	I.V.	5
			B.P.H.						
6	77	M	Chr. cystitis	-	G-4	0.5 X 2	I.V.	5	
			B.P.H.						
7	47	M	Chr. cystitis	-	G-4	0.5 X 2	I.V.	5	
			B.T.						
8	63	M	Chr. cystitis	+	(Urethra)	G-1	0.5 X 2	I.V.	5
			B.T.						
9	74	M	Chr. cystitis	-	G-4	1.0 X 2	I.V.	5	
			B.T.						
10	77	M	Chr. cystitis	+	(Urethra)	G-1	0.5 X 2	I.V.	5
			P.K.						
11	58	M	Chr. cystitis	-	G-4	1.0 X 2	I.V.	5	
			B.T.						
12	60	M	Chr. cystitis	-	G-2	0.5 X 2	I.V.	5	
			B.P.H.						
13	54	F	Chr. cystitis	-	G-4	0.5 X 2	I.V.	5	
			Urethral tumor						
14	76	M	Chr. cystitis	-	G-2	1.0 X 2	I.V.	5	
			B.P.H.						
15	74	M	Chr. cystitis	+	(Urethra)	G-1	1.0 X 2	I.V.	5
			B.T.						
16	55	F	Chr. pyelonephritis	-	G-3	1.0 X 2	I.V.	5	
			Hydronephrosis						
17	76	F	Chr. cystitis	+	(Urethra)	G-1	1.0 X 2	I.V.	5
			B.T.						
18	40	M	Chr. cystitis	-	G-4	0.5 X 2	I.V.	5	
			Urethral stenosis						
19	23	F	Chr. pyelonephritis	+	(Nephrostomy)	G-1	1.0 X 2	I.V.	5
			Hydronephrosis						
20	78	M	Chr. cystitis	-	G-4	1.0 X 2	I.V.	5	
			B.P.H.						

Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
		Species	Count	MIC (10 ⁶ /ml)	U.T.I.	Dr	
-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.2	Poor	Fair	-
-	+	<i>Candida</i>	10 ⁴				
-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.2	Moderate	Moderate	-
-	±	-	-				
+	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	25.0	Moderate	Moderate	-
-	-	<i>S. epidermidis</i>	10 ²	100			
+	++	<i>E. cloacae</i>	10 ⁶	50.0	Moderate	Moderate	-
-	±	-	-				
-	+++	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	0.78	Poor	Poor	-
-	+++	<i>K. ozanae</i>	10 ⁵	>100			
+	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	25.0	Moderate	Moderate	Transient elevation of GOT and GPT
-	+	-	-				
+	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	6.25	Excellent	Excellent	-
-	-	-	-				
+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.39	Excellent	Excellent	-
-	-	-	-				
+	+++	<i>P. morganii</i>	>10 ⁵	>100	Moderate	Excellent	-
-	±	<i>S. faecalis</i>	10 ²	>100			
-	+	<i>E. agglomerans</i>	>10 ⁵	6.25	Poor	Poor	-
-	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	>100			
-	+++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	>100	Moderate	Excellent	-
-	-	<i>S. faecalis</i>	10 ²	>100			
+	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	1.56	Excellent	Excellent	-
-	-	-	-				
+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.39	Moderate	Excellent	-
-	±	<i>S. faecalis</i>	10 ²	>100			
+	+++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	100	Poor	Poor	-
+	+++	<i>Candida</i>	10 ³				
+	++	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	1.56	Moderate	Moderate	-
+	+	-	-				
+	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	6.25	Moderate	Moderate	-
-	±	<i>K. ozaenae</i>	10 ²				
+	+++	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	6.25	Poor	Poor	-
+	+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	50.0			
+	+	<i>E. cloacae</i>	10 ⁵	100	Excellent	Excellent	-
-	-	-	-				
-	+++	<i>E. aerogenes</i>	>10 ⁵	25.0	Moderate	Moderate	-
-	+++	<i>S. aureus</i>	10				
+	+	<i>C. freundii</i>	10 ⁵	6.25	Excellent	Fair	-
+	-	<i>S. aureus</i>	10				

* Before treatment
* After treatment

** U.T.I. : Criteria by the committee of UTI
Dr : Dr's evaluation

Table 2 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 (45%)	1	4	4	55.6%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (10%)	1	0	1	50.0%
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 (5%)	0	1	0	100.0%
	4th group (Lower U.T.I.)	8 (40%)	3	5	0	100.0%
	Sub total	20 (100%)	5	10	5	75.0%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	0 (0%)				
	6th group (No catheter indwelt)	0 (0%)				
	Sub total	0 (0%)				
Total		20 (100%)	5	10	5	75.0%

