

## L-105 に関する基礎的・臨床的研究 —主に血清中および前立腺組織内濃度について—

南 祐三・岩田信之・桜木 勉・草場泰之  
金武 洋・進藤和彦・斉藤 泰  
長崎大学医学部泌尿器科学教室  
(主任：斉藤 泰教授)

新しく合成されたセファロsporin系抗生物質L-105 の前立腺組織への移行を検討した。L-105 の前立腺組織内濃度は1g 静注30分後で3.7  $\mu\text{g/g}$ , 60分後で1.13~4.6  $\mu\text{g/g}$ , 120分後で1.14  $\mu\text{g/g}$  であった。前立腺/血清中濃度比は5~22%であった。

複雑性尿路感染症の4例に対する総合臨床効果は100%の有効率を示した。血液生化学検査で1例に軽度のGOT, GPTの上昇を認めた。

L-105は日本レダリー研究所で新しく合成されたセファロsporin系抗生物質であるが、今回ヒトにおける血中濃度および前立腺組織内濃度測定、また複雑性尿路感染症における臨床的効果につき検討した。

### I. 対象と方法

#### 1. 血中および前立腺組織内濃度の測定

1985年1月から8月までの期間に、長崎大学泌尿器科において被膜下摘除を行った前立腺肥大症患者6例を対象とした。年齢は64~80歳、平均73.2歳であった。L-105 1gを生食水20mlに溶解し、これをone shotで静注後15分、30分、60分、120分にそれぞれ採血し、血中濃度を測定した。前立腺は静注後30分に1例、60分に3例および120分に1例外外科的摘除し、その一部にて前立腺組織内濃度を測定した。L-105の濃度測定は*Escherichia coli* NIHJを検定菌として円筒平板法で、すべて日本レダリー研究所で測定した。

#### 2. 複雑性尿路感染症に対する臨床効果

1984年6月から1985年6月までの期間に、長崎大学泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症4人を対象とした。年齢は18~84歳(平均49.5歳)で、基礎疾患は腎結石、水腎症、神経因性膀胱および前立腺腫瘍のおのおのの1例である。感染症の内訳は急性腎盂腎炎1例、慢性腎盂腎炎1例で、カテーテル留置例は3例であった。投与方法はL-105を1回1gを朝、夕2回、計2g/日を連続5日間点滴静注した。なお、検討期間中の他の抗生物質および抗菌剤の投与は禁止した。

### II. 結 果

#### 1. 臨床成績

対象とした4症例の患者背景と症状の推移をTable 1に示した。

膿尿と細菌尿の推移に基づいた臨床効果は著効2例(50%)、有効2例(50%)であり、総合臨床効果は100%であった(Table 2)。疾患病態群別では、第1群3例で著効1例、有効2例および第4群1例で著効1例であり、両者とも総合臨床効果は100%であった(Table 3)。細菌学的効果についてみると、L-105投与前に分離され起

Fig. 1 Serum and prostatic tissue levels of L-105 after intravenous injection of 1.0 g

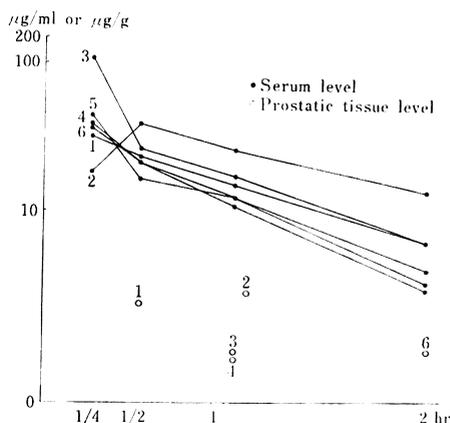


Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with L-105

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effects
						Dose g/day	Route		Duration	Species	Count	UTI	
1	18	M	C.C.P. Renal stone	+ (Nephrostomy)	G-1	1	d.i.	5	## ±	<i>S. marcescens</i> —	>10 <sup>5</sup> —	Moderate Moderate	—
2	18	M	A.C.P. Hydronephrosis	+ (Nephrostomy)	G-1	1	d.i.	5	+ +	<i>S. marcescens</i> —	10 <sup>4</sup> —	Moderate Moderate	GOT, GPT ↑
3	78	M	C.C.C. Neurogenic bladder	+ (Urethra)	G-1	1	d.i.	5	## —	<i>E. faecalis</i> —	10 <sup>5</sup> —	Excellent Moderate	—
4	84	M	C.C.C. Prostatic cancer	—	G-4	1	d.i.	5	## —	<i>S. marcescens</i> —	>10 <sup>5</sup> —	Excellent Excellent	—

\* Before treatment  
After treatment

C.C.P.=Chronic complicated pyelonephritis A.C.P.=Acute 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	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Bacteriuria								
Eliminated	2	2	1	1	1	1	4	4 (100%)
Decreased								
Replaced								
Unchanged								
Efficacy on pyuria	2 (50%)	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)	Case total	4
Excellent			2 (50%)				Overall effectiveness rate	
Moderate			2 (50%)				4/4 (100%)	
Poor (or Failed)			0 (0%)					

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

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	3 ( 75%)	1	2		100%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)					
	4th group (Lower UTI)					
Sub total		4 (100%)	2	2	0	100%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (Catheter not indwelt)					
Sub total		0	0	0	0	
Total		4	2	2	0	100%

