

複雑性尿路感染症に対するL-105の基礎的・臨床的検討

青木正治・熊本悦明・広瀬崇興

岡山 悟・酒井 茂

札幌医科大学泌尿器科学教室

(主任：熊本悦明教授)

江夏朝松

苫小牧王子総合病院泌尿器科

新しい cephalosporin 系抗生物質である L-105 について基礎的・臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1) 抗菌力

教室保存の臨床分離株の MIC を MIC 2000 システムにて測定した。その結果 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indol 陽性 *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *S. marcescens*, *S. epidermidis* には優れた抗菌力を示したが, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* に対してはかなり高い MIC 分布を示した。

2) 臨床的検討成績

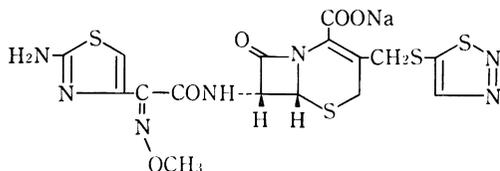
複雑性尿路感染症患者14例について原則的に10日間投与を行い検討した。総合臨床効果は、5日間投与では有効率64%、10日間投与では有効率69%であった。

本剤を投与した14例で問題となる副作用は認められなかった。

L-105 は日本レダリー(株)研究所で開発された注射用 cephalosporin 剤で、Fig. 1 の構造式を有している。本剤は、各種細菌が産生する β -lactamase に対してきわめて安定であり、好気性、嫌気性のグラム陽性菌および陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し、とくに第三代セフェム剤の抗菌力のあまり及ばない *S. aureus* にも強い抗菌力を示すとされている。また、本剤は静注、点滴静注により投与量に比例した高い血中濃度が得られ、半減期は約60分で、尿中に 50~70% 回収される¹⁾。

今回われわれは本剤に対する基礎的・臨床的検討を行う機会を得たので以下に報告する。

Fig. 1 Chemical structure of L-105



I. 対象および方法

1. 抗菌力

尿路感染症患者から分離した教室保存株に対する L-105 の抗菌力を測定した。測定に供した菌種および菌株は *E. coli* 50 株, *K. pneumoniae* 39 株, *P. mirabilis* 50 株

Indol 陽性 *Proteus* spp. 50 株, *Enterobacter* spp. 44 株, *Citrobacter* spp. 31 株, *S. marcescens* 50 株, *P. aeruginosa* 50 株, *E. faecalis* 50 株, *S. epidermidis* 50 株である。最小発育阻止濃度(以下MIC)は MIC 2000 システムにより、 10^5 CFU/ml 接種菌量にて測定した²⁾。また対照薬剤として cefazolin(CEZ), cefmetazole (CMZ), latamoxef (LMOX), amikacin (AMK) に対する MIC を測定し L-105 と比較検討した。

2. 臨床的検討

対象は昭和59年4月から昭和60年1月まで札幌医科大学泌尿器科および苫小牧王子総合病院へ入院中の複雑性尿路感染症患者14例である。性別は男性13例、女性1例で、年齢は49歳から86歳である。疾患の内訳は UTI 研究会の疾患病態群に従って分類すると、G-1群が5例、G-2群が3例、G-3群が1例、G-4群が2例、G-5群1例、G-6群2例である。投与方法は L-105 0.5g を生食 20 ml に溶解し、朝夕2回静注した例が3例、1g を同様に2回静注した例が11例であった。投与期間は可能なかぎり10日間投与を行った。臨床効果の判定は5日目および10日目投与後に UTI 薬効評価基準により行った³⁾。

Fig. 10 Antibacterial activity of L-105 and other antibacterial agents against *E. faecalis* (50 strains)

