

複雑性尿路感染症に対する L-105 長期投与の経験

今川章夫・山本 明・川西泰夫
田中敏博・沼田 明・湯浅 誠
高松赤十字病院泌尿器科

(昭和 61 年 2 月 14 日受付)

新しく開発された半合成セフェム剤 L-105 を、基礎に尿路性器悪性腫瘍をもつ複雑性尿路感染症患者 10 例に使用し、臨床の有効性と安全性を検討した。投与方法は 1 回 1 g 1 日 2 回計 2 g を 14 日間点滴静注した。結果は以下のごとくである。

- 1) UTI 薬効評価基準による有効率は 5 日後 50% (n=4), 14 日後 50% (n=10) であった。
- 2) 臨床症状と膿尿による臨床的效果は 5 日後で、有効 70%, 無効 30%, 14 日後は著効 30%, 有効 60%, 無効 10% であった。
- 3) 14 日間の L-105 の投与による自覚的副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

以上より L-105 は基礎に尿路性器悪性腫瘍をもつ宿主の複雑性尿路感染症にも有効で、安全に使用できる抗生物質であると考えられた。

新しく開発された半合成セフェム注射剤である L-105 は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し、すでに臨床第三相試験もほぼ終了し、尿路感染症に有効な薬剤として評価されつつある。

今回、基礎に尿路性器悪性腫瘍をもつ複雑性尿路感染症患者に本剤を投与する機会を得たので、14 日間の長期投与につき本剤の臨床の有効性、安全性について検討したので報告する。

I. 投与対象および投与方法

1985 年 6 月より 3 か月間に高松赤十字病院泌尿器科入院中の、複雑性尿路感染症患者 10 例を対象とした。年齢は 59 歳から 88 歳で、性別は男性 7 例、女性 3 例であった。疾患別内訳は慢性腎盂腎炎 7 例、慢性膀胱炎 3 例で、10 例とも基礎に尿路悪性腫瘍をもち、原疾患は膀胱腫瘍 7 例、前立腺腫瘍 2 例、尿管腫瘍 1 例であった。膀胱腫瘍 7 例中 6 例はすでに膀胱全摘術が行なわれており、尿路変更は尿管皮膚瘻 3 例、tubeless ureterostomy 2 例、回腸導管 1 例で、残り 1 例は膀胱部分切除術後の症例である。前立腺癌の 2 例はいずれも残尿があり、骨転移などに対する治療を目的として入院していた。尿管腫瘍の 1 例は腎尿管全摘後、対側尿管に狭窄を来し、一時的に経皮腎瘻がおかれている。

L-105 の投与は 1 日 2 g を 2 回にわけ、生理食塩水 100 ml に溶解し約 30 分で点滴静注した。投与期間は 4 日とした。

効果判定は UTI 薬効評価基準およびその補遺^{1,2)}に準

じて 5 日目と投与終了後に行ない、同時に臨床的效果の判定は、投与前に発熱が認められた 6 例では、発熱と膿尿の変化を基準に行ない、膿尿が消失し解熱したものを著効、解熱するとともに膿尿の著しい改善をみたもの、および発熱が改善し膿尿が消失したものを有効、これら以外を無効とした。また、発熱の認められない 4 例では膿尿の改善したものを有効、改善しないものを無効とした。

また、各症例の投与前に分離された各菌株の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、効果判定と比較した。

II. 成 績

1) 臨床的效果

対象症例 10 例の臨床成績を Table 1 に示した。5 日目の臨床的效果は、有効 7 例、無効 3 例で有効率 70%、投与終了後では、著効 3 例、有効 6 例、無効 1 例と有効率は 90% であった。5 日目に有効と判定された 2 例、無効と判定された 1 例が投与後には著効と判定され、5 日目に無効の 1 例が投与後有効と判定された。

特に発熱、頻尿などの自覚症状の強かった 7 例では 14 日後には症状が改善していた。

2) UTI 薬効評価基準による効果

5 日目には尿培養が 4 例しか行なわれていないが、UTI 薬効評価基準による効果を Table 2, 3 に示した。有効 2 例、無効 2 例で有効率は 50% であった。

