

新しい注射用セファロスポリン剤 L-105 の 複雑性尿路感染症に対する治療成績

鈴木恵三・高梨勝男

平塚市民病院泌尿器科

森口隆一郎・根本 総

練馬総合病院泌尿器科

置塩則彦

静岡赤十字病院泌尿器科

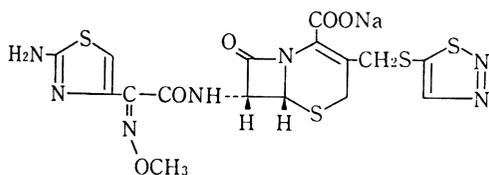
名出頼男

藤田学園保健衛生大学泌尿器科学教室

新しい注射用セファロスポリン剤 L-105 を慢性複雑性尿路感染症 20 例に投与した。1 日投与量は主に 2 g で、静注または点滴静注で投与した。期間はおおむね 5 日間である。UTI 薬効評価基準では 18 例中 7 例、39%、主治医判定では 20 例中 10 例、50% の有効率であった。有効率が低かった理由は、L-105 の非適応菌種である *P. aeruginosa* の単独菌または複数菌感染が 7 例含まれていたことによる。これらにはすべて無効であった。これを除外した UTI 基準での有効率は 64% であった。本剤は *P. aeruginosa* と *E. faecalis* には効果が劣るが、これ以外の GNB, GPC には優れた成績を示した。副作用は全例に認めず、末梢血、肝、腎機能の臨検値にも全例異常をみなかった。

L-105 は日本レダリー(株)で最近新しく合成、開発された注射用セファロスポリン剤である。本剤の構造式は Fig. 1 に示した。L-105 の特徴は抗菌スペクトラムにあるといわれている¹⁾。

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

すなわち、本剤はグラム陰性桿菌 (GNB) に対しては、既存の第三世代セフェム剤とはほぼ同様の抗菌活性をもち、かつ *S. epidermidis*, *S. aureus* をはじめとするグラム陽性球菌 (GPC) にも優れた抗菌活性を示すとされている¹⁾。

われわれは L-105 の提供を受けて、慢性複雑性尿路感染症 (chronic complicated UTI, CC-UTI) の治療

に投与して、有効性と安全性について検討を行った。

I. 対象と方法

1. 治療対象

L-105 の治療対象とした患者は 20 例である。いずれも尿路系に基礎疾患を有する CC-UTI である。患者背景についてみると、年齢分布は 38~85 歳までである。このうち 65 歳以上の高齢者は 13 例で、全体の 65% を占めた。性比は男性 14 例、女性 6 例で、男性は女性のおよそ 2 倍強である。留置カテーテル症例は 10 例あり、50% であった。

2. 投与量、方法、期間

1 日投与量は 1 g 1 回例が 5 例、1 g を 2 回が 15 例であった。1 g 1 回例は外来症例で、1 g を 2 回の例は入院症例である。投与方法は全例静注 (i.v.) または点滴内に混合 (d.i.) して点滴投与した。時間は i.v. では生食 20 ml に溶解して 1~2 分かけて投与し、d.i. では 1.5~2 時間かけた。投与期間は 2 例が 6 日間で、残る 18 例は 5 日間であった。

3. 観察項目と有効性の効果判定

尿の細菌学的検査項目は生菌数、菌種と可能なものに対して MIC を測定した。沈渣では白血球の消長をみた。効果判定は UTI 薬効評価基準²⁾ (以下 UTI 基準)

