

複雑性尿路感染症に対する L-105 の使用経験

松本哲朗・北田真一郎・熊澤浄一

九州大学医学部泌尿器科学教室

九州大学泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症患者 12 名に L-105 を 1 回 0.5 または 1g, 1 日 2 回, 5 日間投与し, 有効性, 安全性を検討した。UTI 薬効評価基準にて評価可能な症例は 3 例であった。著効 1 例, 有効 2 例, 無効 0 例で総合有効率 100% であった。細菌学的効果を検討すると, *E. faecalis* 2 株, *S. agalactiae* 1 株, *S. epidermidis* 1 株, *E. coli* 1 株, *P. mirabilis* 1 株, *C. freundii* 1 株は消失し, *E. cloacae* の 1 株は存続した。菌消失率 87.5% であった。投与後出現菌は *E. faecalis* 1 株, *P. cepacia* 1 株, *Serratia* sp. 1 株の合計 3 株であった。自覚的な副作用は認めなかった。臨床検査値において GOT, GPT, BUN の上昇をそれぞれ 1 例に認めた。

L-105 は日本レダリー株式会社で合成, 開発され, 7 位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を, 3 位側鎖に thiazolyl-thiomethyl 基を導入した新しい半合成セファロスポリンの注射剤である。本剤は好気性, 嫌気性のグラム陽性および陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有し, 各種の β -ラクタマーゼに安定で強い殺菌作用を有するとされている。また, 静注, 点滴静注により高い血中濃度が得られ, 半減期は約 60 分で尿中回収率は 50~70% とされている¹⁾。

このような特徴を有する本剤を, 九州大学泌尿器科において複雑性尿路感染症を対象に, 有効性および安全性について検討したので報告する。

I. 投与対象と投与方法

九州大学医学部泌尿器科において, 昭和 59 年 5 月より, 同年 10 月までの入院患者のうち, 慢性複雑性尿路感染症と診断された 12 名を対象とした。投与方法は本剤を 1 回 0.5g ないし 1g を 200 ml または 500 ml の輸液に溶解し, 1 時間以上かけて, 点滴静注した。投与期間はすべて 5 日間とした。

II. 臨床効果・副作用の判定

投与開始直前および投与終了翌日に, 検尿, 尿中細菌培養を行い, 膿尿と細菌尿を指標として UTI 薬効評価基準(第 2 版)²⁾ および同補遺³⁾ に準じて臨床効果の判定を行った。なお, 自覚的な副作用の有無を観察し, 薬剤投与前後に末梢血の白血球数, 赤血球, ヘモグロビン, ヘマトクリットおよび血清生化学検査のうち, GOT, GPT, BUN, Cr, Al-P を測定し, 安全性の検討を行った。

III. 成績

本剤を 12 例の複雑性尿路感染症患者に投与したが, 主治医の判定では著効 2 例, 有効 4 例, やや有効 2 例, 無効 4 例で有効率 50% であった (Table 1)。このうち UTI 薬効評価基準にて評価可能な症例は 3 例で, 著効 1 例, 有効 2 例, 無効 0 例で, 総合有効率 100% であった (Table 2)。

細菌学的効果を検討すると, 分離された 8 株中 7 株消失し, 菌消失率は 87.5% であった。*E. faecalis* 2 株, *S. agalactiae* 1 株, *S. epidermidis* 1 株のグラム陽性菌はすべて消失した。グラム陰性菌では *E. coli*, *P. mirabilis*, *C. freundii* の各 1 株は消失したが, *E. cloacae* の 1 株が存続した (Table 3)。投与後出現菌は *E. faecalis*, *P. cepacia*, *Serratia* sp. の各 1 株であった (Table 4)。

自覚的な副作用はなく, 臨床検査値において, 症例 8 で BUN の, 症例 10 で GPT の軽度上昇がみられた。症例 11 では GOT の異常変動がみられたが, 本症例は使用前より GOT, GPT の異常高値がみられ, 慢性肝炎の合併症例であった (Table 5)。

IV. 考察

現在, 広い抗菌スペクトラムを有し, 安全性の高い cephem 系抗生物質は化学療法剤の主体を占めている。これらの cephem 系抗生物質は主に抗菌スペクトラムおよび抗菌力の違いにより, 第一世代, 第二世代, 第三世代とよばれている。第一世代は cefazolin (CEZ) に代表され, グラム陽性菌, 大腸菌, 肺炎桿菌, プロテウスの一部に抗菌力をもち, 第二世代は cefuroxime (CXM), cefotiam (CTM), cefoxitin (CFX), cefmetazole (CMZ) などで, エンテロバクター, シトロバクターなどへ抗菌

