

複雑性尿路感染症に対する L-105 の臨床的検討

長岡修司・世古昭三・角井 徹

中野 博・仁平寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

三田憲明・林 陸雄

マツダ病院泌尿器科

新しく開発された半合成セファロスポリン系抗生物質 L-105 の泌尿器科領域における臨床的検討を行った。

複雑性尿路感染症患者23例に対して1回に本剤1gを点滴静注，1日2回，5日間，合計10gを投与し，UTI 判定基準¹⁾に従って判定を行い以下の結果を得た。

1) 除外脱落症例7例を除く16例の総合臨床効果は著効4例(25%)，有効8例(50%)，無効4例(25%)で総合有効率は75%であった。

2) 細菌学的効果は本剤投与前の分離菌種23株中21株が消失し，消失率は91.3%であった。MIC 100 µg/ml 以上を示したのは *P. fluorescens*, *P. maltophilia*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. epidermidis*, *S. cohnii*, *S. haemolyticus* などであった。

3) 副作用は投与症例全例について検討を行い，1例に GOT, GPT の一過性上昇を認めたが，投与終了後10日目に正常値に復した。

新しく開発された半合成セファロスポリン系抗生物質である L-105 はグラム陽性菌，グラム陰性菌に対して広い抗菌力を有している。今回著者らは複雑性尿路感染症に対して L-105 を投与し，臨床的検討を行ったので報告する。

I. 臨床的検討

1. 対象と方法

対象は昭和59年8月より昭和60年4月までの期間における広島大学医学部付属病院泌尿器科およびマツダ病院泌尿器科の入院患者23例で，年齢は34～81歳，性別は男子18例，女子5例，いずれも尿路になんらかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症症例であった。基礎疾患の内容は前立腺摘除術後15例，膀胱癌3例，神経因性膀胱，前立腺肥大症，尿道狭窄，腎乳頭壊死，尿管結石が各1例であった。

L-105 投与前後に，男子は中間尿，またはカテーテル尿，女子はカテーテル尿を採取して尿検査および尿の細菌学的検査を行い，UTI 薬効評価基準の複雑性尿路感染症の患者条件に合致するものを対象として評価検討した。

投与方法は1回に本剤1gを電解質液 500 ml に溶解して約2時間かけた点滴静注を行い，これを1日2回，5日間投与した。臨床効果の判定は UTI 研究会の薬効評価基準(第2版)¹⁾の複雑性尿路感染症における薬効

評価基準に従い，著効(excellent)，有効(moderate)，無効(poor)の3段階に大別した。副作用は L-105 投与による自覚症状，アレルギー症状などに注意し，さらに投与前後の末梢血，肝，腎機能などの臨床所見について比較検討した。

また臨床分離菌の MIC を日本化学療法学会標準法²⁾に従って測定し，臨床効果との関連を検討した。

2. 臨床成績

検討した23例のうち UTI 薬効評価基準に合致する16例の詳細を Table 1 に一括して示した。次に膿尿および細菌尿に対する効果，および総合臨床効果を Table 2 に示した。本剤投与による膿尿の推移は正常化5例(31.3%)，改善なし，不変11例(68.7%)であった。細菌尿の推移は陰性化11例(68.7%)，減少1例(6.4%)，菌交代3例(18.8%)，不変1例(6.4%)であった。総合臨床効果は著効4例(25.0%)，有効8例(50%)，無効4例(25%)で，有効率75%であった。

疾患病態群別の治療効果を Table 3 に示した。単独菌感染と複数菌感染では有効率はそれぞれ81.8%，60%を示した。群別の有効率をみると1群66.7%，2群83.3%，3群症例なし，4群100%，5群症例なし，6群60%であった。