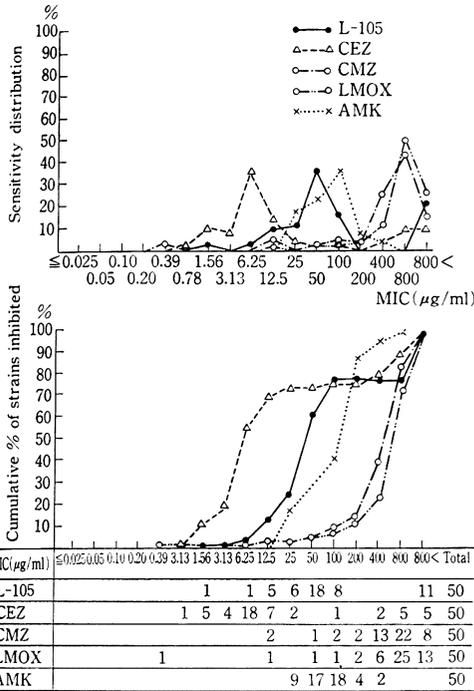


Fig. 11 Antibacterial activity of L-105 and other antibacterial agents against *S. epidermidis* (50 strains)

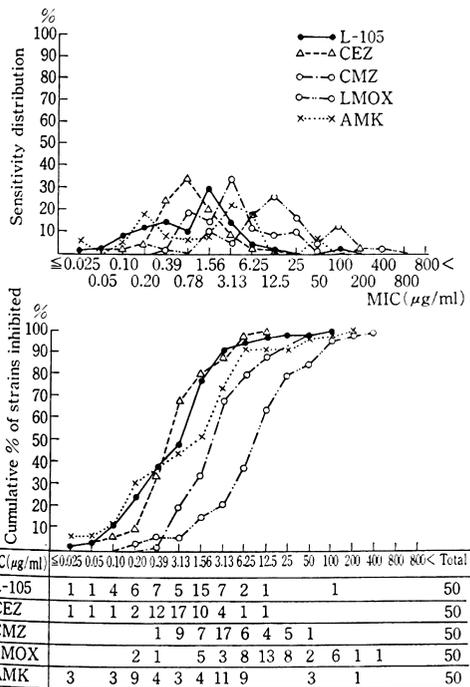


Table 1 (a) MIC₅₀ of L-105, CEZ, CMZ, LMOX and AMK (μg/ml)

	L-105	CEZ	CMZ	LMOX	AMK
<i>E. coli</i>	0.10	0.78	0.78	0.10	0.78
<i>K. pneumoniae</i>	0.10	1.56	0.76	0.20	0.78
<i>P. mirabilis</i>	0.10	3.13	1.56	0.18	3.13
Indol positive <i>Proteus</i> spp.	0.10	200	3.13	0.20	1.56
<i>Enterobacter</i> spp.	3.13	800	400	6.25	0.78
<i>Citrobacter</i> spp.	0.39	12.5	12.5	0.20	1.56
<i>S. marcescens</i>	3.13	800	200	25	12.5
<i>P. aeruginosa</i>	50.0	800<	800<	25	1.56
<i>E. faecalis</i>	50.0	6.25	800	800	50.0
<i>S. epidermidis</i>	1.56	0.78	3.13	12.5	1.56

Table 1 (b) MIC₈₀ of L-105, CEZ, CMZ, LMOX and AMK (μg/ml)

	L-105	CEZ	CMZ	LMOX	AMK
<i>E. coli</i>	0.20	1.56	0.78	0.20	1.56
<i>K. pneumoniae</i>	0.20	12.5	1.56	0.39	1.56
<i>P. mirabilis</i>	0.10	6.25	1.56	0.20	6.25
Indol positive <i>Proteus</i> spp.	0.39	800	6.25	0.39	3.13
<i>Enterobacter</i> spp.	12.5	800<	800	12.5	1.56
<i>Citrobacter</i> spp.	1.56	400	100	3.13	3.13
<i>S. marcescens</i>	12.5	800<	400	100	25
<i>P. aeruginosa</i>	100	800<	800<	100	3.13
<i>E. faecalis</i>	800<	400	800	800<	100
<i>S. epidermidis</i>	3.13	1.56	6.25	25	6.25

