

L-105 の基礎的, 臨床的検討

村中幸二・米田尚生・岡野 学・秋野裕信

磯松幸成・蟹本雄右・清水保夫・河田幸道

福井医科大学泌尿器科学教室

(主任: 河田幸道教授)

新しく開発された cephalosporin 系抗生剤 L-105 の抗菌力および複雑性尿路感染症に対する臨床効果を検討し, 以下の知見を得た。

1) 尿路由来の *S. marcescens* 30株, *P. aeruginosa* 30株に対する L-105 の MIC は cefmenoxime と同等であったが, *E. faecalis* 30株に対しては 1~2 管優れていた。

2) 複雑性尿路感染症 7 例に対し本剤を投与した。全例効果判定可能で, 有効 5 例, 無効 2 例で総合有効率は 71% であった。

3) 細菌学的効果は分離された 10 株のうち, *P. aeruginosa*, NF-GNR の 1 株ずつが存続したが, *E. faecalis* 2 株を含む 8 株は消失し, 消失率は 80% であった。

4) 副作用に関しては自他覚的副作用は認めなかったが, 臨床検査値において 1 例で Al-Pase の上昇がみられた。

5) 本剤は複雑性尿路感染症, とくにグラム陽性球菌を含む複数菌感染例に対し有用であると考えられた。

複雑性尿路感染症は原因菌の変遷, その耐性化により難治化する傾向にあり, これに対応するために強力な抗菌力をもち不活化酵素に安定な抗生剤の開発が望まれる。このたび日本レダリー株式会社で開発された新しい注射用半合成セファロスポリン抗生剤 L-105 はこれらの点をかねそなえた抗生剤であり, Fig. 1 に示す構造式を有し化学的にもきわめて安定である。本剤は幅広い抗菌スペクトルを有することはもちろんであるが, 従来のも第三世代セフェム系抗生剤の弱点であるグラム陽性球菌に対しても強い抗菌力を有することが大きな特徴である。また, 体内動態の面においても腎への移行も良好で高い

尿中濃度が認められている。これらの点から本剤は複雑性尿路感染症に対する有用性が期待されるため, 今回, 抗菌力に関する基礎的検討および複雑性尿路感染症に対する臨床的検討を行った。

I. 方 法

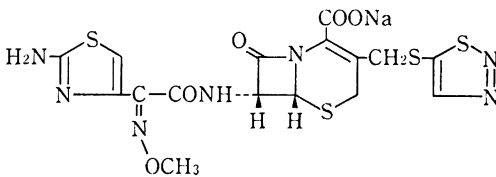
1. 基礎的検討 (抗菌力)

使用菌株は標準株としては教室保存の 8 菌種 10 株および ampicillin (以下 ABPC), cephalothin (以下 CET) に高度耐性の β -lactamase 産生株として 4 菌種 5 株を選び, 臨床株として尿路由来の *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* をそれぞれ 30 株ずつ選んだ。対照薬剤は L-105 と化学構造が類似している cefmenoxime (以下 CMX) とし, L-105 と CMX の抗菌力を MIC で比較した。使用培地は増菌用に Mueller-Hinton broth (Difco), 薬剤感受性測定用には Mueller-Hinton agar (Difco) を使い, 測定方法は日本化学療法学会標準法に従い, 接種菌量は 10^6 CFU/ml とした。

2. 臨床的検討

複雑性尿路感染症を有する患者 7 例に L-105 を投与してその臨床効果を検討した。内訳は複雑性膀胱炎 4 例, 複雑性腎盂腎炎 3 例である。L-105 の投与方法は, 本剤を生理食塩液 20 ml に溶解して 1 日 2 回朝夕の one-

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 reference strains

Strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		PCCase* (μg)	CSase** (μg)
	L-105	CMX		
<i>E. faecalis</i> IFO 12580	12.5	12.5		
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.2	0.2		
<i>C. freundii</i> IFO 12681	0.2	0.2		
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	0.2	0.05		
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	0.1	0.2		
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	0.1	0.1		
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	≤ 0.05	≤ 0.05		
<i>P. vulgaris</i> IFO 3045	0.1	0.1		
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	≤ 0.05	≤ 0.05		
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	50	50		
<i>C. freundii</i> GN 346	12.5	12.5		24.2
<i>K. pneumoniae</i> GN 69	≤ 0.05	0.1	0.92	
<i>K. pneumoniae</i> MS 12	3.13	3.13	19.26	24.38
<i>E. cloacae</i> MS 65	3.13	12.5	1.48	42.29
<i>P. morganii</i> 1510	50	>100		2.68

* : Substrate : PC-G ** : Substrate : CER

shot 静注, 連続 5 日間とした。投与量は, 6 例は 1 日 1.0g, 1 例は 1 日 2.0g であった。なお, 全例とも UTI 薬効評価基準¹⁾ による臨床効果の判定が可能であった。

