

複雑性尿路感染症に対する 6315-S (Flomoxef) の 基礎的・臨床的検討

水野全裕・岸 幹雄・宮田和豊・公文裕巳・大森弘之
岡山大学医学部泌尿器科学教室
(主任：大森弘之 教授)

近藤捷嘉・近藤 淳
岡山赤十字病院泌尿器科

難波克一
岡山市民病院泌尿器科

赤枝輝明
津山中央病院泌尿器科

植田秀夫・天野正道・田中啓幹
川崎医科大学泌尿器科学教室
(主任：田中啓幹 教授)

森永 修・高田元啓
川崎病院泌尿器科

複雑性尿路感染症に対する 6315-S (Flomoxef) の有用性を基礎的ならびに臨床的に検討した。

1) 抗菌力：尿路感染症由来の教室保存株 11 菌種、196 株に対する本剤の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、同系薬剤である Latamoxef (LMOX), Cefmenoxime (CMX), Cefoperazone (CPZ) と比較検討した。*E. faecalis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* では MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が多数を占めていたが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* の 80% MIC はそれぞれ 0.20, 0.39, $0.39 \mu\text{g/ml}$ と良好な成績であった。他剤との比較では *S. epidermidis* に対しては LMOX よりも優れており、*E. coli* では他の 3 剤にくらべ優れていた。

2) 臨床効果：複雑性尿路感染症 33 例に対して本剤を使用した。投与スケジュールは 1 回 0.5g, 1 日 2 回、5 日間の点滴もしくは静注とした。UTI 評価基準に基づいた判定では著効 6 例、有効 11 例、無効 13 例で、有効率は 57% (17/30) であった。副作用としては下痢を 1 例 (3%) に認めただが、程度は軽度で無処置にて継続投与可能であった。臨床検査値の異常変動は GOT, GPT の上昇を 1 例、GOT, GPT, Al-Pase の上昇を 1 例、好酸球の上昇を 1 例と計 3 例に認めただがいずれも軽度で臨床問題となるものではなかった。

近年、セフェム系抗生剤は、優れた安全性と強い抗菌力のため注射用抗生剤の主流となっており、その発達はめざましい。第 3 世代のセフェム系抗生物質はグラム陰性菌には強い抗菌力を示すものの、グラム陽性菌に対して抗菌力が弱く、大きな欠点となっている。6315-S (Flomoxef: FMOX) は塩野義製薬研究所で開発

成された新しい注射用オキサセフェム系抗生物質で、LMOX と類似した構造を示すが、LMOX の欠点であったグラム陽性菌に対する抗菌力と Disulfiram 様作用が改善されており、各種 β -lactamase に対しても LMOX と同様に極めて安定である¹⁾。今回、われわれは 6315-S を複雑性尿路感染症に対して使用する機会

Table 1 MICs of 6315 S : (10⁸ cfu/ml)

No. of strain	MIC (μg/ml)													
	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100·
<i>S. epidermidis</i>	10				1	1	1	1	2					1
<i>E. faecalis</i>	20				1	1					1		10	7
<i>E. coli</i>	30	3	11	5	7	3	1							
<i>K. pneumoniae</i>	17		3	6	1	2	1		1					
<i>P. mirabilis</i>	20			1		15	1	1						2
<i>P. vulgaris</i>	10				1		3	1	2	2				1
<i>M. morgani</i>	10				2	1	1	4	1					1
<i>Citrobacter</i> sp.	19			2		3		1	1		1	1	8	2
<i>Enterobacter</i> sp.	20	1				1				1	2	2	3	1
<i>S. marcescens</i>	20					1								17
<i>P. aeruginosa</i>	19			1										18
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2			1											

を得たので、若干の基礎的検討と併せて、その臨床成績を報告する。

1. 抗 菌 力

1. 対象および方法

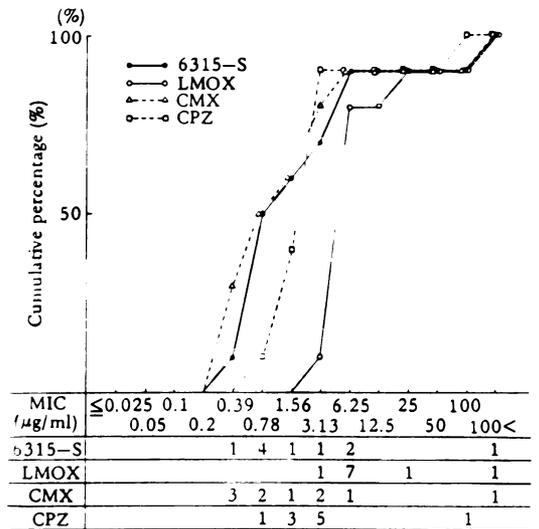
尿路感染症由来の教室保存株、*Staphylococcus epidermidis* 10 株、*Enterococcus faecalis* 20 株、*Escherichia coli* 30 株、*Klebsiella pneumoniae* 17 株、*Proteus mirabilis* 10 株、*Proteus vulgaris* 10 株、*Morganella morgani* 10 株、*Citrobacter* 20 株、*Enterobacter* 20 株、*Serratia marcescens* 20 株、*Pseudomonas aeruginosa* 19 株および標準株 *E. coli* NIHJJC-2 の 11 菌種 196 株に対する本剤および LMOX, CMX, CPZ の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、比較検討した。MIC の測定は化療標準法²⁾に従い、培地に modified Mueller-Hinton agar (ニッスイ) を用いた寒天平板希釈法で行ない、接種菌量は 10⁸ CFU/ml とした。

