

複雑性尿路感染症に対する L-105 の臨床的検討

山下拓郎・松田央一・岡部 勉

野田進士・江藤耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

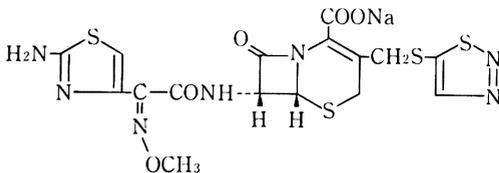
(主任：江藤耕作教授)

新規半合成セフェム系抗生剤である L-105 を慢性複雑性尿路感染症21例に使用し、臨床効果および安全性の検討を行った。投与方法は全例点滴静注で行い、投与量は1回に L-105 を 1g、1日2回、期間は5日間を原則とした。UTI 薬効評価基準¹⁾による臨床効果判定では、著効4例、有効10例、無効7例で、総合有効率は66.7%であった。細菌学的効果は、13菌種25株に対し、76%の菌消失率であった。副作用に関しては、臨床検査値において GOT、GPT の上昇が1例にみられた。

L-105 は日本レダリー社が開発した新規半合成セファロsporin系抗生剤で、7位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を、3位側鎖には thiadiazolyl-thiomethyl 基を有し (Fig. 1)、好気性、嫌気性のグラム陽性、陰性の各種細菌に対し広い抗菌スペクトルを有し、第三世代セフェム剤の抗菌力の及ばない *S. aureus* にも有効性が期待されている²⁾。

今回、われわれは慢性複雑性尿路感染症21例に本剤を使用する機会を得たのでその臨床成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of L-105



I. 材料と方法

久留米大学病院泌尿器科および関連施設病院入院患者のうち、慢性複雑性尿路感染症21例に原則として1回に L-105 を 1g、1日2回点滴静注で投与した。投与期間は原則として5日間とした。臨床効果の判定は、UTI 薬効評価基準¹⁾に従って判定した。また薬剤投与前後の血液生化学的検査値の推移、自他覚的副作用の有無を検討した。

II. 成績

症例の一覧を Table 1 に示した。21例すべて UTI 薬効評価基準に合致しており、それらの総合臨床効果を

Table 2 に示した。著効4例、有効10例、無効7例、著効、有効を合わせた総合有効率は66.7% (21例中14例) であった。これを疾患病態群別にみた成績が Table 3 である。単独菌感染17例および複数菌感染4例の有効率は、それぞれ71%、50%であった。

細菌学的効果では Table 4 に示すごとく投与前尿より13菌種25株が分離され *P. aeruginosa* 6株中2株、*K. pneumoniae* 1株中1株、*M. morgani* 2株中1株、*A. anitratus* 1株中1株、*P. fluorescens* 1株中1株を除き、25株中19株が本剤投与後消失しており、76%の消失率であった。投与後出現菌は、6菌種8株が認められた。

本剤によると思われる自他覚的副作用は全例認められず、血液生化学的検査で投与前後に本剤によるものと思われる GOT、GPT 値の増悪を1症例に認めた (Table 5)。

III. 考 案

近年、抗菌薬として臨床もっとも使用頻度の高い薬剤はペニシリン剤、セフェム剤であるが、一方では、これらの β -lactam 系抗生剤に対する臨床分離株の耐性の問題が生じている³⁾。このような耐性菌の β -lactam 系抗生剤に対する耐性機構は菌の産生する β -lactamase が主因である⁴⁾。そこで最近では β -lactamase に安定性をもつ抗生剤開発が進められてきている。L-105 は日本レダリー社が開発した新規半合成セファロsporin系抗生剤であり、好気性、嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムを示す。とくにブドウ球菌には CEZ とほぼ同等の強い抗菌力を有し、しかもグラム陰性菌には第三世代のセフェム剤と同等の抗菌力

