

## L-105 の泌尿器科領域感染症に対する臨床的検討

岡田敬司・中島 登・宮北英司・谷川克巳  
西澤和亮・川嶋敏文・白水 幹・長田恵弘  
勝岡洋治・木下英親・松下一男  
河村信夫・大越正秋  
東海大学医学部泌尿器科学教室  
村上泰秀  
清水市立総合病院泌尿器科

L-105 は好気性、嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌まで広い抗菌スペクトルを示し、 $\beta$ -lactamase に安定であることを特徴とする。本剤を尿路感染症21例に使用しその有効性、安全性および有用性について検討した。

急性単純性腎盂腎炎2例、慢性複雑性尿路感染症15例、急性副睾丸炎2例、急性前立腺炎1例、淋菌性尿道炎1例に投与し、主として UTI 薬効評価基準に従って効果を判定した。

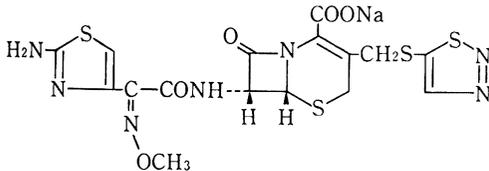
UTI 薬効評価基準に合致する症例のうち、急性単純性腎盂腎炎では著効1例、有効1例で有効率100%、慢性複雑性尿路感染症では著効2例、有効4例、無効3例で有効率67%であった。

副作用は21例中、食欲不振1例、全身倦怠感・発熱1例認められた。

以上のことから本剤は尿路感染症治療、感染予防に有用と考えられた。

L-105 は本邦で開発された新しいセフェムで、Fig. 1 のような構造式を有する分子量535.56の物質である。本剤は好気性、嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌まで広い抗菌スペクトルを示し、 $\beta$ -lactamase に安定であることを特徴とする薬剤である。

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

今回 L-105 を試用する機会を得たので東海大学病院泌尿器科および清水市立総合病院泌尿器科を受診し、入院した尿路性器感染症20例と、外来で one shot 点滴静注投与を試みた1例の計21症例に本剤を投与し、本剤の有効性、安全性および有用性について検討し、若干の考察を加えた。

### I. 対象および投与方法

急性単純性腎盂腎炎2例、慢性複雑性腎盂腎炎5例、

慢性複雑性膀胱炎10例、急性副睾丸炎2例、急性前立腺炎1例、淋菌性尿道炎1例の計21例に本剤を1回 0.5～1.0g、1日1～2回5%ブドウ糖もしくは生理食塩水100mlに溶解し30～60分で点滴静注投与した(Table 1)。

本剤の投与期間は1～6日間で、one shot 点滴静注の1例と1回投与後投与中止した1例を除くと、3～6日間投与となる。

急性単純性腎盂腎炎の2例と慢性複雑性腎盂腎炎4例、慢性複雑性膀胱炎5例については UTI 薬効評価基準<sup>1)</sup>に従って臨床効果の判定を行った。それ以外の症例で主治医が臨床効果を判定しうるものについては、主治医判定を行った。また、これら21例について自覚的副作用および臨床検査値の変動についての検討も行った。

### II. 結 果

21例のうち UTI 薬効評価基準の慢性複雑性尿路感染症に適合する9症例について、UTI 薬効評価基準による群別に分けたものを Table 2 に示した。単独菌感染が7例と多数を占めていることがわかる。また、複数菌感染の2例はいずれも無効である。これら9例をまとめて有効率を示したのが Table 3 であり、細菌学的効果を示したのが Table 4 である。9例中著効2、有効4、無効3で有効率67%であった。出現細菌は12株で消失し