Table 4 Bacteriological response of L-105 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. marcescens</i>	3	3(100%)	0
<i>E. faecalis</i>	1	1(100%)	0
Total	4	4(100%)	0

Table 5 Clinical laboratory findings before (B) and after (A) L-105 treatment

Case No.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		WBC (/mm <sup>3</sup> )		S-GOT (KU)		S-GPT (KU)		Al-P		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	348	365	10500	6600	13	11	16	8	212	223	16	14	0.9	1.0
2	423	401	12400	7900	34	51	39	50	207	193	22	16	1.2	1.1
3	203	255	7200	5700	31	27	4	4	5772	6195	15	9	1.2	1.1
4	444	395	12400	5300	33	47	69	32	210	177	23	23	1.3	1.5

炎菌と推定された4株中すべてが消失した。菌種別にみると、*S. marcescens* 3株および*E. faecalis* 1株でありすべて投与後に消失した。L-105投与後に新たに出現した細菌はなかった (Table 4)。副作用は Table 5 に示すごとく、症例2で軽度の GOT, GPT の上昇がみられたが一過性で重篤ではなかった。

2. 血中および前立腺組織内濃度 (Table 6, Fig. 1)。

L-105 1g one shot 静注 15分後の血中濃度は27.0~120.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、30分後で22.5~68.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、60分後で11.8~41.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  および120分後で4.7~15.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。次に前立腺組織内移行は30分後で、3.7  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、60分後で1.13~4.6  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、120分後で1.14  $\mu\text{g}/\text{g}$  であ

った。血清中から組織内移行率は30分後で10%、60分後で5~11%、120分後で22%であった。

### Ⅲ. 考 察

なんらかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症に十分な治療効果を期待する場合、抗生剤の有効血中濃度および有効尿中排泄濃度が要求されることはもちろんのことであるが、それらに関する組織内に高濃度の抗生剤が移行することが必要である。今回 L-105 1g を one shot で静注し、血中濃度の経時的推移および前立腺組織内移行の状況につき検討した。前立腺組織内への移行は血中濃度に左右される傾向にあり、120分までの観察では前立腺/血中濃度比は5~10%で、実際の 前立腺組織内濃

Table 6 Serum and prostatic tissue levels of L-105 after intravenous injection of 1.0 g

Time (min)	15	30	60	120
Case 1				
S $\mu\text{g/ml}$	56.0	36.0	19.5	9.2
PT $\mu\text{g/g}$ (PT/S)		3.7 (0.10)		
Case 2				
S	27.0	68.0	41.5	15.2
PT (PT/S)			4.6 (0.11)	
Case 3				
S	120	42.0	24.0	9.4
PT (PT/S)			1.25 (0.05)	
Case 4				
S	68.0	34.0	11.8	4.7
PT (PT/S)			1.13 (0.10)	
Case 5				
S	76.0	22.5	14.5	6.6
Case 6				
S	62.9	33.8	14.4	5.2
PT (PT/S)				1.14 (0.22)

度は 1.14~3.7  $\mu\text{g/g}$  であった。これまでに抗生剤の前立腺組織内移行の報告は数多く見受けられる<sup>1,2)</sup>が、L-105 の前立腺組織内移行が他の抗生剤に比し卓越しているということとはなかった。ただ臨床分離菌株に対する MIC 値からみると十分に抗菌作用を期待できる濃度に達している。

実際の複雑性尿路感染症の使用例は 4 例と数は少ないが、総合臨床効果は 100% であった。L-105 投薬前の分離株は、*Serratia* 3 株、*Enterococcus* 1 株であり 2g 点滴静注後、4 株とも消失した。副作用として 1 例に GOT, GPT の軽度上昇がみられたが重篤なものではなかった。

#### 文 献

- 1) 足立望太郎：化学療法剤の前立腺組織ならびに精液内移行に関する研究，第 1 報 Cephalixin, Doxycycline および Sulfamethoxazole-Trimethoprim について。日泌尿会誌 69 : 596~603, 1978
- 2) 櫻木 勉：化学療法剤の前立腺組織ならびに精液内移行に関する研究，第 2 報 Erythromycin, Aminobenzylpenicillin-Methylchlorophenyl-isoxazolylpenicillin および Sulfamethoxazole-Trimethoprim について。日泌尿会誌 70 : 403~409, 1979

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF L-105 IN UROLOGICAL FIELD

— Study on the Prostate Tissue Levels of the L-105 —

YUZO MINAMI, NOBUYUKI IWATA, TSUTOMU SAKURAGI, YASUYUKI KUSABA,  
HIROSHI KANETAKE, KAZUHIKO SHINDO and YUTAKA SAITO  
Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine  
(Director : Prof. Y. Saito)

The concentration of L-105 was determined in the prostatic adenoma and serum of 4 patients with benign prostatic hypertrophy. One grams of L-105 was given by intravenous injection prior to prostatectomy. Prostatic tissue/serum ratios were 5~22%. Prostatic tissue levels were 1.1~3.7  $\mu\text{g/g}$ . L-105 was intravenously administered to 4 patients with complicated urinary tract infection at a daily dose of 2 g for 5 days. An excellent response in overall clinical efficacy was in 1 case (25%), a moderate response was 3 cases (75%).