泌尿器科領域における L-105 の臨床的検討

上間健造・尾立源昭・黒川一男 徳島大学医学部泌尿器科学教室

(主任:黒川一男教授) 今川章夫

高松赤十字病院泌尿器科

新規半合成セフェム注射剤である L-105 を尿路・性器感染症29例に対して 1日1gまたは2gを朝夕2回に分け,原則として5日間 one-shot 静注もしくは点滴静注投与し,次の成績を得た。

- 1) 慢性複雑性尿路感染症25例中で UTI 薬効評価基準に合致した18例の総合臨床効果は、著効 3 例、有効 7 例、無効 8 例であり総合有効率は56%であった。
 - 2) 細菌学的効果は、28株中消失19株(消失率68%)、存続9株であった。
- 3) 急性単純性腎盂腎炎の1例,急性前立腺炎の1例,急性副睾丸炎の2例に対する主治医の判定は、すべて著効であった。
- 4) 自他覚的副作用は1例に発疹、瘙痒感が出現し、臨床検査値の異常変動は1例に S-GOTの 軽度の上昇を認めたが一過性であった。

L-105 は日本レダリー研究所で 合成 された 新規半合成セフェム注射剤で、Fig. 1 に 示すような 化学構造式を有する。

本剤は好気性、嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰 性菌に対し広い 抗菌スペクトルを 有し、 各 種 β-lactamase にきわめて安定である¹⁾ ため 尿路感染症のみなら ず性器感染症にも効果が期待された。

このたび、日本レダリー株式会社より本剤の提供を受け、泌尿器科領域の尿路・性器感染症に投与して臨床効果および副作用を検討する機会を得たので、その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of L-105

I. 対象および投与方法

対象患者は昭和59年7月から昭和59年12月までに徳島 大学泌尿器科および髙松赤十字病院泌尿器科に入院して いた患者29名で、性別は男子23名、女子6名であり、年 齢は46歳から85歳(平均68歳)までであった。

疾患の内訳は、慢性複雑性膀胱炎13例、慢性複雑性腎 盂腎炎12例、急性単純性腎盂腎炎1例、急性前立腺炎1

例, 急性副睾丸炎2例であった。

投与方法は、1回0.5gを1日2回 one-shot 静注した症例が7例、1回1gを1日2回 one-shot 静注した症例が2例と点滴静注した症例が20例であった。溶解液は生理食塩液を用い、one-shot 静注では20ml、点滴静注では100ml とし原則として5日間投与した。

Ⅱ. 臨床効果判定基準

臨床効果の判定は、慢性複雑性尿路感染症では UTI 薬効評価基準(第2版)²⁾ および その補遺³⁾ に従って行い、急性単純性腎盂腎炎の1例と性器感染症の3例では 尿中細菌、尿中白血球数、自覚症状の推移により主治医 判定で行った。

Ⅱ. 臨 床 効 果

1. 慢性複雜性膀胱炎

UTI 薬効評価基準に合致した 10例中著効 1 例, 有 効 5 例, 無効 4 例で, 総合有効率は60% であった (Table 1)。

2. 慢性複雑性腎盂腎炎

UTI 薬効評価基準に合致した8例中著効2例, 有効2例,無効4例で,総合有効率は50%であった(Table 2)