II. 結 果

1. 抗菌力

E. coli (50株) では L-105 の MIC 値は 0.1 μg/ml にピークを認めた。累積百分率曲線では LMOX と同程度の強い抗菌力を示した (Fig. 2)。

K. pneumoniae (39株) では L-105 の MIC 値は 0.05 μg/ml にピークを認めた。累積百分率曲線では他剤に比べもっとも低領域に分布し優れた抗菌力を示した (Fig. 3)。

P. mirabilis (50株) では L-105 の MIC 値は 0.1 μg/ml にピークを認めた。累積百分率曲線では LMOX と同程度の抗菌力を示した (Fig. 4)。

Indol 陽性 *Proteus* spp. (50株) では L-105 の MIC 値は ≤0.025 μg/ml にピークを認め、累積百分率曲線では LMOX と同程度以上の強い抗菌力を示した (Fig. 5)。

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria**			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose g x /day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
1	70y. M	Chr. cystitis BPH	G-1	1g x 2	i.v.	10	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—	—
							—				Excellent			
							—				Excellent			
2	86y. M	Chr. cystitis BPH	G-1	1g x 2	i.v.	10	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁴	0.78	Excellent	Excellent	—	—
							—				Excellent			
							—				Excellent			
3	75y. M	Chr. cystitis Op. urethral stricture	G-1	1g x 2	i.v.	10	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵		Good	Good	—	—
							+				Excellent			
							—				Excellent			
4	82y. M	Chr. cystitis Prostatic cancer	G-1	1g x 2	i.v.	10	++	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	50	Poor	Poor	—	—
							++				Poor			
							+				Poor			
5	61y. M	Chr. cystitis Bladder stone	G-1	1g x 2	i.v.	10	++	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	>100	Poor	Poor	—	—
							++				Poor			
							++				Poor			
6	87y. M	Chr. cystitis Op. BPH	G-2	1g x 2	i.v.	10	+	<i>E. faecium</i>	10 ⁶	>100	Poor	Poor	—	—
							+				Poor			
							++				Poor			
7	63y. M	Chr. cystitis Op. BPH	G-2	1g x 2	i.v.	10	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	12.5	Good	Good	—	—
							++				Good			
							++				Good			

8	83y. M	Chr. cystitis Prostatic cancer	G-2	1g x 2	i.v.	10	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	50	Poor Poor	Poor Poor	—
9	72y. M	Chr. pyelonephritis BPH	G-3	1g x 2	i.v.	10	++	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. avium</i>	10 ⁷ 10 ³	0.1 50 12.5	Good Excellent	Good Excellent	—
10	72y. M	Chr. cystitis BPH	G-4	0.5g x 2	i.v.	10	±	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	Good Excellent	Good Excellent	—
11	53y. M	Chr. cystitis BPH	G-4	0.5g x 2	i.v.	10	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	Excellent Excellent	Excellent Excellent	—
12	49y. M	Chr. cystitis Urethral stricture	G-5	1g x 2	i.v.	5	++	<i>E. faecalis</i> <i>A. faecalis</i> <i>P. vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>F. breve</i>	10 ⁷	50 6.25 0.1 50 100 50 >100	Poor	Poor	—
13	64y F	Chr. cystitis NGB	G-6	1g x 2	i.v.	10	±	<i>E. faecalis</i> <i>S. ueneri</i>	10 ⁶	50 50	Excellent Excellent	Excellent Excellent	—
14	80y. M	Chr. cystitis BPH	G-6	0.5g x 2	i.v.	10	+	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.1 0.1	Good Good	Good Good	—

* before
5 days treat.
10 days treat.
10 days treat.