Table 1-1 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 × day)	Route	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr	
1	67	M	C.C.C. B.P.H.	—		0.5 × 2	d.i.	6	##	—	—	Good	—	
2	76	M	C.C.C. B.P.H.	—		0.5 × 2	d.i.	3	##	—	—	Unknown	Diarrhea, Jaundice (Probably not)	
3	61	M	C.C.C. B.P.H.	—		1.0 × 1	d.i.	3	##	±	> 10 <sup>5</sup>	Excellent	—	
4	36	F	C.C.P. Renal stone	+	(Kidney)	1.0 × 2	d.i.	5	##	##	10 <sup>6</sup>	Moderate	Good	—
5	66	M	C.C.P. Prostatic ca.	—	G-6	1.0 × 2	d.i.	5	+	—	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	Poor	Poor	—
6	56	F	C.C.P. Renal stone	—	G-3	1.0 × 2	d.i.	5	##	+	10 <sup>4</sup> 10 <sup>2</sup>	Moderate	Good	—
7	78	M	C.C.C. Atrophic bladder	—	G-4	0.5 × 1	d.i.	5	+	—	> 10 <sup>5</sup>	Excellent	Excellent	—
8	79	M	C.C.C. Grawitz's tumor	—	G-4	0.5 × 2	d.i.	5	##	##	> 10 <sup>6</sup> 3 × 10 <sup>4</sup>	Poor	Poor	—
9	80	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-2	0.5 × 2	d.i.	5	##	—	> 10 <sup>5</sup>	Excellent	Excellent	—
10	69	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	1.0 × 2	d.i.	5	##	±	10 <sup>7</sup>	Moderate	Good	—

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Duration (day)	Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect
						Dose (g x /day)	Route				Species	Count	UTI	Dr	
11	76	M	C.C.P. B.T.	—	G-6	1.0 x 2	d.i.	5	++	—	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>Alcaligenes sp.</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	Poor	Good	—
12	75	M	C.C.C. B.P.H.	+	G-1	0.5 x 2	d.i.	6	+++	+	<i>E. faecalis</i> <i>Enterobacter</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	Moderate	Good	—
13	71	M	C.C.C. B.P.H.	—	—	0.5 x 2	d.i.	5	+++	—	Yeast Yeast	10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	—	Poor	—
14	47	M	C.C.P. Neurogenic bladder Hydronephrosis	+	—	1.0 x 2	d.i.	3	++	—	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	—	Poor	Anorexia (Possible)
15	76	M	C.C.C. B.P.H.	—	—	0.5 x 1	d.i.	1	++	—	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	—	Unknown	Malaise, Fever (Probable)

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Duration (day)	Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect
						Dose (g x /day)	Route				Species	Count	UTI	Dr	
16	44	M	A.S.P.	—	B	0.5 x 2	d.i.	5	++	—	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	Excellent	Excellent	—
17	70	M	A.S.P.	—	B	1.0 x 2	d.i.	6	++	+	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	Moderate	Fair	—
18	54	M	Acute epididymitis	—	—	1.0 x 2	d.i.	6	—	—	<i>P. aeruginosa</i> <i>Alcaligenes sp.</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	—	Excellent	—
19	57	M	Acute epididymitis	—	—	1.0 x 2	d.i.	5	±	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecium</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	—	Fair	—
20	58	M	Acute prostatitis	—	—	1.0 x 2	d.i.	6	+++	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	—	Good	—
21	52	M	Gonorrheal urethritis	—	—	1.0 x 1	d.i.	1	±	—	<i>α-Streptococcus</i>	++	—	Excellent	—

\* 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 cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	2 ( 22%)		2		100%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 ( 11%)	1			100%
	3rd group (Upper UTI)	1 ( 11%)		1		100%
	4th group (Lower UTI)	3 ( 33%)	1	1	1	67%
	Sub total	7 ( 78%)	2	4	1	86%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	0				
	6th group (No catheter indwelt)	2 ( 22%)			2	0%
	Sub total	2 ( 22%)	0	0	2	0%
Total		9 (100%)	2	4	3	67%

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

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	2		3	5 (56%)
Decreased				0
Replaced		1	1	2 (22%)
Unchanged			2	2 (22%)
Efficacy on pyuria	2 (22%)	1 (11%)	6 (67%)	Case total 9
Excellent		2 (22%)	Overall effectiveness rate 6/9 (67%)	
Moderate		4		
Poor (or Failed)		3		

Table 4 Bacteriological response to L-105 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	Appeared*†
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)		
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100%)		
<i>Enterococcus</i> sp.	1		1	
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)		
<i>E. coli</i>	5	5 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	1		1	1
<i>Pseudomonas</i> sp.	1		1	
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1 (100%)		
<i>Enterobacter</i> sp.				1
Total	12	9 ( 75%)	3	2