さらに、本剤の β-lactamase に対する安定性をみるために、*E. coli* 28 株においてニトロセフィン Disk 法ならびに pH Disk 法を用いて β-lactamase の検出を行ない、抗菌力と併せて検討した。

2. 結 果

各菌種に対する本剤の MIC 分布を Table 1 に示した。*E. faecalis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* では MIC が 100 μg/ml 以上の耐性株が多数を占めるものの、尿路感染症の代表的起炎菌である *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* では 80% MIC がそれ

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. epidermidis* (10⁸ cfu/ml) 10 strains



ぞれ 0.20, 0.39, 0.39 μg/ml と良好な成績を示した。

各菌種ごとに他剤と比較した結果を Fig. 1~11 に示した。*S. epidermidis* では CMX, CPZ とほぼ同程度で、LMOX よりも 2~3 管程度優れていた (Fig. 1)。*E. faecalis* では CPZ よりもやや劣るものの、CMX, LMOX よりもやや優れていた (Fig. 2)。*E. coli* では LMOX より 1 管程度、CMX より 2 管程度、CPZ より

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. faecalis* (10^8 cfu/ml) 20 strains

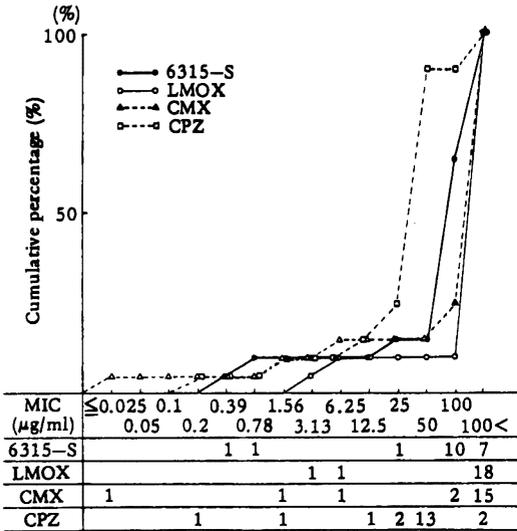


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* (10^8 cfu/ml) 17 strains

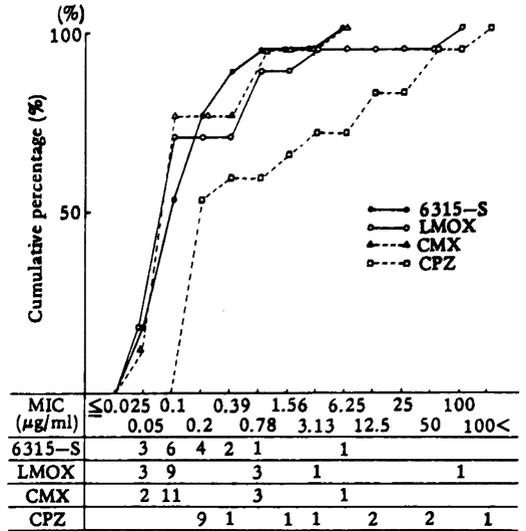


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (10^8 cfu/ml) 30 strains

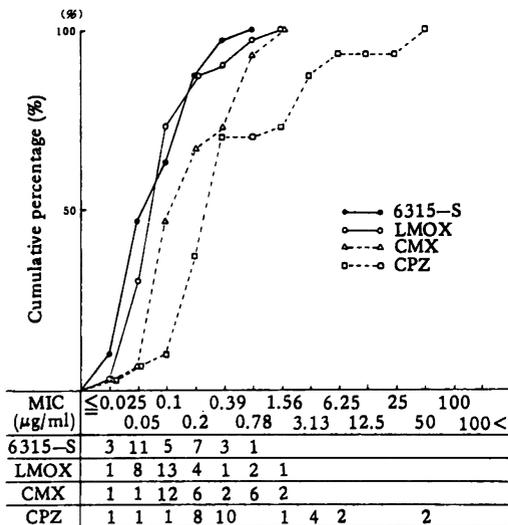
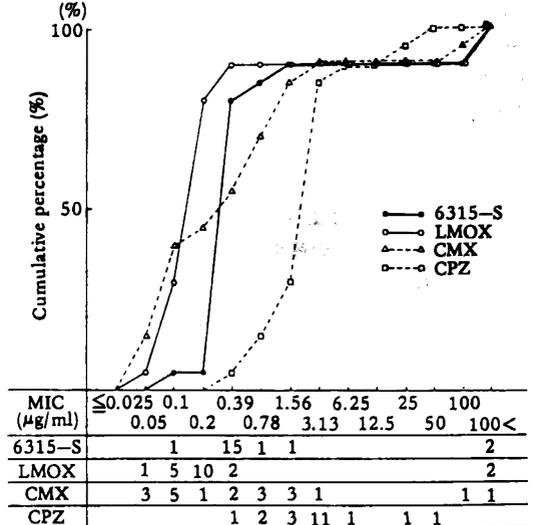


