

複雑性尿路感染症に対する L-105 の臨床使用経験

太田信隆・広瀬 淳・山口安三・塚田 隆

増田宏昭・牛山知己・畑 昌宏・鈴木和雄

田島 惇・阿曾佳郎

浜松医科大学泌尿器科学教室

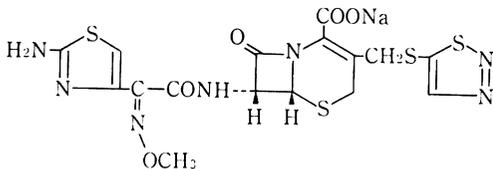
(主任：阿曾佳郎教授)

新しいセファロスポリン抗生物質である L-105 を浜松医大および関連施設に入院中の24例の複雑性尿路感染症患者に使用し、その有効性と安全性を検討した。投与方法は本剤1回0.5または1.0gを1日2回点滴静注し、5日間投与した。UTI 薬効評価基準合致例は15例であり、総合臨床効果は著効4例、有効7例、無効4例であり、有効率は73%であった。副作用に関しては自覚的副作用はみられず、臨床検査値異常としてリンパ球増多が1例にみられたが本剤中止後正常化した。

日本レダリー(株)にて新しく開発されたセファロスポリン抗生物質である L-105 は、Fig. 1 に示す構造式を有し、3位側鎖に、1,2,3-thiadiazol 基を導入した半合成注射用製剤である。本剤は、好気性、嫌気性のグラム陽性菌および陰性菌に対し、第三世代のセファロスポリン抗生物質よりもさらに広い抗菌スペクトラムを有し、各種 β -lactamase に対し、非常に安定な物質である。また、腎への移行性も優れ、高い尿中濃度が得られることより、複雑性尿路感染症に対し有用であることが期待される。

今回われわれは、本剤の有効性と安全性について、以下の検討を行った。

Fig. 1 Chemical structure of L-105



I. 検討方法

1. 対象

浜松医科大学泌尿器科およびその関連施設において、昭和59年7月より昭和59年10月までの入院患者のうち、尿路に基礎疾患をもつ複雑性尿路感染症24例について検討を行った。

性別は、男15例、女9例、年齢は33歳から86歳であり、尿路感染症の内訳は、腎盂腎炎8例、膀胱炎16例で

ある。なお、投与前における本剤の皮内反応は全例陰性であった。

2. 投与量および投与方法

投与量および投与方法は、本剤1回0.5gまたは1.0gを1日2回点滴静注とし、5日間連日投与を原則とした。

3. 効果判定

効果判定はUTI薬効評価基準(第2版)¹⁾に準じて行った。全24例中UTI薬効評価基準による効果判定可能であったのは、15例であった。なお、副作用、臨床検査値異常については、24症例全例について検討した。

II. 成績

L-105 を投与した24症例の成績一覧をTable 1に、総合臨床効果をTable 2に示す。効果判定可能であった15症例に関し、膿尿に対する効果は、消失6例(40%)、減少5例(33%)、不変4例(27%)であり、細菌尿に対する効果では、陰性化9例(60%)、菌交代3例(20%)、不変3例(20%)であった。膿尿、細菌尿を指標とした総合臨床効果は、著効4例、有効7例、無効4例であり、有効率は73%であった。

UTI薬効評価基準に従って分類した病態群別の臨床効果をTable 3に示す。15症例中14例が単独菌感染であり、1群(カテーテル留置症例)は有効率50%、3群(上部尿路感染症)は有効率75%、4群(下部尿路感染症)は有効率86%であった。複数菌感染は6群(カテーテル非留置症例)の1例のみであったが有効と判定された。

