

## 尿路感染症に対する L-105 の基礎的、臨床的検討

兼松 稔・張 邦光・齊藤昭弘

加藤直樹・坂 義人・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

徳山宏基

トヨタ病院泌尿器科

国内で新しく開発されたセフェム系薬剤である L-105 について、尿路感染症に対する有用性を検討する目的で、基礎的ならびに臨床的研究を行った。

1) 当教室保存の標準株に対する抗菌力は、*Enterococcus faecalis* を含めたグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌全般において優れていた。尿路由来の *Serratia*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* に対する MIC 分布をみると大部分の株は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下の分布を示したが、*Citrobacter*, *Enterobacter* に対する MIC 分布は、0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下から 100  $\mu\text{g/ml}$  までの比較的広い分布を示した。

2) 11例の複雑性尿路感染症に対し本剤を1回1g(1例のみ1回0.5g)、1日2回、5日間連続 one shot 静注を行い、薬剤の治療効果と安全性とを検討した。薬効評価の可能な9例中7例に治療効果を認め、有効率は78%であった。カテーテル留置症例は5例で、そのうちの4例に治療効果を認めており、尿路の基礎疾患の重症度を考慮すれば、優れた治療成績と思われた。

本剤が直接影響を与えたと思われる臨床検査値の変動は1例もみられなかったが、自覚的副作用として発疹、悪心、嘔吐を各1例認め、発疹、嘔吐を認めた2例は主治医の判断により本剤の投与を中止した。これらの症例は、その後とくに処置は必要とせず、重篤な副作用には至らなかった。悪心、嘔吐という反応については、少数例の経験ではあるが、静注の速さに関係があるように思われた。

L-105 は日本レダリー研究所において、新規に合成されたセフェム系薬剤で、Fig. 1 に示す構造式を有している<sup>1)</sup>。その特徴は3位側鎖に1,2,3-thiadiazol 基を導入した半合成セフェム系注射剤で、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、各種  $\beta$ -ラクタマーゼに対しきわめて安定であるといわれている。また第三世代セフェム剤の抗菌力

の及ばない *Staphylococcus aureus* にも有効性が期待されている。

今回われわれは、本剤の各種の細菌に対する抗菌力と複雑性尿路感染症に対する有効性と安全性とを検討したので報告する。

### I. 検討材料ならびに検討方法

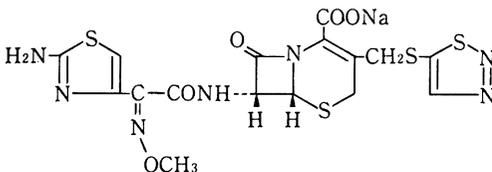
#### 1. 基礎的検討

当教室保存の標準株ならびに尿路由来の *Citrobacter* 12株, *Enterobacter* 10株, *Serratia* 29株, *P. vulgaris* 9株, *M. morganii* 25株について、L-105の最小発育阻止濃度(MIC)を、日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従って測定した。対照として同じセフェム系の静注用薬である cefroxime (CXM) の MIC も測定した。菌株の前培養には Mueller-Hinton broth (Difco) を、寒天平板希釈法には、Mueller-Hinton agar (Difco) を用い、 $10^6$  CFU/ml の菌量を接種した。

#### 2. 臨床的検討

1984年5月から1985年2月までの期間に岐阜大学医学部附属病院泌尿器科ならびにトヨタ病院泌尿器科で診療

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 Antibacterial activity of L-105 against standard strains

Test strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	L-105	CXM
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	0.39	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM 1296	0.20	0.39
<i>Enterococcus faecalis</i> IFO 12580	0.78	6.25
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	$\leq 0.10$	6.25
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	0.20	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	0.20	6.25
<i>Serratia marcescens</i> IAM 1184	$\leq 0.10$	50
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3045	$\leq 0.10$	1.56
<i>Morganella morganii</i> 1510	1.56	50
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> IFO 12552	25	50

(Inoculum size:  $10^6$  CFU/ml, MIC:  $\mu\text{g/ml}$ )

した入院患者のうち、慢性複雑性尿路感染症11例について、L-105の臨床効果と薬剤の安全性とを検討した。

薬剤の投与量、投与方法は、本剤を1回1g、5%ブドウ糖液20mlに溶解し、1日2回、連続5日間経静脈的投与とした。ただし1例のみ1回0.5g投与した。臨床効果の判定は、主治医判定とともにUTI薬効評価基準<sup>3)</sup>による判定も行った。また薬剤投与前後の血液生化学的検査値の推移、自覚的副作用の有無を検討した。