以上,慢性複雑性尿路感染症18例中著効3例,有効7例,無効8例,総合有効率は56%であった(Table 3)。

疾患病態群別に臨床効果を検討するとその総合有効率 は,第1群50%,第2群100%,第4群100%,第5群

Table 1 Clinical summary of complicated cystitis patients treated with L-105

	Side Remarks				GOT 19-40									Eruption Drop out
	Dr.	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Fair	Poor	Poor	Poor	Moderate	Moderate	E. Itc
Evaluation	UTI	- Excellent	Moderate	- Moderate	- Moderate	- Moderate	- Moderate	Poor	Poor	Poor	Poor			
	$\begin{bmatrix} \text{Count} & \text{MIC:} 10^6 / \\ (/\text{ml}) & \text{(} \mu g/\text{ml}) \end{bmatrix}$	100	25		>100	25		100	> 100 > 100 > 25	001	12.5	100		
Bacteriuria*	Count (/ml)	105	104	104	105	105	107	104	106	10\$	107	103	105	
	Species	E. cloacae	E. coli	S. saprophyticus	E. faecium	Flavobacterium sp.	S. aureus	E. aerogenes C. freundii P. aeruginosa P. aeruginosa	C. freundii P. aeruginosa C. freundii	S. marcescens S. marcescens P. aeruginosa	P. cepacia P. cepacia	NF-GNR 	ALO	
	Pyuria	≢ ı	###	##	+ +	+ +	# +	##	# #	+ +	± (2~3)	##	‡ +	+
	Duration (day)	5	2	5	5	5	5	5	2	5	5	2	5	П
Treatment	Dose (g × /day)	1×2 d.i.	1×2 d.i.	1×2 d.i.	1×2 i.v.	0.5×2 i.v.	0.5×2 i.v.	1×2 d.i.	1×2 d.i.	1 × 2 i.v.	0.5×2 i.v.	1×2 d.i.	0.5×2 i.v.	dder – 0.5×1 1 i.v.
	group	G-4	G-4	G-2	G-1	G-4	G-4	9-5	9-9	G-1	G-1			
	Catheter UTI (route) group	1		1	+ (Urethra)	1		1	1	+ (Urethra)	+ (Urethra)	1	ı	1
Diagnosis	Underlying condition	C.C.C. Prostatic cancer	C.C.C. Bladder stone	C.C.C. B.P.H.	C.C.C. B.P.H.	C.C.C. Bladder tumor	C.C.C. Bladder tumor	C.C.C.	C.C.C. Prostatic cancer	C.C.C. Neurogenic bladder Renal tumor	C.C.C. Prostatic cancer	C.C.C. B.P.H.	C.C.C. Bladder tumor Urethral stricture	70 F C.C.C.
		Σ	Z	Z	M	M	M	Z	Z	Z	M	Z	M	<u> </u>
-	Case Age Sex		25	69	177	82	61	84	78	54	71	70	29	
	N C	7	2	က	4	5	9	7	∞	6	10	11	12	13

C.C.C: Chronic complicated cystitis B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy

Table 2 Clinical summary of complicated pyelonephritis patients treated with L-105