投与終了後の UTI 薬効評価基準による効果を Table 4, 5 に示したが、有効率は単独感染群では 80%、混合

Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with L-105

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter	UTI group	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effect
					Dose (g×/day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Doctor	
1	72 F	C.C.P. Bladder tumor	+	G-5	1 × 2	D.I.	14	before treatment	#	10 ⁶	>100 25 0.025	Good	5 days after	Good	—
								after treatment					after treatment		
2	88 M	C.C.C. Prostatic tumor	+	G-1	1 × 2	D.I.	14	before treatment	#	10 ⁶	>100 25	Good	5 days after	Poor	—
								after treatment					after treatment		
3	65 M	C.C.P. Bladder tumor	+	G-5	1 × 2	D.I.	14	Fever #	#	10 ⁶	50 3.13 6.25	Good	5 days after	Good	—
								after treatment					after treatment		
4	77 F	C.C.C. Bladder tumor	—	G-4	1 × 2	D.I.	14	Poliakiuria +	#	10 ⁴	50	Poor	5 days after	Poor	—
								after treatment					after treatment		
5	74 M	C.C.P. Bladder tumor	—	G-6	1 × 2	D.I.	14	before treatment	#	10 ⁴	100 >100	Poor	5 days after	Poor	—
								after treatment					after treatment		

Table 1-2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with L-105

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter	UTI group	Treatment			Symptoms before treatment 5 days after after treatment	Pyuria before treatment 5 days after after treatment	Bacteriuria			Evaluation		Side effect
					Dose (gX/day)	Route	Duration (day)			Species before treatment 5 days after after treatment	Count before treatment 5 days after after treatment	MIC	UTI 5 days after after treatment	Doctor 5 days after after treatment	
6	65 M	C.C.P. Ureter tumor	+	G-5	1 X 2	D.I.	14	Fever + - -	# ± ±	<i>E. faecium</i> CDC gr. IIF (-)	10 ⁴	3.13 50	Good Moderate Good	Good	-
7	75 M	C.C.C. Prostatic tumor	-	G-4	1 X 2	D.I.	14	- - -	# # -	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i> <i>A. calcoaceticus</i> CDC gr. IIB	10 ⁶ 10 ⁵ 10 ⁴	12.5 >100 50 6.25	Poor Moderate Moderate Excellent	Poor	-
8	76 F	C.C.P. Bladder tumor	+	G-5	1 X 2	D.I.	14	Fever # - -	# ± +	<i>P. rettgeri</i> <i>P. odoratum</i> <i>P. aeruginosa</i> (-)	10 ⁵	0.05 >100 25	Moderate Moderate Poor	Good Good	-
9	73 M	C.C.P. Bladder tumor	-	G-3	1 X 2	D.I.	14	Fever # - -	# ± +	<i>E. avium</i> <i>C. amloniticus</i> <i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁶ 10 ⁶	6.25 0.39 >100 50 50 50	Good Moderate Moderate Good	Good	-
10	59 M	C.C.P. Bladder tumor	-	G-3	1 X 2	D.I.	14	Fever + + -	# ± -	<i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> (-)	10 ⁶	50 100	Moderate Moderate Excellent	Good Excellent	-

Table 2 Overall clinical efficacy of L-105 in complicated UTI (1g×2/day, 5 days after)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	<input type="text"/>	2	
Decreased				
Replaced			1	1 (25%)
Unchanged			1	1 (25%)
Efficacy on pyuria		2 (100%)	2 (0)	Case total 4
<input type="text"/> Excellent		0	Overall effectiveness rate 2 / 4 (50%)	
<input type="text"/> Moderate		2		
<input type="text"/> Poor (or Failed)		2		

Table 3 Overall clinical efficacy of L-105 classified by type of infection (5 days after)

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)					
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	1 (25%)		1		100%
	4th group (Lower UTI)	1 (25%)			1	0%
	Sub total	2 (50%)		1	1	50%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (25%)		1		100%
	6th group (No catheter indwelt)	1 (25%)			1	0%
	Sub total	2 (50%)		1	1	50%
Total		4 (100%)		2	2	50%