II. 結 果

1. 基礎的検討 (抗菌力)

標準株の検討では L-105 は *P. aeruginosa* を除くグラム陰性桿菌に対して MIC 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下の幅広い優れた抗菌力を示し, CMX と同等であった。グラム陽性球菌である *E. faecalis* IFO 12580 に対しては MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と CMX と同等の抗菌力を示したが, 以前われわれが検討した cefbuperazone, cefmetazole の同菌に対する MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった²⁾ のに比べ, 優れていた。また, ABPC, CET に高度耐性の β -lactamase

産生株に対しても, *P. morganii* 1510 を除いては優れた抗菌力を示した (Table 1)。*S. marcescens* 30 株に対する

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

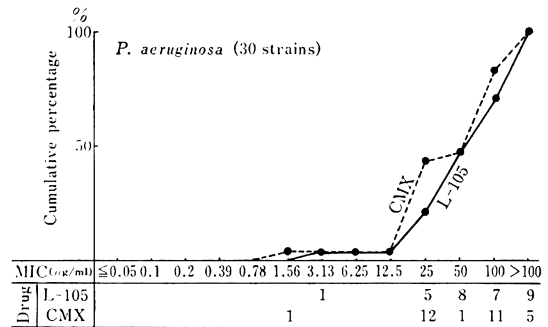


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

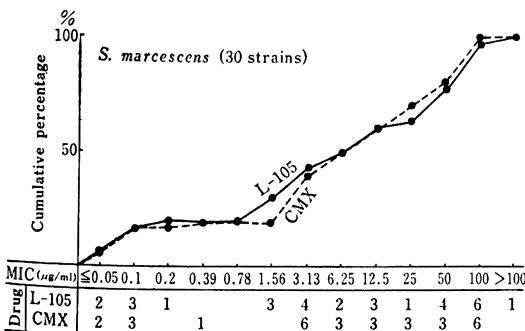


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

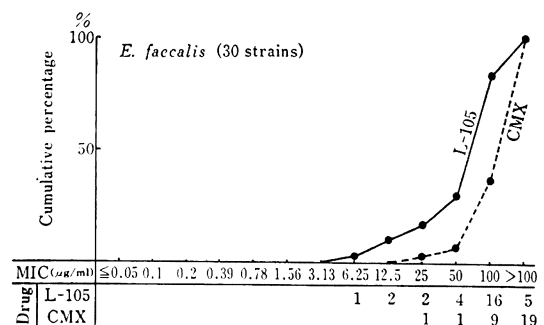


Table 2 Clinical summary of complicated UTI patients with L-105

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	
						Dose (g x /day)	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC	UTI		Dr
1	78	M	C.C.P.	+ (Ureterostomy)	G-5	0.5 x 2	i.v.	5	-	+	<i>E. faecalis</i> <i>P. vulgaris</i>	1.56	Moderate	Good	Al-P 310-439	
			0.2									0.2				
2	72	M	C.C.P.	+ (Nephrostomy)	G-1	0.5 x 2	i.v.	5	-	±	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i>	12.5	Moderate	Good	-	
			0.2									0.39				
3	76	M	C.C.C.	-	G-2	0.5 x 2	i.v.	5	+	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	25	Poor	Good	-	
			25													
4	42	F	C.C.P.	-	G-3	0.5 x 2	i.v.	5	±	±	<i>P. mirabilis</i> N.G.	0.1	Moderate	Good	-	
			/													
5	77	M	C.C.C.	+ (Urethra)	G-1	0.5 x 2	i.v.	5	-	+	<i>S. marcescens</i> N.G.	50	Moderate	Good	-	
			/													
6	25	M	C.C.C.	+ (Urethra)	G-1	0.5 x 2	i.v.	5	-	±	NF-GNR NF-GNR	50	Poor	Poor	-	
			7 x 10 ⁶													
7	75	M	C.C.C.	+ (Cystostomy)	G-5	1.0 x 2	i.v.	5	-	+	<i>E. faecalis</i> <i>P. rettgeri</i> <i>A. faecalis</i>	0.78	Moderate	Good	-	
			0.39									6.25				
			Prostate cancer								N.G.	/				

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

* After treatment ** Dr : Dr's evaluation

Table 3 Overall clinical efficacy of L-105 classified by type of infection

Group		No. of patients (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (44%)		2	1	67%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (14%)			1	0%
	3rd group (Upper UTI)	1 (14%)		1		100%
	4th group (Lower UTI)	0				0%
	Sub total	5 (72%)	0	3	2	60%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (28%)		2		100%
	6th group (Catheter not indwelt)	0				0%
	Sub total	2 (28%)	0	2	0	100%
Total		7 (100%)	0	5	2	71%

