

泌尿器科領域における L-105 の臨床的検討

富永登志・北原 研・岸 洋一・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科学教室

石井泰憲

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

塚田 修

亀田総合病院泌尿器科

斉藤 功

東京共済病院泌尿器科

西村洋司

三井記念病院泌尿器科

泌尿器科領域の尿路感染症16例に対し、L-105 を投与し、その臨床効果および副作用について検討を行った。投与方法は1回 0.5~1.0 g を1日2回静注または点滴静注し、投与期間は原則として5日間とした。

主治医判定による総合臨床効果は、急性単純性腎盂腎炎は1例で有効、複雑性尿路感染症15例では、著効5例、有効6例、やや有効2例、無効2例で、有効率73%であった。一方、複雑性尿路感染症15例中、UTI 薬効評価基準に合致した10例の有効率は、著効4例、有効1例、無効5例で、総合臨床効果は50%であった。

細菌学的効果では、12株中9株(75%)が除菌されたが、*P. aeruginosa*, *C. freundii*, *Enterococcus* の各1株が存続した。投与後出現菌としては、*Candida* 2株を含む4株が認められた。

自覚的副作用は認めなかったが、1例に Al-Pase と γ -GTP の上昇を認めた。

L-105 は、日本レダリー(株)で合成され、開発された新しい注射用セファロスポリン剤である。7位側鎖に aminothiazol-methoxyiminoacetamido 基を、3位側鎖には、thiadiazolyl-thiomethyl 基を導入した、化学的にきわめて安定な構造を有する (Fig. 1)。

L-105 は、好気性、嫌気性の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ラムを有し、とくに第

三世代セフェム系抗生剤の抗菌力の弱点である *S. aureus* に対して強い抗菌力を有している。各種細菌に対し、強い殺菌作用を示し、また各種 β -ラクタマーゼに対し、きわめて安定である。

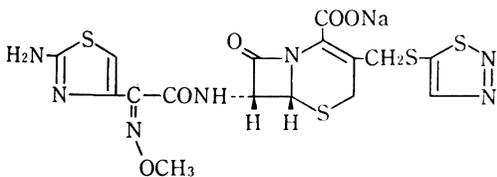
本剤投与後の体内動態の検討でも、腎・肝への移行がよく、高い血中、尿中、胆汁中濃度が得られる¹⁾。

今回、われわれは本剤の提供を受け、泌尿器科領域における臨床的検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

I. 対象と方法

1984年4月より12月までに東京大学医学部泌尿器科およびその関連病院泌尿器科に入院した患者を対象とした。投与症例は、年齢36~81歳の男13例、女3例の計16例で、その内訳は、急性単純性腎盂腎炎1例、慢性複雑性腎盂腎炎6例、慢性複雑性膀胱炎9例であった。投与経路は one shot 静注または点滴静注であり、1回投与量は、0.5 g (4例)、1 g (12例)で、1日2回、原則として5日間投与した。最大投与量は18gであった。

Fig. 1 Chemical structure of L-105



sodium(-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylate

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect
						Dose (g x /day)	Route	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr	
1	55	F	C.C.C. Ureteral stricture	(+)		1.0 x 2	d.i.	5	(H) (±)	YLO YLO	10 ⁵ 10 ⁴		Good	(-)
2	52	M	C.C.P. Rt. hydronephrosis	(-)	G-6	1.0 x 2	i.v.	5	(+) (-)	<i>P. aeruginosa</i> <i>Coagulase(-)</i> <i>Staph.</i> (-)	10 ³ 10 ⁴	Excellent	Excellent	(-)
3	49	M	C.C.P. Rectum ca. Rt. nonfunctioning kidney	(+)	G-1	1.0 x 2	d.i. i.v.	9	(H) (-)	<i>P. aeruginosa</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁴ 10 ⁴	Moderate	Good	(-)
4	73	M	C.C.C. Neurogenic bladder	(+)		1.0 x 2	d.i. i.v.	6	(+) (±)	(-) (-)			Good	(-)
5	81	M	C.C.C. BPH	(+)	G-1	1.0 x 2	i.v.	5	(H) (+)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁴	Poor	Poor	(-)
6	36	M	C.C.C. Lt. renal stone	(-)		1.0 x 2	d.i.	5	(H) (-)	(-) (-)			Excellent	(-)
7	59	M	C.C.P. Bl-t. Renal pelvic tumor	(+)	G-1	1.0 x 2	d.i.	5	(H) (H)	<i>Klebsiella</i> <i>Candida</i>	10 ⁶ 10 ³	Poor	Good	(-)
8	76	M	C.C.C. BPH	(-)		1.0 x 2	d.i.	5	(H) (+)	(-) (-)			Good	(-)