Table 3 Overall clinical efficacy of L-105 in complicated UTI
(5 days treatment, 14 cases)

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	4	1	3	8 (57%)
Decreased				0 (0%)
Replaced	1			1 (7%)
Unchanged			5	5 (36%)
Efficacy on pyuria	5 (36%)	1 (7%)	8 (57%)	Total case 14
Excellent		4 (28%)	Overall effectiveness rate 9/14 (64%)	
Good		5 (36%)		
Poor		5 (36%)		

Table 4 Overall clinical efficacy of L-105 in complicated UTI
(10 days treatment, 13 cases)

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria	
Eliminated	7		2	9 (69%)	
Decreased				0 (0%)	
Replaced				0 (0%)	
Unchanged			4	4 (31%)	
Efficacy on pyuria	7 (54%)	0 (0%)	6 (46%)	Total case 13	
Excellent		7 (54%)	Overall effectiveness rate 9/13 (69%)		
Good		2 (15%)			
Poor		4 (31%)			
				5 days results in same cases	
				Excellent	4 (31%)
				Good	5 (38%)
				Poor	4 (31%)
				9/13 (69%)	

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

Group	No. of cases	(Percent of total)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	G-1	5 (36%)	2	1	2	60%
	G-2	3 (21%)		1	2	33%
	G-3	1 (7%)		1		100%
	G-4	2 (14%)	1	1		100%
	Sub total	11 (79%)		3	4	4
Mixed infection	G-5	1 (7%)			1	0%
	G-6	2 (14%)	1	1		100%
	Sub total	3 (21%)	1	1	1	67%
Total	14	(100%)	4	5	5	64%

Table 6 Bacteriological response to L-105 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>E. coli</i>	4	4(100%)		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1(100%)		
<i>S. marcescens</i>	2	2(100%)		
<i>P. vulgaris</i>	1	1(100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	4	0(0%)	4	1
<i>S. aureus</i>	1	1(100%)		
<i>S. epidermidis</i>	1	1(100%)		
<i>S. warneri</i>	1	1(100%)		
<i>E. faecalis</i>	2	1(50%)	1	
<i>E. faecium</i>	1	0(0%)	1	
<i>A. faecalis</i>	1	1(100%)		
<i>E. avium</i>				1
<i>F. breve</i>				1
<i>A. calcoaceticus</i>				1
Total	19	13 (68%)	6(32%)	4

Table 7 Relation between MIC and bacteriological response in L-105 treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size 10^8 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>	4/4												4/4
<i>K. pneumoniae</i>	1/1												1/1
<i>S. marcescens</i>						1/1					1/1		2/2
<i>P. vulgaris</i>	1/1												1/1
<i>P. aeruginosa</i>								0/3		0/1			0/4
<i>S. aureus</i>		1/1											1/1
<i>S. epidermidis</i>	1/1												1/1
<i>S. warneri</i>								1/1					1/1
<i>E. faecalis</i>								1/2					1/2
<i>E. faecium</i>										0/1			0/1
<i>A. faecalis</i>					1/1								1/1
Total	7/7 (100%)	1/1 (100%)			1/1 (100%)	1/1 (100%)		2/6 (33%)		0/2 (0%)	1/1 (100%)		13/19 (68%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Enterobacter spp. (44株) では L-105 の MIC 値は $12.5 \mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。累積百分率曲線では AMK には劣るが、LMOX と同程度の抗菌力を示した (Fig. 6)。

Citrobacter spp. (31株) では L-105 の MIC 値は $0.2 \mu\text{g/ml}$ にピークを認め、累積百分率曲線では LMOX と同程度の良好な抗菌力を示した (Fig. 7)。

S. marcescens (50株) では L-105 の MIC 値は 3.13

$\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。累積百分率曲線では他剤に比べ低領域に分布し良好な抗菌力を示した (Fig. 8)。

P. aeruginosa (50株) では L-105 の MIC 値は $50 \mu\text{g/ml}$ にピークを認め、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示すものが7株認められた。累積百分率曲線では LMOX と同程度の抗菌力であった (Fig. 9)。

E. faecalis (50株) では L-105 の MIC 値は $50 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し、MIC 値が $800 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐

性株が11株(22%)認められた。累積百分率曲線ではCMZ, LMOXよりはやや優れているが, CEZよりも抗菌力は劣っていた(Fig. 10)。

S. epidermidis (50株)ではL-105のMIC値は1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認め, 累積百分率曲線ではCEZと同程度の良好な抗菌力を示した(Fig. 11)。

