

## 慢性複雑性尿路感染症に対する 6315-S (Flomoxef) の臨床的検討

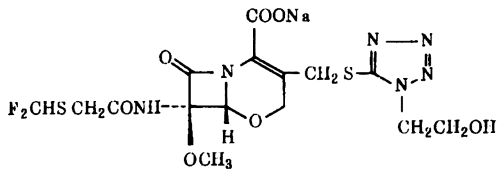
植田省吾・小林政次・山田 操  
島田明彦・野田進士・江藤耕作  
久留米大学医学部泌尿器科

新しいオキサセフェム系抗生物質である 6315-S (Flomoxef) を 16 例の慢性複雑性尿路感染症に使用し、その臨床効果および副作用について検討し以下の結果を得た。

- 1) 総合臨床効果において、著効 5 例、有効 5 例、無効 6 例であり総合有効率は 62.5%であった。
- 2) 細菌学的効果では 20 株中 14 株 (70.0%) の除菌率であった。
- 3) 副作用では自覚的には異常なく、1 例において臨床検査値上の異常を認めた。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は塩野義製薬研究所によって合成、開発された注射用オキサセフェム系抗生物質で、Fig. 1 のごとく Latamoxef と同一の 1-オキサセフェム骨格を有する。本剤はグラム陰性菌、嫌気性菌のみならずグラム陽性菌に対しても強い抗菌活性を示し、また Disulfiram 様作用も少なく尿路感染症の治療薬剤として有用、かつ安全な薬剤であると言われている<sup>1)</sup>。

Fig. 1 Chemical structure of 6315-S



今回、本剤の複雑性尿路感染症に対する有用性と安全性について検討する機会を得たので、その結果について報告する。

## I. 対象および方法

### 1. 対象

対象は昭和 59 年 9 月から昭和 60 年 3 月までの期間に久留米大学病院泌尿器科において入院加療した慢性複雑性尿路感染症患者 16 名で、男性 12 名、女性 4 名であった。年齢は 27 才から 79 才までで平均 54.7 才であった。また、感染症の内訳は慢性複雑性腎盂腎炎 7 例、慢性複雑性膀胱炎 9 例であった。基礎疾患は腎結石 5 例、膀胱腫瘍 4 例、前立腺肥大症 2 例、膀胱頸部硬化症、腎盂腫瘍、前立腺癌、前立腺結石、尿道狭窄、各 1 例ずつであった。投与法は 6315-S 1 回 0.5 g 1 日 2 回を 6 例、1 回 1 g 1 日 2 回を 10 例にいずれも点滴静注で 5 日間投与

した (Table 1)。

### 2. 効果判定基準

臨床効果の判定においては U. T. I 研究会の U. T. I. 薬効評価判定基準 (第 2 版および補遺)<sup>2, 3)</sup> に基づいて行なった。

## II. 成 績

### 1. 臨床効果

総合臨床効果においては Table 2 のごとく著効 5 例 (31.3%)、有効 5 例 (31.3%)、無効 6 例 (37.5%) で総合有効率は 62.5%であった。膿尿に対する効果では 5 例 (31.3%) が正常化、1 例 (6.3%) が改善、10 例 (62.5%) が不変であった。また、細菌尿に対する効果では 9 例 (56.3%) が消失、1 例 (6.3%) が菌交代、6 例 (37.5%) が不変であった。

疾患病態群別においては Table 3 のごとくであり、群別有効率は 1 群 66.7%、2 群 100%、3 群 100%、4 群 60.0%、5 群 0%、6 群 100% であり単独菌感染症では 75.0%、複数菌感染症では 25.0% の有効率であった。

### 2. 細菌学的効果

細菌学的効果では Table 4 のごとくである。投与前分離菌は *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter anitratus*, *Staphylococcus epidermidis* 等 20 株が分離され、*E. faecalis* は 50.0%、*P. aeruginosa* は 33.3%、*E. cloacae* は 0% で他は総て 100% の除菌率で全体で 70.0% の除菌率であった。

投与後出現菌は Table 5 のごとくで *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia sp.* の 4 株が分離された。

Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI patients (1)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria *			Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (g x /day)	Duration (day)		Species	Count ( /ml)	MIC : 10 <sup>6</sup> /ml ( $\mu$ g/ml)	UTI	Dr		
1	59	M	C. C. C. Bladder neck sclerosis	(-)	G-4	1.0 x 2	5	(+) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>6</sup> 0	0.05	Excellent	Excellent	(-)	
2	68	M	C. C. P. Renal pelvic tumor	Urethra	G-1	1.0 x 2	5	(++) (±)	<i>S. liquefaciens</i> <i>Serratia. sp.</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	200 >200	Moderate	Fair	(-)	
3	68	M	C. C. C. Prostatic cancer	Urethra	G-5	1.0 x 2	5	(++) (++)	<i>A. anitratus</i> <i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	50 >200 >200	Poor	Poor	(-)	
4	58	M	C. C. C. Prostatic stone	Urethra	G-5	1.0 x 2	5	(++) (++)	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	>200 >200 >200	Poor	Poor	(-)	
5	46	F	C. C. P. Renal stone	(-)	G-6	1.0 x 2	5	(++) (+)	<i>C. freundii</i> <i>S. epidermidis</i> (-)	10 <sup>4</sup> 0	6.25 0.20	Moderate	Good	(-)	
6	56	M	C. C. C. Bladder tumor	(-)	G-4	1.0 x 2	5	(++) (++)	<i>E. faecalis</i> <i>E. aerogenes</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	200 50 200	Poor	Poor	(-)	
7	79	M	C. C. C. B. P. H.	(-)	G-4	0.5 x 2	5	(++) (-)	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 <sup>6</sup> 0	>200	Excellent	Excellent	(-)	
8	29	F	C. C. P. Renal stone	(-)	G-3	0.5 x 2	5	(±) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>6</sup> 0	0.05	Moderate	Excellent	(-)	
9	65	M	C. C. C. B. P. H.	(-)	G-2	0.5 x 2	5	(+) (-)	<i>E. faecalis</i> (-)	10 <sup>6</sup> 0		Excellent	Excellent	(-)	

Table 1-2 Clinical summary of complicated UTI patients (2)

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effects	Remarks	
					Dose (g×/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC:10 <sup>6</sup> /ml (μg/ml)	UTI			Dr
10	27 F	C. C. P. Renal stone	Kidney	G-1	0.5 × 2	5	(+) (-)	<i>E. faecalis</i> (-)	10 <sup>6</sup> 0	12.5	Excellent	Excellent	(+)	S-GOT ↑ S-GPT ↑
11	53 F	C. C. P. Renal stone	(-)	G-3	0.5 × 2	5	(++) (+)	<i>P. mirabilis</i> <i>C. freundii</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>3</sup>	0.2 200	Moderate	Fair	(-)	
12	53 M	C. C. C. Bladder tumor	(-)	G-4	0.5 × 2	5	(+++) (-)	<i>S. haemolyticus</i> (-)	10 <sup>6</sup> 0		Excellent	Excellent	(-)	
13	64 M	C. C. C. bladder tumor	(-)	G-4	1.0 × 2	5	(+) (++)	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	> 200 > 200	Poor	Poor	(-)	
14	27 M	C. C. C. Urethral stenosis	Urethra	G-1	1.0 × 2	5	(+) (+)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	> 200 > 200	Poor	Poor	(-)	
15	57 M	C. C. P. Renal stone	(-)	G-3	1.0 × 2	5	(++) (+)	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 <sup>4</sup> 0	0.78	Moderate	Excellent	(-)	
16	66 M	C. C. P. Bladder tumor	Urethra	G-5	1.0 × 2	5	(++) (++)	<i>A. anitratus</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. liquefaciens</i> <i>E. cloacae</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	50 > 200 100 > 200	Poor	Poor	(-)	

\* Before treatment

\* After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of 6315-S in complicated U.T.I  
0.5~1g×21 day, 5 days treatment

Bacteriuria / Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	5		4	9 ( 56.3%)
Decreased				
Replaced		1		1 ( 6.3%)
Unchanged			6	6 ( 37.5%)
Efficacy on pyuria	5 (31.3%)	1 ( 6.3%)	10 (62.5%)	Case total 16
Excellent	5 (31.3%)		Overall effectiveness rate 10/16 (62.5%)	
Moderate	5			
Poor (including Failure)	6			

