

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

小野寺昭一・町田豊平・岸本幸一

清田 浩・後藤博一

東京慈恵会医科大学泌尿器科教室

新しい注射用オキサセフェム系抗生剤である 6315-S (Flomoxef) を 10 例の複雑性尿路感染症患者に投与し、臨床効果と安全性について検討を行なった。

対象とした疾患の内訳は、慢性複雑性膀胱炎 8 例、慢性複雑性腎盂腎炎 2 例で、尿路感染症の基礎疾患としては、膀胱腫瘍 3 例、前立腺肥大症 3 例、その他前立腺癌、神経因性膀胱、尿管腫瘍などであった。

薬剤の投与方法は、6315-S 1 回 0.5 g か 1 g を 1 日 2 回点滴静注および静注で投与し、投与期間は全例 5 日間であった。

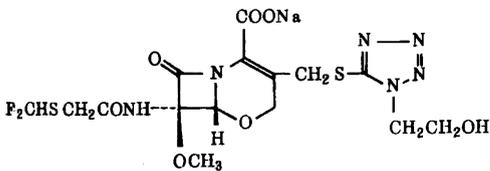
その結果、UTI 薬効評価可能な 9 例の臨床効果は、有効 2 例、無効 7 例で総合臨床効果は 22% であった。

分離起炎菌の細菌学的効果は、*E. faecalis*, *S. haemolyticus* などの球菌と、*Klebsiella* sp., *P. vulgaris*, *Citrobacter* sp. などのグラム陰性桿菌は除菌されたが、*P. aeruginosa*, *Serratia* sp. などは存続し、細菌学的有効率は 41% であった。

自覚的副作用では、1 例に本剤投与中に一過性の発熱が認められた以外、問題となるものは認められず、臨床検査値についても本剤によると思われる変動はなかった。

6315-S (Flomoxef: FMOX) は、新しい注射用オキサセフェム系抗生剤で下記に示すような構造式を有している (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of 6315-S



本剤は、Latamoxef (LMOX) のもつグラム陰性菌と嫌気性菌に対する強い抗菌力を保持しながら、その欠点であるグラム陽性菌への抗菌力が改善されており、副作用の面でも、アルコールとの相互作用が改良されたといわれている¹⁾。

今回われわれは、尿路感染症に本剤を投与しその臨床効果について検討したので報告する。

I. 対象および投与方法

対象は、昭和 59 年 6 月から 10 月まで東京慈恵会医科大学病院に入院した慢性複雑性尿路感染症患者 10 例

で、疾患の内訳は、慢性複雑性膀胱炎 8 例、慢性複雑性腎盂腎炎 2 例であった。尿路感染症の基礎疾患としては、膀胱腫瘍 3 例、前立腺肥大症 3 例、その他前立腺癌、神経因性膀胱、尿管腫瘍などであった。

薬剤の投与方法は、本剤 1 回 0.5 g か 1 g を 1 日 2 回点滴静注で投与し、投与期間は全例 5 日間であった。

効果の判定は、UTI 薬効評価基準 (第 2 版)²⁾ に従い、膿尿、細菌尿の推移を指標として、著効 (Excellent)、有効 (Good)、無効 (Poor) の 3 段階に分けて評価した。

II. 成績

1. 臨床効果

各症例に対する臨床成績は、Table 1 に示した。膿尿に対する効果は、9 例中正常化 0、改善 1 例 (11%)、不変 8 例 (89%) であった。細菌尿に対しては、消失 0、減少 3 例 (33%)、菌交代 1 例 (11%)、不変 5 例 (56%) であった。したがって以上をまとめた総合臨床効果は、9 例中有効 2 例、無効 7 例で有効率は 22% であった (Table 2)。