本剤のMIC₅₀ およびMIC₈₀ はTable 1(a), (b)に示すように, それぞれ*E. coli* (0.1, 0.2), *K. pneumoniae* (0.1, 0.2), *P. mirabilis* (0.1, 0.1), Indol陽性 *Proteus* spp. (0.1, 0.39), *Enterobacter* spp. (3.13, 12.5), *Citrobacter* spp. (0.39, 1.56), *S. marcescens* (3.13, 12.5), *P. aeruginosa* (50, 100), *E. faecalis* (50, 800<), *S. epidermidis* (1.56, 3.13) (単位はすべて $\mu\text{g/ml}$)であり, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*を除いては良好な結果を示した。

2. 臨床的検討

各症例についての詳細および臨床成績をTable 2に示した。5日間投与による14例全体の総合臨床効果はTable 3に示したが, 著効4例(28%), 有効5例(36%)で総合有効率は64%であった。次に10日間投与を行い判定可能であった13例での総合臨床効果は, 著効7例, 有効2例で有効率69%であった(Table 4)。この13例の5日間投与後の有効率は69%で, 10日目判定と同様の成績であったが, 5日間投与では有効であった3例が10日間投与で著効となり, 著効率が31%から54%に上昇している。

5日間投与後の病態群別の臨床効果をTable 5に示した。G-1群では5例中著効2例, 有効1例, 無効2例で有効率60%であった。G-2群では有効率33%, G-3, 4群では有効率100%で, これら単独菌感染症全体の有効率は64%であった。また複合菌感染症(G-5, 6)では3例中1例が著効, 1例が有効で, 有効率は67%であり, 単独菌感染症例に比べ, むしろ若干よい成績であった。

次に, 5日目判定を行った14症例から起炎菌として分離された11菌種, 19株に対する細菌学的効果の成績をTable 6に示した。起炎菌では, *E. coli* と *P. aeruginosa* がそれぞれ4株ともっとも多く, *S. marcescens*, *E. faecalis* がそれぞれ2株ずつ, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. warneri*, *E. faecium*, *A. faecalis* が各1株であった。それらに対する菌消失率は68%であり, 治療によっても消失しなかった菌種は, *P. aeruginosa* 4株と *E. faecalis*, *E. faecium* それぞれ1株であった。一方, 5日間投与後出現菌として *P. aeruginosa*, *E. avium*, *F. breve*, *A. calcoaceticus* 各1株が出現した。

本剤の効果とMICとの関連性について検討すると

Fig. 12 Influence of L-105 on the laboratory examinations

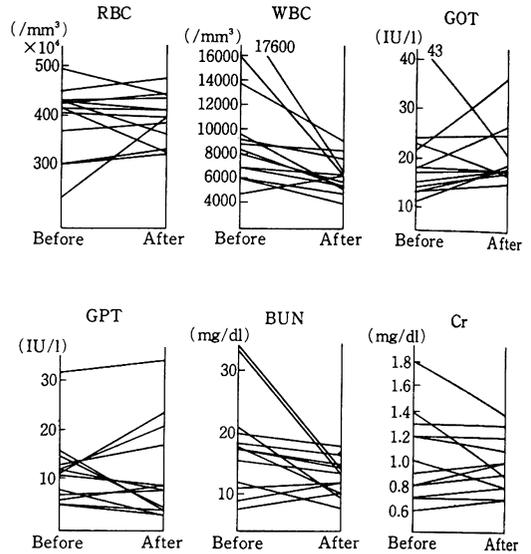


Table 7のとおりである。MICが12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものではすべて菌は消失した。MICが50 $\mu\text{g/ml}$ を示したものでは6株中4株およびMICが100 $\mu\text{g/ml}$ 以上ではすべて菌は存続した。

3. 副作用

14例中L-105に対する副作用を思わせる自覚症状は認められなかった。投与前後の臨床検査成績のうち, 赤血球数, 白血球数, GOT, GPT, BUN, 血清クレアチニン値の変動をFig. 12に示したが, 明らかに本剤によると思われる臨床検査値の異常は認めなかった。