\* : Regardless of bacterial count    † : Strains appearing after L-105 treatment

Table 5 Dr's evaluation stratified by diagnosis

Diagnosis		Total No. of cases	No. of cases excluded	No. of cases evaluated	Dr's evaluation				Effective-ness rate
					Excellent	Good	Fair	Poor	
Uncomplicated pyelonephritis		2		2	1		1		50%
Complicated	Cystitis	10	2*	8	3	3		2	75%
	Pyelonephritis	5		5		3		2	60%
Acute epididymitis		2		2	1		1		50%
Acute prostatitis		1		1		1			100%
Gonorrheal urethritis		1		1	1				100%
Total		21		19	6	7	2	4	68%

\* Side effect

Table 6 Incidence of side effect

Type of side effect		No. of side effect				Relation to the drug				
		Severity of symptoms			Total* (%)	Definite	Probable	Possible	Probably not	Definitely not
		‡	†	+						
Diarrhea	1			1(4.8)				1		
Jaundice	1			1(4.8)				1		
Anorexia		1		1(4.8)			1			
Malaise			1	1(4.8)		1				
Fever			1	1(4.8)		1				
Total No. of cases evaluated	Total No. of side effect	2	1	2	5		2	1	2	
						3		2		
21 cases	Total No. of cases with side effect	3 (14.3%)**				2 (9.5%)**			1 (4.8%)**	

\*  $\frac{\text{No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases}} \times 100$  \*\*  $\frac{\text{Total No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases evaluated}} \times 100$ 

‡: Discontinued due to side effect

†: Treatment for side effect was necessary, but continued

+: Treatment for side effect was not necessary, and continued

たのが9株であったため消失率は75%となる。*E. coli*の5株を除いてはいずれも1株だけしか検出していないが、*P. aeruginosa*, *Enterococcus* が存続している。慢性複雑性尿路感染症でUTI薬効評価基準に適合しない6例中主治医判定を行ったのは4例で著効1, 有効1, 無効2例であった。残りの2例は効果の判定はできなかった。急性単純性腎盂腎炎の2例はUTI薬効評価基準で効果を判定したが、著効, 有効各1例であった。急性副睾丸炎の2例は著効, やや有効各1例であった。また急性前立腺炎の症例は有効と判定された。淋菌性尿道炎

の1例に対しては本剤1gの1回投与であったが、著効を示した。

主治医判定の結果をまとめたのがTable 5である。主治医判定は21例中19例に行い、著効6, 有効7, やや有効2, 無効4で、有効以上をとると68%の有効率となった。

自他覚的副作用を示した症例を集めたのがTable 6である。下痢と黄疸を示した1例(症例2)は投与を中止しているが、主治医は本剤との関係について否定的であった。食欲不振の症例(症例14)は本剤との関係が疑わ