			Diagnosis			Treatment			Bacte	Bacteriuria*		Evaluation	ation		
Case No.	Age	Age Sex	Underlying condition	Catheter (route)	UTI - group	Dose Ig (g × /day)	Duration (day)	Pyuria	Species	Count (/ml)	$\begin{bmatrix} \text{Count} & \text{MIC:} 10^6 / \\ (\text{/ml}) & \text{($\mu g/ml$)} \end{bmatrix}$	UTI	Dr	Side effects	Remarks
14	82	Z	C.C.P. B.P.H.	1	9-9	0.5×2 i.v.	ည	≢ I	E. faecalis E. coli P. mirabilis	107	50	Excellent	Excellent	l	
15	65	H	C.C.P. Renal stone	ı	9-9	0.5×2 i.v.	5	+ 1	E. faecalis A. lwoffii	105	25	Excellent	Excellent	I	
16	82	Z		(Urethra)	G-1	1×2 d.i.	5	# +	α-Streptococcus Acinetobacter sp. P. aeruginosa	104	50	Moderate	Excellent		
17	84	Z	C.C.P. Prostatic cancer	+ (Urethra)	G-1	1×2 d.i.	5	##	E. coli	105		Moderate	Poor		
18	89		C.C.P. Neurogenic bladder Renal stone	+ (Cystostomy)	G-5	1×2 d.i.	5	# #	P. aeruginosa M. morganii P. aeruginosa E. faecalis	106	25 0.05 25	Poor	Moderate	1	
19	26	<u> </u>	C.C.P. Hydronephrosis	+ (Nephrostomy)	G-5	1×2 d.i.	5	##	P. aeruginosa Flavobacterium sp. P. aeruginosa	105	50	Poor	Moderate		
20	82			l	9-D	1×2 d.i.	5	# #	E. cloacae P. aeruginosa E. faecalis P. aeruginosa E. cloacae	105	50 25	Poor	Moderate	1	
21	63	Z	C.C.P. Prostatic cancer	+ (Urethra)	G-1	1×2 d.i.	5	# +	P. mirabilis S. saprophyticus E. faecalis	108	6.25	Poor	Poor		
22	46		C.C.P. Urethral stricture	ı		1×2 d.i.	2	+	E. coli E. faecalis	103	0.1		Moderate	1	
23	29	Σ	C.C.P. Ileal conduit	1		1×2 d.i.	5	# +	K. pneumoniae P. aeruginosa	106	0. 2 50		Excellent	ı	
24	69		Ilez	l		1×2 d.i.	5	# #	P. aeruginosa E. faecalis P. aeruginosa Candida	106	>100 100 100		Moderate	ı	
22	47	ഥ	C.C.P. Ileal conduit	1		1×2 d.i.	5	# #	P. mirabilis P. aeruginosa	$\frac{10^6}{10^6}$	0.1		Excellent		
	Befo	re tr	Before treatment C.C.P.: C	C.C.P.: Chronic complicated pyelonenhritis	ted py	lonenhri	.F								

C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy * Before treatment After treatment

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

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	3	1	5	9 (50%)
Decreased				
Replaced		1	1	2 (11%)
Unchanged			7	7 (39%)
Effect on pyuria	3 (17%	2 (11%)	13 (72%)	Patient total 18
Ex	ccellent	3 (17%)	Overall effe	ectiveness rate
M	oderate	7	10/18	(56%)
Poo	or(including)	8		

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

	Group	No. of patients (shared rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
	1st group (Catheter indwelt)	6(33%)		3	3	50%
	2nd group(Post prostatectomy)	1(6%)		1		100%
Monomicrobial	3rd group(Upper UTI)	0(0%)				0%
infection	4th group(Lower UTI)	4(22%)	1	3		100%
	Sub total	11(61%)	1	7	3	73%
	5th group (Catheter indwelt)	2(11%)			2	0%
Polymicrobial infection	6th group(Catheter not indwelt)	5(28%)	2		3	40%
	Sub total	7 (39%)	2		5	29%
	Total	18(100%)	3	7	8	56%

Table 5 Clinical summary of acute simple pyelonephritis and the male genital infection patients treated with L-105

Case				Trea	tment	om*	*4	l .	teriuria		Ev	valuation	ts	rks
No.	Age	Sex	Diagnosis	Dose (g× /day)	Duration (day)	Symptom*	Pyuria*	Species	Count (/ml)	$rac{ ext{MIC:}10^6/}{ ext{ml}}$ $(\mu ext{g/ml})$	UTI	Dr	Side effects	Remarks
26	70	F	Acute simple	1×2	5	##	##	E. coli	105	0. 025		Excellent		
20	,,,	ı.	pyelonephritis	d.i.		_	±					Execution		
27	58	М	Acute	1×2	5	##	##	E. coli	105	0. 2		Excellent		
21	21 00	IVI	prostatitis	d.i.	3	_	±	_				Zitechen		
28	63	M	Acute	1×2	5	+	##	E. coli	105	0. 2	- Excellen			
20	03	IVI	epididymitis	d.i.			±	NF-GNR	103		Excellent			
29	57	М	Acute	1×2	5	#	##	C. diversus	105			Excellent		
<i></i>	31	171	epididymitis	d.i.	3	_	##	_				Excellent		

