

## 急性単純性膀胱炎，慢性複雑性尿路感染症および急性前立腺炎に対する S-1108の基礎的・臨床的検討

松本哲朗・田中正利・尾形信雄・熊澤淨一  
九州大学医学部泌尿器科\*

尾本徹男・中村元信  
九州厚生年金病院泌尿器科

伊東健治  
九州労災病院泌尿器科

中牟田誠一  
福岡市民病院泌尿器科

吉田 隆・山口秋人・原 三信  
三信会原病院泌尿器科

急性単純性膀胱炎，慢性複雑性尿路感染症および急性前立腺炎の44例に本剤を投与し，臨床効果および安全性を検討した。

急性単純性膀胱炎に対しては1回50～150mgの1日3回，3日間投与，慢性複雑性尿路感染症に対しては1回75～150mgの1日3回，5日間投与とし，急性前立腺炎に対しては1回100mgの1日3回，7日間投与した。

効果判定はUTI薬効評価基準により行ない，その結果を以下に示す。

1) 急性単純性膀胱炎：投与症例14例中，UTI薬効評価基準合致例は9例で著効8例，有効1例であった。

2) 慢性複雑性尿路感染症：投与症例29例のうち，UTI薬効評価基準合致例は28例で著効8例，有効11例，無効9例で総合有効率67.9%であった。細菌学的には37株の検出菌株中29株(78%)の消失率であった。

3) 急性前立腺炎：投与症例1例であり，UTI薬効評価基準に合致しなかった。

4) 自・他覚的副作用は認めなかったが，臨床検査値の異常変動は3例に認められた。その内訳は好酸球増多，GOT上昇，Na，Kの上昇であった。

以上より，S-1108は，急性単純性膀胱炎，慢性複雑性尿路感染症に有用な薬剤と考えられた。

**key words** : 急性単純性膀胱炎，慢性複雑性尿路感染症，S-1108

S-1108は，塩野義製薬株式会社で開発された新規なエステル型セフェム剤で，内服後腸管から吸収され腸管壁エステラーゼによって抗菌活性を有するS-1006に加水分解されるプロドラッグである。活性本体のS-1006はグラム陽性球菌(GPC)，グラム陰性桿菌(GNR)に幅広い抗菌スペクトラムを有し，従来のセフェム剤と比し，ブドウ球菌に対する抗菌力が優れ

ている<sup>1)</sup>。

本剤の体内動態は投与後2時間の最高血中濃度が75mg投与で1.04μg/ml，100mg投与で1.08μg/ml，150mg投与で1.82μg/ml，200mg投与で2.62μg/mlであり，血中半減期は約1時間である。尿中排泄は24時間までに約40%がS-1006として検出されている<sup>2)</sup>。このような特長を有する本剤を急性単純性膀胱

膀胱炎、慢性複雑性尿路感染症および急性前立腺炎の 44 例に投与したので、その有効性、安全性および有用性に対する結果を報告する。

### I. 投与対象、投与方法および効果判定

1989年1月から1991年3月までに、急性単純性膀胱炎、慢性複雑性尿路感染症および急性前立腺炎と診断され、患者の了解が得られた44例を対象とした。

研究機関は九州大学医学部泌尿器科および関連4施設で行なった。基礎的検討として、本剤投与前に分離された細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を S-1006, ceftoram (CFTM), cefotiam (CTM) および cefaclor (CCL) について、日本化学療法標準法<sup>3)</sup>により測定した。本剤の投与方法は急性単純性膀胱炎に対しては1回50～150 mg の1日3回、3日間投与、慢性複雑性尿路感染症に対しては1回75～150 mg の3回、急性前立腺炎に対しては1回100 mg の3回とした。

有効性の判定は、症状に対する効果、細菌尿に対する効果および膿尿に対する効果などを指標とした UTI 薬効評価基準 (第3版)<sup>4)</sup>により、急性単純性膀胱炎に対しては3日目、慢性複雑性尿路感染症に対しては5日目に判定した。UTI 薬効評価基準による判定とは別に主治医による効果判定も著効、有効、やや有効、無効、不明の5段階で判定した。安全性に関しては自・他覚的副作用の有無と臨床検査値に及ぼす影響について検討した。

## II. 結 果

### 1. MIC 分布

本剤 (S-1006), CFTM, CTM および CCL について投与前検出菌全体の MIC を検討した。その結果、CFTM とほぼ同程度の MIC 分布を示した (Fig. 1)。