薬剤投与症例をTable 2に示したが、case No. 10, 11の症例は主治医の判断で投薬が中止されているため、本症例は安全性の検討のみに含め、薬効評価からは除外した。

## II. 検討成績

### 1. 基礎的検討成績

当教室保存の標準株に対する各薬剤のMICをTable 1に示した。グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌全般にわたって低いMIC値を示しており、対照薬のCXMと比較すると、*E. faecalis*, *E. coli*, *S. marcescens*, *M. morganii*などでとくに本剤の抗菌力が強いことがうかがわれた。*A. calcoaceticus* に関しては他の菌種に比べて高いMIC値を示した。

尿路由来の*Citrobacter* 12株、*Enterobacter* 10株、*Serratia* 29株、*P. vulgaris* 9株、*M. morganii* 25株のMICの累積分布をFig. 2に示した。いずれの菌種においても、L-105のMIC分布のほうが感受性側に寄っており、とくに*Serratia*, *P. vulgaris*, *M. morganii*のMIC分布のピークはきわめて低い値を示した。

### 2. 臨床成績

症例の一覧はTable 2に示したが、全例とも下部尿路になんらかの基礎疾患を有する慢性複雑性膀胱炎で、比較的高齢者が多かった。本剤投与前に尿路感染症の症状を訴えた症例はなかったが、大多数は膿尿 $\geq 10^5$ 以上、細菌尿 $10^7$  CFU/mlの症例であった。本剤投与前後の膿尿および細菌尿の推移や患者の状態を考慮した主治医判定では、有効8例、無効1例で有効率は89%であった。

UTI薬効評価基準による総合臨床効果をTable 3に示した。膿尿効果は正常化2例(22%)、改善1例(11%)、不変6例(67%)で、細菌尿効果は陰性化5例(56%)、菌交代2例(22%)、不変2例(22%)であった。したがって有効7例、無効2例となり、総合有効率は78%であった。

疾患病態群別の総合臨床効果をTable 4に示した。検討症例数が少ないので各群別の比較は困難であるが、9例中5例はカテーテル留置症例であり1群と5群とを合わせた総合有効率は80%であった。4群の下部尿路感染例は100%の有効率であった。

細菌学的検討結果をTable 5に示した。9例から6菌種10株が分離され、そのうち8株が消失し、細菌消失率は80%であった。

本剤投与後も存続した菌株は*P. aeruginosa*, *P. cepacia*の各1株で、*P. aeruginosa*は投与後出現菌としても2株認められた。