Table 4 Overall clinical efficacy of L-105 in complicated UTI

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated			3	3 (44%)
Decreased				
Replaced	1	1		2 (28%)
Unchanged			2	2 (28%)
Effect on pyuria	1 (14%)	1 (14%)	5 (72%)	Case total 7
	Excellent	0 (0%)	Overall effectiveness rate 5/7 (72%)	
	Moderate	5 (72%)		
	Poor (or Failed)	2 (28%)		

両剤の MIC 分布は 2 峰性を示したが、感性菌、耐性菌のいずれに対しても両剤は同等の抗菌力を示し、50% MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 2)。*P. aeruginosa* 30株に対する本剤の抗菌力は弱く、1株を除いて MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示し CMX とは同等であったが、*P. aeruginosa* に対しては本剤は効果が低いものと思われた (Fig. 3)。*E. faecalis* 30株に対しては、MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は L-105 では 5株 (17%)、CMX では 19株 (63%) であり、本剤は CMX に比べ 1~2管優れた成績であった (Fig. 4)。

2. 臨床的検討

対象となった 7例を Table 2 に一覧した。これらの症例について疾患病態群別にみても、単独感染 5例、混合感染 2例でそれぞれの有効率は 60%、100% であっ

た。カテーテル留置の有無でみると留置群 5例、非留置群 2例でそれぞれの有効率は 80%、50% であり、留置群で 80% の有効率は症例数は少ないものの良好な成績と思われた (Table 3)。

膿尿に対する効果は、正常化 1例、改善 1例、不変 5例で改善率は 28% と低い結果であった。細菌尿に対する効果は、陰性化 3例、不変 2例、菌交代 2例で陰性化率は 44% であった。総合臨床効果は有効 5例、無効 2例で総合有効率は 71% であった (Table 4)。

細菌学的効果では、L-105 投与前に 6菌種 10株が分離されたが、*P. aeruginosa* と NF-GNR の 1株ずつが存続したのみで 8株が消失し消失率は 80% であった。グラム陽性球菌は *E. faecalis* の 2株のみであったが 2株とも消失していた (Table 5)。投与後出現菌は 7例中 2例に認

められたが、その内訳は *S. epidermidis* 1株, *E. faecium* 2株, *P. aeruginosa* 1株の計4株であった (Table 6)。

副作用に関しては自覚的副作用を認めたものは1例もなかったが、血液生化学的検査において症例1で AL-Pase が 310 IU/L から 439 IU/L に上昇していた。この症例は総胆管癌合併の症例ではあったが、本剤投与後、他の肝、胆道系酵素が不変であるのに AL-Pase のみが上昇しており本剤と関係あるかもしれないと考えられた (Table 7)。

Ⅲ. 考 按

L-105 は幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有

Table 5 Bacteriological response to L-105 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. faecalis</i>	2	2(100%)	
<i>S. marcescens</i>	2	2(100%)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1(100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1(100%)	
<i>P. rettgeri</i>	1	1(100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	1	0(0%)	1
<i>A. faecalis</i>	1	1(100%)	
NF-GNR	1	0(0%)	1
Total	10	8(80%)	2

* : Regardless of bacterial count

し、従来の第三世代 cephem 系抗生剤の弱点であるグラム陽性球菌に対しても抗菌力を有することが特徴である。われわれは、*S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* の3菌種について抗菌力の検討を行い、従来の cephem 系抗生剤では効果の期待がうすい *S. marcescens* に対しては MIC 6.25 μ g/ml で50%の株を阻止するという優れた成績であり、臨床的にも効果が期待できるのではないかと考えられた。しかし、*P. aeruginosa* に対しては1株を除き MIC 25 μ g/ml 以上を示し、効果は期待できないと考えられた。その他のグラム陰性桿菌に対しては全国集計³⁾ からみても市販の cephem 系抗生剤以上の抗菌力を認めている。また、 β -lactamase 産生株に対しても良好な抗菌力を得ており β -lactamase に対して安定な薬剤と考えられた。一方、*E. faecalis* に対しては CMX より良好であったものの MIC 50 μ g/ml 以下で30%の株しか阻止しておらず、予想に反し満足のいく成績では

Table 6 Strains* appearing after L-105 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. epidermidis</i>	1(25%)
<i>E. faecium</i>	2(50%)
<i>P. aeruginosa</i>	1(25%)
Total	4(100%)