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 × /day)	Route		Duration (day)	Species	Count	MIC		UTI	Dr.
1	74 M	C.C.C. BPH ⁽¹⁾	-	G-4	1.0 × 1	i.v.	5	## ##	<i>E. cloacae</i> Negative	10 ⁸ —	— Moderate	Good	—	
2	79 F	C.C.C. Neurogenic bladder	+	G-5	1.0 × 2	d.i.	5	+ ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁷ — 10 ⁸	50 >100 — Poor	— Poor	—	
3	66 F	C.C.P. Hydronephrosis	-	G-6	1.0 × 1	i.v.	5	+ -	<i>S. epidermidis</i> <i>A. catenulatus</i> Negative	10 ⁵ —	— Excellent	Excellent	—	
4	85 M	C.C.C. BPH ⁽¹⁾	+	G-5	1.0 × 2	d.i.	5	## — ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. stuartii</i> <i>B. bronchiseptica</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. stuartii</i> <i>B. bronchiseptica</i>	10 ⁷ — 10 ⁷	>100 >100 >100 — >100 >100 >100	— Poor	Poor	—
5	65 M	C.C.C. BPH ⁽¹⁾	+	G-5	1.0 × 2	d.i.	5	## — ##	<i>E. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ — 10 ⁶	>100 >100 >100 >100	— Poor	Poor	—
6	68 M	C.C.C. Bladder tumor	-	G-4	1.0 × 1	i.v.	5	## ##	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁸ 10 ⁸	— —	Poor	Poor	—
7	38 F	C.C.P. V.U.R. ⁽²⁾	-	G-3	1.0 × 1	i.v.	5	## —	<i>E. coli</i> Negative	10 ⁸ —	0.1 —	Excellent	Excellent	—
8	60 F	C.C.C. Caruncle	-	G-4	1.0 × 1	i.v.	5	## —	<i>E. coli</i> Negative	10 ⁷ —	0.025 —	Excellent	Excellent	—

9	83	M	C.C.C. BPH ⁽¹⁾	+	G-1	1.0x2	d.i.	5	## +	<i>K. pneumoniae</i> Negative	>10 ⁵ —	0.1	Moderate	Good	—
10	53	M	C.C.C. Rectum ca.	+	G-1	1.0x2	d.i.	5	## ##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> α - <i>Streptococcus</i>	>10 ⁵ >10 ⁵ >10 ⁵	12.5 25	Poor	Poor	—
11	77	M	C.C.C. BPH ⁽¹⁾	+	G-5	1.0x2	d.i.	6	## ##	<i>P. mirabilis</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁴	6.25 25 25	Poor	Good	—
12	79	M	C.C.C. BPH ⁽¹⁾	-	G-6	1.0x2	d.i.	5	## ##	<i>S. epidermidis</i> <i>C. albicans</i> <i>S. epidermidis</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁷ 10 ⁴	—	Exclusion	Good	—
13	62	F	C.C.P. Neurogenic bladder	+	G-1	1.0x2	d.i.	5	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁷ 10 ⁷	25 25	Poor	Fair	—
14	71	M	C.C.C. Neurogenic bladder	+	G-5	1.0x2	d.i.	5	## ##	<i>E. aerogenes</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	>10 ⁷ 10 ⁷	0.2 12.5 >100	Poor	Fair	—
15	55	M	C.C.P. Bladder tumor	+	G-5	1.0x2	d.i.	6	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Acinetobacter</i> <i>C. albicans</i>	>10 ⁷ 10 ⁷	12.5 50	Poor	Fair	—
16	48	F	C.C.P. V.U.R. ⁽²⁾	-	G-6	1.0x2	d.i.	5	## —	<i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ <10 ³	0.1	Moderate	Good	—
17	74	M	C.C.P. Bladder tumor	+	G-5	1.0x2	d.i.	5	## ±	<i>Enterococcus</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. tropicalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ 10 ⁷	—	Exclusion	Fair	—

Table 1 (Continued)

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	MIC	UTI	Dr.	
18	61	F	C.C.P. Renal stone	-	G-6	1.0 x 2	d.i.	5	## -	<i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷ -	0.1	Excellent	Excellent	-
19	74	M	C.C.C. BPH ⁽¹⁾	-	G-2	1.0 x 2	d.i.	5	## ##	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁶ 10 ⁴	0.78 0.78	Poor	Good	-
20	67	M	C.C.C. BPH ⁽¹⁾	-	G-2	1.0 x 2	d.i.	5	## #	<i>S. epidermidis</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> <i>C. tropicalis</i>	10 ⁴ 10 ⁴	-	Poor	Fair	-

* Before treatment
After treatment

** UTI : Criteria by committee of UTI
Dr. : Dr's evaluation

1. Benign prostatic hyperplasia
2. Vesico ureteral reflux

Table 2 Overall clinical efficacy of L-105 in complicated UTI

Pyuria	Bacteriuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	4	1	1	6 (33%)
Decreased	1			1 (6%)
Replaced				0
Unchanged			11	11 (61%)
Efficacy on pyuria	5 (28%)	1 (6%)	12 (67%)	Case total 18
Excellent		4 (22%)		
Moderate		3		
Poor (or Failed)		11		
Overall effectiveness rate				7/18 (39%)