^{*} Before treatment

Table 6 Bacteriological response to L-105 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*	No. of strains* appeared after treatment
E. faecalis	3	3		2
E. faecium	1	1		
S. aureus	1	1		
S. saprophyticus	1	1		1
α-Streptococcus	1	1		
E. coli	3	3		
E. cloacae	2	1	1	
E. aerogenes	1	1		
P. aeruginosa	5		5	2
P. cepacia	1		1	
S. marcescens	1		1	
P. mirabilis	2	2		
M. morganii	1	1		
A. lwoffii	1	1		
Acinetobacter sp.		1		1
C. freundii	2	1	1	
Flavobacterium sp.	2	2		
Total	28	19 (68%)	9	6

^{*} Regardless of bacterial count

Table 7 Laboratory findings

Case No.	Before (B) or after (A) treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm³)	S-GOT	S-GPT	Al-Pase	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
	В	358	11.9	34.8	4, 400	301	253	48. 4	11. 1	0.75
1	Α	367	12. 4	35. 9	4,500	494	409	51.3	8. 4	0.74
2	В	464	14. 2	40. 9	8,600	17	16	7.9	11.1	0. 97
2	Α	457	14.0	40. 1	8, 400	28	24	6.7	10.5	0. 96
3	В	372	12.0	34.8	5, 200	51	36	8.8	17.0	1. 16
ა	Α	344	11. 2	31.5	5, 100	42	11	8. 0	18.0	1. 18
4	В	313	10.5	29. 9	6, 700	19	28	7.0	21	1.4
	Α	302	10. 2	28. 8	6, 900	40	22	7.5	16	1.4
5	В	430	14. 1	40. 5	5, 300	40	69	8. 3	14	0.9
	Α	422	13. 9	39.8	5,500	57	83	9. 9	12	1.0
6	В	507	15. 1	44. 1	9, 200	21	32	7. 9	17	1.2
U	Α	508	15. 0	44. 2	8, 200	32	39	8. 3	21	1.1
7	В	287	8. 7	25. 1	7,800	25	11	31. 7	12.8	0.86
	Α	263	7.9	22. 5	5, 400	21	5	26. 3	12.9	0.78
8	В	369	9.5	28. 0	3,900	34	37	15. 3	8. 5	0.53
	Α	374	9.5	28. 5	6,700	26	18	11.9	8.4	0.50

Table 7 (Continued)