* : Regardless of bacterial count

Table 7 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patients evaluated	Doctor's evaluation								
		Aggravated (Relation to the drug)						Unchanged	Improved	
		Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not			Subtotal
RBC	6(100%)					1	1	2(33%)	4(67%)	
Hb	6(100%)					1	1	2(33%)	4(67%)	
Ht	6(100%)					1	1	2(33%)	4(67%)	
WBC	6(100%)								6(100%)	
Platelet	6(100%)								6(100%)	
GOT	5(100%)								5(100%)	
GPT	4(100%)						1	1(25%)	3(75%)	
AL-P	3(100%)			1	1(33%)				2(67%)	
BUN	5(100%)							1(20%)	4(80%)	
S-Cr	5(100%)							2(40%)	3(60%)	
No. of patients with aggravated laboratory test results		1				4				

なかったが、全国集計³⁾では50% MICが12.5 µg/mlと優れた成績を示し、他のグラム陽性球菌に対しても、従来の第三世代 cephem 系抗生剤に比べ優れていた。グラム陰性桿菌に対しては抗菌活性が高く評価されている第三世代 cephem 系抗生剤も *E. faecalis* に対しては第一世代および第二世代 cephem 系抗生剤に比べ抗菌力が弱化されていること⁴⁾、尿路感染症からの *E. faecalis* の分離頻度も年々増加傾向を示していること⁵⁾、および *E. faecalis* は複数菌感染の1菌種として分離されることが多いことを考えると、グラム陽性、陰性の両菌種に優れた抗菌力を有する本剤は臨床的に大きな期待がもてると思われた。

このような優れた抗菌力が臨床的にどのように反映されるかを検討したところ、臨床的検討において7例中5例(71%)に効果が認められ、症例数は少ないものの優れた有効率であった。個々に症例をみみると難治性の病態である第5群の2例は、*E. faecalis* が複数菌感染の1菌種として分離されたにもかかわらず、同時に分離されたグラム陰性菌とともに投与後消失し有効例であったが、本剤に抗菌力が弱いとされている *P. aeruginosa*、NF-GNR が分離された2例は単独感染ながら無効例であった。また、細菌学的にもこの *P. aeruginosa*、NF-GNR の2株のみが存続し、残りの株は全株消失し消失率80%と高い結果であったことなど、今回の臨床的検討では本

剤の抗菌力の特徴が臨床効果に直接反映されたと考えられた。投与量に関しても7例中6例は1日1.0gと複雑性尿路感染症に対しては少ない投与量であったにもかかわらず臨床効果が優れていた点も注目された。副作用に関しては1例のみAI-Paseが上昇し本剤と関係があるかも知れないと判断されたが、自覚的副作用は1例も認めず安全性も高いと考えられた。

以上より、L-105は複雑性尿路感染症、とくにグラム陽性球菌を含む複数菌感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) UTI 研究会：UTI 薬効評価基準（第二版）。
Chemotherapy 28：321～341，1980
- 2) 村中幸二，加藤直樹，河田幸道，西浦常雄：抗菌薬の抗菌活性，体内動態と臨床効果—T-1982を用いた検討—。Chemotherapy 30(S-3)：758～766，1982
- 3) 第33回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム，L-105抄録集，1985
- 4) 河田幸道：第三世代セフェム系抗生物質—その有用性について—，泌尿器科。診断と治療 71：87～92，1983
- 5) 金子裕憲，他：*Streptococcus faecalis* の分離された尿路感染症の臨床統計。Chemotherapy 32：685～691，1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON L-105

KOJI MURANAKA, HISAO KOMEDA, MANABU OKANO, HIRONOBU AKINO, YUKISHIGE ISOMATSU,
YUSUKE KANIMOTO, YASUO SHIMIZU and YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Fukui Medical School

(Director: Prof. Yukimichi Kawada)

The antibacterial activity of L-105, a new cephalosporine antibiotic, and its clinical efficacy on complicated urinary tract infection were studied. The following results were obtained.

1) Minimum inhibitory concentrations (MICs) of L-105 for urinary isolates of *S. marcescens* (30 strains), *P. aeruginosa* (30 strains) were almost equal to those of cefmenoxime (CMX). MICs of *E. faecalis* (30 strains) were 1 to 2 tubes superior to those of CMX.

2) Seven cases with complicated urinary tract infection were treated with L-105. All cases were evaluable, and the clinical results were moderate in 5 cases and poor in 2 cases. The overall effectiveness rate was 71%.

3) Of the 10 strains isolated before treatment, 2 strains, *P. aeruginosa*, NF-GNR, persisted. The other 8 strains including 2 strains of *E. faecalis* were eradicated. Overall bacterial eradication rate was 80%.

4) No clinical adverse reactions were observed in any of the 7 cases. In laboratory findings, however, transient elevation of Al-P was observed in 1 case.

5) It is concluded that L-105 is useful in the treatment of complicated urinary tract infection, especially those infected with multiple organisms including gram-positive cocci.