Ⅲ. 考 察

1. 抗菌力

本剤は好気性, 嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルをもち, とくに第三代セフェム剤の抗菌力のあまり及ばない *S. aureus* に対しても強い抗菌力を有するとされている¹⁾。

今回, われわれはL-105, CEZ, CMZ, LMOX, AMKに対し同一菌種を用いてMICを測定し比較検討した。MIC₅₀で比較すると(Table 1), *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indol陽性 *Proteus* spp.では0.10 $\mu\text{g/ml}$ と非常に低く, LMOXと比べても同程度以上の強い抗菌力を示した。また *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *S. marcescens* および *S. epidermidis* に対しても他剤に比べ良好な抗菌力が認められ, 臨床的にもその効果が十分に期待できる。しかし *P. aeruginosa* および *E. faecalis* ではMIC₅₀は50 $\mu\text{g/ml}$ と高い値を示し, これらの菌に対してはあまり有効でないと思われる。

2. 臨床成績

今回の臨床的検討では UTI 研究会の UTI 薬効評価基準に基づく 5 日間投与に加え、10 日間投与による判定も行ってみた。これは実際の臨床治療に使用する場合、5 日間投与を延長し、それ以上長く投与される場合が比較的多いことより、5 日間投与と 10 日間投与の薬効の比較を行い、長期投与に対する本剤の効果を検討するためである。

5 日間投与による 14 例全体の総合臨床効果は著効 4 例 (28%)、有効 5 例 (36%) で総合有効率は 64% であった。UTI 病態群別の臨床効果では難治性と考えられているカテーテル留置例の G-1 群では有効率 60% とまずまずの結果であった。しかし前立腺術後感染症の G-2 群が 33% とあまりよくない成績であった。

今回のわれわれの成績は、第 33 回日本泌尿器科学会における本剤のシンポジウムで発表された、複雑性尿路感染症での有効率 57.3%¹⁾ と比較してやや良好な成績であった。

10 日間投与による結果では著効 7 例 (54%)、有効 2 例 (15%) で総合有効率は 69% であった。10 日間投与を行った 13 例の 5 日目での有効率は 69% と、10 日目判定の

有効率と同じであった。しかし 5 日目判定では著効 4 例、有効 5 例であったのに対し、同一症例群の 10 日目判定では著効 7 例、有効 2 例と著効率が 31% から 54% に上昇している。このことより複雑性尿路感染症では本剤 5 日間投与よりは 10 日間投与のほうがやや臨床的に奏効率が高くなる可能性が示唆された。

副作用に関しては自他覚症状で全く異常を認めず、また臨床検査値上でも本剤によると思われる異常は認められなかった。

以上より本剤は複雑性尿路感染症に対し優れた治療効果を有し、副作用の面からも安全で有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 第 33 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム、L-105、東京、1985
- 2) 藤井元広、榊知果夫、中野忠実、畑地康助、仁平寛巳：MIC 2000 システムと日本化学療法学会標準法による最小発育阻止濃度 (MIC) 測定値の比較検討。Chemotherapy 29 : 1424, 1981
- 3) 大越正秋、他：UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28 : 323~341, 1980

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON L-105 TREATMENT
IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

MASAHARU AOKI, YOSHIAKI KUMAMOTO, TAKAOKI HIROSE,
SATORU OKAYAMA and SIGERU SAKAI
Department of Urology, Sapporo Medical College
(Director: Prof. Y. Kumamoto)

ASAMATU ENATU
Department of Urology, Tomakomai Oji Hospital

Experimental and clinical studies were carried out on new antibacterial agent, L-105. The results were as followed.

1) Antibacterial activity

L-105 showed the excellent antibacterial activity against the clinically isolated *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indol positive *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *S. marcescens* and *S. epidermidis* but the poor against *P. aeruginosa* and *E. faecalis*.

2) Clinical studies

Fourteen patients with complicated urinary tract infection were treated with L-105. The administration period was mainly for 10 days. The efficacy rate was 64% at 5th day and 69% at 10 days respectively.

No remarkable side effect due to this drug was observed.