Case No.	Before (B) or after (A) treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm³)	S-GOT	S-GPT	Al-Pase	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
9	B	380	10. 5	30. 8	5, 100	44	57	38. 6	17	1. 2
	A	356	9. 7	29. 7	6, 300	38	62	46. 1	14	1. 1
10	В	300 272	9. 7	28. 2	10, 300 5, 500	123 87	48 38	104. 2	36	1.1
	A B	452	14. 3	39. 3	10,900	!	30	126. 4	43	1.0
11	A	454	14. 3	39. 7	8, 100	32 25	15	5. 6 5. 0	11.9 11.0	1. 03 1. 05
12	B A	476 420	10. 8 9. 5	35. 4 30. 8	9,800	23 21	19 15	8. 2 7. 7	17 13	1. 5 1. 3
13	B	445	12. 5	37. 2	6, 500	20	9	16. 1	16	1. 0
	A	428	11. 8	35. 6	7, 100	12	10	16. 8	14	1. 2
14	B A	407 377	13. 5 12. 5	40. 3 36. 5	11,600	25	23	6. 4	10	1.0
15	B A	324 334	10. 4 10. 5	30. 0 30. 8	5, 500 4, 700	20 20	17 16	9. 4 7. 5	11 11	0.8
16	B	343	10. 9	31. 9	9, 400	28	18	6. 7	16. 5	0. 93
	A	362	11. 9	33. 7	8, 700	28	16	6. 4	18. 2	0. 95
17	B	343	11.5	33. 2	12, 100	20	14	25. 8	26. 7	1. 41
	A	337	11.0	32. 0	9, 200	37	6	35. 2	13. 8	0. 97
18	B	275	9. 9	28. 3	3,500	24	20	6. 5	9. 5	0. 86
	A	274	9. 6	28. 2	3,500	24	14	6. 0	9. 4	0. 88
19	B	375	10. 4	31. 5	5, 300	52	65	20. 8	6. 1	0. 68
	A	368	10. 6	30. 9	5, 200	21	11	10. 7	9. 3	0. 66
20	B	406	13. 4	38. 3	13,600	25	14	14. 5	15. 7	0. 96
	A	350	11. 3	32. 5	6,500	22	10	10. 2	14. 9	0. 86
21	B	176	5. 5	16. 5	4, 100	25	16	68. 0	16. 4	0. 67
	A	205	6. 5	19. 3	5, 700	13	12	74. 8	11. 5	0. 60
22	B	313	9. 1	26. 8	5, 800	16	11	5. 8	9. 3	0. 82
	A	380	10. 8	32. 3	7, 400	29	18	7. 7	8. 6	0. 93
23	B	242	7. 7	22. 1	8,800	49	42	30. 3	53. 9	3. 28
	A	240	7. 7	22. 4	6,800	27	7	22. 3	47. 9	3. 14
24	B	467	14. 0	39. 5	13, 100	53	43	20. 4	19. 2	1. 7
	A	386	11. 4	32. 8	11, 900	25	15	17. 0	14. 5	1. 5
25	B	469	13. 3	38. 5	13, 300	25	18	6. 6	15. 1	1. 04
	A	427	12. 4	35. 4	5, 100	30	42	5. 8	10. 3	0. 78
26	B A	410 374	12. 7 11. 4	36. 6 33. 4	13,300	21 22	12 9	7. 1 6. 2	18. 7 10. 8	0. 93 0. 86
27	B	439	14. 1	41. 0	19, 900	23	14	5. 0	11. 9	1. 14
	A	425	13. 5	39. 7	6, 700	23	20	5. 1	13. 6	1. 09
28	B	485	14. 8	42. 2	18, 500	21	14	7. 7	12. 0	1. 14
	A	440	13. 3	37. 5	7, 200	26	16	9. 1	16. 1	1. 20
29	B	443	14. 4	41. 3	21, 800	65	74	6. 6	18. 7	1. 45
	A	448	14. 7	42. 4	8, 600	85	55	7. 8	16. 6	1. 20

0%, 第6群40%であった (Table 4)。

3. 急性単純性腎盂腎炎, 性器感染症

急性単純性腎盂腎炎の1例,急性前立腺炎の1例,急 性副睾丸炎の2例に対する主治医判定はすべて著効であった(Table 5)。

Ⅳ. 細菌学的効果

UTI 薬効評価基準に 合致した 慢性複雑性尿路感染症 18例の尿中から本剤投与前に分離された菌株は28株で, そのうち消失19株(消失率68%), 存続 9 株であり, 投与後出現菌は 6 株であった (Table 6)。

Ⅴ 副 作 用

L-105 を投与した29例で自他覚的副作用は、1例に発疹、瘙痒感が出現した。また、本剤投与前後の赤血球数 (RBC)、白血球数 (WBC)、ヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、S-GOT、S-GPT、Al-P、BUN、血清クレアチニン (S-Cr) について検討した。 検 討しえた症例での臨床検査値の変動をみると、本剤投与と関係あるかもしれないと判定されたのは1例 (症例4、S-GOT 19 \rightarrow 40) のみであった (Table 7)。

Ⅵ 考 察

L-105 の特徴は、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ルを有し、各種 β -lactamase にきわめて安定なことである。 臨床分離株に対する抗菌力をみると、 Staphylococcus aureus に対しては cefazolin とほぼ同等で cefmenoxime, cefoperazone より強く、 Pseudomonas aeruginosa に対しては cefoperazone より弱いとされている 10 。