Table 3 Overall clinical efficacy of L-105 in complicated UTI (excluding *P. aeruginosa*)

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	4	1	1	6 (55%)
Decreased	1			1 (9%)
Replaced				0 (0%)
Unchanged			4	4 (36%)
Efficacy on pyuria	5 (45%)	1 (9%)	5 (45%)	Case total 11
Excellent		4 (36%)	Overall effectiveness rate 7/11 (64%)	
Moderate		3		
Poor (or Failed)		4		

Table 4 Overall clinical efficacy of L-105 in complicated UTI (including *P. aeruginosa*)

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated				0 (0%)
Decreased				0 (0%)
Replaced				0 (0%)
Unchanged			7	7 (100%)
Efficacy on pyuria	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)	Case total 7
Excellent		0 (0%)	Overall effectiveness rate 0/7 (0%)	
Moderate		0		
Poor (or Failed)		7		

に合致する例はこれによった。なお、これにより評価が可能な例は、20例中18例であった。2例の除外例は、治療開始前に真菌が検出されたものである。この他に全例で主治医による効果判定を行った。

4. 安全性と有用性

安全性の観察は、自覚的副作用は投与時の訴えの有無を問診、視診により行った。臨床検査値は L-105 の投与前後に末梢血、肝、腎機能を測定した。

有用性の認定は、安全性と有効性との均衡を考慮して、総合的に判定した。

II. 成績

1. 臨床

20例の CC-UTI に対する成績の一覧は Table 1 に示した。この成績からまず主治医判定では著効 4 例、有効

6 例、やや有効 5 例、無効 5 例となり、有効率 50% であった。次に UTI 基準による総合成績を Table 2 に示した。評価可能な 18 例中 7 例が有効（著効 4 例、有効 3 例）で、総合有効率は 39% であった。個々のパラメーターでは、膿尿に対して 6 例が有効（正常化 5 例、減少 1 例）で、有効率 33%、細菌尿に対しては 7 例が有効（消失 6 例、減少 1 例）で、有効率 39% であった。Table 3 は L-105 の非適応菌種である *P. aeruginosa* による感染例を除いた 11 例の臨床成績の総括である。11 例中 7 例が有効で 64% の有効率を示した。Table 4 は *P. aeruginosa* の単独菌またはこれとの複数菌による感染症の成績の総括を示した。7 例いずれもが無効の結果であった。

Table 5 は病態群別の有効率を示した。単独菌感染群では 9 例の有効率が 44%、複数菌群 9 例では 33% の有効

Table 5 Overall clinical efficacy of L-105 classified by type of infection

Group		No. of (Percent of total) cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (17%)		1	2	33%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (11%)			2	0%
	3rd group (Upper UTI)	1 (6%)	1			100%
	4th group (Lower UTI)	3 (17%)	1	1	1	67%
	Sub total	9 (50%)	2	2	5	44%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	6 (33%)			6	0%
	6th group (No catheter indwelt)	3 (17%)	3			100%
	Sub total	9 (50%)	3		6	33%
Total		18 (100%)	5	2	11	39%

Table 6 Bacteriological response to L-105 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	Appeared*†
<i>S. aureus</i>	1		1	
<i>S. epidermidis</i>	5	4 (80%)	1	
<i>α-streptococcus</i>				1
<i>S. faecium</i>	2	1 (50%)	1	
<i>S. faecalis</i>	2		2	1
Sub total	10	5 (50%)	5	2
<i>P. aeruginosa</i>	7	1 (14%)	6	
<i>Acinetobacter</i>				1
<i>A. calcoaceticus</i>	2	2 (100%)		
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)		
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)		
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)		1
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100%)		
<i>S. marcescens</i>	3	1 (33%)	2	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)		
<i>P. stuartii</i>	1		1	
<i>B. bronchiseptica</i>	1		1	
Sub total	23	13 (57%)	10	2
<i>C. albicans</i>				1
<i>S. tropicalis</i>				1
Sub total	0	0	0	2
Total	33	18 (55%)	15	6