Table 3 Overall clinical efficacy of 6315-S classified by type of infection

Group		No. of patients	Percent of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	3	( 18.8%)	1	1	1	66.7%
	2nd group (Post prostatectomy)	1	( 6.3%)	1			100%
	3rd group (Upper U.T.I.)	3	( 18.8%)	1	2		100%
	4th group (Lower U.T.I.)	5	( 31.3%)	3		2	60.0%
	Sub total	12	( 75.0%)	6	3	3	75.0%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	3	( 18.8%)			3	0%
	6th group (No catheter indwelt)	1	( 6.3%)		1		100%
	Sub total	4	( 25.0%)	0	1	3	25.0%
Total		16	( 100%)	6	4	6	62.5%

最小発育阻止濃度 (MIC) と細菌学的効果との関係では Table 6 のごとくで、*E. coli*, *Proteus mirabilis*, <math>0.39 \mu\text{g/ml}</math>, *S. epidermidis*  $0.78 \mu\text{g/ml}$  以下の

MIC であり、*S. liquefaciens* の 1 株は  $100 \mu\text{g/ml}$  でありながら総て除菌された。*E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* は多くは  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であり  $100 \mu\text{g/ml}$

Table 4 Bacteriological response to 6315-S in complicated U.T.I

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	2	2 (100 %)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100 %)	
<i>E. colacae</i>	2	0 ( 0 %)	2
<i>P. aeruginosa</i>	3	1 ( 33.3 %)	2
<i>A. anitratus</i>	2	2 (100 %)	
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100 %)	
<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100 %)	
<i>C. freundii</i>	1	1 (100 %)	
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100 %)	
<i>E. faecalis</i>	4	2 ( 50 %)	2
<i>S. haemolyticus</i>	1	1 (100 %)	
Total	20	14 ( 70.0 %)	6

\* Persisted: regardless of bacterial count

Table 5 Strains\* appearing after 6315-S treatment in complicated U.T.I

Isolates	No. of strains (%)
<i>E. aerogenes</i>	1 ( 25.0%)
<i>C. freundii</i>	1 ( 25.0%)
<i>S. liquefaciens</i>	1 ( 25.0%)
<i>Serratia sp.</i>	1 ( 25.0%)
Total	4 (100.0%)

\* : regardless of bacterial count

以上における MIC での除菌率は 33.3%であった。

### 3. 副作用

全 16 例について、5 日間の投与期間中および投与終了後において副作用を検討した。自他覚的には本剤によると思われるものは認めなかった。

投与前後における臨床検査値の詳細は Table 7 に示すごとくである。

症例 10 において s-GOT, s-GPT の上昇が認められ、7 日後の再検にてほぼ正常値に近い値に戻ったことにより本剤と多分関係ありと考えられた。

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response 6315-S treatment

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					Inoculum size $10^6$ cells/ml					Not done	Total	
	<0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>	2/2	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	2/2
<i>P. mirabilis</i>	1/1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1
<i>E. cloacae</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0/2	/	/	0/2
<i>P. aeruginosa</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/3	/	/	1/3
<i>A. anitratus</i>	/	/	/	/	/	/	/	2/2	/	/	/	/	2/2
<i>S. marcescens</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1	/	/	1/1
<i>S. liquefaciens</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1	/	/	1/1
<i>C. freundii</i>	/	/	/	/	1/1	/	/	/	/	/	/	/	1/1
<i>S. epidermidis</i>	1/1	1/1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	2/2
<i>E. faecalis</i>	/	/	/	/	/	1/1	/	/	/	0/2	1/1	/	2/4
Total (%)	4/4 (100)	1/1 (100)	/	/	1/1 (100)	1/1 (100)	/	2/2 (100)	/	3/9 (33.3)	1/1 (100)	/	13/19 (68.4)