Table 3 Bacteriological response to 6059-S in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	3	2 (66.7%)	1
<i>S. faecalis</i>	1	0 (0%)	1
<i>E. coli</i>	4	4 (100.0%)	
<i>S. marcescens</i>	5	5 (100.0%)	
<i>E. cloacae</i>	2	2 (100.0%)	
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100.0%)	
<i>E. agglomerans</i>	1	1 (100.0%)	
<i>P.morganii</i>	1	1 (100.0%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100.0%)	
<i>C. freundii</i>	1	1 (100.0%)	
Total	20	18 (90.0%)	2

* Persisted: Regardless of bacterial count

midis 3 株, *E. coli* 4 株, *S. marcescens* 5 株, *E. cloacae* 2 株, *E. aerogenes*, *E. agglomerans*, *P.morganii*, *P. mirabilis*, *C. freundii*, *S. faecalis* が 1 株ずつ検出された。細菌学的効果は, *S. epidermidis*, *S. faecalis* の 1 株ずつが存続したが, 他は *S. marcescens* 5 株を含めてすべて消失し, 消失率 90.0% の高い除菌効果であった。なお, 存続した *S. epidermidis* の MIC は本剤投与前 25 µg/ml が投与後には 100 µg/ml となり, また *S. faecalis* の MIC は本剤投与前後も 100 µg/ml 以上の耐性株であった。

投与後出現菌は, Table 5 に示すように *S. faecalis* 3 株, *K. ozaenae* 2 株, *S. aureus* 2 株, *P. aeruginosa* 1 株, *Candida* 2 株が検出された。そのうち, 菌交代は *S. faecalis* 1 株, *K. ozaenae* 1 株, *P. aeruginosa* 1 株, *Candida* 2 株の計 5 株に認められた。

本剤の総合効果は Table 6 に示すように, 細菌尿に対する効果は陰性化 13 例 (65.0%), 減少 2 例 (10.0%), 菌交代 5 例 (25.0%) であった。膿尿に対する効果は正常化 7 例 (35.0%), 改善 3 例 (15.0%), 不変 10 例 (50.0%) であった。総合臨床効果は著効 6 例, 有効 9 例, 無効 5 例で有効率 75.0% であった。

4. 副作用

全例において, 本剤投与前後の自覚症状および他覚所見 (RBC, WBC, Hb, Ht, S-GOT, S-GPT, Al-P, BUN, Creatinine) により副作用を検討した (Table 7)。

症例 6 では, S-GOT 44, S-GPT 39 と投与前に比し軽度の上昇を認めたが, 2 週間後の再検査では正常であった。この症例は前立腺肥大症術前の状態で, 他に要因がないため本剤との関係が考慮される。他の症例では, 特記すべき副作用は認めなかった。

考 按

慢性複雑性尿路感染症では, *P. aeruginosa*, *Serratia* などいわゆる弱毒性グラム陰性桿菌の分離が増加しつつある。これら弱毒菌に対しては, アミノグリコシッド剤のみが有効とされてきた。6059-S は, 従来の他のセファロsporin 剤では抗菌力が弱いとされている *P. aeruginosa*, *Serratia* に対して抗菌力を有し, また偏性嫌気性菌にも有効であるとされている。

Table 4 Relation between MIC and bacteriological response

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 cells/ml										Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>S. epidermidis</i>					1/1		1/2				2/3
<i>S. faecalis</i>										0/1	0/1
<i>E. coli</i>	4/4										4/4
<i>S. marcescens</i>			2/2		2/2				1/1		5/5
<i>E. cloacae</i>								1/1	1/1		2/2
<i>E. aerogenes</i>							1/1				1/1
<i>E. agglomerans</i>					1/1						1/1
<i>P.morganii</i>										1/1	1/1
<i>P. mirabilis</i>		1/1									1/1
<i>C. freundii</i>					1/1						1/1
Total	4/4 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)		5/5 (100%)		2/3 (66.7%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	1/2 (50.0%)	18/20 (90.0%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 5 Strains* appearing after 6059-S treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	(%)
<i>S. aureus</i>	2	(20.0%)
<i>S. faecalis</i>	3	(30.0%)
<i>K. ozaenae</i>	2	(20.0%)
<i>P. aeruginosa</i>	1	(10.0%)
<i>Candida</i>	2	(20.0%)
Total	10	(100.0%)

*: Regardless of bacterial count

我々は、本剤を慢性複雑性尿路感染症患者 20 例に使用し、著効 5 例、有効 10 例、無効 5 例、有効率 75.0% という結果を得た。病態疾患群別には全例が単独感染であったが、1 群 2 群の有効率に比し、3 群 4 群は極めて有効率が高くなっている。カテーテル留置および前立腺術後という病態が、感染症を難治とさせる因子となっている。

投与前後で尿中細菌の推移を検討したが、投与終了後も持続したのは、*S. epidermidis* の 1 株、*S. faecalis* の 1 株であり、他の菌はすべて消失または菌交代した。特に *S. marcescens* は 5 株とも消失し、本剤の特長を示唆したと思われる。