細菌学的効果をTable 4に示す。投与前に分離され

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	
						Dose (g x /day)	Route		Duration (day)	Species	Count	UTI		Dr
1	39	M	Cystitis Urethral stricture	+		1.0 x 2	d.i.	5	+	<i>Pseudomonas</i> <i>Pseudomonas</i>	10 ³ 10 ⁴	Poor	—	
2	75	M	Cystitis B.P.H.	-	G-4	1.0 x 2	d.i.	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	—	
3	74	F	Pyelonephritis Diabetic nephropathy	-		1.0 x 2	d.i.	6	### +	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ³	Fair	—	
4	59	F	Pyelonephritis lt. urethral stone	-		0.5 x 2	d.i.	5	±	<i>Enterobacter</i>	10 ³	Moderate	—	
5	64	M	Cystitis B.P.H.	+	(Urethra)	1.0 x 2	d.i.	5	±	YLO	10 ⁵	Unknown	—	
6	54	F	Pyelonephritis Urethral stricture	-	G-3	1.0 x 2	d.i.	5	### -	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	—	
7	69	M	Pyelonephritis B.P.H.	-	G-3	0.5 x 2	d.i.	5	### +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁵ 10 ³	Poor	Moderate	
8	75	F	Cystitis Neurogenic bladder	-	G-4	0.5 x 2	d.i.	5	### ±	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	Moderate	Moderate	
9	73	M	Cystitis Prostatic cancer	+	(Urethra)	1.0 x 2	d.i.	5	### ±	<i>S. faecalis</i> <i>S. lactis</i>	10 ⁵ 10 ⁷	Moderate	Poor	—
10	48	F	Cystitis Neurogenic bladder	-	G-4	0.5 x 2	d.i.	6	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	Excellent	Moderate	—
11	66	F	Pyelonephritis Ileal conduit	-	G-3	0.5 x 2	d.i.	5	### +	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	Moderate	Moderate	—
12	71	M	Pyelonephritis Uretero-cutaneous	-	G-3	0.5 x 2	d.i.	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	Moderate	Fair	—

Table 1 (Continued)

13	59	F	Cystitis Neurogenic bladder	-	G-4	1.0x2	d.i.	5	## ±	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁷ —	Moderate	Moderate	—
14	76	M	Cystitis Prostatic cancer	+ (Urethra)	G-1	0.5x2	d.i.	5	+ ±	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁴	Poor	Poor	—
15	57	F	Pyelonephritis lt. renal stone	-		0.5x2	d.i.	5	- +	<i>B. catarrhais</i> <i>α-Streptococcus</i> <i>A. amitratus</i>	10 ⁵ 10 ⁵		Poor	—
16	65	M	Cystitis B.P.H.	-	G-4	1.0x2	d.i.	5	## -	<i>Corynebacterium</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	—
17	67	M	Cystitis B.P.H.	-	G-6	1.0x2	d.i.	5	+ ±	<i>Enterococcus</i> <i>S. epidermidis</i> —	10 ⁷ —	Moderate	Moderate	—
18	83	M	Cystitis Prostatic cancer	+ (Cystostomy)	G-1	0.5x2	d.i.	5	± -	<i>P. aeruginosa</i> <i>Pseudomonas</i>	10 ⁶ 10 ⁴	Poor	Fair	—
19	33	F	Pyelonephritis lt. V.U.R.	-		1.0x2	d.i.	5	## -	<i>E. coli</i> <i>Candida</i>	10 ⁵ 10 ⁴		Fair	—
20	81	M	Cystitis B.P.H.	-		0.5x2	d.i.	5	- -	<i>S. epidermidis</i> —	10 ³ —		Unknown	—
21	86	M	Cystitis B.P.H.	+ (Urethra)	G-4	0.5x2	d.i.	5	+ ##	<i>S. epidermidis</i> <i>Candida</i>	10 ⁶ 10 ⁵	Poor	Poor	—
22	85	M	Cystitis Prostatic cancer	-		0.5x2	d.i.	5	- -	<i>Enterobacter</i> —	10 ⁷ —		Moderate	—
23	77	M	Cystitis B.P.H.	+ (Urethra)		0.5x2	d.i.	5	+ +	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —		Moderate	—
24	74	M	Cystitis B.P.H. & Urethral stricture	-	G-4	0.5x2	d.i.	5	## -	<i>S. aureus</i> YLO	10 ⁷ +	Moderate	Fair	—

* Before treatment UTI : Criteria by the committee of UTI B.P.H: Benign prostatic hypertrophy
 After treatment ** Dr : Dr's evaluation V.U.R: Vesicoureteral reflux

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

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	4	3	2	9 (60%)
Decreased				
Replaced	1	1	1	3 (20%)
Unchanged	1	1	1	3 (20%)
Efficacy on pyuria	6 (40%)	5 (33%)	4 (27%)	Case total 15
Excellent		4 (27%)	Overall effectiveness rate 11/15 (73%)	
Moderate		7		
Poor (or Failed)		4		

Table 3 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 (13%)		1	1	50%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (7%)			1	0%
	3rd group (Upper UTI)	4 (26%)	1	2	1	75%
	4th group (Lower UTI)	7 (47%)	3	3	1	86%
	Sub total	14 (93%)	4	6	4	71%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	0 (0%)				
	6th group (No catheter indwelt)	1 (7%)		1		100%
	Sub total	1 (7%)		1		100%
Total		15 (100%)	4	7	4	73%