9	70	M	C.C.C. BPH	(-)	1.0 x 2	i.v.	5	(+) (-)	(-) (-)			Good	(-)
10	74	M	C.C.P. BPH	(-)	G-3 1.0 x 2	i.v.	5	(+) (-)	<i>F. coli</i> (-)	10 ⁷ (-)	Excellent	Excellent	Al-P 8.4→ 18.7→7.1 γ-GTP 40→80→50 (Possible)
11	76	M	C.C.P. BPH	(-)	G-3 1.0 x 2	i.v.	5	(+) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁴	Excellent	Excellent	(-)
12	66	M	C.C.C. Prostata ca.	(-)	G-6 1.0 x 2	i.v.	5	(+) (+)	<i>K. pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterococcus</i>	10 ⁴ 10 ⁶ 10 ⁴ 10 ³	Poor	Fair	(-)
13	73	M	C.C.C. Prostata ca.	(+)	G-1 0.5 x 2	d.i.	5	(+) (-)	<i>K. pneumoniae</i> (-)	10 ⁵	Excellent	Excellent	(-)
14	77	F	C.C.P. Lt. hydronephrosis	(-)	G-3 0.5 x 2	d.i.	5	(+) (+)	<i>E. coli</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁵ 10 ⁵	Poor	Poor	(-)
15	72	M	C.C.C. BPH	(-)	G-2 0.5 x 2	d.i.	5	(+) (+)	<i>C. freundii</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁸ 10 ⁵	Poor	Fair	(-)
16	66	F	A.S.P. (-)	(-)	0.5 x 2	d.i.	5	(+) (±)	<i>F. coli</i> (-)	10 ⁶		Good	(-)

* Before treatment ** UTI : Criteria by the committee of UTI

After treatment Dr : Dr's evaluation

Table 2 Overall clinical efficacy of L-105 classified by type of infection

Group		No. of (Percent) cases (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	4 (40%)	1	1	2	50%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (10%)			1	0%
	3rd group (Upper UTI)	3 (30%)	2		1	67%
	4th group (Lower UTI)	0 (0%)				0%
	Sub total	8 (80%)	3	1	4	50%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	0 (0%)				0%
	6th group (No catheter indwelt)	2 (20%)	1		1	50%
	Sub total	2 (20%)	1		1	50%
Total		10 (100%)	4	1	5	50%

Table 3 Overall clinical efficacy of L-105 in complicated UTI

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	4			4 (40%)
Decreased				0
Replaced	1		1	2 (20%)
Unchanged			4	4 (40%)
Efficacy on pyuria	5 (50%)		5 (50%)	Case total 10
Excellent		4 (40%)	Overall effectiveness rate 5/10 (50%)	
Moderate		1		
Poor (or Failed)		5		

効果判定は UTI 薬効評価基準²⁾と、臨床症状などの改善の有無を加味した主治医判定の双方により行った。

副作用の検討は16例について行い、投与開始から終了までの自他覚的副作用の有無を観察し、血液検査の可能であった症例については血液一般、肝機能、腎機能の推移を検討した。

II. 成績

複雑性尿路感染症15例、急性単純性腎盂腎炎1例の計16例の臨床成績を Table 1 に示した。急性単純性腎盂腎炎1例では、有効1例で有効率100%であった。複雑性尿路感染症15例の内訳は慢性複雑性腎盂腎炎6例、慢性複雑性膀胱炎9例である。基礎疾患としては、前立腺肥大症6例、前立腺癌2例、水腎症2例などが主なものであった。UTI 薬効評価基準に合致しなかった症例を

除き、UTI 薬効評価基準の病態群別に従って分類し、総合臨床効果をまとめたものが Table 2 である。単独感染は8例であり、その内訳では半数の4例がカテーテル留置症例(第1群)であり、前立腺術後感染症(第2群)が1例、上部尿路感染症(第3群)が3例であった。混合感染は2例で、2例ともカテーテル非留置症例(第6群)であった。単独感染群、混合感染群とも有効率は50%であった。次にこの10例の本剤の膿尿と細菌尿に関する効果について検討した成績が Table 3 である。膿尿についてみると、正常化したものが5例(50%)、不変のものが5例(50%)であった。細菌尿については陰性化したものが4例(40%)、菌交代したものが2例(20%)、不変のものが4例(40%)であった。