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria	Species*	Count	MIC	UTI**	Dr**	Side effects
						Dose (g x/day)	Route								
1	70	M	C.C.C. Urethral fistula	Urethra	G-5	1 x 2	d.i.v.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> (-)	10 ⁷ 0		Excellent	Excellent	(-)
2	74	M	C.C.C. Urethral stenosis	Cystostomy	G-1	1 x 2	d.i.v.	5	##	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 ⁷ 0		Moderate	Good	(-)
3	77	M	C.C.P. Bladder cancer	Ureterostomy	G-5	1 x 2	d.i.v.	5	##	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶ 10 ⁶		Poor	Poor	(-)
4	51	M	C.C.C. Bladder cancer	(-)	G-4	1 x 2	d.i.v.	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁶ 10 ²		Excellent	Excellent	(-)
5	60	M	C.C.P. Bladder cancer	Ureterostomy	G-1	1 x 2	d.i.v.	5	##	<i>M. morgani</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ²		Moderate	Good	(-)
6	40	M	C.C.C. Neurogenic bladder	Urethra	G-1	1 x 2	d.i.v.	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁴		Poor	Good	(-)
7	64	M	C.C.C. Neurogenic bladder	Urethra	G-1	1 x 2	d.i.v.	5	+	<i>E. faecium</i> <i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁴ 10 ³		Moderate	Good	(-)
8	73	M	C.C.C. Neurogenic bladder	Urethra	G-5	1 x 2	d.i.v.	5	##	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷		Poor	Good	(-)
9	72	F	C.C.C. Neurogenic bladder	Urethra	G-1	1 x 2	d.i.v.	5	+	<i>E. faecium</i> <i>Candida</i>	10 ⁵ 10 ¹		Moderate	Good	(-)
10	72	M	C.C.C. B.P.H.	Urethra	G-1	0.5 x 2	d.i.v.	5	+	<i>A. anitratus</i> <i>A. anitratus</i>	10 ⁶ 10 ⁶		Poor	Good	(-)
11	56	M	C.C.C. Penial cancer	(-)	G-4	0.5 x 2	d.i.v.	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>A. anitratus</i>	10 ⁴ 10 ²		Excellent	Excellent	(-)

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria	Species*	Count*	MIC	UTI**	Dr**	Side effects	
						Dose (g x /day)	Route (day)									
12	27	M	C.C.C. Urethral stenosis	Urethra	G-1	0.5 x 2	d.i.v.	5	-	++	<i>P. fluorescens</i> <i>P. fluorescens</i>	10 ⁶ 10 ⁶		Poor	Poor	(-)
13	73	F	C.C.C. Neurogenic bladder	Urethra	G-1	1 x 2	d.i.v.	5	-	+	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁶ 0		Moderate	Poor	(-)
14	71	F	C.C.C. Bladder cancer	(-)	G-4	1 x 2	d.i.v.	5	+	++	<i>E. cloacae</i> <i>Candida</i>	10 ⁶ 10 ⁵		Poor	Poor	(-)
15	66	F	C.C.C. Neurogenic bladder	(-)	G-4	1 x 2	d.i.v.	5	-	++	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ²		Moderate	Moderate	(-)
16	59	F	C.C.P. Urethral stenosis	(-)	G-3	0.5 x 2	d.i.v.	5	+	+	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁵ 0		Moderate	Moderate	(-)
17	29	M	C.C.C. Urethral trauma	Urethra	G-1	0.5 x 2	d.i.v.	5	+	+	<i>S. marcescens</i> (-)	10 ⁴ 0		Excellent	Excellent	GOT↑ GPT↓
18	75	F	C.C.C. Bladder cancer	Urethra	G-1	1 x 2	d.i.v.	5	-	###	<i>M. morgani</i> <i>M. morgani</i>	10 ⁶ 10 ⁵		Poor	Poor	(-)
19	73	F	C.C.C. Bladder cancer	(-)	G-6	1 x 2	d.i.v.	5	++	+	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Staphylococcus</i> sp.	10 ⁷ 10 ⁵		Moderate	Fair	(-)
20	75	M	C.C.C. B.P.H.	(-)	G-2	1 x 2	d.i.v.	5	+	++	<i>E. cloacae</i> (-)	10 ⁷ 0		Moderate	Moderate	(-)
21	75	M	C.C.C. Neurogenic bladder	Urethra	G-1	1 x 2	d.i.v.	5	-	++	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷ 0		Moderate	Excellent	(-)