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* (10^8 cfu/ml) 20 strains



数管優れていた(Fig.3)。*K. pneumoniae*ではLMOX, CMX とほぼ同程度で, CPZ よりも数管優れていた(Fig. 4)。*P. mirabilis*ではLMOX より1管程度劣り, CMX とほぼ同程度で, CPZ よりも優れていた(Fig. 5)。*P. vulgaris*ではLMOX, CMX よりやや劣

り, CPZ よりやや優れていた(Fig. 6)。*M. morgani*, *Citrobacter*ではLMOX, CMX よりやや劣り, CPZ とほぼ同程度であった(Fig. 7, 8)。*Enterobacter*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*では他の3剤よりも劣っていた(Fig. 9, 10, 11)。

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* (10^8 cfu/ml) 10 strains

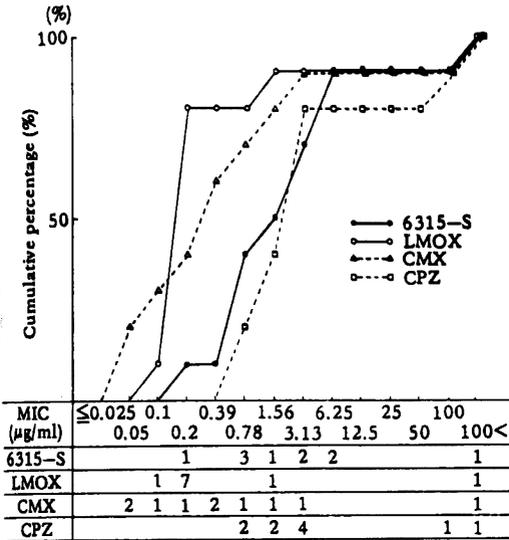


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *Citrobacter* sp. (10^8 cfu/ml) 19 strains

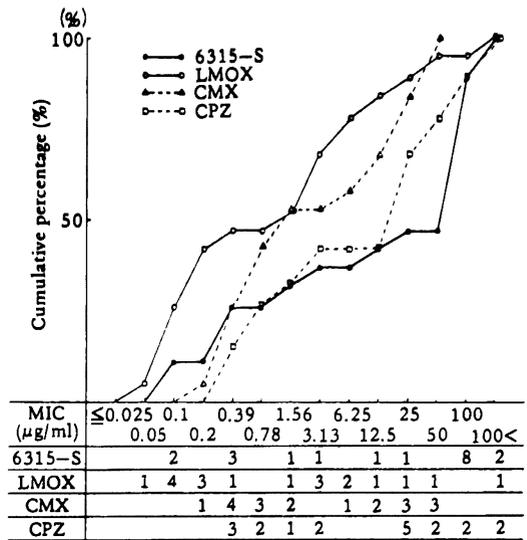


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *M. morgani* (10^6 cfu/ml) 10 strains

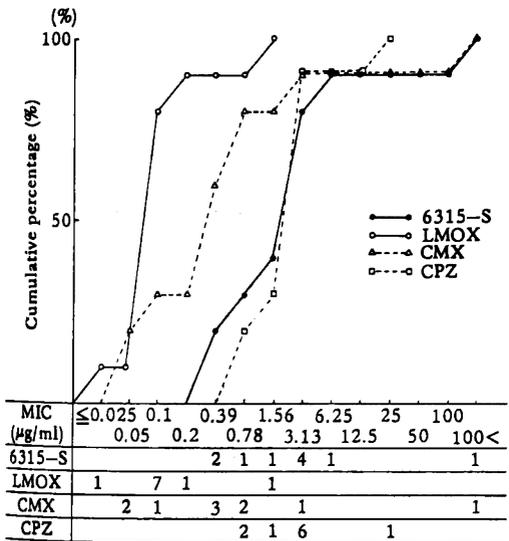
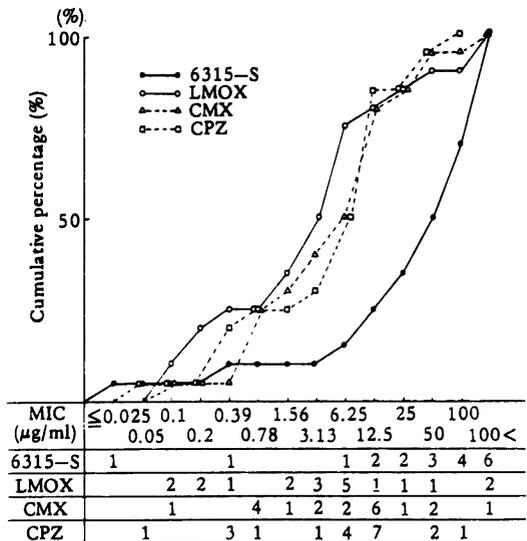


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterobacter* sp. (10^8 cfu/ml) 20 strains



E. coli における β -lactamase 産生能と本剤および CPZ の MIC の関係を見ると、本剤の MIC は全体に CPZ の MIC よりも低く、その傾向は β -lactamase 高産生株でより顕著であった (Fig.12)。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