UTI 薬効評価基準の疾患病態群別に臨床効果を検討

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment		Ryuia*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects
						Dose (g×/day)	Route		Duration (day)	Species	Count	UTI	
1 K.O.	73	M	C. C. C. Bladder tumor	(-)	G-6	0.5g × 2	D.I.	+	<i>Serratia</i> sp. <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	Moderate	Fair	(-)
										10 ²			
2 N.H.	26	M	C. C. C. Neurogenic bladder	(+))	G-1	0.5g × 2	D.I.	+++	<i>Enterobacter</i> sp. <i>Enterobacter</i> sp. <i>C. albicans</i>	10 ⁷	Poor	Poor	(-)
										10 ⁵			
3 K.O.	39	M	C. C. P. Rectum cancer	(+))	G-5	0.5g × 2	D.I.	+++	<i>S. aureus</i> <i>Canadida</i> sp. <i>S. aureus</i> <i>Candida</i> sp.	10 ⁷	Moderate	Fair	(-)
										10 ²			
4 U.K.	83	M	C. C. C. Bladder tumor Cystatrophia	(-)	G-6	0.5g × 2	D.I.	+++	<i>Serratia</i> sp. <i>Enterobacter</i> sp. <i>Citrobacter</i> sp.	10 ⁷	Poor	Poor	(-)
										10 ⁵			
5 T.T.	77	M	C. C. C. B.P.H., Penis cancer	(-)	G-6	0.5g × 2	D.I.	+++	<i>S. haemolyticus</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>P. vulgaris</i>	10 ⁷	Poor	Poor	(-)
										10 ⁷			
6 S.H.	70	M	C. C. C. B. P. H.	(+))	G-1	0.5g × 2	D.I.	-	(-)		Unknown	Unknown	(-)
										+++			
7 C.S.	82	M	C. C. C. R. ureteral tumor	(+))	G-1	1g × 2	I.V.	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	Poor	Poor	(-)
										10 ⁷			
8 Y.A.	62	M	C. C. C. B. P. H.	(-)	G-6	1g × 2	I.V.	+++	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	Poor	Fair	fever up
										±			
9 M.T.	78	M	C. C. C. Bladder tumor	(+))	G-1	1g × 2	I.V.	+++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	Poor	Poor	(-)
										10 ⁷			
10 J.S.	80	M	C. C. P. Prostate cancer	(+))	G-5	1g × 2	I.V.	+++	<i>K. oxytoca</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	Poor	Poor	(-)
										10 ⁴			

C.C.C.: Chronic complicated cystitis

G.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

B.P.H.: Benign prostate hypertrophy

* Before treatment

** After treatment

UTI : Criteria by the committee of UTI

** Dr : Dr's evaluation

Table 2 Overall clinical efficacy of 6315-S complicated UTI 5 days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated				
Decreased		1	2	3 (33%)
Replaced			1	1 (11%)
Unchanged			5	5 (56%)
Efficacy on Pyuria		1 (11%)	8 (89%)	9 (100%)
<input type="checkbox"/> Excellent				Overall effectiveness rate 2/9 (22%)
<input type="checkbox"/> Moderate		2 (22%)		
<input type="checkbox"/> Poor		7 (78%)		

Table 3 Overall clinical efficacy of 6315-S classified by type of infection with 5 days treatment

Group		No. of cases	Percent of total	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	G - 1	3	(33%)			3	0
	G - 2						
	G - 3						
	G - 4						
	Sub-Total	3	(33%)				0
Mixed infection	G - 5	2	(22%)		1	1	50%
	G - 6	4	(44%)		1	3	25%
	Sub-Total	6	(67%)		2	4	33%
TOTAL		9	(100%)		2	7	22%

すると、第1群3例中有効例はなく、第5群では2例中有効1例、無効1例、第6群では4例中有効1例、無効3例であった。したがって、単独感染群では有効例がなく、混合感染群では6例中有効2例、無効4例で有効率は33%という成績であった (Table 3)。

2. 細菌学的効果

今回分離された細菌は、グラム陽性球菌では *Enterococcus faecalis* 2株、*Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus haemolyticus* がそれぞれ1株、グラ

ム陰性菌では *Pseudomonas aeruginosa* が4株、*Enterobacter* sp., *Klebsiella* sp., *Serratia* がそれぞれ2株、その他 *Citrobacter* sp., *Proteus vulgaris*, *Candida* sp. がそれぞれ1株で、総計17株の細菌が分離された。*E. faecalis*, *S. hemolyticus* の球菌と *Klebsiella* sp., *Citrobacter* sp., *P. vulgaris* などの桿菌は除菌されたが、*P. aeruginosa*, *Enterobacter* sp., *Serratia* sp. はすべて存続した。結果として、全17株中7株が除菌され、細菌学的有効率は41%であ

Table 4 Bacteriological response to 6315-S in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. faecalis</i>	2	2 (100%)	
<i>S. aureus</i>	1		1
<i>S. haemolyticus</i> A-group	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	4		4
<i>Enterobacter</i>	2		2
<i>Klebsiella</i> sp.	2	2 (100%)	
<i>Serratia</i>	2		2
<i>Citrobacter</i>	1	1 (100%)	
<i>Proteus vulgaris</i>	1	1 (100%)	
<i>Candida</i>	1		1
Total	17	7 (41%)	