起炎菌の菌種別に細菌学的効果を検討したのが Table

Table 4 Bacteriological response to L-105 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	Appeared*†
<i>S. aureus</i>				1
Coagulase(-) <i>Staph. Enterococcus</i>	1	1 (100%)		
	1		1	
<i>P. aeruginosa</i>	3	2 (67%)	1	
<i>P. cepacia</i>				1
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)		
<i>Klebsiella</i>	1	1 (100%)		
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)		
<i>C. freundii</i>	1		1	
<i>C. albicans</i>				1
<i>Candida</i>				1
Total	12	9 (75%)	3	4

*: Regardless of bacterial count †: Strains appearing after L-105 treatment (Univ. of Tokyo)

4である。12株が分離されているが、*P. aeruginosa* 3株、*E. coli* 3株、*K. pneumoniae* 2株などが主な菌種であった。全体では12株中9株(75%)が除菌されたが、*P. aeruginosa*、*C. freundii*、*Enterococcus* の各1株が存続した。投与後出現菌としては、*Candida* 2株、*P. cepacia* 1株、*S. aureus* 1株が認められた。

投与した16例すべてについて、副作用を検討した。自覚的副作用は認めなかったが、臨床検査値では、投与後 Al-Pase、 γ -GTP の上昇が1例に認められ、投与中止により正常化し、本剤の影響と考えられた。本剤の投与前後の臨床検査値を Table 5 に示した。

Ⅲ. 考 案

L-105 はグラム陽性、グラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有し、その作用は殺菌的である。グラム陰性菌に対しては第三世代のセフェム系抗生物質とほぼ同程度であるが、グラム陽性菌、とくに *S. aureus* に対して優れた抗菌力を示し、各種の β -ラクタマーゼに対して安定である。

1g を静注すると30分で約 32 μ g/ml、1時間で約 15 μ g/ml の血中濃度を示し、その尿中回収率は2時間までで約50%、24時間までで約55%とよい血中濃度と尿中回収率を示す。

今回のわれわれの検討では、複雑性尿路感染症で UTI 薬効評価基準に合致した10例の有効率は50%とあまりよい成績ではなく、これは症例が10例と少なく、本剤の *in vitro* での成績が反映されたとはいえない。

新薬シンポジウムでの複雑性尿路感染症の病態群別の

有効率は26~77%であり、その総合有効率は57.3%であった。この成績は、われわれの成績よりやや優れていた。新薬シンポジウムの結果も本剤の抗菌力の強さと抗菌スペクトラムの広さが、臨床成績に反映していないが、比較的難治性の症例やカテーテル留置症例により多く使用されたためと思われる。

われわれは3例には0.5gを1日2回使用し、1日1gの投与を試みた。しかし1日1g使用では、3例中1例が著効であったが、2例が無効であり、やはり複雑性尿路感染症には1日2gの使用が必要ではないかと思われる。とくに症例15では *C. freundii* が 10^8 ~ 10^9 へと、かなり菌数が減少しており、投与量がやや少なかったのではないかと考えられた。

細菌学的効果では、われわれの症例は12株中3株(25%)が存続し、投与後出現菌として *Candida* 2株を含む4株が認められた。*Pseudomonas* 属を除くと、かなりよい成績であると思われる。新薬シンポジウムの結果と比較しても、除菌率はほとんど同じであった。

副作用に関しては、われわれは10例中1例にも認めなかったが、新薬シンポジウムでも3.3%という少ない発現率であり、そのほとんどは皮疹と消化器症状であった。本剤によると思われる Al-Pase、 γ -GTP の上昇を1例(症例10)に認めたが、新薬シンポジウムでも、GOT、GPT、Al-Pase、 γ -GTP の上昇が少数認められており、投与前後の肝機能の変動には、留意すべきであると思われる。

