

慢性複雑性尿路感染症に対する S-1108 の臨床的検討

植田省吾・宮島次郎・野田進士

久留米大学医学部泌尿器科教室*

(主任：野田進士教授)

田中英裕・栗林裕二

大牟田市立病院泌尿器科

S-1108 の慢性複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性の検討を行い以下の結果を得た。

1) 19 例における臨床効果は主治医判定で著効 3 例、有効 4 例、やや有効 2 例、無効 8 例、判定不能 2 例であり、UTI 薬効評価基準に準拠した判定では、著効 2 例、有効 4 例、無効 8 例、で総合有効率は 43%であった。

2) 細菌学的には 21 株中 12 株 (57%) が除菌された。

3) 副作用では自覚的には心窩部不快感と尿失禁をそれぞれ 1 例に認め臨床検査値上では軽度のリンパ球増多が 1 例に認められた。

key words : S-1108, 尿路感染症

S-1108 は経口セファロsporin系抗生物質で、抗菌活性を示す S-1006 のプロドラッグであり methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* や腸球菌を除くグラム陽性菌および緑膿菌を除くグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有し、その抗菌力においては cefaclor や cefotiam より優れている。また、ピバロイルオキシメチル基をエステル結合することにより、経口吸収が高められ、未変化の S-1006 の尿中排泄は 24 時間までに約 40%とされている¹⁾。

今回、このような特徴を有する S-1108 の慢性複雑性尿路感染症に対する有効性と安全性について検討を加えたので報告する。

平成 2 年 11 月より平成 3 年 8 月までの間、久留米大学医学部泌尿器科及びその関連施設において加療を行った慢性複雑性尿路感染症 19 例を対象とした。25~79 歳の男性 13 例、女性 6 例である。投与方法は、治験の同意を得た後、本剤 1 回 100~150 mg を 1 日 3 回食後に連続投与し (2~7 日間)、効果の判定および副作用について検討した。臨床効果の判定は主治医および UTI 薬効評価基準 (第 3 版)²⁾ に準じて行った。

対象 19 例の詳細を Table 1 に示す。主治医判定では著効 3 例 (15.8%) 有効 4 例 (21.1%)、やや有効 2 例 (10.5%) 無効 8 例 (42.1%)、判定不能 2 例

(10.5%) であった。UTI 薬効評価基準合致例は 14 例で、除外された 5 例は投与前の尿中細菌数、尿中膿尿数不足と真菌合併例および副作用による中止例であった。総合臨床効果は Table 2 に示すごとく 14 例中、著効 2 例、有効 4 例、無効 8 例で総合有効率は 43%であった。膿尿に対する効果では正常化 4 例 (29%)、改善 1 例 (7%)、不変 9 例 (64%) であり、細菌尿に対する効果では菌消失 4 例 (29%)、減少 1 例 (7%)、菌交代 2 例 (14%)、不変 7 例 (50%) であった。疾患病態群別臨床効果は Table 3 に示すごとくで、有効以上の症例は単独菌感染症では 10 例中 5 例、複数菌感染症では 4 例中 1 例であった。また、カテーテル留置例は 2 例で、いずれも無効であった。細菌学的効果では Table 4 のごとく *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* のそれぞれ 4 株など 21 株が分離され、うち 12 株 (57.1%) が除菌された。MIC との関係では 3.13 μg/ml 以下では、7 株のうち 6 株が除菌された (Table 5)。

投与後出現菌では *P. aeruginosa*, *Enterococcus* sp. 等 10 株が認められた (Table 6)。副作用では症例 13 において心窩部の不快感と症例 16 において切迫性尿失禁が認められた。臨床検査値においては、症例 19 において末梢血白血球分画においてリンパ球が 34% (2295/mm³) から 52% (3100/mm³) へと軽度