Table 4 Overall clinical efficacy of L-105 in complicated UTI
(1g×2/day, after treatment)

Pyuria				Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria				
Eliminated	2	1		3 (30%)
Decreased				
Replaced		2	1	3 (30%)
Unchanged		4		4 (40%)
Efficacy on pyuria	2 (20%)	7 (70%)	1 (10%)	Case total 10
<input type="checkbox"/> Excellent	2 (20%)		Overall effectiveness rate 5/10 (50%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	3			
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)	5			

Table 5 Overall clinical efficacy of L-105 classified by type of infection (after treatment)

Group			Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (10%)	1			100%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	2 (20%)	1	1		100%
	4th group (Lower UTI)	2 (20%)		1	1	50%
	Sub total	5 (50%)	2	2	1	80%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (40%)		1	3	25%
	6th group (No catheter indwelt)	1 (10%)			1	0%
	Sub total	5 (50%)		1	4	20%
Total		10 (100%)	2	3	5	50%

感染群では 20%, 全体では 50% であった。

3) 細菌学的効果および抗菌力

投与前の分離株は 20 株で、その細菌学的効果は Table 6 に示した。*E. faecalis* が 5 株と最も多く、*E. faecium*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *P. rettgeri* がそれぞれ 2 株、*P. vulgaris*, *P. diminuta*, *A. faecalis*, *E. avium*, *C. amlonaticus*, *F. odoratum*, 非発酵グラム陰性桿菌がそれぞれ 1 例ずつであった。菌の消失率は全体で 75% であるが、*E. faecalis*, *E. faecium*, *P. aerugi-*

nosa では除菌率が低かった。

また、投与後の出現菌を Table 7 に示したが、*P. aeruginosa* 4 株、*E. faecalis* 4 株、*E. faecium* 3 株、*A. calcoaceticus* 2 株、*C. freundii* および CDC gr. IIF がそれぞれ 1 株の計 15 株であった。

投与前に分離された各菌株の MIC と細菌学的効果を Table 8 に示した。細菌学的効果を認めなかった *P. aeruginosa* 2 株、*E. faecalis* 2 株、*E. faecium* 1 株はいずれも MIC が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であるが、MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ もしくはそれ以上を示す *P. diminuta*, *E. cloacae*, *C. amlonaticus* の計 4 株は除菌されており、これらはいずれも混合感染の 1 株で、しかも *E. cloacae* の 1 株以外はすべて菌交代が認められた。

一方、当然ながら MIC が低い菌株で除菌されなかったものは 1 例も認められなかった。

Table 6 Bacteriological response to L-105 in complicated UTI (after treatment)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. faecalis</i>	5	3 (60%)	2
<i>E. faecium</i>	2	1 (50%)	1
<i>E. cloacae</i>	2	2 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	(0%)	2
<i>P. rettgeri</i>	2	2 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	
<i>P. diminuta</i>	1	1 (100%)	
<i>A. faecalis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. avium</i>	1	1 (100%)	
<i>C. amlonaticus</i>	1	1 (100%)	
<i>F. odoratum</i>	1	1 (100%)	
CDC gr. IIF	1	1 (100%)	
Total	20	15 (75%)	5

* Persisted : regardless of bacterial count.

Table 7 Strains appearing after L-105 treatment in complicated UTI (after treatment)

Isolates	No. of strains (%)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (26.6%)
<i>E. faecalis</i>	4 (26.6%)
<i>E. faecium</i>	3 (20.0%)
<i>A. calcoaceticus</i>	2 (18.3%)
<i>C. freundii</i>	1 (6.7%)
CDC gr. IIF	1 (6.7%)
Total	15 (100%)

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response in L-105 treatment (after treatment)