1984年4月より1984年10月までの岡山大学、岡山赤十字病院、岡山市市民病院、津山中央病院、川崎医科大学および川崎病院の入院患者を対象に本剤を使用した。

Fig.10 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* (10^6 cfu/ml) 20 strains

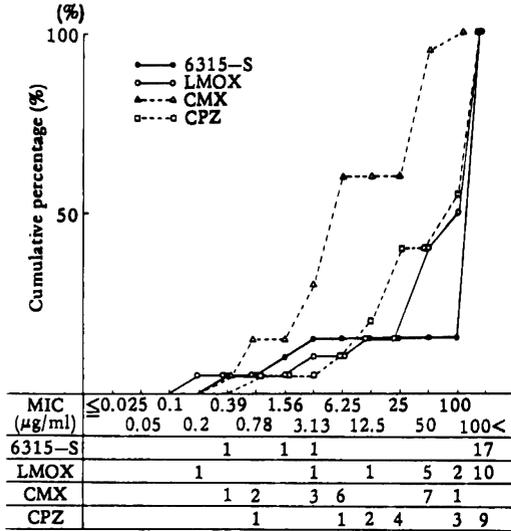
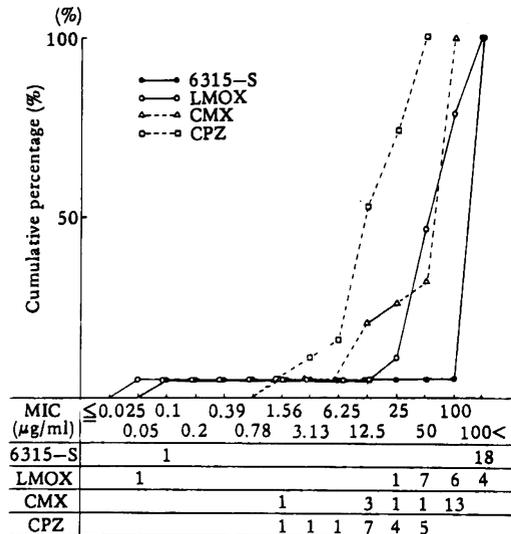


Fig.11 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (10^6 cfu/ml) 19 strains

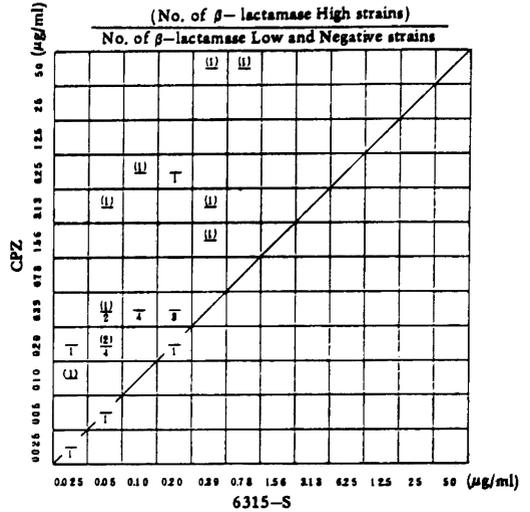


症例はすべて複雑性尿路感染症で総症例数は33例である (Table 2)。

2. 効果判定

臨床効果の判定は主治医判定ならびに UTI 薬効評価基準(第二版³⁾ならびにその補遺⁴⁾に準じて行なった。

Fig.12 Correlation between β -lactamase activity and MICs of *E. coli* 28 strains



3. 臨床効果

主治医判定による効果は著効5例, 有効14例, やや有効2例, 無効11例, 不明1例で有効率は59.4%であった (Table 2)。

以下 UTI 薬効評価基準の患者条件を満足した30例について検討した。全体の臨床効果を見ると, 細菌尿に対する効果は陰性化11例, 減少1例, 菌交代10例, 不変8例, 膿尿に対する効果は正常化11例, 改善5例, 不変14例で総合臨床効果は著効6例(20%), 有効11例(37%), 無効13例(43%)で有効率は57%であった (Table 3)。症例を起炎菌の菌種によって感性菌症例と非感性菌症例に分けてみると, 感性菌症例では有効率が72% (Table 4)であるのに対し, 非感性菌症例では33% (Table 5)と著明な差を認めた。

UTI 薬効評価基準の疾患病態群別の成績を全体で見ると, 複数菌感染群の有効率(30%)に比べて単独菌感染群の有効率は70%と優れており, 同様にカテーテル留置群の有効率(30%)に比べて非留置群の有効率は70%と優れていた (Table 6)。これを感性菌症例と非感性菌症例に分けてみると, 複数菌感染群では感性菌症例の有効率(67%)と非感性菌症例の有効率(14%)に明らかな差がみられたが, カテーテル留置群では感性菌症例の有効率(20%)と非感性菌症例の有効率(40%)の間に著明な差はみられなかった (Table 7, 8)。