細菌学的効果を Table 4 に示した。L-105 投与前の分離菌株は23株で本剤投与後には21株が消失し，消失率

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	UTI group	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation UTI	Side effects
			Underlying condition			Species	Count	MIC (10 ⁸ /ml)		
1	62	♂	Chr. cystitis After prostatectomy	G-6	$\frac{\text{+++}}{-}$	<i>P. cepacia</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. cepacia</i>	$\frac{10^5}{10^4}$	$\frac{50}{12.5}$ 12.5	Poor	(-)
2	64	♀	Acute pyelonephritis Neurogenic bladder	G-1	$\frac{\text{+++}}{-}$	<i>E. coli</i> —	10 ⁵	0.1	Excellent	GOT ↑ GPT ↑
3	73	♀	Chr. cystitis Bladder cancer	G-4	$\frac{\pm}{-}$	<i>M. morgani</i> —	10 ⁵	0.05	Excellent	(-)
4	64	♂	Chr. cystitis B.P.H.	G-1	$\frac{\text{++}}{+}$	<i>P. maltophilia</i> <i>A. calcoaceticus</i>	$\frac{10^7}{10^6}$	$\frac{>100}{100}$	Poor	(-)
5	55	♂	Chr. cystitis After prostatectomy	G-2	$\frac{+}{\text{+++}}$	<i>A. calcoaceticus</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>A. lwoffii</i> <i>P. vesicularis</i>	$\frac{10^5}{10^5}$	$\frac{50}{0.78}$ 25 3.13	Poor	(-)
6	75	♂	Chr. cystitis Urethral stricture	G-1	$\frac{\text{++}}{\text{++}}$	<i>P. fluorescens</i> —	10 ⁵	25	Moderate	(-)
7	76	♂	Chr. cystitis After prostatectomy	G-2	$\frac{+}{+}$	<i>A. xylosoxidans</i> —	10 ⁴	50	Moderate	(-)
8	57	♂	Chr. cystitis After prostatectomy	G-2	$\frac{+}{+}$	<i>A. calcoaceticus</i> —	10 ⁵	50	Moderate	(-)
9	81	♀	Chr. cystitis Bladder cancer	G-4	$\frac{\text{+++}}{-}$	<i>P. cepacia</i> —	10 ⁴	25	Excellent	(-)
10	34	♀	Acute pyelonephritis Papillary necrosis	G-6	$\frac{\pm}{\pm}$	<i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> <i>A. calcoaceticus</i>	$\frac{10^4}{10^5}$	$\frac{3.13}{0.2}$ 50 25 50	Poor	(-)
11	69	♂	Chr. cystitis After prostatectomy	G-2	$\frac{+}{\pm}$	<i>S. cohnii</i> —	10 ⁴	>100	Moderate	(-)
12	74	♂	Chr. cystitis After prostatectomy	G-6	$\frac{\pm}{\pm}$	<i>E. faecium</i> <i>Alcaligenes</i> <i>Acinetobacter</i> —	10 ⁷	$\frac{>100}{50}$ 12.5	Moderate	(-)
13	80	♂	Chr. cystitis After prostatectomy	G-2	$\frac{+}{\text{++}}$	<i>P. fluorescens</i> —	10 ⁵	>100	Moderate	(-)
14	57	♂	Chr. cystitis After prostatectomy	G-6	$\frac{\pm}{+}$	<i>E. faecalis</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. haemolyticus</i>	$\frac{10^4}{10^2}$	$\frac{>100}{>100}$ 3.13 >100	Moderate	(-)
15	78	♂	Chr. cystitis After prostatectomy	G-6	$\frac{\text{++}}{-}$	<i>S. epidermidis</i> <i>S. mitis</i> —	10 ⁵	$\frac{100}{<0.006}$	Excellent	(-)
16	76	♂	Chr. cystitis After prostatectomy	G-2	$\frac{+}{+}$	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁵	>100	Moderate	(-)

Before treatment

* After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of L-105 in complicated UTI
2g/day, 5 days treatment

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	4		7	11 (68.7%)
Decreased			1	1 (6.4%)
Replaced			3	3 (18.8%)
Unchanged	1			1 (6.4%)
Efficacy on pyuria	5 (31.3%)	0	11 (68.7%)	Case total 16
Excellent		4 (25%)	Overall effectiveness rate 12/16 (75%)	
Moderate		8 (50%)		
Poor (or Failure)		4 (25%)		