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 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>E. faecalis</i>						1/1		2/4				3/5
<i>E. faecium</i>				1/1						0/1		1/2
<i>E. cloacae</i>										2/2		2/2
<i>P. aeruginosa</i>							0/2					0/2
<i>P. rettgeri</i>	2/2											2/2
<i>P. vulgaris</i>					1/1							1/1
<i>P. diminuta</i>								1/1				1/1
<i>A. faecalis</i>				1/1								1/1
<i>E. avium</i>					1/1							1/1
<i>C. amlonaticus</i>	1/1											1/1
<i>F. odoratum</i>										1/1		1/1
CDC gr. IIF								1/1				1/1
Total	3/3 (100%)			2/2 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	0/2 (0%)	3/5 (60%)	1/1 (100%)	3/4 (75%)		15/20 (75%)

Table 9 Laboratory findings

Case No.	RBC	Hb	Ht	WBC	Platelet	s-GOT	s-GPT	Al-P	s-BUN	s-Cr
	($\times 10^4$)	(g/dl)	(%)		($\times 10^4$)	(U/l)	(U/l)	(U/l, K.A.)	(mg/dl)	(mg/dl)
	before treatment									
	5 days after									
after treatment										
1	385	11.0	33.7	9,300	31.9	18	9	8.5	10.9	0.81
	410	12.0	35.5	6,800	33.1				8.0	0.79
	381	11.0	33.0	5,300	27.4	19	9	7.6	9.0	0.74
2	353	11.0	33.0	7,300	25.5	25	10	6.5	24.2	1.33
	352	11.2	32.8	6,800		19	6	6.5	16.1	1.39
	252	11.0	32.7	6,900	29.2	20	6	7.4	27.4	1.37
3	348	11.4	32.9	5,400	20.6	35	19	8.0	21.6	1.25
	354	11.7	33.8	4,600	20.1	26	17	9.4	15.1	1.18
	345	11.4	33.2	5,400	23.5	33	19	7.2	18.0	1.24
4	365	11.4	34.0	4,500	10.3	24	8	5.9	8.7	1.08
	355	11.3	33.0	5,300	8.8	24	5	7.7	11.2	1.02
	318	10.1	29.5	5,000	13.6	19	5	6.8	9.3	0.99
5	355	11.1	32.1	6,400	13.3	57	35	11.0	18.1	2.4
	337	10.2	31.1	4,400	17.0				15.7	1.6
	321	10.0	29.3	6,200	21.1	62	24	8.8	8.3	1.32
6	314	9.7	28.4	3,600	28.1	15	8	4.7	9.3	1.03
	359	11.1	32.2	6,900		20	8	5.5	11.2	1.18
	315	9.5	28.4	6,400	19.5	24	9	5.4	10.8	1.21
7	307	10.3	30.6	7,800	23.8	24	15	43.0	9.2	0.81
	269	9.1	27.0	6,500	24.4	20	5	37.3	16.4	1.0
	283	9.8	29.2	7,400	26.0	22	5	36.9	17.9	0.8
8	317	9.1	27.2	9,200	27.9	20	11	10.2	22.2	1.41
	301	9.8	26.5	6,600	34.6	21	11	8.3	16.9	1.08
	298	8.8	26.9	4,400	38.3	25	6	6.9	13.6	0.99
9	333	10.3	31.9	1,100	12.0	95	88	10.8	8.0	0.69
	313	9.4	28.5	2,200	23.6	61	36	15.6	5.9	0.66
	301	9.5	27.8	5,200	29.3	25	11	12.8	9.0	0.67
10	339	10.1	30.8	3,400	17.3	22	15	7.3	9.5	0.80
	364	11.0	33.4	4,700	28.3	28	17	6.4	10.9	1.03
	395	12.2	35.9	5,800	32.7	20	11	7.4	9.3	0.79

4) 副作用

L-105 を 14 日間投与した 10 例に、副作用と考えられる自覚的症状は 1 例も認められなかった。

本剤投与前後の臨床検査所見を Table 9 に示したが、与前 GOT, GPT が軽度高値を示した症例、前立腺癌骨転移により Al-P が高値を示した症例を含めて、L-5 投与後悪化を示した症例は 1 例も認められなかつた。