Table 7 Laboratory findings before and after administration of L-105

Case No.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Platelet ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )		S-GOT (U)		S-GPT (U)		AL-P (U)		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	448		13.0		39.7		6300		15.8		91	18	127	22	943	453	31.2	14.4	2.5	0.7	
2		331		10.3		30.4		5800				217		158		1536		20.7		1.2	
3		496		15.7		45.6		5200	18.5			13		6		196		17.0		0.9	
4	434	437	10.9	11.2	33.4	35.7	5400	7600	23.2	25.4	17	15	16	7	53	52	12	9	0.6	0.8	
5	421	404	11.7	11.4	36.2	34.2	5500	5200	33.7	44.1	12	14	7	8	88	79	10	11	0.9	1.0	
6	434	476	11.9	13.2	37.3	41.1	2800	3800	40.3	29.5	35	24	111	25	87	79	14	19	0.7	0.7	
7	231	241	8.0	8.1	24.7	24.7	3100	2800			91	80	53	24	162	132	34.6	26.7		1.4	
8	402	451	11.9	12.1	37.0	41.5	7600	5600			11	14	7	3	170	164	25.8	9.6	1.5	1.1	
9	340	327	11.0	10.5	32.9	32.0	4900	5500			23	25	16	6	108	113	24.6	14.8	1.6	1.2	
10	378	383	11.0	11.2	34.5	34.5	11400	5500			26	36	11	4	220	211	20	16	1.1	1.1	
11	338	376	10.9	11.8	31.3	36.7	5200	3500			28	34	26	20	71	85	9	7	0.9	0.6	
12	458	358	14.5	11.4	41.8	33.4	8000	9100			10	12	7	5	113		22.9	21.2	1.2	1.1	
13	367	371	11.7	11.8	36.4	36.7	5500	6700			23	28	17	20	191	203	21	16	1.2	1.1	
14	275	254	8.8	8.3	27.0	24.9	6800	8200			16	9	19	5	125	115	71	63	1.6	1.9	
15	329		11.1		32.8		4500				60	65	54	73	183	251	14	23	0.8	0.8	
16	487	448	14.6	13.8	44.8	41.5	11500	3300			11	20	6	17	152	188	14.5	15.1	0.8	0.8	
17	445	444	12.8	12.6	38.7	39.6	22900	14600			19	14	15	11	211	194	42	18	1.3	1.1	
18	447	433	15.2	14.5	44.2	42.5	15700	9200			22	25	17	30	174	182	13	15	1.1	1.2	
19	442	428	12.0	10.8	35.6	34.8	5700	6400			24	34	9	9	109	106	19	17	1.0	0.9	
20	514	506	16.2	15.8	47.6	47.0	8600	8200			45	28	113	20	470	378	16	13	1.2	1.2	
21		519		16.4		48.9		6500				21		10		120				0.9	0.9

B : Before treatment    A : After treatment

Table 8 Clinical abnormal values

Case No.	Item				Relation to the drug
		Before	After		
		2 days	5 days	15 days	
15	AI-P	183	302	194	Possible
	LAP	69	137	92	Possible
	$\gamma$ -GTP	30	88	59	Possible

れ、全身倦怠感と発熱を示した症例(症例15)も本剤による可能性が疑われたが、前者は継続投与可能で、後者は患者の拒否により1回だけの投与に終わった。

臨床検査値の変動は Table 7 に示した。本剤によると思われる異常を示したのは1例(症例15)で、この症例は全身倦怠感と発熱を示した症例である。本症例の AI-P, LAP,  $\gamma$ -GTP の変動を Table 8 に示した。なお、症例2では止痢剤の投与を行ったが、流行性角結膜炎を合併し発熱をきたした症例であり、下痢は本剤投与中止後1日で、黄疸は3~4日で消失した。この症例は本剤投与まで ST 合剤の投与が5日間行われており、以前に ST 合剤で下痢を起こしたことがあるためもあり、また、本剤投与直前の臨床検査値の検討が行われていないためもあって、本剤によるものとは考えにくいと主治医は判断している。この症例での臨床検査値の異常は2週間後には正常化している。症例14では投与前より BUN の上昇があり、その進行と本剤の投与が重なったためと主治医は判定し、本剤との関係については関係ないらしきとしている。症例15は本剤を1回投与した3時間あとに 37°C の発熱と全身倦怠感を認め、本剤の投与を拒否した症例である。本剤投与前に GOT, GPT の軽度上昇があったため、投与後の臨床検査値の上昇は本剤によるものではないであろうと主治医は判定している。

### Ⅲ. 考 察

L-105 は本邦で開発された新しい ccphem で7位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を、3位側鎖には thiadiazolyl-thiomethyl 基を導入した安定な構造を有する薬剤である。

本剤はすでに述べたように  $\beta$ -lactamase に安定であり、一部の cefuroxime にだけは弱い部分もあるものの、グラム陽性菌、*P. aeruginosa* を除くグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示す。メチシリン、セファゾリン耐性の *S. aureus* に対しても優れた抗菌力を示し、グラム陰性桿菌には cefmenoxime とほぼ同等の抗菌力を示すと三橋<sup>2)</sup> は第33回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムで述べている。また、本剤とマクロファージの協力作

用も述べられているが、われわれの行った臨床的検討ではその点に関して判断しなかった。

抗菌力に関しては Table 4 に示したとおりであるが、*E. coli* を除き1株ずつしか検出していないため断定的なことはいえないものの、*Enterococcus* sp. を除きグラム陽性球菌は *S. epidermidis*, *E. faecalis* とともに消失しており、グラム陰性桿菌では *P. aeruginosa*, *Pseudomonas* sp. を除きすべての菌の消失が認められていることは本剤の抗菌スペクトルの広いことを示していると思われる。