Table 2-(1) Clinical summary of complicated UTI cases treated with 6315-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria***	Bacteriuria***		Evaluation****		Side effects
						Dose (g/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	UTI	Dr	
1	89	M	C.C.C* Urethral stricture Cystostomy	+ (Bladder)	I	0.5 x 2 IV	5	++	<i>Alcaligenes</i> sp. <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁷	Poor	Poor	-
2	74	M	C.C.P** Rt renal stone	-	III	0.5x2 IV	5	+++	-	10 ⁷	Mod	Good	-
3	70	M	C.C.C Prostatic Ca	-	IV	0.5 x 2 IV	5	+	<i>E. cloacae</i>	10 ⁶	Mod	Good	-
4	76	M	C.C.C Prostatic Ca post ope	-	II	0.5 x 2 IV	5	+++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	Excellent	Excellent	-
5	73	M	C.C.C BPH post ope	-	II	0.5 x 2 IVD	5	5~10 +++	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ¹ 10 ⁴ 10 ⁷	Poor	Poor	-
6	74	M	C.C.C BPH Prostatic stone	-	VI	0.5 x 2 IV	5	15~20	<i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	Mod	Good	-
7	64	M	C.C.C BPH	-	IV	0.5 x 2 IV	5	2~3 15~20	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁶ 10 ⁷	Excellent	Excellent	COT, GPT†
8	72	M	C.C.C BPH post ope	-	II	0.5 x 2 IV	5	3~4 +	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	<10 ⁸ 10 ⁷	Mod	Good	-
9	68	M	C.C.C Prostatic ca	+ (Urethra)	I	0.5 x 2 IVD	5	++ 10	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁶	Poor	Poor	-
10	82	M	C.C.C BPH	+ (Urethra)	I	0.5 x 2 IVD	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	Mod	Poor	-
11	75	M	C.C.C Neurogenic bladder	-	IV	0.5 x 2 IVD	5	1~2 +	<i>S. liquefaciens</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁵ 10 ⁷	Excellent	Excellent	-
12	80	M	C.C.C Prostatic Ca	-	IV	0.5 x 2 IVD	5	+++ ++	<i>E. cloacae</i>	>10 ⁸	Mod	Good	-

* C.C.C : Chronic complicated cystitis
 ** C.C.P : Chronic complicated pyelonephritis
 *** : Before treatment
 After treatment
 **** UTI : Criteria by the committee of UTI
 Dr : Dr's evaluation

Table 2-(2) Clinical summary of complicated UTI cases treated with 6315-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria***	Bacteriuria***		Evaluation****		Side effects
						Dose (g/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	UTI	Dr	
13	39	F	C.C.P	-	VI	0.5 x 2 IVD	5	+++	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁶	Mod	Good	-
			+					<10 ³					
14	47	F	C.C.C	-	IV	0.5 x 2 IVD	5	+++	<i>E. coli</i>	>10 ⁶	Excellent	Excellent	Diarrhea
			0										
15	72	F	C.C.C	-	IV	0.5 x 2 IVD	5	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁶	Excellent	Excellent	-
			1					<10 ⁶					
16	77	M	C.C.C	+	I	0.5 x 2 IV	5	+++	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	Poor	Poor	-
			+++					10 ⁷					
17	85	M	C.C.C	-	II	0.5 x 2 IV	5	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Mod	Good	-
			+					10 ⁶					
18	84	M	C.C.C	+	V	0.5 x 2 IVD	5	+	<i>E. cloacae</i> <i>A. entritatus</i> <i>E. cloacae</i>	>10 ⁶	Poor	Good	-
			-					10 ⁶					
19	55	F	C.C.P	+	I	0.5 x 2 IV	5	5-10	<i>P. cepacia</i>	10 ⁷	Poor	Poor	-
			10-15					10 ⁶					
20	58	M	C.C.C	+	I	0.5 x 2 IV	5	+++	<i>X. maltophilia</i>	10 ⁷	Mod	Good	-
			10-15					10 ⁸					
21	56	M	C.C.C	-	VI	0.5 x 2 IV	5	+++	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷	Poor	Poor	-
			+++					10 ⁷					
22	66	M	C.C.C	-	VI	1.0 x 2 IV	5	5	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	Poor	Poor	-
			20-25					10 ⁶					
23	60	F	C.C.P	+	V	0.5 x 2 IV	5	++	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁷	Mod	Good	Eos. †
			5-8					10 ⁷					

*** : Before treatment
After treatment

* C.C.C : Chronic complicated cystitis
** C.C.P : Chronic complicated pyelonephritis

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

Table 2-(3) Clinical summary of complicated UTI cases treated with 6315-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria***	Bacteriuria***		Evaluation****		Side effects
						Dose (g/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	UTI	Dr	
24	53	M	C.C.C BPH post ope	-	VI	0.5 x 2 IV	5	15~20 8~9	<i>P. fluorescens</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴ 10 ³	Poor	Poor	-
25	48	M	C.C.C Neurogenic bladder Cystostomy	+ (Bladder)	I	0.5 x 2 IV	5	++ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁶	Poor	Poor	-
26	78	M	C.C.C. BPH	-	IV	0.5 x 2 IVD	5	+ -	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ <10 ³	Mod	Good	-
27	73	F	C.C.C Bladder tumor	-	IV	0.5 x 2 IVD	5	+ 1~2	<i>P. aeruginosa</i> -	>10 ⁷	Excellent	Good	-
28	84	M	C.C.P Neurogenic bladder	-	VI	0.5 x 2 IVD	4	++ -	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁴ >10 ⁴	Poor	Good	-
29	61	M	C.C.C BPH post ope	-	VI	0.5 x 2 IV	5	++ ++	<i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁷	Poor	Poor	-
30	85	M	C.C.C Bladder tumor	+ (Bladder)	V	0.5 x 2 IV	5	+ ±	<i>S. marcescens</i> <i>P. fluorescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁶	Poor	Fair	-
31	75	M	C.C.C BPH	+ (Urethra)		0.5 x 2 IVD	5	+ 2~3	-			Fair	-
32	52	M	C.C.P Bladder tumor	-		0.5 x 2 IVD	5	++ ++	<i>P. aeruginosa</i> -	>10 ⁵	Unknown	Unknown	COT, GFT 1 ALPT
33	72	M	C.C.P Bladder tumor ureterostomy	+ (ureter)		0.5 x 2 IVD	5	++ 15	<i>P. aeruginosa</i> GPC YLO <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵ >10 ⁵ >10 ⁵	Good	Good	-