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

Group		No. of (Percent patients (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	3(18.8%)	1	1	1	66.7%
	2nd group(Post prostatectomy)	6(37.4%)	0	5	1	83.3%
	3rd group (Upper UTI)	0	0	0	0	—
	4th group (Lower UTI)	2(12.5%)	2	0	0	100%
	Sub total	11(68.7%)	3	6	2	81.8%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	0	0	0	0	—
	6th group(Catheter not indwelt)	5(31.3%)	1	2	2	60%
	Sub total	5(31.3%)	1	2	2	60%
Total		16	4	8	4	75%

Table 4 Bacteriological response to L-105 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	
<i>P. cepacia</i>	2	1 (50%)	1
<i>P. fluorescens</i>	2	2 (100%)	
<i>P. maltophilia</i>	1	1 (100%)	
<i>M. morgani</i>	1	1 (100%)	
<i>A. calcoaceticus</i>	3	3 (100%)	
<i>A. xylooxidans</i>	1	1 (100%)	
<i>Alcaligenes</i>	1	1 (100%)	
<i>E. faecalis</i>	2	2 (100%)	
<i>E. faecium</i>	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	4	4 (100%)	
<i>S. cohnii</i>	1	1 (100%)	
<i>S. haemolyticus</i>	1	0 (0%)	1
<i>S. mitis</i>	1	1 (100%)	
Total	23	21(91.3%)	2

*Persisted: Regardless of bacterial count

Table 5 Strains* appearing after L-105 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>A. calcoaceticus</i>	2 (28.5%)
<i>S. haemolyticus</i>	1 (14.3%)
<i>A. lwoffii</i>	1 (14.3%)
<i>P. vesicularis</i>	1 (14.3%)
<i>E. faecalis</i>	1 (14.3%)
<i>E. cloacae</i>	1 (14.3%)
Total	7 (100%)

*Regardless of bacterial count

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response in L-105 treatment

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 cells/ml										Not done	Total	
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>	2/2												2/2
<i>P. cepacia</i>							1/1	0/1					1/2
<i>P. fluorescens</i>							1/1			1/1			2/2
<i>P. maltophilia</i>										1/1			1/1
<i>M. morgani</i>	1/1												1/1
<i>A. calcoaceticus</i>						1/1		2/2					3/3
<i>A. xylosoxidans</i>								1/1					1/1
<i>Alcaligenes</i>								1/1					1/1
<i>E. faecalis</i>						1/1				1/1			2/2
<i>E. faecium</i>										1/1			1/1
<i>S. epidermidis</i>				2/2					1/1	1/1			4/4
<i>S. cohnii</i>										1/1			1/1
<i>S. haemolyticus</i>										0/1			0/1
<i>S. mitis</i>	1/1												1/1
Total	4/4 (100%)			2/2 (100%)		2/2 (100%)	2/2 (100%)	4/5 (80%)	1/1 (100%)	6/7 (85.7%)			21/23 (91.3%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

は91.3%であった。菌種別の消失率は、*E. coli*, *P. fluorescens*, *A. xylosoxidans*, *Alcaligenes*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. epidermidis*, *S. cohnii*, *S. mitis* などはいずれも100%, *P. cepacia* 50%であり、*S. haemolyticus* 1株は消失しなかった。本剤投与後に *A. calcoaceticus* 2株, *S. haemolyticus*, *A. lwoffii*, *P. vesicularis*, *E. faecalis*, *E. cloacae* 各1株が新たに出現した (Table 5)。

本剤投与前の分離菌株23株について MIC を測定した。これらの MIC と細菌学的効果の関係を Table 6 に示した。菌種別に検討すると *E. coli* は2株ともに MIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全例消失, *P. cepacia* 2株は MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ のものが消失, MIC 50 $\mu\text{g/ml}$ のもの