薬剤投与によると思われる自覚的副作用は11例中3例に認められた。その内訳は、発疹、嘔吐、悪心の各1例

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

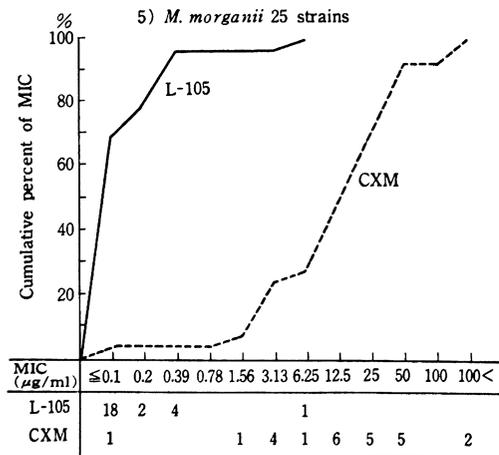
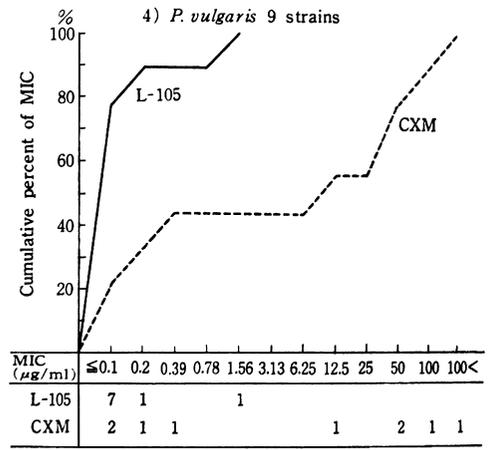
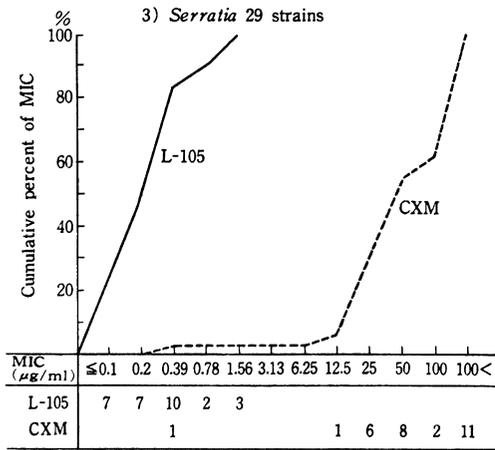
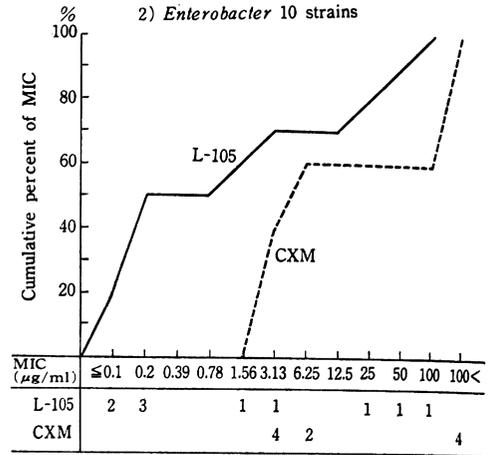
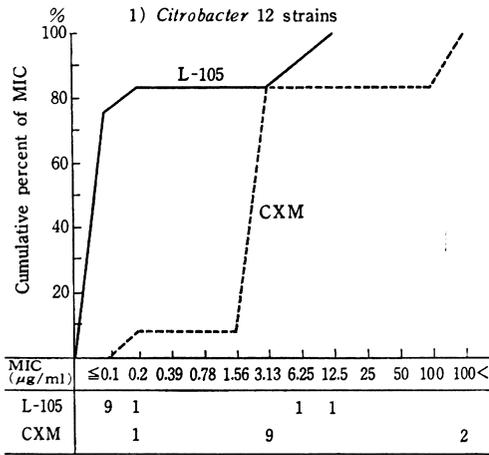


Table 2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with I-105

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect	
						Dose g x /day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC		UTI
1	64	M	C.C.C. B.P.H.	+ (Urethra)	G-1	1 x 2 i.v.	5	—	++ 5~6	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	0.05 25	Moderate	Good	—
2	68	M	C.C.C. Bladder tumor	+ (Urethra)	G-1	1 x 2 i.v.	5	—	+++ +++	<i>P. vulgaris</i> —	10 <sup>7</sup>	—	Moderate	Good	—
3	56	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	1 x 2 i.v.	5	—	5~6 7~10	<i>K. pneumoniae</i> —	10 <sup>7</sup>	0.05	Moderate	Good	—
4	70	M	C.C.C. Prostatic cancer	—	G-4	1 x 2 i.v.	5	—	+++ +++	<i>E. cloacae</i> —	10 <sup>5</sup>	—	Moderate	Good	—
5	59	M	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	1 x 2 i.v.	5	—	+++ ++	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup>	0.025	Moderate	Good	—
6	70	M	C.C.C. B.N.S.	+ (Urethra)	G-5	1 x 2 i.v.	5	—	++ 1~2	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	0.025 0.05	Moderate	Good	—
7	67	F	C.C.C. Bladder tumor	+ (Urethra)	G-1	1 x 2 i.v.	5	—	++ 20~25	<i>P. cepacia</i> <i>P. cepacia</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	6.25 6.25	Poor	Poor	—
8	70	M	C.C.C. Post prostatectomy	—	G-2	1 x 2 i.v.	5	—	+++ 1~2	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	—	Poor	Good	Nausea
9	71	M	C.C.C. Prostatic cancer	+ (Urethra)	G-1	0.5 x 2 i.v.	5	—	++ ++	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup>	—	Moderate	Good	—
10	72	M	C.C.C. Prostatic cancer	+ (Bladder)	G-5	1 x 1 i.v.	1	—	+	NF-GNR <i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	—	—	—	Vomiting
11	58	M	C.C.C. Bladder tumor	+ (Urethra)	G-1	1 x 2 i.v.	3	—	15~20	<i>Enterococcus</i>	10 <sup>6</sup>	—	—	—	Rash

C.C.C. : Chronic complicated cystitis  
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy  
 B.N.S. : Bladder neck sclerosis