* C.C.C : Chronic complicated cystitis
 ** C.C.P : Chronic complicated pyelonephritis
 *** : Before treatment
 After treatment
 **** UTI : Criteria by the committee of UTI
 Dr : Dr's evaluation

Table 3 Overall clinical efficacy of 6315-S in complicated UTI
(Total cases)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	6	2	8	11 (37%)
Decreased	1			1 (3%)
Replaced	2	8	5	10 (33%)
Unchanged	2		6	8 (27%)
Effect on pyuria	11 (37%)	5 (17%)	14 (47%)	80 patient total
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent		6 (20%)	Overall effectiveness rate 17/80 (57%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		11 (37%)		
<input type="checkbox"/> Poor (Including Failure)		13 (43%)		

Table 4 Overall clinical efficacy of 6315-S in complicated UTI
(cases caused by sensitive strains)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	5	2	3	10 (56%)
Decreased				
Replaced	2	1	3	6 (33%)
Unchanged	1		1	2 (11%)
Effect on pyuria	8 (44%)	3 (17%)	7 (39%)	18 patient total
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent		5 (28%)	Overall effectiveness rate 13/18 (72%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		8 (44%)		
<input type="checkbox"/> Poor (Including Failure)		5 (28%)		

Table 5 Overall clinical efficacy of 6315-S in complicated UTI
(cases caused by insensitive strains)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	1			1 (8%)
Decreased	1			1 (8%)
Replaced		2	2	4 (33%)
Unchanged	1		5	6 (50%)
Effect on pyuria	3 (25%)	2 (17%)	7 (58%)	12 patient total
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent		1 (8%)	Overall effectiveness rate 4/12 (33%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		3 (25%)		
<input type="checkbox"/> Poor (Including Failure)		8 (67%)		

Table 6 Overall clinical efficacy of 6315-S classified by the type of infection
(Total cases)

Group		No of patient (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group	7 (23 %)		2	5	29 %
	2nd group	4 (13 %)	1	2	1	75 %
	3rd group	1 (3 %)		1		100 %
	4th group	8 (27 %)	5	3		100 %
	Sub total	20 (67 %)	6	8	6	70 %
Polymicrobial infection	5th group	3 (10 %)		1	2	33 %
	6th group	7 (23 %)		2	5	29 %
	Sub total	10 (33 %)		3	7	30 %
Total		30 (100 %)	6	11	13	57 %

Table 7 Overall clinical efficacy of 6315-S classified by the type of infection
(cases caused by sensitive strains)

Group		No of patient (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group	4 (22 %)		1	3	25 %
	2nd group	4 (22 %)	1	2	1	75 %
	3rd group	1 (6 %)		1		100 %
	4th group	6 (33 %)	4	2		100 %
	Sub total	15 (83 %)	5	6	4	73 %
Polymicrobial infection	5th group	1 (6 %)			1	0 %
	6th group	2 (11 %)		2		100 %
	Sub total	3 (17 %)		2	1	67 %
Total		18	5	8	5	72 %

4. 細菌学的効果

投与前分離菌は15菌種、42株であり、そのうち32株(76%)が消失、10株(24%)が残存していた。残存菌の内訳は *P. aeruginosa* が4株と最も多く、次いで *S. marcescens* が3株、*E. faecalis*、*Enterobacter cloacae*、*Pseudomonas cepacia* がそれぞれ1株であった。各菌種についてみると、*P. cepacia*、*P. aeruginosa* の消失率がそれぞれ0%、20%と不良であったが、*S. marcescens*、*E. faecalis*、*E. cloacae* の

消失率はそれぞれ63%、67%、75%とまずまずの成績を示し、その他の菌種は100%消失していた (Table 9)。投与後出現菌は8菌種、15株で主な菌種は *P. aeruginosa* 5株、*P. cepacia* 3株、*E. faecalis* 2株であった (Table 10)。

5. 副作用

総投与症例33例における自他覚的副作用の検討では、1例(3%)に副作用を認めた。症例No.14は投与4日目に下痢を認め本剤との関係は、可能性大と考えられ

Table 8 Overall clinical efficacy of 6315-S classified by the type of infection
(cases caused by insensitive strains)