* : Regardless of bacterial count

† : Strains appearing after L-105 treatment

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 ³)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		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	310	307	9.9	9.9	29.7	29.6	4800	5400	22.0	19.6	15	13	4	1	(3.0)	(3.4)	22	19	1.2	1.2
2	277	255	9.1	8.6	28.6	26.3	19600	24000	N.D.	N.D.	19	18	10	3	(9.3)	(7.0)	14	17	0.4	0.5
3	403	394	12.4	12.1	37.0	36.2	7000	6000	25.6	25.3	16	13	8	4	(9.1)	(10.1)	13	21	0.9	0.7
4	443	419	14.9	14.0	46.0	43.5	16000	16200	11.9	11.4	15	13	5	5	327	277	19	17	0.4	0.3
5	381	392	13.3	14.0	41.1	43.2	9500	7400	13.5	14.3	36	36	16	13	260	259	27	24	1.0	1.1
6	416	386	13.9	13.2	41.9	39.1	7800	6400	15.3	14.0	16	N.D.	9	N.D.	(5.6)	N.D.	24	N.D.	0.9	N.D.
7	448	397	13.1	11.9	39.9	35.0	8800	2900	12.9	13.0	11	N.D.	8	N.D.	(6.7)	N.D.	8	N.D.	0.7	N.D.
8	423	N.D.	13.7	N.D.	40.0	N.D.	6200	N.D.	23.5	N.D.	20	N.D.	14	N.D.	(4.9)	N.D.	16	N.D.	0.8	N.D.
9	323	312	9.8	9.1	30	29	6200	6900	23.7	26.7	34	21	17	12	(8.3)	(10.1)	18.9	14.9	0.9	1.0
10	384	387	11.3	11.5	34	34	8500	7800	25.2	26.7	13	14	9	7	(8.6)	(8.4)	15.2	13.2	1.3	1.3
11	485	356	13.9	10.5	44.3	32.7	10300	3200	24.5	33.2	8	19	4	6	N.D.	N.D.	26.0	8.2	1.6	1.3
12	505	428	15.4	13.1	48.4	41.3	8800	6500	23.9	18.8	27	18	9	1	201	N.D.	31.2	19.3	1.7	1.4
13	335	322	11.1	10.7	34.9	34.3	12600	8100	20.8	26.9	14	10	5	2	143	N.D.	8.6	8.2	0.8	0.8
14	432	447	12.6	12.9	38.8	41.7	4700	5900	16.7	19.1	12	14	7	3	244	N.D.	15.6	13.7	1.2	1.1
15	378	415	11.9	12.6	35.4	39.6	8300	6700	27.5	32.8	13	20	6	10	159	192	21.6	18.7	1.5	1.6
16	413	403	10.8	10.5	34.9	34.7	17700	4100	29.2	35.3	14	16	13	11	118	107	13.7	10.8	0.9	0.8
17	431	378	10.4	9.7	36.0	31.2	8000	6000	45.0	37.6	30	28	34	25	163	N.D.	6.4	6.4	0.9	0.9
18	386	395	10.8	11.2	34.2	36.1	12700	6300	20.9	32.7	15	13	10	3	146	180	17.2	10.1	1.0	0.9
19	445	434	13.6	13.2	42.4	41.5	10900	9400	39.6	52.7	23	24	26	18	144	143	18.5	14.0	1.2	1.2
20	417	424	12.0	12.0	38.4	39.1	6700	8200	82.8	83.0	15	24	14	5	252	227	14.3	11.7	1.2	1.3

B : Before A : After * () : KAU

率であった。カテーテル留置例の G-1, G-5 では9例中1例, 11%の有効率と効果が劣った。

Table 6 は細菌学的効果と投与後出現菌をみたものである。GPC と GNB を合わせ33株が治療前に分離された。治療後除菌されたものは18株, 55%であった。このうち GPC は10株中5株, 50%が除菌された。GNB は23株中13株57%の除菌率であった。主な菌種についてみると, *S. epidermidis* 5株中4株, 80%, *E. coli* 4株中4株, *K. pneumoniae* 2株中2株, *E. cloacae*, *E. aerogenes* それぞれ1株がすべて除菌された。これに対して *P. aeruginosa* は7株中1株, *S. marcescens* は3株中1株の除菌で効果が劣った。

投与後出現菌は GPC 2種2株, GNB 2種2株と真菌が2株の計6株を認めた。

2. 安全性

自覚的副作用は全例に認めなかった。臨床検査値は Table 7 に示したが, 全例本剤によると思われる異常値を認めなかった。したがって今回の臨床検討から, 本剤の安全性にはなんら問題となる点はなかった。