*〒830 久留米市旭町67

Table 1-1. Clinical summary of cases of complicated UTI treated with S-1108

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
						Dose (mg×/day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC:10 ⁶ /ml (μg/ml)	UTI	Dr	
1	35	M	C.C.P. Renal stone Hydronephrosis	(-)	G-3	100×3	5	#	<i>S. aureus</i> (-)	10 ⁵ 0	3.13 Moderate	Good	(-)	
2	25	M	C.C.P. Renal stone	(-)	/	100×3	5	±	(-) (-)	0 0	/	Unknown	(-)	
3	59	M	C.C.P. Renal stone	(-)	G-3	100×3	5	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁵	12.5 /	Poor	(-)	
4	62	M	C.C.P. Renal stone	(-)	G-3	100×3	5	+	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 ⁴ 0	50 /	Excellent	(-)	
5	66	F	C.C.C. Bladder tumor Ureter tumor	(-)	G-4	150×3	5	+	<i>E. coli</i> <i>E. avium</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ³	0.39 100 >100	Moderate	(-)	
6	62	F	C.C.C. N.B.	(-)	G-4	150×3	5	±	<i>E. coli</i> <i>E. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴ 10 ⁴	>100 /	Poor	(-)	
7	61	M	C.C.C. Prostatic cancer	(-)	G-4	150×3	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁴ <10 ³	>100 /	Moderate	(-)	
8	78	M	C.C.C. Prostatic cancer	(-)	/	150×3	5	#	<i>E. faecalis</i> <i>C. albicans</i>	10 ³ 10 ¹	>100 /	/	Poor	(-)
9	51	F	C.C.C. N.B.	(-)	/	100×3	5	-	<i>E. coli</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>Pseudomonas</i> sp. <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁵ <10 ³	0.39 12.5 6.25 12.5	/	Good	(-)
10	75	F	C.C.C. N.B. Radiation cystitis	(+)	G-5	100×3	5	#	<i>S. marcescens</i> <i>A. faecalis</i> N.F.R <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. faecalis</i> <i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁶ 10 ⁶	12.5 6.25 0.39 >100 >100 12.5 50	Poor	Fair	(-)

Table 1 - 2. Clinical summary of cases of complicated UTI treated with S-1108

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
						Dose (mg × /day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁵ /ml (μg/ml)	UTI	Dr	
11	70	M	C.C.C. B.P.H.	(-)	G-4	100 × 3	5	# #	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁴	>100 >100	Poor Poor	(-)	
12	73	M	C.C.C. N.B.	(-)	G-6	100 × 3	5	± -	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁴	0.39 0.78 >100 100 >100	Poor Fair	(-)	
13	78	M	C.C.C. N.B. Renal stone	(-)	G-4	100 × 3	7	# #	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁴	100 100	Poor Poor	epigastric pain	
14	73	F	C.C.C. N.B. Bladder stone	(-)	/	100 × 3	5	+ #	<i>E. faecalis</i> <i>C. glabrata</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. glabrata</i>	10 ⁴ 10 ⁴	>100 >100	/ Poor	(-)	
15	66	M	C.C.C. N.B.	(+)	G-5	100 × 3	5	+ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. rettgeri</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. rettgeri</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁵ 10 ⁵	>100 0.78 >100 1.56 50	Poor Poor	(-)	
16	63	F	C.C.C. N.B.	(-)	/	100 × 3	2	# -	<i>E. faecalis</i> Coag(-) <i>Staphylococcus</i> not done	>10 ⁵	>100 1.56	/ Unknown	urge incontinence	
17	76	M	C.C.C. B.P.H.	(-)	G-4	100 × 3	5	+ #	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵ 10 ⁵	12.5	Poor	(-)	
18	79	M	C.C.C. B.P.H.	(-)	G-4	150 × 3	5	# -	<i>E. cloacae</i>	10 ⁶ 0	25	Excellent	(-)	
19	57	M	C.C.C. N.B.	(-)	G-6	100 × 3	5	+ -	<i>E. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁵ <10 ³	>100 0.05 >100 6.25	Moderate	lymphocyte ↑	

C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis
 C. C. C. : Chronic complicated cystitis
 B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy
 N. B. : Neurogenic bladder

* Before treatment
 After treatment
 N. F. R. : non glucose fermentative gram-negative rod

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

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

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	2		2	4 (29%)
Decreased	1			1 (7%)
Replaced	1		1	2 (14%)
Unchanged		1	6	7 (50%)
Effect on pyuria	4 (29%)	1 (7%)	9 (64%)	Case total 14
	Excellent	2 (14%)		Overall efficacy rate 6/14 (43%)
	Moderate	4 (29%)		
	Poor	8 (57%)		

Table 3. Overall clinical efficacy of S-1108 according to type of infection

Group		No. of (Percent of) Patients (the total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	0 (0%)				
	group 2 (post-prostatectomy)	0 (0%)				
	group 3 (upper UTI)	3 (21%)	1	1	1	
	group 4 (lower UTI)	7 (50%)	1	2	4	
	subtotal	10 (71%)	2	3	5	
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	2 (14%)			2	
	group 6 (no indwelling catheter)	2 (14%)		1	1	
	subtotal	4 (29%)		1	3	
Total		14 (100%)	2	4	8	43%