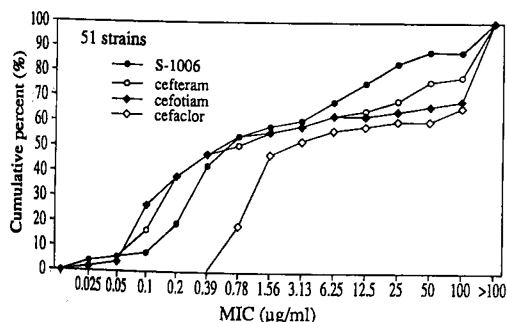


Fig. 1. Distribution of MIC urinary isolates

### 2. 患者背景

投与前症例数は44例で、急性単純性膀胱炎14例、慢性複雑性尿路感染症29例、急性前立腺炎1例であった。

年齢分布は17～84歳に分布し、70歳台が最も多く、男性16例、女性28例であった。複雑性尿路感染症の尿路基礎疾患は神経因性膀胱が最も多かった (Table 1)。

### 3. 臨床効果

1) 急性単純性膀胱炎: 急性単純性膀胱炎のうち、UTI 薬効評価基準に合致した症例は9例で著効8例、有効1例であった (Table 2)。

検出菌は *Escherichia coli* 8株, *Staphylococcus epidermidis* 1株, *Klebsiella pneumoniae* 1株であり、いずれも治療により消失した (Table 3)。

投与後出現菌は *S. epidermidis* および *Pseudomonas vesicularis* の2株であった (Table 4)。

2) 慢性複雑性尿路感染症: 慢性複雑性尿路感染症

Table 1. Patient background

Item	Patients	
Age (y)	~19	1
	20~29	4
	30~39	3
	40~49	6
	50~59	6
	60~69	7
	70~79	14
Sex	male	16
	female	28
Underlying disease	urolithiasis	4
	neurogenic bladder	12
	prostatic hyperplasia/ postoperative	5
	hydronephrosis	3
	other solitary disease	3
	2 diseases	3
Pretreatment bacteriuria	None	14
	<10 <sup>4</sup>	3
	10 <sup>4</sup>	10
	10 <sup>5</sup>	5
	10 <sup>6</sup>	8
Pretreatment pyuria	10 <sup>7</sup>	17
	(-) (0~4 cells/hpf)	0
	(±) (5~9 cells/hpf)	0
	(+) (10~29 cells/hpf)	4
	(#) (30≤less half field)	25
	(##) (over half field)	15
Total	44	

Table 2. Overall clinical efficacy of S-1108 in acute uncomplicated UTI

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	8		1							9
	Decreased (Replaced)										0
	Unchanged										0
Effect on pain on micturition		9			0			0			Patient total 9
Effect on pyuria		8			0			1			
<input type="checkbox"/> Excellent		8						Overall effectiveness rate 9 / 9			
<input type="checkbox"/> Moderate		1									
<input type="checkbox"/> Poor		0									

Table 3. Bacteriological response to S-1108 in acute uncomplicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
<i>E. coli</i>	8	8	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
Total	10	10	0

\* Persisted : regardless of bacterial count

Table 4. Strains\* appearing after S-1108 treatment of acute uncomplicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. epidermidis</i>	1
<i>P. vesicularis</i>	1
Total	2

\* regardless of bacterial count

29 例中, UTI 薬効評価基準に合致した症例は 28 例で著効 8 例, 有効 11 例, 無効 9 例で, 総合臨床効果は 67.9%であった。

膿尿効果は正常化 9 例, 改善 7 例, 不変 12 例で膿尿正常化率は 32%であり, 細菌尿効果は消失 17 例, 減少 1 例, 菌交代 4 例, 不変 6 例で, 細菌消失率は 75%であった (Table 5)。

疾患病態群別ではカテーテル留置例はなく, それ以外の単数菌感染で 14/19 (73.7%), 複数菌感染で 5/9 の有効率であった (Table 6)。

細菌学的には, 37 株中 29 株消失し, 78%の菌消失

率であった (Table 7)。

投与後出現菌は GPC では *Enterococcus faecalis* の 4 株を含んだ 16 株であった (Table 8)。

Table 9 に検出された細菌の MIC と菌消失率の関係を示した。GPC では MIC 100  $\mu\text{g/ml}$  以下では MIC 1.56  $\mu\text{g/ml}$  の 1 株以外全て消失し, GNR では MIC 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , MIC 6.25  $\mu\text{g/ml}$  のそれぞれ消失しなかった。GPC と GNR での breakpoint はこの検討では明らかにすることかできなかった。