\* Before treatment      \*\* {UTI: Criteria by the committee of UTI  
 After treatment        {Dr. : Dr's evaluation

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

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated			5	5 (56%)
Decreased				
Replaced	1	1		2 (22%)
Unchanged	1		1	2 (22%)
Efficacy on pyuria	2 (22%)	1 (11%)	6 (67%)	Case total 9
Excellent		0 (0%)	Overall effectiveness rate 7/9 (78%)	
Moderate		7		
Poor (or Failed)		2		

Table 4 Overall clinical efficacy of L-105 classified by the type of infection

Group		No. of (Percent patients total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	4 (44%)		3	1	75%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (11%)			1	0%
	3rd group (Upper UTI)					
	4th group (Lower UTI)	3 (33%)		3		100%
	Sub total	8 (89%)		6	2	75%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (11%)		1		100%
	6th group (Catheter not indwelt)					
	Sub total	1 (11%)		1		100%
Total		9 (100%)		7	2	78%

Table 5 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%)	0	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)	0	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	0	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	0	
<i>P. aeruginosa</i>	1	0 (0%)	1	2
<i>P. cepacia</i>	1	0 (0%)	1	
Total	10	8 (80%)	2	2

\* : Regardless of bacterial count

Table 6 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved	
		Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Sub total			
RBC	10(100%)								10(100%)		
Hb	10(100%)								10(100%)		
Ht	10(100%)							1(10%)	1(10%)	9(90%)	
WBC	10(100%)								4(40%)	6(60%)	
Baso.	5(100%)								5(100%)		
Eosino.	5(100%)								5(100%)		
Neutro.	5(100%)								4(80%)	1(20%)	
Lympho.	5(100%)								4(80%)	1(20%)	
Mono.	5(100%)								5(100%)		
Platelet	5(100%)							1(20%)	1(20%)	4(80%)	
S-GOT	9(100%)								9(100%)		
S-GPT	9(100%)								9(100%)		
Al-Pase	9(100%)								9(100%)		
Direct Bil.	9(100%)								8(89%)	1(11%)	
Total Bil.	9(100%)								7(78%)	2(22%)	
LAP	9(100%)								9(100%)		
$\gamma$ -GTP	9(100%)								9(100%)		
LDH	9(100%)								9(100%)		
BUN	9(100%)							1(11%)	1(11%)	6(67%)	
S-Creat.	9(100%)								8(89%)	1(11%)	
Na	9(100%)								9(100%)		
K	9(100%)								9(100%)		
Cl	9(100%)								9(100%)		
No. of cases with deteriorated laboratory test results		0					2				

で、発疹の症例は投与3日目に、また嘔吐の症例は初回投与時に発症し、それぞれ主治医の判断で投与を中止したが、その後とくに重篤な副作用には至らなかった。悪心の症例は初回の静脈注射の速さに関係があるように思われ、以降の静注速度を意識的に緩徐にしたところ、同様の訴えは消失した。

薬剤投与前後の血液生化学的検査値の変化を Table 6 に示した。検討項目は末梢白血球数、肝機能、腎機能などが中心であるが、ヘマトクリット値、血小板数が軽度に減少した症例が1例、BUNの軽度異常が1例にみられた。これらの異常は明らかに患者固有の臨床経過による変動と判断された。

### Ⅲ. 考 按

尿路感染症に限らず各科領域の感染症においては、宿主の病態の多様化や使用抗菌剤の多様化により、分離菌

種の変化や薬剤耐性菌の増加がもたらされた。たとえば前者においては宿主免疫低下による opportunistic pathogen の増加があげられ、後者においては  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の増加が問題化している。これらの問題に対処すべく近年新たな抗菌剤が次々と開発され、とくにセフェム系薬剤の開発には著しいものがあることは周知のごとくである<sup>4)</sup>。

尿路感染症においても第二、第三世代のセフェム系薬剤の開発により、opportunistic pathogen を含めてほとんどのグラム陰性桿菌に対する抗菌スペクトラムが、これらの薬剤でカバーできるようになってきた。しかしその一方では、*S. aureus* を代表とするグラム陽性球菌に対しては、第三世代のセフェムより第一世代のセフェムのほうが抗菌力が強いという事実もわかってきた<sup>4)</sup>。