* Before treatment

** After treatment

UTI : Criteria by The Committee of UTI

** Dr : Dr's evaluation

Table 2 Overall clinical efficacy of L-105 in complicated UTI 1g×2/day, 5 days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	4	3	4
Decreased	0	0	0	0 (0%)
Replaced	3	0	1	4 (19.0%)
Unchanged	3	0	3	6 (28.5%)
Efficacy on pyuria	10 (47.6%)	3 (14.2%)	8 (38.0%)	Case total
Excellent		4 (19%)	14/21 (66.7%)	
Moderate		10		
Poor		7		

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

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	11 (52%)	1	6	4	64%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (5%)	0	1	0	100%
	3rd group (Upper UTI)	1 (5%)	0	1	0	100%
	4th group (Lower UTI)	4 (19%)	2	1	1	75%
	Sub total	17 (81%)	3	9	5	71%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	3 (14%)	1	0	2	33%
	6th group (No catheter indwelt)	1 (5%)	0	1	0	100%
	Sub total	4 (19%)	1	1	2	50%
Total		21 (100%)	4	10	7	67%

Table 4-1 Bacteriological response to L-105 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted
<i>P. aeruginosa</i>	6	4 (67%)	2
<i>K. pneumoniae</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	0
<i>M. morgani</i>	2	1 (50%)	1
<i>E. faecalis</i>	4	4 (100%)	0
<i>E. faecium</i>	2	2 (100%)	0
<i>A. anitratus</i>	1	0 (0%)	1
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. fluorescens</i>	1	0 (0%)	1
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. cloacae</i>	2	2 (100%)	0
Total	25	19 (76%)	6

Persisted : Regardless of bacterial count

Table 4-2 Strains appearing after L-105 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. aureus</i>	1 (12.5%)
<i>E. faecalis</i>	2 (25.0%)
<i>Pseudomonas</i> sp.	1 (12.5%)
<i>A. anitratus</i>	1 (12.5%)
<i>Staphylococcus</i> sp.	1 (12.5%)
<i>Candida</i>	2 (25.0%)
Total	8 (100.0%)

Regardless of bacterial count

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

Case No.	Age	Sex	Before After	RBC (10 ⁴ /mm)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm)	GOT (KU)	GPT (KU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	70	M	B	491	14.3	42.1	5100	29.0	16.0	15.0	0.9
			A	462	13.9	39.3	7800	27.0	15.0	16.0	0.8
2	74	M	B	422	11.3	35.8	4700	38.0	28.0	19.7	0.8
			A	401	10.7	32.9	4900	36.0	27.0	18.0	0.7
3	77	M	B	245	8.2	26.4	16000	11.6	12.0	30.2	2.6
			A	271	8.0	25.0	13000	10.6	10.2	46.8	3.5
4	51	M	B	386	11.9	35.1	5100	25.1	18.0	23.2	1.1
			A	405	12.6	38.0	7700	24.8	5.7	18.5	1.1
5	60	M	B	312	9.1	29.9	10900	33.0	14.3	15.1	0.8
			A	405	12.5	39.7	9200	26.3	2.1	17.1	0.9
6	40	M	B	372	11.7	35.4	9200	6.0	7.0	19.3	1.5
			A	358	11.5	34.2	9500	9.0	5.0	24.8	1.7
7	64	M	B	379	10.9	32.7	3900	24.0	12.0	16.1	1.1
			A	383	11.9	34.9	4000	16.0	7.0	14.1	1.0
8	73	M	B	405	11.8	35.4	5200	16.0	8.0	13.1	1.0
			A	408	12.1	35.7	4300	12.0	7.0	13.9	1.0
9	72	F	B	371	11.9	36.6	3900	15.0	8.0	14.9	0.8
			A	362	12.0	35.7	4200	15.0	5.0	14.7	0.8
10	72	M	B	450	14.2	42.9	8200	18.7	9.8	18.0	1.0
			A	427	13.1	40.9	6200	12.8	3.9	17.3	1.0
11	56	M	B	484	15.8	46.6	9400	25.3	18.2	13.5	0.9
			A	489	15.8	47.1	8000	21.6	15.6	10.1	0.8
12	27	M	B	416	12.6	37.9	6000	19.8	11.6	8.6	0.6
			A	411	12.3	37.0	6200	19.2	9.7	7.9	0.7
13	73	F	B	368	10.3	33.0	10700	32.0	18.0	17.0	1.1
			A	379	10.4	34.5	9200	29.0	13.0	18.0	0.7
14	71	F	B	381	11.1	34.0	5600	32.0	27.0	18.0	0.8
			A	398	12.4	35.0	6000	39.0	24.0	17.0	0.6
15	66	F	B	361	12.0	31.8	6800	19.0	11.0	9.7	0.6
			A	356	11.4	32.5	6600	21.0	13.0	10.6	0.7
16	59	F	B	409	12.2	36.3	6100	21.0	22.0	12.5	1.1
			A	418	12.6	37.0	6600	27.0	17.0	13.5	1.1
17	29	M	B	459	13.4	39.7	7500	23.0	25.0	5.5	0.8
			A	457	13.4	39.4	6800	53.0	99.0	8.6	1.0
18	75	F	B	324	10.9	30.7	4000	28.0	14.0	7.6	0.3
			A	339	11.2	32.0	5400	31.0	20.0	12.6	0.5
19	73	F	B	440	13.4	41.0	3800	23.0	9.0	24.3	0.8
			A	394	11.6	33.5	6000	25.0	12.0	17.2	0.3
20	75	M	B	419	17.5	40.8	4600	33.0	23.0	15.4	0.9
			A	445	14.9	42.7	4600	31.0	20.0	17.7	0.9
21	75	M	B	472	14.8	38.0	7500	38.0	24.0	9.1	0.3
			A	454	14.1	37.9	6400	37.0	18.0	11.4	0.4