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Symptom	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effect	
					Dose (g x/day)	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI		Dr.
1	54	M	C.C.P.* Lt. ureter stone	/	1.0 x 2	5	+ +	+ -	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	10 ³ 10 ⁴	3.13 — 25	/	Poor	—
2	70	M	C.C.C.** Urethral stricture	/	1.0 x 2	5	- -	+ -	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ³ 10 ³ 10 ⁴	0.1 0.2 >100	/	Good	—
3	71	M	C.C.C. TUR-P(post-ope)	/	1.0 x 2	5	++ +	+ -	— —	— —	— —	/	Fair	—
4	65	M	C.C.C. TUR-P(post-ope)	G-2	1.0 x 2	5	- -	++ +	<i>S. epidermidis</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁴ 10 ³	— —	Moderate	Good	—
5	63	M	C.C.C. TUR-P(post-ope)	/	1.0 x 2	5	- -	+ +	— —	— —	— —	/	Fair	—
6	63	M	C.C.C. Bladder tumor	/	1.0 x 2	5	+ -	- -	<i>E. faecalis</i>	10 ³	—	/	Excellent	—
7	59	M	C.C.C. Bladder tumor	/	1.0 x 2	5	+ -	+ +	<i>E. faecalis</i> <i>P. cepacta</i>	10 ³ 10 ⁴	— —	/	Poor	—
8	73	M	C.C.C. B.P.H.	/	1.0 x 2	5	- -	+ -	— YLO	10 ⁴	— —	/	Poor	—
9	73	F	C.C.C. Bladder tumor	G-4	0.5 x 2	5	++ ++	++ -	<i>S. agalactiae</i>	10 ⁴	—	Excellent	Excellent	—
10	48	M	C.C.C. Bladder tumor	/	1.0 x 2	5	+ +	+ +	— —	— —	— —	/	Poor	GPT 39→49
11	81	M	C.C.C. Bladder tumor	/	0.5 x 2	5	- -	+ -	— —	— —	— —	/	Good	—
12	60	M	C.C.C. Urethral stricture	G-4	0.5 x 2	5	- -	+ -	<i>C. freundii</i> <i>Serratia sp.</i>	10 ⁴ 10 ⁵	— —	Moderate	Good	—

* C.C.P. : chronic complicated pyelonephritis

** C.C.C. : chronic complicated cystitis

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

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	1			1 (33%)
Decreased				0 (0%)
Replaced	1	1		2 (67%)
Unchanged				0 (0%)
Efficacy on pyuria	2 (67%)	1 (33%)	0	Case total 3
Excellent		1 (33%)	Overall effectiveness rate 3/3 (100%)	
Moderate		2		
Poor (or Failed)		0		

Table 3 Bacteriological response to L-105

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. faecalis</i>	2	2 (100)	
<i>S. agalactiae</i>	1	1 (100)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	
<i>E. cloacae</i>	1	0	1
<i>E. coli</i>	1	1 (100)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)	
<i>C. freundii</i>	1	1 (100)	
Total	8	7 (87.5)	1

Table 4 Strains appearing after L-105 treatment

Isolates	No. of strains (%)
<i>E. faecalis</i>	1 (33)
<i>P. cepacia</i>	1 (33)
<i>Serratia</i> sp.	1 (33)

スペクトラムが広がり、 β -ラクタマーゼに安定となり、抗菌力も強くなった。第三世代の cephem 系抗生物質は ceftizoxime (CZX), cefoperazone (CPZ), cefotaxime (CTX), latamoxef (LMOX), cefmenoxime (CMX) などで抗菌スペクトラムはさらにセラチアや緑膿菌にまで広がり、 β -ラクタマーゼに対してはいっそう安定なものとなっている。第三世代 cephem 系抗生物質の欠陥として、ブドウ球菌に対する抗菌力に低下がみられている⁴⁾。このような時期に第三世代 cephem 系抗生物質の抗菌スペクトラムと抗菌力を保持しつつ、ブドウ球菌を

はじめとする球菌にも強い抗菌力をもつ抗生物質として、本剤が開発された。

本剤の総合有効率 71.4% は、われわれの最近経験した cephem 系抗生物質の ceftizoxime⁵⁾ (27例) 74.1%, cefbuperazone⁶⁾ (8例) 75%, ceftriaxone⁷⁾ (29例) 72.4% とほぼ同程度の成績であった。細菌学的効果では、*E. coli*, *P. mirabilis*, *C. freundii* などの桿菌をはじめ、*E. faecalis*, *S. agalactiae*, *S. epidermidis* などの球菌も消失させることができ、抗菌スペクトラムの広さを示している。なかでも、最近尿路より分離されることの多