Table 6 Overall clinical efficacy of 6059-S in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	5	3	5	13 (65.0%)
Decreased	2			2 (10.0%)
Replaced			5	5 (25.0%)
Unchanged				0 (0%)
Efficacy on pyuria	7 (35.0%)	3 (15.0%)	10 (50.0%)	Case total 20
Excellent	5 (25.0%)		Overall effectiveness rate 15/20 (75.0%)	
Moderate	10			
Poor	5			

Table 7 Laboratory findings before and after 6059-S administration

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Hb (g/dl)		Ht (%)		S-GOT (U/ml)		S-GPT (U/ml)		ALP (U/ml)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	400	391	5,800	4,000	13.0	13.0	37.0	38.0	14	22	7	11	8.6	7.4	7.5	10.9	0.5	0.7
2	345	330	7,200	6,800	10.5	10.5	30.0	31.0	17	17	11	10	7.9	10.3	42.1	25.2	2.0	2.0
3	438	430	8,100	7,000	14.6	14.5	45.2	44.0	24	21	22	29	9.1	9.2	15.6	13.5	1.1	1.1
4	354	347	4,800	6,000	12.1	11.4	35.4	35.0	19	29	11	8	12.2	12.5				
5	361	393	3,400	4,700	11.1	11.5	36.0	38.2	17	20	12	19	8.7	8.1	8.6	7.7	0.6	0.8
6	405	411	4,400	5,100	12.8	13.1	38.2	39.6	24	44	22	39	9.3	9.4	13.3	14.7	1.0	0.7
7	446	428	8,900	8,600	14.7	13.8	44.3	42.3	24	26	35	33	8.1	8.4	15.8	12.4	1.0	0.7
8	359	319	8,700	6,000	11.6	10.1	36.6	33.0	10	12	8	5	7.6	7.3	20.9	20.7	1.4	1.3
9	414	420	7,600	6,800	12.7	13.0	37.2	38.0	60	55	25	24	13.0	12.8	7.0	13.0	0.9	1.1
10	405	410	5,500	5,800	13.8	14.0	40.2	40.0	25	30	20	25	5.2	6.8	19.0	18.8	1.2	0.9
11	402	410	5,000	4,500	14.0	13.8	41.0	42.0	21	25	15	20	4.3	5.5	15.0	18.0	0.9	1.1
12	419	385	4,800	6,100	14.2	13.0	43.8	39.7	21	23	20	14	7.8	8.0	15.5	13.0	1.4	1.5
13	385	390	5,500	5,800	13.8	13.2	42.0	40.0	30	33	25	21	8.0	8.8	17.0	15.2	1.1	1.0
14	402	410	6,900	7,200	12.3	13.0	36.6	37.5	12	15	10	12	8.5	8.6	19.5	17.2	1.0	0.9
15	403	395	5,100	5,200	11.3	11.0	34.5	34.8	17	20	12	18	9.7	8.7	19.5	18.0	0.8	0.9
16	403	411	7,800	6,600	11.5	12.0	36.5	38.0	19	20	15	18	5.2	6.8	11.6	12.4	1.5	1.1
17	435	420	8,600	7,800	12.6	13.0	39.6	40.1	20	22	17	18			15.5	14.0	0.9	1.1
18	452	446	5,500	5,800	14.0	13.8	42.2	42.0	30	22	24	20	7.0	6.8	13.0	15.0	1.0	1.1
19	444	430	5,700	5,200	13.1	13.0	38.7	39.0	8	10	9	12	5.8	8.0	10.0	12.2	0.7	0.8
20	452	440	6,100	6,800	12.6	12.2	41.3	40.5	14	20	9	22	6.9	5.8	19.0	18.2	1.4	1.1

B : Before, A : After

文 献

- 1) NRU, 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 & Chemoth. 16:141~149, 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 & Chemoth.*
16: 341~345, 1979

- 3) 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, 大阪
- 4) 大越正秋, 河村信夫: UTI薬効評価基準(第二版)。Chem-
otherapy 28: 321~341, 1980

CLINICAL EXPERIENCE OF 6059-S ON URINARY TRACT INFECTION

SHIGERU MIYAHARA and KOSAKU ETO

Department of Urology, Faculty of Medicine Kurume University

(Director: Prof. KOSAKU ETO)

The clinical effects and adverse reactions of 6059-S were investigated.

6059-S was administrated to 20 in-patients with chronic complicated urinary tract infection at the Department of Urology of Kurume University. 6059-S was administered intravenously at a daily dose of 1.0 g and 2.0 g for 5 days.

1) The clinical effects of 6059-S were excellent in 5 cases, moderate in 10 cases and poor in 5 cases, with efficacy rate of 75.0%.

2) All causative organisms except each one strain of *S. epidermidis* and *S. faecalis* were eradicated, with elimination rate of 90.0%.

3) In one case S-GOT and S-GPT slightly elevated. Neither subjective symptoms nor abnormalities in laboratory findings were observed in the other cases.