Table 7 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC ( $10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Plate ( $10^4/\text{mm}^3$ )	S-GOT (K. U)	S-GPT (K. U)	Al-Pase (K.A.U)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K <sup>+</sup> (mEq/l)	Cl <sup>-</sup> (mEq/l)
1	Before	381	12.8	38.0	7600	11.8	17.4	9.5	7.4	0.5	13.6	0.7	142	4.0	104
	After	381	12.5	39.3	9700	14.4	30.6	10.7	10.7	0.6	9.7	0.9	145	3.7	107
2	Before	362	10.7	33.9	6600	28.0	22.1	24.1	13.5	0.6	16.8	1.6	137	4.7	102
	After	405	11.9	37.9	9900	24.2	21.5	12.6	9.6	0.5	16.4	1.5	142	4.7	109
3	Before	312	10.2	30.9	15700	38.4	26.5	11.9	6.7	0.5	13.8	0.8	139	4.4	103
	After	305	10.1	31.4	10100	24.2	24.9	11.0	7.2	0.5	13.8	1.1	142	4.9	108
4	Before	380	13.0	37.7	4500	9.7	111.2	66.6	15.9	0.8	13.8	0.8	139	4.2	105
	After	365	12.6	37.3	4100	9.4	74.1	55.8	15.5	0.7	14.5	1.1	141	4.7	106
5	Before	383	13.4	38.6	7700	27.3	35.4	19.8	7.1	0.7	8.6	0.8	140	4.4	102
	After	380	13.2	39.5	6500	21.1	19.5	13.6	7.1	0.6	9.7	0.9	142	4.3	108
6	Before	351	9.6	31.0	5800	36.7	127.7	143.9	30.9	0.7	10.4	0.7	137	4.4	102
	After	365	10.0	31.5	6600	43.6	81.8	77.7	28.8	0.4	10.6	0.7	140	4.1	105
7	Before	427	13.6	39.2	5400	17.9	16.9	9.9	6.6	0.9	18.1	1.2	141	4.5	111
	After	446	14.3	41.7	4800	15.1	21.4	16.2	6.2	1.0	20.0	1.0	142	4.8	108
8	Before	404	12.8	40.0	4800	15.0	11.3	6.9	8.4	0.6	11.2	0.8	143	4.6	105
	After	457	13.1	40.8	4900	18.7	12.3	8.9	8.4	0.6	12.1	0.8	144	4.5	109
9	Before	406	13.8	40.0	5800	19.4	18.6	22.1	8.0	0.7	8.5	0.9	141	4.6	104
	After	427	14.1	43.2	5500	20.1	16.7	19.7	8.5	0.7	10.1	0.9	141	4.9	107
10	Before	381	12.1	34.8	7300	37.0	18.8	14.9	6.8		8.6	0.5	141	4.2	106
	After	423	13.2	39.1	6200	39.1	54.3	67.5	7.4		5.5	0.5	140	4.3	106
11	Before	432	13.6	40.5	6000	22.7	17.5	19.7	8.5	1.0	12.8	0.7	144	3.9	106
	After	430	13.6	40.6	4400	18.5	16.0	17.9	8.5	0.8	9.9	0.6	144	3.5	106
12	Before	418	13.6	40.2	5600	27.2	25.6	26.3	9.1	0.7	14.3	1.0	143	4.4	107
	After	418	13.7	41.2	8700	17.7	23.8	27.6	8.1	1.0	10.3	1.1	139	4.4	103
13	Before	458	15.1	43.4	7500	16.5	18.9	16.6	9.5	0.9	17.7	1.0	146	4.1	106
	After	445	14.5	42.3	9400	18.1	11.3	14.9	10.3	1.4	16.4	1.1	138	3.7	100
14	Before														
14	After														
15	Before	493	16.7	49.4	6400	13.6	17.4	15.8	10.0	0.9	13.0	1.0	143	4.9	108
	After	500	16.9	50.1	5400	12.6	12.8	14.5	9.8	0.9	14.2	1.0	144	4.0	109
16	Before	406	12.6	40.0	4000	17.4	19.3	13.2	6.3	0.7	8.4	0.7	139	3.4	102
	After	379	12.5	37.2	4800	14.8	18.2	7.2	5.1	0.8	9.3	0.8	139	3.6	99