は消失せず, *P. fluorescens* 1株は MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ で消失, *M. morgani* 1株は MIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下で消失, *Acinetobacter* sp. 4株は MIC 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下ですべて消失, *Alcaligenes* 1株は MIC 50 $\mu\text{g/ml}$ で消失, *E. faecalis* 2株は MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$, >100 $\mu\text{g/ml}$ であったが2株ともに消失, *S. epidermidis* 4株は, 2株が MIC 3.12 $\mu\text{g/ml}$, 1株が MIC 100 $\mu\text{g/ml}$, 1株が MIC >100 $\mu\text{g/ml}$ で全株消失した。*S. mitis* 1株は MIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下で消失した。一部重複するが MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌としては *P. fluorescens*, *P. maltophilia*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. epidermidis*, *S. cohnii*, *S. haemolyticus* 各1株が分離されたが *S. haemolyticus* 1

株を除き全例が消失した。全分離菌の消失率を MIC 別に検討すると、MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下では10株全部が消失し、MIC 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上でも13株中11株が消失という成績で全体として非常に高い細菌消失率であった。

3. 副作用

投与全症例(23例)について検討した。

発疹、アレルギー性変化、胃腸障害などの自覚症状は全例に認められなかった。肝機能検査において1例に GOT および GPT の一過性上昇 (GOT 135 U/l, GPT 89 U/l) がみられたが、投与終了10日目には正常範囲に復した。その他血液像、腎機能、血清電解質などにおいて本剤投与による異常値は認めなかった。

II. 考 按

新しく開発された半合成セファロsporin系抗生物質である L-105 は各種好気性および嫌気性グラム陽性菌、グラム陰性菌などに対して広範な抗菌スペクトルを有し、その作用は殺菌的である。本剤の血中濃度は高く、半減期は約60分³⁾とセフメノキシム⁴⁾と同等である。また尿中にその50~70%が回収され、これもセフメノキシムとはほぼ同等の成績である^{3,4)}。したがって本剤は尿路感染症に対する治療剤として有用と考えられる。毒性については急性、亜急性および慢性毒性はきわめて低く、本剤の局所刺激性はセフメノキシム、セフォペラゾン、ラタモキシセフなどのそれと同等である³⁾。

そこで自験例では複雑性尿路感染症のみを対象として

本剤の臨床上的有用性を検討した。臨床効果として膿尿の改善に対する治療効果が正常化ないし改善31.3%とやや不満足であるが、細菌尿の改善に対する治療効果は陰性化ないし減少75.3%と満足すべき結果であり、総合有効率は75%と良好な成績であった (Table 2)。膿尿に対する効果がやや不満足であった原因として、前立腺摘除術術後の症例が6例と多く含まれていたことがあげられよう。

細菌尿に対する効果は前述のように非常に優れた成績を示し、MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す耐性菌7株中の6株が消失した (Table 6)。本薬剤の尿中濃度は1g静注4時間後で約700 $\mu\text{g/ml}$ に達し³⁾、この高い尿中濃度が耐性菌に対しても良好な治療効果を示した理由であろう。以上より L-105 は泌尿器科領域において安全かつ有用性が高い抗生物質といえよう。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 2) MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定再改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 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
- 4) 中川圭一, 他: Cefmenoxime (SCE-1365) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-1): 377~387, 1981

EVALUATION OF L-105 IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

SHUJI NAGAOKA, SHOZO SEKO, TORU SUMII,

HIROSHI NAKANO and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

NORIAKI SANDA and MUTSUO HAYASHI

Department of Urology, MAZDA Hospital

Clinical studies were made on L-105, a new cephalosporin antibiotic, in Department of Urology. Twenty-three patients suffering from complicated urinary tract infection were tried with L-105.

The result were as follows; excellent in 4 cases, moderate in 8 cases, poor in 4 cases, drop out in 7 cases and the overall effectiveness rate was 75%.

Bacteriological outcome was as follows; eradicated in 21 strains (91.3%), persisted in 2 strains (8.7%), out of 23 strains isolated.

MIC was more than 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in the strains as follows; *P. fluorescens*, *P. maltophilia*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. epidermidis*, *S. cehni*, *S. haemolyticus*.

Side effect was seen in one case. It was temporal elevation of GOT and GPT.