本剤は強い抗菌力、幅広い抗菌スペクトラムを有して

Table 5 Laboratory findings before and after administration of L-105

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	370	361	11.3	10.9	34.3	33.2	7100	9400			23	20	20	15			15.0	14.0	1.0	1.2
2	427	432	12.6	12.9	39.0	39.4	10000	9000			86	45	186	104			15.0	15.0	1.1	1.1
3	320	367	10.1	11.8	30.6	35.9	13200	6000	32.8	22.6	13	16	4	2	10.3	9.8	19.4	17.7	1.4	1.5
4	320	321	9.7	9.9	30.3	30.6	10700	7200	40.1	48.5	24	30	11	7	7.1	13.9	17.9	13.6	1.0	0.9
5	474	500	15.6	16.2	45.6	47.8	8800	9600	31.3	35.3	16	29	9	18	7.4	7.3	18.8	21.9	1.2	1.5
6	366	366	12.5	12.4	38.1	38.0	13000	6400	26.8	44.8	26	18	23	18	7.7	4.6	7.6	11.0	0.9	1.0
7	285	261	9.3	8.4	27.1	25.5	4600	2200	22.3	15.2	16	11	15	10	45.0	32.8	11.1	5.3	0.7	0.8
8											16	18	18	16	6.6	5.2	13.8	11.9	0.9	0.9
9	369	402	11.4	12.5	34.4	37.6	3700	4000	25.1	28.1	11	12	4	5	7.3	6.1	12.0	12.4	1.0	0.8
10	436	423	13.6	13.1	41.4	39.9	12100	4800	15.8	22.0	59	48	15	18	8.4	18.7	23.0	25.4	1.1	1.0
11	394	376	13.4	12.5	39.9	38.3	16800	5800	18.2	24.3										
12	366	360	12.0	12.1	35.2	35.5	7800	8400	22.9	21.0	8	11	4	3	7.6	6.9	19.0	11.6	1.0	0.9
13	507	484	15.4	14.8	47.0	44.0	5700	4400	12.1	7.6	24	17	15	12	17.6	20.5	19.0	25.0	1.3	1.3
14	453		15.2		45.3				13.9		23		10		6.8		41.0		1.3	
15																				
16	435	400	11.1	9.9	34.3	32.1	14900	8100	33.0	36.2	12	20	7	13	6.3	5.6	24.0	14.0	1.2	1.1

B : Before treatment A : After treatment

おり、われわれの使用した範囲では重篤な副作用もないことから、複雑性尿路感染症に対して有用な薬剤になると思われる。

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) 大越正秋，他：UTI 薬効評価基準（第Ⅱ版）。
Chemotherapy 28 : 324~341, 1980

CLINICAL EVALUATION OF L-105 IN THE FIELD OF UROLOGY

TAKASHI TOMINAGA, KEN KITAHARA,
HIROICHI KISHI and TADAO NIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine,
University of Tokyo
(Director: Prof. T. Nijima)

YASUNORI ISHII
Department of Urology, Saitama Central
Hospital of Social Health Insurance

OSAMU TSUKADA
Department of Urology, Kameda General Hospital

ISAO SAITOH
Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

YOJI NISHIMURA
Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

L-105, the new cephalosporin, was used in the treatment of urological infections, and its therapeutic efficacy and safety were evaluated.

One patient with acute uncomplicated pyelonephritis and 15 with complicated urinary tract infections (UTIs) were treated with L-105.

Patients were given 0.5 g or 1 g of L-105 twice a day for 5 days.

The clinical efficacy in 1 patient with acute uncomplicated pyelonephritis by doctor's evaluation was good.

The clinical efficacy in 15 complicated UTIs by doctor's evaluation was excellent in 5, good in 6, fair in 2 and poor in 2, an effectiveness rate of 73%.

The clinical effect in 10 patients with complicated UTIs were assessed according to the 2nd Edition of Criteria for Clinical Evaluation of Antimicrobial Agents in Urinary Tract Infections.

Clinical effectiveness in the 10 patients with complicated UTIs was assessed as excellent in 4, moderate in 1 and poor in 5.

Pyuria was cleared in 5 patients and was unchanged in 5.

Bacteriuria was eliminated in 4, the organism was replaced in 2 and was unchanged in 4.

In complicated UTIs, 9 of 12 isolates were eradicated after treatment.

All strains of *K. pneumoniae* and *E. coli* were eradicated.

Slight transient elevation of laboratory findings in 1 case (Al-P and γ -GTP) were observed after the administration.