Group		No of patient (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group	3 (25%)		1	2	33%
	2nd group					
	3rd group					
	4th group	2 (17%)	1	1		100%
	Sub total	5 (42%)	1	2	2	60%
Polymicrobial infection	5th group	2 (17%)		1	1	50%
	6th group	5 (42%)			5	0%
	Sub total	7 (58%)		1	6	14%
Total		12	1	3	8	33%

Table 9 Bacteriological response to 6315-S
in complicated UTI

Isolates	No of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. faecalis</i>	3	2 (67%)	1
<i>E. coli</i>	6	6 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	4	4 (100%)	
<i>P. marablis</i>	3	3 (100%)	
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	4	3 (75%)	1
<i>S. marcescens</i>	8	5 (63%)	3
<i>Alcaligenes</i>	1	1 (100%)	
<i>A. amitratus</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	5	1 (20%)	4
<i>P. cepacia</i>	1	0	1
<i>P. fluorescens</i>	2	2 (100%)	
<i>X. maltophilia</i>	1	1 (100%)	
Total	42	32 (76%)	10

* : regardless of bacterial counts

たが、程度は軽度で無処置にて継続投与可能であり、投与終了2日後には消失した。

臨床検査値の異常変動は3例に認めた (Table 11)。症例 No. 7 は投与前より GOT 72, GPT 89 K. U./L と上昇していたが、投与終了直後それぞれ 114, 134 K. U./L とさらに上昇し、本剤と関係あるかもしれないと考えられた。しかし、投与終了3日後には GOT, GPT ともにそれぞれ 70, 100 K. U./L と下降傾向を示した。症例 No. 23 は好酸球が投与前 0% から投与終了直後 10%

Table 10 Strains* appearing after 6315-S
treatment in complicated UTI

Isolates	No of strains (%)
<i>E. faecalis</i>	2 (13%)
<i>E. faecium</i>	1 (7%)
<i>S. liquefaciens</i>	1 (7%)
<i>C. freundii</i>	1 (7%)
<i>P. aeruginosa</i>	5 (33%)
<i>P. cepacia</i>	3 (20%)
<i>P. fluorescens</i>	1 (7%)
<i>Candida albicans</i>	1 (7%)
Total	15 (100%)

* : regardless of bacterial counts

と増加を認め、本剤と関係あるかもしれないと考えられたが、臨床上特に問題なく経過した。症例 No. 32 は GOT, GPT, Al-Pase が投与前それぞれ 18, 16, 77 I. U./L であったが、投与終了直後 33, 51, 175 I. U./L と上昇し本剤との関係が強く疑われたが、投与終了11日後にはそれぞれ 11, 20, 90 I. U./L と正常範囲内に復していた。

III. 考 察

近年、セフェム系抗生物質は感染症治療の主流となっており、新薬の開発はめざましい。6315-S の特徴の一つとして、グラム陽性菌に対する抗菌力が第3世代のセ

Table 11 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)			
		Definite	probable	possible	total
R.B.C.	33				
H.b.	33				
H.t.	33				
W.B.C.	33				
{ Baso. Eosino. Neutro. Lymph. Mono.	21				
	21			1	1 (5%)
	21				
	21				
	21				
Thrombocyte	31				
G.O.T.	33		1	1	2 (6%)
G.P.T.	33		1	1	2 (6%)
Al-Pase.	31		1		1 (3%)
Bilirubin	22				
B.U.N.	32				
Creatinine	32				
No of cases with deteriorated laboratory test results		3			

フェム系薬剤 (特にLMOX) に比べて優れていることがある¹⁾。

今回行った抗菌力の検討では、本剤の抗菌力は *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *E. faecalis* では耐性株が多かったものの、尿路感染症の重要な起炎菌である *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* では良好な成績を示していた。他剤との比較では、*S. epidermidis* でLMOXよりも数管優れた成績を示し、グラム陽性菌に対する有用性の一端がうかがわれた。グラム陰性菌においては、*P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *Enterobacter* では他の3剤に比べて耐性菌がやや多くみられたものの、*E. coli* では最も優れた抗菌力を示し、*K. pneumoniae*, *P. mirabilis* でもLMOX, CMXとはほぼ同程度の優れた抗菌力を示していた。

β -lactamase に対する安定性も本剤の特徴の一つとされている¹⁾。CPZはPenicillinase型、特にR-plasmid 支配の β -lactamase に対してやや不安定であるとされているが^{5, 6)}。今回の *E. coli* における β -lactamase 産生能と本剤とCPZの抗菌力の検討で、 β -

lactamase 高度産生株において本剤の抗菌力がCPZに比べて著明に優れていたことは、本剤の β -lactamase に対する安定性をうかがわせる結果であった。

複雑性尿路感染症における臨床効果の検討では、主治医判定による有効率は59.4%とまずまずの成績であった。UTI薬効評価基準に従った効果判定では、有効率は57% (17/30) であり当教室で行ったCMXの67% (16/24)⁷⁾、LMOXの75% (15/20)⁸⁾ に比べてやや不良であった。しかし、CMXの症例のほとんどが単独菌感染症であり、単独菌感染症例のみの有効率の比較では、CMXの73%に対し本剤では70%とほぼ同等の成績であった。また、感性菌による症例のみについてみると、本剤の有効率は72% (13/18) と他剤と同程度の成績であった。