Table 5 Laboratory findings before and after administration of L-105

No. of Cases	B A	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Pt ($\times 10^4$ / mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)
1	B	446	13.8	40.8	4900	1	—	42	63	59	14	1.1
	A	428	13.4	39.2	4400	1	—	41	20	71	16	1.2
2	B	430	13.4	38.4	4300	2	—	20	15	45	13	1.0
	A	441	14.2	39.4	4400	2	—	21	14	55	11	1.1
3	B	396	12.1	36.8	4400	—	24.8	17	16	69	12	1.5
	A	374	11.5	35.0	5100	—	—	15	6	70	19	1.4
4	B	419	—	37.3	6000	—	39.5	30	70	92	10	1.0
	A	448	13.3	38.5	5000	—	35.1	31	37	82	10	1.0
5	B	377	11.8	34.5	6100	—	30.2	31	62	66	14	1.0
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	B	418	12.3	37.5	4300	—	18.9	23	8	49	17	0.9
	A	453	13.6	39.2	7700	—	19.2	20	7	57	12	0.8
7	B	494	15.2	44.8	10400	2	23.8	14	6	95	19	1.2
	A	464	13.7	41.5	9100	2	21.0	17	7	86	14	1.4
8	B	404	12.7	37.7	8200	—	26.1	13	9	81	27	3.7
	A	393	12.2	36.0	6000	—	19.9	17	7	83	40	3.0
9	B	428	13.2	37.7	4600	—	23.1	24	16	114	19	0.7
	A	451	12.7	40.8	4700	—	30.4	21	6	103	13	0.8
10	B	482	14.5	42.8	12000	—	33.1	25	39	83	11	0.7
	A	495	14.7	42.7	14500	—	26.7	25	49	75	12	0.8
11	B	401	12.7	39.3	5200	—	18.3	219	174	131	28	1.9
	A	395	13.1	38.1	5400	—	17.2	271	156	134	22	1.7
12	B	412	13.2	40.1	5700	—	25.4	9	14	77	14	1.0
	A	436	13.9	42.0	5700	—	28.2	22	17	89	14	1.1

B : Before A : After

い、*E. faecalis* の 2 株が消失していることは興味深い。

自覚的副作用は本剤を投与した12例とも認めなかったが、臨床検査値で BUN と GPT の軽度上昇を 1 例ずつに認めた。また、慢性肝炎を伴った症例11は本剤使用前 GOT 219, GPT 174 であったが、使用后 GOT 271, GPT 156 となった。腎機能、肝機能に注意を要するものの、安全性にはさほど問題ないものと考えられた。

文 献

- 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
- 大越正秋, 他 (UTI 研究会): UTI 薬効評価基準 (第二版). *Chemotherapy* 28 : 321~341, 1980
- 大越正秋, 他 (UTI 研究会): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準補遺. *Chemotherapy* 28 : 1351~1358, 1980
- 嶋田甚五郎: セフェム系抗生物質, 抗生物質療法の進歩. 1~23頁, メディカル・ジャーナル社, 東京, 1983
- 魚住二郎, 中牟田誠一, 熊澤浄一, 百瀬俊郎, 他: 尿路感染症に対する Cefprozime (FK 749) の使用経験. *Chemotherapy* 28(S-5) : 777~788, 1980
- 伊東健治, 百瀬俊郎: 慢性複雑性尿路感染症に対する T-1982 の使用経験. *Chemotherapy* 30(S-3) : 828~831, 1982
- 中牟田誠一, 熊澤浄一, 他: 尿路感染症に対する Ceftriaxone (Ro 13-9904) の使用経験. *Chemotherapy* 32(S-7) : 653~664, 1984

EXPERIENCES WITH L-105 IN THE TREATMENT OF CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

TETSURO MATSUMOTO, SHINICHIRO KITADA and JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Clinical efficacy and drug safety of L-105, a new cephem antibiotic, was evaluated in 12 patients with chronic complicated urinary tract infection in the department of Urology at Kyushu University Hospital. This drug was administered intravenously 0.5 or 1 g twice a day for 5 days. Clinical evaluations were made in 3 patients by Japanese UTI Committee's Criteria. The clinical effect of this drug was evaluated to be excellent in 1 patient, moderate in 2 patients. Overall effectiveness rate was 100%. Bacteriologically, 7 strains out of 8 strains were eradicated. No subjective and objective side effects were noticed but slight elevation of GOT, GPT and BUN were shown in one patient respectively.