今回、われわれは泌尿器科領域の尿路・性器感染症29 例に本剤を1日1gまたは2gを投与して臨床効果および副作用の検討を行った。

UTI 薬効評価基準に基づいた 慢性複雑性尿路感染症 に対する総合有効率は56%であり、必ずしも満足すべき 成績ではなかったが全国集計の成績¹⁾ と同様であった。 UTI 疾患病態群別の総合有効率では単独感染群で73%、混合感染群で29%であり、また、カテーテル留置群で38%、カテーテル非留置群で70%であった。膿尿に対する 効果は増悪を含む不変例が72%と高率であった。一般にカテーテル留置群における膿尿効果は低く⁴⁾、本シリー ズでも8例中7例が不変であった。

細菌学的効果ではグラム陽性球菌は全株が消失したが P. aeruginosa は全株が存続し細菌消失率は 68% であった。投与後出現菌は E. faecalis, P. aeruginosa のそれぞれ 2 株を含め 6 株であった。P. aeruginosa に 対する 10^6 cells/ml 接種での最小発育阻止濃度 (MIC) は測定された全株で 25 μ g/ml 以上であった。

以上の成績は本剤の抗菌力と一致した結果と考えられる。カテーテル留置の慢性複雑性 尿 路 感 染 症 例 で は P. aeruginosa が分離されることも多いため、今後は対象 患者の選択の問題や他剤との併用効果についての検討が 必要と思われた。

性器感染症の3例では速やかな解熱と症状の消失,細菌尿に対する効果が得られ本剤の有用性が示唆された。

副作用の検討では、1例に発疹、瘙痒感が出現した。本症例は投与直前の皮内反応試験は陰性で1回投与後に上記症状が出現し2日目には消失したため、臨床上とくに問題とはならなかったが患者の希望と主治医の判断で以後の投与を中止した。本剤の投与と関係があるかもしれないと判定された臨床検査値の異常変動は、1例にS-GOT の軽度の上昇が認められたが無処置のまま速やかに正常値に復した。

以上,慢性複雑性尿路感染症を中心に泌尿器科領域の 尿路・性器感染症に L-105 を投与し,本剤の有用性を 確認することができた。

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 薬効評 価 基 準 (第 2 版)。 Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 3) 大越正秋, 他: UTI薬効評 価 基 準 (第 2 版) 補 遺。Chemotherapy 28:1352~1358, 1980
- 4) 河田幸道, 西浦常雄:複雑性尿路感染症における 病態と薬効との関係について。日泌尿会誌 70: 523~533, 1979

CLINICAL STUDIES OF L-105 IN THE FIELD OF UROLOGY

Kenzo Uema, Motoaki Odachi and Kazuo Kurokawa

Department of Urology, Tokushima University, School of Medicine

(Director: Prof. Kazuo Kurokawa)

AKIO IMAGAWA
Department of Urology, Takamatsu Red Cross Hospital

L-105, a new semi-synthesized cephem-type injection, was investigated in 29 cases of urinary tract infections and sex organ infections, with dosage of 1 or 2g per day divided into two times—moring and evening—one shot or drip intravenously for 5 days as a rule. The following are the results:

- 1) Of 25 cases of chronic complicated urinary tract infections, overall clinical efficacy of 18 cases which met the UTI Evaluation Standards was: 3 of "excellent", 7 of "good", and 8 of "poor", the total efficacy rate being 56%.
 - 2) Bacteriologically, out of 28 strains 19 (68%) were eliminated and 9 survived.
- 3) The physician's evaluation on the drug efficacy was "excellent" in one case of acute simple pyelonephritis, one case of acute prostatis, and two cases of acute epididymitis.
- 4) Subjective and objective side effects were one case of rash with pruritus, and laboratory test results showed one abnormal case of slight transient elevation of S-GOT.