た菌は16株あり、*E. faecalis* 2株中1株、*S. marcescens* 1株の計2株が存続した以外は消失した。投与後出現菌としては、*S. lactis* 2株、*Pseudomonas* 属1株、*Candida* 1株、YLO 1株の計5株がみられた。

Ⅲ. 副作用

本剤投与によると考えられる自他覚的副作用はみられず、臨床検査値異常としては、リンパ球増多が1例のみ認められたが、本剤投与終了後正常化した。

Ⅳ. 考察

L-105は3位側鎖に1,2,3-thiadiazol基を導入した新規半合成セファロスポリン注射剤であり、その特徴は、グラム陰性菌に対して第三世代のセファロスポリン抗生剤とほぼ同等か、それより優れる抗菌力を有し、かつ*S. aureus*を含むグラム陽性菌に対しても優れた抗菌力を有することにある。Gotoら²⁾によれば、*S. aureus* 30

株に対するMIC₉₀はL-105 0.78 µg/mlであるのに対し、LMOX 6.25 µg/ml、CPZ 3.12 µg/ml、CMX 1.56 µg/mlとL-105の*S. aureus*に対する抗菌力は優れたものであり、*S. epidermidis*に対しても同様に優れた成績であった。

近年、第三世代のセファロスポリン抗生物質のめざましい発達により、弱毒菌を含むグラム陰性桿菌に対する対策は進歩したが、その反面、グラム陽性球菌に対しては比較的抗菌力に劣る結果となり、菌交代現象が問題³⁾となりつつある。泌尿器科領域においても複雑性尿路感染症、とくにカテーテル留置症例ではグラム陽性球菌を含む混合感染が多くみられる⁴⁾ことより、本剤の臨床的有用性が期待できる。しかし、今回のわれわれの検討ではカテーテル非留置例が多く、大半が単独菌感染であったため、混合感染に対する効果は検討することができな

Table 4 Bacteriological response to L-105 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	Appeared*†
<i>S. epidermidis</i>	4	4 (100%)		
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)		
<i>Enterococcus</i>	1	1 (100%)		
<i>E. faecalis</i>	2	1 (50%)	1	
<i>S. lactis</i>				2
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)		
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)		
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100%)		
<i>Pseudomonas</i>				1
<i>S. marcescens</i>	1		1	
<i>Corynebacterium</i>	1	1 (100%)		
<i>Candida</i>				1
YLO				1
Total	16	14 (88%)	2	5

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

かったが、その総合臨床効果は73%と満足すべきものであった。なお、細菌学的検討では投与前分離16株中 *Pseudomonas* は2株と少なく、このことも成績を高める要因となったと考えられる。

文 献

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

- 遺。Chemotherapy 28(10): 1351~1358, 1980
- 2) S. Goro, et al.: *In vitro* and *In vivo* Antibacterial Activity of L-105, a New Cephalosporine, 24th I.C.A.A.C. Abstract No. 734, Oct., 1984, Washington
- 3) 河田幸道: 各科領域の抗生物質療法の将来, 6. 泌尿器科 尿路感染症治療の現状と課題。日本臨床 4(3): 112~117, 1984
- 4) 河村信夫: 各科における難治性感染症 尿路感染症。最新医学 38(9): 1763~1768, 1983

CLINICAL TRIAL OF L-105 ON PATIENTS WITH
COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

NOBUTAKA OHTA, JUN HIROSE, YASUZO YAMAGUCHI,
TAKASHI TSUKADA, HIROAKI MASUDA, TOMOMI USHIYAMA,
MASAHIRO HATA, KAZUO SUZUKI, ATSUSHI TAJIMA and YOSHIO ASO
Department of Urology (Chairman : Professor Yoshio Aso)
Hamamatsu University School of Medicine

Clinical effect of a new cephalosporin L-105 was studied in 24 patients with complicated urinary tract infection. They were treated at a daily dose of 1.0~2.0 g for five consecutive days. 15 patients were evaluable by the criteria of the UTI committee.

Overall clinical efficacy was excellent in 4 patients, moderate in 7 patients, poor in 4 patients. The clinical effectiveness rate was 73%.

During the treatment with L-105, no side effects were seen. In laboratory findings, temporary lymphocytosis was observed in one patient.