細菌学的効果を見ると、本剤使用による菌消失率は76% (32/42) であり、CMXの84.6% (22/26)⁷⁾、LMOXの84% (21/25)⁸⁾ に比べてやや不良であった。菌種別にみると *Serratia* の消失率は63% (5/8) とCMXの87% (13/15)、LMOXの80% (12/15) より

やや不良ではあるが、他剤の比較検討試験における消失率と比べると LMOX の 81% (17/21)⁹⁾ より劣るものの、CMX の 68.4% (13/19)、CPZ の 50% (16/32) と同等ないしはやや優れた成績であり、*Serratia* に対しては本剤はまずまず有効ではないかと考えられた。一方、*Pseudomonas* に対しては菌消失率は 37.5% (3/8) であり、投与後出現菌の 60% (9/15) が *Pseudomonas* となっており、基礎的検討結果と同様に、本剤は *Pseudomonas* に対してはあまり有用性が期待できないと考えられた。その他の菌種における菌消失率は良好であった。

副作用に関しては、1例 (3%) に下痢を認め、臨床検査値の異常変動を 3例に認めたが、いずれも軽度で臨床問題なく経過し継続投与可能であった。この発現頻度は他剤と比べてほぼ同程度であり^{7, 8)}、本剤は安全性の高い薬剤であると考えられた。

以上の結果より、本剤は *Pseudomonas* 等の非感性菌を除けば、近年問題になっている β -lactamase 産生菌による複雑性尿路感染症に対しても有効かつ安全な薬剤であり、尿路感染症の治療において有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 6315-S の概要。1984
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23 (8) : 1~2, 1975
- 3) UTI 研究会：UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28 : 324~341, 1980
- 4) UTI 研究会：UTI 薬効評価基準 (第 2 版) 補遺。Chemotherapy 28 : 1351~1358, 1980
- 5) 五島瑳智子, 小川正俊, 辻 明良, 金子康子,

桑原章吾：広域合成 Cepharosporin, Cefoperazone (T-1551) の *in vitro*, *in vivo* の抗菌作用と細菌学的評価。Chemotherapy 28 (S-6) : 28~44, 1980

- 6) 南新三郎, 松原信之, 村岡拓己, 倉茂達徳, 三橋進：Cefoperazone (T-1551) の *in vitro* および *in vivo* の抗菌作用について。Chemotherapy 28 (S-6) : 1~13, 1980
- 7) 宮田和豊, 沖宗正明, 石戸則孝, 高本 均, 平野学, 朝日俊彦, 荒木 徹, 大森弘之：複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-1) : 854~864, 1981
- 8) 石戸則孝, 宮田和豊, 平野 学, 高本 均, 荒木徹, 大森弘之：複雑性尿路感染症に対する 6059-S の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-7) : 827~839, 1980
- 9) 坂義人, 他 (16 施設およびその関連施設) : Oxacephem 系抗生剤 6059-S の複雑性尿路感染症に対する臨床評価-Sulbenicillin を対照に用いた比較検討 (Well controlled study)-。Chemotherapy 29 (5) : 534~566, 1981
- 10) 河田幸道, 他 (7 施設およびその関連施設) : 複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) と Cefazolin の比較検討。Chemotherapy 29 (S-1) : 912~929, 1981
- 11) 坂義人, 他 (13 施設およびその関連施設) : 複雑性尿路感染症に対する Cefoperazone (T-1551) の臨床評価-Carbenicillin を対照とした比較試験。Chemotherapy 28(S-6) : 947~974, 1980

6315-S (FLOMOXEF) IN COMPLICATED
URINARY TRACT INFECTIONS

AKIHIRO MIZUNO, MIKIO KISHI, KAZUTOYO MIYATA,
HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI
Department of Urology, Okayama University, Medical School
(Director : Prof. H. OHMORI)

KATSUYOSHI KONDO and ATSUSHI KONDO
Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital
(Chief : A. KONDO)

KATSUICHI NANBA
Department of Urology, Okayama Municipal Hospital
(Chief : K. NANBA)

TERUAKI AKAEDA
Department of Urology, Tsuyama Central Hospital
(Chief : T. AKAEDA)

HIDEO UEDA, MASAMICHI AMANO and HIROYOSHI TANAKA
Department of Urology, Kawasaki Medical School
(Director : Prof. H. TANAKA)

OSAMU MORINAGA and MOTOYOSHI TAKADA
Department of Urology, Kawasaki Hospital
(Chief : M. TAKADA)

We studied the antibacterial activity and clinical efficacy of 6315-S (flomoxef), a new oxacephem antibiotic.

1) The antibacterial activity of 6315-S against *E. faecalis*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa* was weak, but excellent against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis*. Against *S. epidermidis* the drug was superior to LMOX, and against *E. coli* was superior to LMOX, CMX and CPZ.

2) Thirty-three patients with complicated urinary tract infection were treated with 6315-S. According to the criteria of the Japanese UTI Committee, the overall clinical efficacy rate was 57% (17/30).

3) As to side-effects, diarrhea was observed in one patient (3%), and abnormal laboratory findings were observed in 3 patients (transient elevation of S-GOT, GPT or S-GPT, GOT, GPT, Al-Phase or eosinophilia).