3) 主治医判定: 投与症例 44 例に対し, 全例に主治医による判定が行なわれた。

Table 5. Overall clinical efficacy of S-1108 in complicated UTI




Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	8	5	4	17 (61%)
Decreased			1	1 (4%)
Replaced		1	3	4 (14%)
Unchanged	1	1	4	6 (21%)
Effect on pyuria	9 (32%)	7 (25%)	12 (43%)	Patient total 28
 Excellent	8 (29%)			Overall effectiveness rate 19/28 (67.9%)
 Moderate	11			
 Poor	9			

Table 6. Overall clinical efficacy of S-1108 according to type of infection

Group		No. of percent patients of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1 st group (Indwelling catheter)	0 (0%)				/
	2 nd group (Post prostatectomy)	2 (7%)		2		2 / 2
	3 rd group (Upper UTI)	4 (18%)	1	2	1	3 / 4
	4 th group (Lower UTI)	13 (46%)	6	3	4	69.2
	Subtotal	19 (68%)	7	7	5	73.7
Polymicrobial infection	5 th group (Indwelling catheter)	0 (0%)				/
	6 th group (Not indwelling catheter)	9 (32%)	1	4	4	5 / 9
	Subtotal	9 (32%)	1	4	4	5 / 9
Total		28 (100%)	8	11	9	67.9

急性単純性膀胱炎では著効 10 例，有効 2 例，やや有効 1 例，無効 1 例で有効率は 85.7%であった。慢性複雑性尿路感染症 29 例では著効 5 例，有効 14 例，やや有効 3 例，無効 6 例，不明 1 例で有効率は 65.5%であった。急性前立腺炎 1 例はやや有効と判定された (Table 10)。

4) 安全性：自・他覚的副作用は認めなかったが，臨床検査値の異常変動は好酸球増多，GOT 上昇，Na，K 上昇の各 1 例を認めたが，いずれも軽度であった。

### Ⅲ. 考 察

S-1108 は経口投与後，腸管壁エステラーゼで加水分解され，S-1006 の型で吸収される。S-1006 は GPC から GNR に幅広い抗菌スペクトラムを有し，抗菌力も強い<sup>1)</sup>。しかしながら，尿中への排泄は約 40%と少なく，尿路感染症には治療上の問題点の一つと考えられる<sup>2)</sup>。

今回の検討では急性単純性膀胱炎に対しては 100%の有効率であり，極めて良好な有効性を示した。

一方，慢性複雑性尿路感染症に対しては 67.9%の

Table 7. Bacteriological response to S-1108 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1		1
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
Coag (-) <i>Staphylococcus</i>	3	3	
<i>E. faecalis</i>	4	2	2
<i>E. coli</i>	8	7	1
<i>K. pneumoniae</i>	3	3	
<i>P. mirabilis</i>	2	2	
<i>M. morgani</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	1		1
<i>E. aerogenes</i>	2	2	
<i>S. marcescens</i>	2	2	
<i>C. freundii</i>	2	1	1
<i>P. aeruginosa</i>	4	2	2
<i>P. fluorescens</i>	1	1	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1	
Total	37	29 ( 78 )	8

\* Persisted : regardless of bacterial count

Table 8. Strains\* appearing after S-1108 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
Coag (-) <i>Staphylococcus</i>	1 ( 6%)
<i>E. faecalis</i>	4 ( 25%)
<i>E. faecium</i> .	1 ( 6%)
<i>E. coli</i>	1 ( 6%)
<i>E. cloacae</i>	1 ( 6%)
<i>Enterococcus</i> sp.	1 ( 6%)
<i>Moraxella</i> sp.	1 ( 6%)
<i>S. marcescense</i>	1 ( 6%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 ( 6%)
<i>Pseudomonas</i> sp.	1 ( 6%)
<i>A. calcoaceticus</i>	1 ( 6%)
<i>Flavobacterium</i> sp.	1 ( 6%)
N. F. R	1 ( 6%)
Total	16 (100%)

\* regardless of bacterial count

有効率であった。

単数菌感染には本剤の有効率は73.7%であり、私たちが以前検討した同系統の cefteram pivoxil<sup>5)</sup>, cefetamet pivoxil<sup>6)</sup>, cefditoren pivoxil (CDTR-PI)<sup>7)</sup> の有効率は、それぞれ60.9%, 56%, 37.5%であり、それらと比較して本剤は極めて高い有効率を示したが、複数菌感染には55.6%の有効率に留った。

細菌学的には *E. faecalis*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa* などに残存菌が見られたが、全体的には78%と高い菌消失率を示した。

また、安全性に関しても自・他覚的副作用はなく、軽度の臨床検査値の異常変動を見たのみであり、安全性に問題はないものと考えられた。

Table 9. Relation between MIC and bacteriological response to S-1006 treatment in complicated UTI