L-105 の各菌種に対する抗菌力を他の多くのセフェム

剤のそれと比較した成績<sup>1)</sup>をみると、尿路から分離される頻度の高い *S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. faecalis* などのグラム陽性球菌に対しては、他の第三世代のセフェムに比べて3~4管優れている。また *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *C. freundii* などのグラム陰性桿菌に対しては、本剤は他の第三世代のセフェムとほぼ同等の抗菌力を示している。これは本剤のきわめて優れた特徴と思われる。尿路感染症の分離菌種別臨床効果の全国集計の成績<sup>1)</sup>をみると、*S. aureus* 感染、*S. epidermidis* 感染の有効率は80%となっており、多くのグラム陰性桿菌感染症の有効率と同等あるいはそれ以上となっている。これは *in vitro* での本剤の特徴が臨床でもそのまま反映した形となっている。しかし opportunistic pathogen の一つである *P. aeruginosa* に対する本剤の抗菌力は弱く、われわれの経験からも臨床的效果は低いように思われる。投与後出現菌の全国集計<sup>1)</sup>によると、*P. aeruginosa* は全体の20%を占めており、菌交代症の問題もからめて *P. aeruginosa* 感染症の治療には慎重を期すべきものと考えられる。

今回われわれが経験した症例は、薬効評価の可能なものは9例にすぎないが、先述のごとく比較的高齢者が多くカテーテル留置例も多かった。これらの状況を考慮すれば、総合有効率78%はきわめて優れた成績といえる。UTI 薬効評価基準による臨床効果の全国集計によれば、総合有効率は57.3%となっており、他の同世代のセフェム剤の成績<sup>5-8)</sup>と比べて遜色はないように思われる。

今回検討した11例中3例に自覚的副作用がみられ、発現率27%であったが、これは全国集計の値3.3%<sup>1)</sup>と比較してかなり高いように思われた。これは症例数が少ないところへたまたま副作用発現例が重なったためと解釈しているが、悪心の1例は静注速度に関係があると考え

られ、このような症例に対しては、one shot 静注よりもむしろ点滴静注による投与のほうが好ましいという印象を受けた。血液生化学的検査の異常は1例も経験しなかったが、全国集計によれば GOT, GPT, Al-Pase などの肝機能に関連した検査値の異常が7%程度みられ、次いで好酸球増多が1.3%にみられている。これらはセフェム剤共通にみられる異常であり、注意が必要である。

以上の検討から、本剤はグラム陽性球菌や *P. aeruginosa* を除くグラム陰性桿菌を原因菌とする複雑性尿路感染症に対し、有効かつ安全性の高い薬剤であると思われる。

#### 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) MIC 測定法委員会 (代表: 三橋 進): 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第2版). *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 4) 大越正秋: 第1, 2, 3世代のセフェム剤の使い分け. *日本臨床* 42: 717~718, 1984
- 5) 清水保夫, 他 (16施設及び関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Cefotaxime (CTX) と Sulbenicillin の効果の比較. *Chemotherapy* 29: 107~131, 1981
- 6) 坂 義人, 他 (16施設及び関連施設): Oxacephem 系抗生剤 6059-S の複雑性尿路感染症に対する臨床評価. *Chemotherapy* 29: 533~566, 1981
- 7) 守殿貞夫, 他 (11施設及び関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Cefizoxime と Cefazolin の二重盲検法による比較試験. *Chemotherapy* 29: 759~781, 1981
- 8) 河田幸道, 他 (7施設及び関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) と Cefazolin の比較検討. *Chemotherapy* 29(S-1): 912~929, 1981

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON L-105  
IN URINARY TRACT INFECTIONS

MINORU KANEMATSU, PANG-KUANG CHANG, AKIHIRO SAITOH  
NAOKI KATO, YOSHIHITO BAN and TSUNEO NISHIURA  
Department of Urology, Gifu University School of Medicine

HIROKI TOKUYAMA  
Department of Urology, TOYOTA Hospital

A new cephem agent L-105 was studied both fundamentally and clinically, and the following results were obtained;

1) Antibacterial activity of L-105 was excellent against standard strains of gram positive cocci including *Enterococcus faecalis* and gram negative bacilli.

2) 11 patients with chronic complicated cystitis were treated with L-105 at a daily dose of 2g i.v. for 5 days, and the therapeutic results were evaluated by the criteria proposed by the UTI Committee in Japan.

The overall clinical efficacies of the treatment were moderate in 7 patients (78%) and poor in 2 patients (22%).

3 patients had complained nausea, vomiting or eruption after administration of the drug, and in those 2 patients the chemotherapy were discontinued.