B : Before A : After

を示し、また各種の β -lactamase に対して安定であり、強力な殺菌作用を有するとされている²⁾。

以上のような特徴を有するため、臨床上治療に困窮する、とくに慢性複雑性尿路感染症に対して十分にその効果が期待できると考え、計21例の慢性複雑性尿路感染症に対し試験を試みた。

その結果、著効4例、有効10例、無効7例で、慢性複雑性尿路感染症としては、66.7%と満足すべき総合有効率が得られた。

分離菌の推移では、菌消失率は76%と良好な成績である。当教室の境ら⁵⁾がセファロsporin系抗生剤である cefmenoxime (CMX) を同じく慢性複雑性尿路感染症17例に対し使用し、65%の菌消失率であったと報告している。この成績と比較して本剤はより良好な成績を示しており、本剤の特徴を反映しているものと考えられた。なかでも今回の分離菌中グラム陽性菌9株に対し100%の菌消失率を示したことは特筆に値する。

副作用に関しては、血液生化学検査において1例に

GOT, GPT の上昇がみられたが、その後の再検査にて正常に復しており、処置は必要としなかった。また、他の1例に BUN, Cr 値の上昇がみられたが、これは hypovolemia によるもので、その後の輸血、輸液によって改善しており本剤投与との関係は認めなかった。他の症例はすべて異常を認めず、治療効果と考え合わせると、本剤の有用性は満足できるものであった。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 2) 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
- 3) 中牟田誠一, 坂本泰樹, 熊沢浄一, 百瀬俊郎, 竹森紘一: 尿路感染分離菌の年次的変遷(10報)。西日泌尿 43: 703~712, 1981
- 4) 横田 健: 細菌の薬剤耐性メカニズム。臨泌 35: 523~533, 1981
- 5) 境 優一, 他: 複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) の使用経験。Chemotherapy 29: 888~892, 1981

CLINICAL STUDIES ON L-105 IN COMPLICATED
URINARY TRACT INFECTION

TAKURO YAMASHITA, YOUICHI MATSUDA, TSUTOMU OKABE,

SHINSHI NODA and KOUSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University School of Medicine

(Director : Prof. Kousaku Eto)

- 1) L-105 was administered to 21 cases with complicated urinary tract infection.
- 2) L-105 was clinically evaluated to be excellent in 4 cases (19%), moderate in 10 cases and poor in 7 cases, the efficacy rate being 66.7%.
- 3) In bacteriological study, out of 25 strains, 19 strains (76%) were eradicated or replaced.
- 4) Drug-related side effect, elevation of S-GOT and S-GPT was observed in 1 patient.