Isolate	≤0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total(%)
G (+)							0/1								0/1
<i>S. aureus</i>							0/1								0/1
<i>S. epidermidis</i>					1/1										1/1
Coag (-) <i>Staphylococcus</i>								1/1	2/2						3/3
<i>E. faecalis</i>														2/4	2/4
Subtotal					1/1		0/1	1/1	2/2					2/4	6/9
G (-)															
<i>E. coli</i>	1/1			1/1	3/4	2/2									7/8
<i>K. pneumoniae</i>					2/2	1/1									3/3
<i>P. mirabilis</i>	1/1		1/1												2/2
<i>M. morgani</i>				1/1											1/1
<i>E. cloacae</i>											0/1				0/1
<i>E. aerogenes</i>								2/2							2/2
<i>S. marcescens</i>							1/1				1/1				2/2
<i>P. aeruginosa</i>										1/1	1/2			0/1	2/4
<i>P. fluorescens</i>										1/1					1/1
<i>C. freundii</i>												1/2			1/2
<i>A. calcoaceticus</i>										1/1					1/1
<i>Alcaligenes</i> sp.		1/1													1/1
Subtotal	2/2	1/1	1/1	2/2	5/6	3/3	1/1		2/2	3/3	2/4	1/2		0/1	23/28(82)
Total	2/2	1/1	1/1	2/2	6/7	3/3	1/2	1/1	4/4	3/3	2/4	1/2		2/5	29/37 (78)

Table 10. Clinical effect of S-1108 judged by attending physicians

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)
Acute uncomplicated cystitis	14	10	2	1	1		85.7
Chronic complicated pyelonephritis	5		4	1			4/5
Chronic complicated cystitis	24	5	10	2	6	1	65.2
Subtotal	29	5	14	3	6	1	65.5
Acute prostatitis	1			1			0/1
Total	44	15	16	5	7	1	72.1

文 献

- Yoshida T, Hamashima Y, Komatsu Y, Nomura K, Kuwahara S : S-1008, a New Oral Cephem : Antibacterial activity. 29 th ICAAC, Abstr. No. 368, Houston, Sep. 17~20, 1989
- 由良二郎, 齋藤 篤 : 第 40 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. S-1108, 名古屋, 1992
- 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- UTI 研究会 (代表, 大越正秋) : UTI 薬効評価基準 (第 3 版). Chemotherapy 34 : 408~441, 1986
- 松本哲朗 他 : 尿路感染症に対する T-2588 の臨床的検討. Chemotherapy 34 (S-2) : 798~809, 1986

- 6) 松本哲朗 他：尿路感染症に対する Cefetamet pivoxil の臨床的検討。Chemotherapy 38 (S-1) : 259 ~ 268, 1990
- 7) 松本哲朗 他：慢性複雑性および急性単純性尿路感染症に対する ME1207 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40 (S-2) : 529 ~ 535, 1986

Fundamental and clinical studies of S-1108 in acute uncomplicated cystitis, chronic complicated urinary tract infections and acute prostatitis

Tetsuro Matsumoto, Masatoshi Tanaka, Nobuo Ogata and Joichi Kumazawa  
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyusyu University  
3-3-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

Tetsuo Omoto and Motonobu Nakamura  
Department of Urology, Kyusyu Koseinenkin Hospital

Kenji Ito  
Department of Urology, Kyusyu Rosai Hospital

Seiichi Nakamuta  
Department of Urology, Fukuoka City Hospital

Takashi Yoshida, Akito Yamaguchi and Sanshin Hara  
Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

S-1108, a new oral cephem, was administered to 44 patients consisting of 14 patients with acute uncomplicated cystitis, 29 with chronic complicated UTI and one patient with acute prostatitis in appropriate doses of 50 to 150 mg t. i. d. for 3 to 7 days appropriate for these infections.

The results were as follows :

1. Nine of the 14 patients with acute uncomplicated cystitis were assessable according to the criteria of the Japanese UTI committee. Clinical efficacy was excellent in 8 and moderate in 1 patients, and the overall clinical efficacy rate was 100%.

2. Twenty eight of the 29 patients with chronic complicated UTI were assessable according to the same criteria. Clinical efficacy was excellent in 8, moderate in 11 and poor in 9 patients. The overall clinical rate was 67.9%. Bacteriologically, 28 of the 37 strains were eradicated. The eradication rate was 78%.

3. The one patient with acute prostatitis was excluded based on the criteria of the Japanese UTI Committee.

4. No adverse reactions were observed in any of the patients. Abnormal laboratory findings were eosinophilia in 1 patient, and elevation of GOT, Na and K in 1 patient. Based on these results, we consider S-1108 highly useful as an oral treatment for acute uncomplicated cystitis and chronic complicated UTI.