### Ⅲ. 考 察

現在、すでに市販されているオキサセフェム系抗生物質である Latamoxef (LMOX) の感染症にたいする有用性、および安全性は広く認められつつあり、泌尿器科領域においても特に  $\beta$ -lactamase 産生グラム陰性桿菌による中等ないし高度の難治性尿路感染に使用されている。今回、臨床試験の機会を得た 6315-S は LMOX と同一の 1-オキサセフェム骨格を持つオキサセフェム系抗生物質で、 $\beta$ -lactamase に対しても安定でグラム陰性菌、嫌気性菌に対しては緑膿菌を除き LMOX と同等の抗菌力を有しているのみならず、グラム陽性菌に対しても Cefazolin (CEZ) と同等の強い抗菌力を示した。また血中濃度も今回使用した 1 回投与量 1 g 点滴静注時には、 $T_{1/2}(\beta)$  は 49.2 分で LMOX の約 1/2、Cefotiam (CTM) とほぼ同等であり、尿中回収率も 6 時間までに 85% と高い値を示している。また、Disulfiram 様作用も弱いとされている<sup>1)</sup>。

このように本剤は尿路感染症に対し、有用かつ安全な薬剤であろうということが示唆される。

以上のような事から今回、我々は本剤を中等症の慢性複雑性尿路感染症を中心にその有用性と安全性を検討した。

今回の検討では、総合有効率は 62.5% で全体集計の 57.5% より良い成績であった。群別にみても対象症例は単独菌感染症が 75% を占めその有効率が 75% であり、特に 1 群、2 群の有効率の低下が見られなかったことが有効率が良好であった原因ではないかと考えられる。一方、複数菌感染症、特に 5 群では 3 例とも無効であり、複数菌感染症全体で 25.0% の有効率であったが、本剤の抗菌力が弱いとされる *E. cloacae*, *P. aeruginosa* の存続が影響したと考えられ

る。細菌学的には *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* を除く他の菌種に対しては 100% の除菌率であり強い抗菌力を有している事が示唆され、慢性複雑性尿路感染症に対してその効果が期待できる薬剤であろうと考えられた。

最近、当施設で行なった尿路感染症に対する臨床治験の中からオキサセフェム系薬剤である LMOX について比較検討してみると LMOX では総合有効率 75.0% であり、本剤がやや劣る成績であったが、対象疾患群についてみても LMOX は全例単独菌感染症であるのに対し<sup>4)</sup>、本剤は複数菌感染症が 25% を占めたこと、さらに分離菌において本剤の適応菌種外である *P. aeruginosa* が 33.3% 分離されたことが影響したと考えられる。

一方副作用においては全対象 16 例中、自覚的において認めず、臨床検査値において本剤と多分関係ありと考えられたものは s-GOT, s-GPT の増加 1 例のみで、その増加も一過性で軽微であった事から、本剤は高い安全性を有した薬剤であると考えられた。

### 文 献

- 1) 6315-S 研究会記録。1984 (東京)
- 2) 大越正秋, 河村信夫: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 3) 大越正秋, 河村信夫: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (第二版) 補遺。Chemotherapy 28 : 1351~1358, 1980
- 4) 宮原 茂, 江藤耕作: 6059-S の尿路感染症に対する使用経験, Chemotherapy 28 (S-7) : 859~865, 1981

## 6315-S (FLOMOXEF) IN URINARY TRACT INFECTION

SHOGO UEDA, MASATUGU KOBAYASHI, MISAO YAMADA,  
AKIHIKO SHIMADA, SHINSHI NODA and KOSAKU ETO  
Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

6315-S (flomoxef), a new oxa-cephalosporin, was evaluated for clinical efficacy, usefulness and safety in the treatment of chronic complicated urinary tract infection.

The drug was administered to 16 patients and the following results were obtained.

1) 6315-S was clinically evaluated as excellent in 5 cases, moderate in 5, and poor in 6, the efficacy rate being 62.5%.

2) Bacteriologically, 14 out of 20 strains (70.0%) were eradicated.

3) No side effects were observed in any of the patients. Laboratory findings showed one case with transient elevation of s-GOT and s-GPT.