Table 4. Bacteriological response to S-1108 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. aureus</i>	2	2	
<i>S. epidermidis</i>	1		1
<i>E. faecalis</i>	4	1	3
<i>E. coli</i>	2	2	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	1	1	
<i>P. rettgeri</i>	1		1
<i>E. cloacae</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	1	1	
<i>C. freundii</i>	1	1	
<i>A. faecalis</i>	1		1
<i>P. aeruginosa</i>	4	1	3
N. F. R.	1	1	
Total	21	12 (57.1%)	9

*Persisted : regardless of bacterial count

N. F. R. : non glucose fermentative gram-negative rod

Table 5. Relation between MIC and bacteriological response in patients treated with S-1108

Isolates	MIC (μ g/ml)				Inoculum size 10^6 cells/ml						Not done	Total	
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>S. aureus</i>				1/1							1/1		2/2
<i>S. epidermidis</i>						0/1							0/1
<i>E. faecalis</i>										1/4			1/4
<i>E. coli</i>	1/1										1/1		2/2
<i>K. pneumoniae</i>	1/1												1/1
<i>P. mirabilis</i>	1/1												1/1
<i>P. rettgeri</i>		0/1											0/1
<i>E. cloacae</i>							1/1						1/1
<i>S. marcescens</i>						1/1							1/1
<i>C. freundii</i>		1/1											1/1
<i>A. faecalis</i>					0/1								0/1
<i>P. aeruginosa</i>						0/1		1/1	0/1	0/1			1/4
N. F. R.	1/1												1/1
Total	4/4	1/2		1/1	0/1	1/3	1/1	1/1	0/1	2/6	1/1		12/21 (57.1%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

N. F. R. : non glucose fermentative gram-negative rod

Table 6. Strains* appearing after S-1108 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>S. aureus</i>	1
<i>S. epidermidis</i>	1
<i>E. faecalis</i>	1
<i>E. faecium</i>	1
<i>E. avium</i>	1
<i>A. calcoaceticus</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	2
<i>Pseudomonas</i> sp.	1
<i>C. albicans</i>	1
Total	10

*Regardless of bacterial count

上昇し、本剤によるかもしれないと思われた。

S-1108 はグラム陽性菌、陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し、尿路よりの分離頻度の高い、*Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* および *Proteus* 属に対しては cefaclor, ceftoram, cefotiam と同等か、または優れた抗菌力を有する薬剤である。また、各組織移行性も良好で尿路より約 40% 排泄される¹⁾。このような特徴を有する本剤は尿路感染症に対し有用であろうと考えられ、われわれも、その臨床効果と安全性について検討を行った。今回対象としたのは、すべて慢性複雑性尿路感染症で、全国集計¹⁾の成績と比較すると、当科の有効率が低かった。その原因としては、投与前分離菌に *P. aeruginosa*, *E. faecalis* が多く含まれ、その除菌率が低く、本剤の特徴が十分反映されなかったものと考えられる。しかし、その他の多くの菌種はすべて除菌されており、前述の 2 菌種以外の菌に対して

はその有効性が期待できると思われる。副作用においては、2 例に認められたが、重篤ではなかった。特に切迫性尿失禁については、基礎疾患の神経因性膀胱が atonic type であり、本剤との明確な関連につき言及できないが本剤と多分関係ありと思われ、今後も症例の蓄積が必要であろうと考えられる。又、臨床検査値上においては、軽度のリンパ球増多のみで、安全な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) 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

Clinical study of S-1108 in chronic complicated urinary tract infection

Shogo Ueda, Jiro Miyajima and Shinshi Noda

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine
67 Asahimachi, Kurume 830, Japan

Hidehiro Tanaka and Yuji Kuribayashi

Department of Urology, Ohmuta Municipal Hospital

We evaluated the efficacy and safety of S-1108 in chronic complicated urinary tract infection.

The following results were obtained.

1) S-1108 was clinically evaluated by the attending doctors as excellent in 3 patients, good in 4, fair in 2, poor in 8 and unknown in 2. According to the Japanese UTI Committee criteria, it was evaluated as excellent in 2 patients, moderate in 4 and poor in 8, and the efficacy rate was 43%.

2) Bacteriologically, 12 (57%) of 21 strains were eradicated.

3) Side effects were observed in 2 patients, one with epigastric pain and the other with urge incontinence. Abnormal laboratory findings consisted of a slight increase in lymphocyte count in one case.