本剤の体内動態については島田<sup>2)</sup> がまとめているが、それによると本剤1g 静注時の血中半減時間は約60分で、投与5分後の血中濃度は 114.5  $\mu\text{g/ml}$ , 2g 点滴静注時にはおのおの約60分, 90.1  $\mu\text{g/ml}$  (1時間点滴静注終了時)としている。また、dose response も認められ、尿中回収率は6時間までで50~70%と報告されており、胆汁中濃度も比較的高いとしている。

泌尿器科領域の感染症については西浦<sup>2)</sup> がまとめている。339例中267例が UTI 薬効評価基準で判定されている。1日投与量は2g がもっとも多く、UTI 薬効評価基準による慢性複雑性尿路感染症での有効率は著効57, 有効96, 無効114で57.3%の有効率であったとしている。

われわれの施設における成績は、9例と少ないが67%の有効率を示しており、それほど大きな差ではない。これを群別にみても、われわれの成績では複数菌感染症での成績が2例中2例無効であり、西浦の報告<sup>2)</sup> でも複数菌感染症の成績が40%とよくないことが全体の有効率を下げたと思われる結果であった。また、急性単純性腎盂腎炎、急性前立腺炎、急性副睾炎、淋菌性尿道炎にも有効と思われる成績であった。

副作用については山口<sup>2)</sup> がまとめているが、全体では3.3%の副作用発現率であり、発疹がもっとも多く、ついで下痢、発熱が多かったとしている。また、臨床検査値の変動では GOT, GPT などの異常が多いとの報告があったが、種々の項目では0.1%~1.7%の発現頻度で、とくに多いということはない。これら副作用の発現についてはわれわれの成績でも同様であった。

以上のことから本剤は、カテーテル留置症例などの難治性尿路感染症には向かないものの、中程度までの尿路感染症治療、感染予防には有用な薬剤と考えられた。

本剤の臨床的検討は昭和59年3月から昭和60年1月までの間に東海大学医学部付属病院、東海大学東京病院、清水市立総合病院において行われたものである。

文 献  
1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第2版)。  
Chemotherapy 28 : 321~341, 1980

2) 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

## CLINICAL EFFECTS OF L-105 ON UROLOGICAL INFECTIONS

KEISHI OKADA, NOBORU NAKAJIMA, HIDESHI MIYAKITA,  
KATSUMI TANIKAWA, KAZUAKI NISHIZAWA, TOSHIFUMI KAWASHIMA,  
MIKI SHIRAMIZU, YOSHIHIRO NAGATA, YOJI KATSUOKA,  
HIDECHIKA KINOSHITA, KAZUO MATSUSHITA, NOBUO KAWAMURA  
and MASA AKI OHKOSHI

Urology, Tokai University School of Medicine

YASUhide MURAKAMI

Urology, Shimizu Municipal Hospital

L-105 is characterized by its broad antibacterial spectrum covering aerobic, anaerobic, gram-positive and gram-negative bacteria, with the stability against  $\beta$ -lactamases. We used the compound for the treatment of 21 patients with urinary tract infections to investigate the efficacy, safety, and usefulness.

L-105 was administered to 2 patients with acute uncomplicated pyelonephritis, 15 with chronic complicated urinary tract infection, 2 with acute epididymitis, 1 with acute prostatitis, and 1 with gonorrhoeal urethritis.

The efficacy was evaluated with the UTI Drug Evaluation Criteria as a rule.

In cases of acute uncomplicated pyelonephritis L-105 efficacy was evaluated as "excellent" in 1 case and "good" in 1, the effective rate being 100%. In cases of chronic complicated urinary tract infection L-105 was evaluated "excellent" in 2, "good" in 4, and "poor" in 3, the effective rate 67%. All these cases met the UTI Criteria.

Of 21 cases treated, side effects were noted in 2 cases—1 case each of anorexia, and general fatigue with fever.

In view of the above study results L-105 was considered a useful compound for the treatment of urinary tract infections.