た (Table 4)。

3. 副作用

本剤の副作用を検討するために本剤投与前後に採血を行い、各種臨床検査値に対する影響を検討した (Table 5)。症例 3 と 6 に、投与後に貧血が見られたが、症例 3 では直腸癌によるタール便が、症例 6 では前立腺手術後の血尿が原因と思われる、本剤によるものとは考えられなかった。また、症例 2 では GOT が 87 U/ml から 603 U/ml に、GPT が 55 U/ml から 313 U/ml に、ALP が 23 U から 32 U に上昇したが、この患者は睾丸腫瘍の末期で肝臓への著しい転移が見られた症例であることから本剤による影響とは考えにくいと思われた。自他覚所見として、症例 8 に本剤投与中に軽度の発熱が

見られた。本症例は、前立腺肥大症に対して TUR-P を施行、術後抗生剤を使用せずに経過をみていた症例であったが、5 日後に膿尿、細菌尿が出現したため本剤の投与を行なった症例である。投与開始日より本剤の投与終了まで、37℃ から 37.4℃ の発熱が続いたがとくに処置をせずに経過し、本剤の投与終了後から下熱した。本剤投与開始直前まで発熱はみられなかったこと、また、本剤投与中に併用した薬剤などなかったことより本剤の影響によるものと判断した。その他他覚的に問題となる副作用は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

新しいオキサセフェム剤としての 6315-S の特徴は、グラム陰性菌や嫌気性菌に対して LMOX と同等の抗菌力を保持しながら、多くの新しいセフェム系抗生剤の欠点であるグラム陽性球菌への抗菌力が改善されている点である。すなわち、*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp. などには LMOX とほぼ同等の抗菌力を持つが、*S. aureus* や *Staphylococcus epidermidis* に対しては第一世代のセフェム剤である Cefazolin に匹敵する抗菌力を有するのが大きな特徴である¹⁾。ただし、*Enterobacter* sp や *P. aeruginosa* に対する抗菌力は、明らかに LMOX や Cefotaxime (CTX) などと比し劣っており、とくに *P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱い¹⁾。今回のわれわれの臨床的検討に際し、こうした本剤の細菌学的な特性が尿路感染症に対する有効性としてどのように反映されるかは興味ある点であった。結果として、複雑性尿路感染症に対する検討で、本剤の抗菌力がそのまま反映されたことになり、22% と非常に低い有効率しか得られなかった。言うまでもなく、薬効評価可能な 9 例中 4 例から *P. aeruginosa*

Table 5 Laboratory findings of the treatment with 6315-S

Case No.	RBC (x10 ⁶)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Plat. (x10 ⁶)		S-GOT (u)		S-GPT (u)		Al-p.		T-Bil (mg/dl)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		Electrolyte (mEq/L)							
	B		A		B		A		B		A		B		A		B		A		B		A		Na		K		Cl	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A		
1	415	354	11.7	10.7	34.7	30.0	8,200	7,300	29.0	24.8	18	18	37	31	1.8	1.6			26	21	1.4	1.1	139	137	3.9	4.1	108	110		
2	284	264	8.8	8.2	25.8	24.4	6,800	13,300	18.3	12.3	87	603	55	313	23.0	32.0			19	26	0.9	1.5	129	130	3.4	4.5	84	82		
3	322	262	10.9	8.9	32.5	26.6	10,000	8,700	24	25	17	12	12	11	6.3	3.8			47	28	1.7	1.2	136	138	5.2	4.1	104	105		
4	376	415	12.2	13.4	35.7	39.6	6,200	7,900	15.5	17.3	16	14	16	19	1.5	1.4			30	25	1.6	1.4	126	126	4.0	3.8	98	102		
5	395	414	11.1	11.6	32.9	34.8	10,700	10,600	32.8	34.2	13	11	3	3	1.8	1.9			13	8	0.9	0.7	138	138	3.6	3.4	106	107		
6	353	273	10.0	7.8	30.5	22.9	2,600	3,400	23.9	17.6	27	29	6	8	2.0	1.6			36	24	1.8	1.4	143	143	4.3	3.6	104	107		
7	289	268	12.0	11.3	35.4	32.2	4,300	3,200	10.0	10.4	13	22	4	13	1.1	1.4	0.7	0.7	14	10	0.9	0.9	142	146	3.4	3.6	103	112		
8	401	446	12.7	14.0	36.5	40.0	9,200	11,200	29.1	40.4	13	15	8	10	2.1	2.3	0.5	0.5	22	21	1.2	1.1	140	140	4.6	4.2	106	105		
9	335	364	9.7	10.7	29.5	31.8	9,800	9,300	48.7	59.9	16	18	6	10	2.3	2.4	0.3	0.3	11	24	0.7	0.9	137	140	3.0	4.4	105	106		
10	294	283	9.7	8.9	27.4	26.1	6,200	7,300	15.9	13.6	13	11	4	8	5.3	4.3	0.4	0.7	36	43	1.8	2.3	137	138	2.7	2.6	99	99		