Ⅲ. 考 察

今回の CC-UTI に対する L-105 の総合成績は, UTI 基準で, 18例中7例, 39%, 主治医判定で20例中10例, 50%の有効率で, 期待したより低い結果であった。その主な原因についてみると, *P. aeruginosa* を含んだ複数菌感染が多かったことによると思われる。

P. aeruginosa による例は7例で, 20例中35%を占め, このうち6例は複数菌感染であった。これに基づく7例の感染はすべて無効であり, この結果が全体の有効率を下げたものである。*P. aeruginosa* を除いた成績は UTI 基準で64%であるから, *P. aeruginosa* 以外による CC-UTI に対する成績としては評価に値するものである。L-105 の *P. aeruginosa* に対する MIC のピークは25~50 µg/ml にあり¹⁾, 抗菌活性は cefoperazone に比べて2~3管劣り, 弱い。したがって, 今回の *P. aeruginosa* を

含む CC-UTI に全例無効であったことは, こうした *in vitro* の成績から説明できる。

P. aeruginosa を除いた他の GNB, すなわち *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *A. calcoaceticus* などにはすべて有効であったが, *S. marcescens* は3株中1株の除菌にとどまり, 他に比べてやや効果が劣った。L-105 のシッポジウムで示された *in vitro* の成績ではこれらの GNB には既存のいわゆる第三世代 cephem 剤とほぼ同等の抗菌活性が示されており, 今回のわれわれの成績を裏づけている。

本剤の特徴は GPC に抗菌活性が強化された点であるとされている。今回の成績をみると, GPC のうち *S. epidermidis* が5株中4株, 80%除菌されており, *in vitro* の成績を反映しているように思われた。しかし, *E. faecalis* 2株は除菌されず, 効果をみなかった。また本剤が有効とされる *S. aureus* は1株であったが除菌されなかった。未だ症例数が少なく, 今後の検討課題としたい。

総体的にみて, L-105 は既存の第三世代 cephem 剤の弱点である GPC に対する抗菌活性が強まり, GNB, GPC に幅広い, 均整化した抗菌スペクトラムをもっているが, *P. aeruginosa* には今回の成績をみる限り無効であった。また GPC のうち *E. faecalis* には抗菌活性が弱い。したがって, これら細菌を含む感染症には必ずしも有効な適応とはならないものと思われる。とくにカテーテル留置例ではこうした感染が多くみられるが, 投与から除外すべきであろう。これ以外には, 総じて有効性が高く, 安全性にも長けているので CC-UTI の治療には有用性の高い抗菌剤といえる。

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 (尿路感染症) 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980

CLINICAL EFFICACY OF L-105, A NEW CEPHALOSPORIN
INJECTABLE COMPOUND, ON COMPLICATED
URINARY TRACT INFECTIONS

KEIZO SUZUKI and KATSUO TAKANASHI

Dept. of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

RYUICHIRO MORIGUCHI and YUTAKA NEMOTO

Dept. of Urology, Nerima Sogo Hospital

NORIIHIKO OKISHIO

Dept. of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital

YORIO NAIDE

Dept. of Urology, Fujita-Gakuen University

School of Medicine

L-105, a new injectable cephalosporin compound, was administered to 20 patients with chronic complicated urinary tract infections (UTI). The drug was given in general at a daily dosage of 2 g for 5 days by route of intravenous drip infusion or bolus injection. It was evaluated by both Japanese UTI committee's criteria and attendant physician's judgement. Seven cases out of 18 (39%) were judged to be effective (excellent or moderate) by the UTI criteria, whereas by physician's judgement 10 cases out of 20 (50%) were evaluated as excellent or good. The chief cause of a low clinical efficacy rate was considered to that in this clinical investigations there were 7 cases infected by *P. aeruginosa* or polymicrobial organisms including *P. aeruginosa* on which L-105 had a poor activity *in vitro*.

The clinical efficacy rate became up to 64% by the UTI criteria when excluding the cases with *P. aeruginosa* infections. Throughout this clinical study, L-105 showed excellent clinical results on cases infected by both gram-negative bacteria and gram-positive cocci with an exception of *P. aeruginosa* and *E. faecalis*. No side effects were noted in any of the patients treated, and no abnormality was found in laboratory tests.