III. 考 案

尿路感染症に対する薬効は UTI 薬効評価基準で判定される。本 UTI 基準は、膿尿と細菌という最も客観的なパラメーターにより効果判定を行なうと同時に、UTI をカテーテルの有無、単独感染・混合感染などにより群別化することにより対象を均一化した優れた判定基準である。

しかしながら、臨床的効果の判定は投与 5 日目の UTI 薬効評価基準による判定では満足できない。なぜ

ならば、本来複雑性尿路感染症の治療は完全な除菌が目的の症例は少なく、むしろ急性増悪に対する治療が多く、しかも5日間の投与では無効か、もしくは再燃する症例に遭遇することは稀ではないからである。したがってUTI薬効評価基準とは別に、客観性に問題があるにしても、臨床症状などによる効果判定が必要であることは論をまたない。

このような観点から今回の10症例に化学療法を施行した目的を検討し、目的が達せられたかどうかについて検討した。投与目的は慢性腎盂腎炎の急性増悪に対する症例が6例、慢性膀胱炎の膀胱刺激症状をとることを目的とした症例が1例で、尿の無菌化を目的としたのは、tubeless ureterostomyの1例と比較的残尿の少ない慢性膀胱炎2例の3例である。

治療成績は、症状を有する7例中2例は5日間の投与では臨床症状が完全には軽快していないが、14日間の投与により全例症状が消失している。一方菌の無菌化を目的とした3例は5日目では全例膿尿がみられ、14日目でも1例にしか菌の無菌化は達成していない。その結果、臨床的有効率は5日後では70%であるのに比べ14日後では90%となり、しかも14日後では著効の症例が増加している。

少数例であり軽々しく結論は出せないが、5日間投与よりはさらに長期間の投与成績がよいとの結果が得られた。今回の対象症例が基礎に悪性腫瘍をもつ宿主側因子

の悪い症例であるため、長期間投与が優れているとの成績が得られた可能性も考えられる。

今回の臨床成績はUTI薬効評価基準の有効率50%と比して考えられない良い成績であるが、細菌学的効果で投与前分離された20株の75%が除菌されていることから納得しうる成績である。すなわち臨床症状に関係しない菌が残存もしくは菌交代で残ったため、UTI薬効評価基準の有効率は低いが、臨床的には有効と判定されたと考える。完全な除菌が困難な複雑性尿路感染症では当然の結果であるが、従来臨床的に行なわれていた長期間薬剤投与の妥当性の根拠の一部を示した成績であるともいえる。

最後に宿主側に負の因子が多い症例にL-105を長期間投与した時の副作用も心配されるが、今回の10例では自覚的副作用、臨床検査値異常は1例にも認められなかった。

以上よりL-105は複雑性尿路感染症に対し有効で安全な抗生物質であると考えられる。

文 献

- 1) UTI研究会(代表:大越正秋,河村信夫):UTI(尿路感染症)薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 2) UTI研究会(代表:大越正秋,河村信夫):UTI(尿路感染症)薬効評価基準補遺。Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980

CLINICAL LONG-TERM STUDIES ON L-105 IN PATIENTS WITH CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

AKIO IMAGAWA, AKIRA YAMAMOTO, YASUO KAWANISHI,
TOSHIHIRO TANAKA, AKIRA NUMATA and MAKOTO YUASA
Department of Urology, Takamatsu Red Cross Hospital

L-105, a new semisynthetic cephem antibiotic, was administered intravenously at a dose of 1g twice a day for two weeks to 10 patients with complicated urinary tract infection and urogenital malignant tumor as underlying disease. The therapeutic efficacy and safety of the drug were evaluated. The results obtained were as follows.

- 1) Overall effectiveness rate according to the Criteria by UTI Committee was 50% after five days and 50% after treatment.
- 2) Clinical efficacy evaluated according to the symptoms and pyuria was moderate in 7, and poor in 3 cases after five days. After treatment, the efficacy was excellent in 3, moderate in 6, and poor in one.
- 3) As side effects, subjective and objective abnormalities were not seen in any case, and no abnormal finding was observed in laboratory tests.

From the results, it is considered that L-105 is an effective and safe antibiotic for the complicated urinary tract infections.