B : Before

A : After

が分離され、それらに対して全く無効であったことが今回有効率が低かった最も大きな原因である。全国的な複雑性尿路感染症に対する成績の集計結果¹⁾でも、*P. aeruginosa* を含むシュードモナス属に対して10%の細菌学的効果しか得られていないことを考えれば、本剤は *P. aeruginosa* の存在が明らかな尿路感染症に対して適応とはならないと言えるであろう。その他の菌種については、*E. faecalis*, *Klebsiella* sp, *Citrobacter* sp, *P. vulgaris* などは除菌され、評価され得る成績であった。ちなみに、*P. aeruginosa* 分離症例を本剤の抗菌力からみた適応外症例として除外した場合、その臨床効果は、5例中有効2例で、有効率は40%となる。これも高い有効率とは言えないが、*E. faecalis*, *S. aureus*, *S. hemolyticus* などのグラム陽性球菌が除菌あるいは減少していることを考えれば本剤の特徴は一応生かされた結果と言えよう。全国的な集計成績でも、腸球菌に対して73%の臨床効果が得られ、ブドウ球菌属に対して57%の有効率が示されたことは¹⁾、本剤の *in vivo* 効果を反映するものとして評価できると思われる。

6315-S に関する今回の臨床的検討では、結果として22%の有効率と言う、最近われわれが有効性の検討を行った新しいセフェム剤²⁻⁶⁾の中では最も低い成績しか得られなかった。しかしこれも、現状の薬効評価の方法の様に、分離されたすべての菌を対象として有効性を評価している以上は止むを得ないとも言え、この成績がそのまま従来のセフェム剤の有効率との差として評価されてしまうことには問題がある。耐性菌の出現状況などを考えれば、必ずしも broad spectrum の抗生剤が優れているとは言いきれない面もあり、こうした意味では

本剤は、その抗菌スペクトラムを良く把握した上、適応を十分に検討して投与する必要がある薬剤と言えよう。

副作用に関しては、本剤投与中に一過性の発熱が見られた症例があった以外問題となるものはなく、臨床検査値についても明らかに本剤の影響と思われる変動はみられなかった。安全性については従来のセフェム剤と同程度と考えられた。

文 献

- 1) 6315-S 研究会の記録 (第2回)
- 2) 大越正秋, 河村信夫 (UTI 研究会代表): UTI 薬効評価基準(第2版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) 鈴木博雄, 町田豊平, 小野寺昭一, 岸本幸一, 塩沢龍子: 泌尿器科領域における T-1982 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 30 (S-3): 728~736, 1982
- 4) 小野寺昭一, 町田豊平, 岸本幸一, 鈴木博雄: 泌尿器科領域における Cefpiramide (SM-1652) の臨床的検討。Chemotherapy 31 (S-1): 483~487, 1983
- 5) 岸本幸一, 小野寺昭一, 鈴木博雄, 清田 浩, 町田豊平: 泌尿器科領域における Ceftazidime の臨床的検討。Chemotherapy 31 (S-3): 485~490, 1983
- 6) 岸本幸一, 小野寺昭一, 鈴木博雄, 清田 浩, 町田豊平, 斎藤賢一: 泌尿器科領域における AC-1370 の臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-9): 616~622, 1984

CLINICAL EVALUATION OF 6315-S (FLOMOXEF)
IN CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

SHOICHI ONODERA, TOYOHEI MACHIDA, KOICHI KISHIMOTO,
HIROSHI KIYOTA and HIROKAZU GOTO
Department of Urology, Jikei University School of Medicine
(Director : Prof. T. MACHIDA)

Clinical effect of 6315-S (flomoxef), a new oxacephem antibiotic, were studied in 10 patients with chronic complicated urinary tract infections.

6315-S was administered at a daily dose of 1.0 or 2.0 g by drip infusion for 5 days.

The overall clinical efficacy was moderate in 2 cases, and poor in 7 cases. Thus overall clinical effectiveness rate was 22%.

Bacteriologically, 7 out of 17 strains (41%) were eradicated. 6315-S was less active against *P. aeruginosa*, *Serratia* and *Enterobacter*.

No remarkable side effect were observed except for slight transient elevation of fever in one case.