

## 尿路感染症に対する L-105 の基礎的臨床的検討

後藤俊弘・島田 剛・川島尚志

坂本日朗・大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：大井好忠教授)

永田進一・築瀬一郎

佐賀県立病院好生館泌尿器科

花房明憲・川原和也

国立都城病院泌尿器科

尿路感染症分離菌に対する L-105, cefazolin (CEZ), cefoperazone (CPZ), cefmenoxime (CMX) の抗菌力を比較検討するとともに、複雑性尿路感染症に対する本剤の臨床的検討を行い以下の成績を得た。

1) *S. epidermidis* に対する本剤の  $MIC_{80}$  は  $0.78 \mu\text{g/ml}$  であり、CEZ の  $0.39 \mu\text{g/ml}$  に劣るが、CPZ, CMX の  $3.12 \mu\text{g/ml}$  より優れていた。*E. faecalis* に対する本剤の  $MIC_{80}$  は CEZ と同じ  $12.5 \mu\text{g/ml}$  であり、CPZ, CMX より優れていた。

2) *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* に対しては、CMX と同等の強い抗菌力を示したが、*P. aeruginosa* に対する抗菌力は CPZ より約 2 段階弱く、CMX と同等であった。

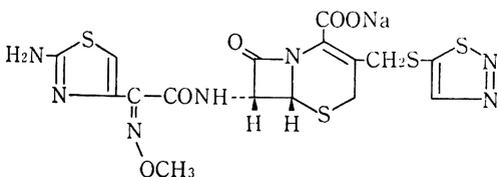
3) 慢性複雑性尿路感染症 11 例に対する本剤の総合臨床効果は有効 6 例、無効 5 例で有効率 55% であった。

4) 自覚的副作用は認められなかったが、1 例に好酸球の増多を認めた。

L-105 は日本レダリー研究所において新しく開発された注射用セフェム系抗生物質で、Fig. 1 に示す化学構造式を有する。

いわゆる第二、第三世代のセフェム系抗生物質は  $\beta$ -lactamase に対する安定性を増し、グラム陰性桿菌には強い抗菌力を発揮するようになった。現在市販されている第三世代セフェム系抗生物質<sup>1-6)</sup> とそれ以後に開発されている cefbuperazone<sup>7)</sup>, ceftazidime<sup>8)</sup>, MT-141<sup>9)</sup>, ceftriaxone<sup>10)</sup>, AC-1370<sup>11)</sup>, azthreonam<sup>12)</sup> などはグラム陽性球菌に対する抗菌力が弱くなっている。本剤はグラム陽性球菌にも抗菌力を示し、腎・肝への移行がよいとされる<sup>13)</sup>。

Fig. 1 Chemical structure of L-105



今回本剤の尿路感染症分離菌に対する抗菌力を測定し、CEZ, CPZ, CMX の抗菌力と比較検討するとともに、慢性複雑性尿路感染症に対する臨床的検討を行ったのでその成績を報告する。

### I. 材料と方法

#### 1. 抗菌力

教室保存の尿路感染症分離菌 9 菌種計 243 株に対する L-105, cefazolin (CEZ), cefoperazone (CPZ) および cefmenoxime (CMX) の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法<sup>14)</sup> で測定した。培地は heart infusion agar (栄研, pH 7.0) を使用し、各菌株は trypticase soy broth で前培養後、 $10^6$  cells/ml に調整した菌液をマイクロプランター (佐久間製作所) で接種し、 $37^\circ\text{C}$ , 18 時間培養後に MIC を判定した。

#### 2. 臨床的検討

慢性複雑性尿路感染症 11 例 (膀胱炎 8 例, 腎盂腎炎 3 例) を対象に本剤を 1 回 1g, 1 日 2 回, 5 日間注射し UTI 薬効評価基準第 2 版<sup>15)</sup> に従って本剤の有効性, 安全性を検討した。対象症例の性別は男子 7 例, 女子 4 例で、年齢は 17 歳から 85 歳, 平均 64 歳であった。

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. epidermidis* 27 strains

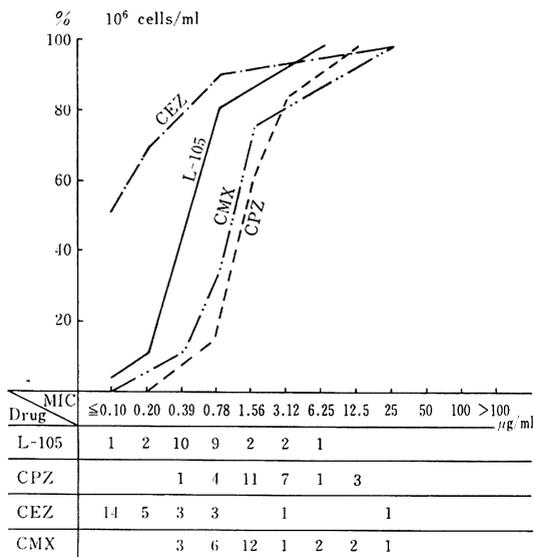


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 27 strains

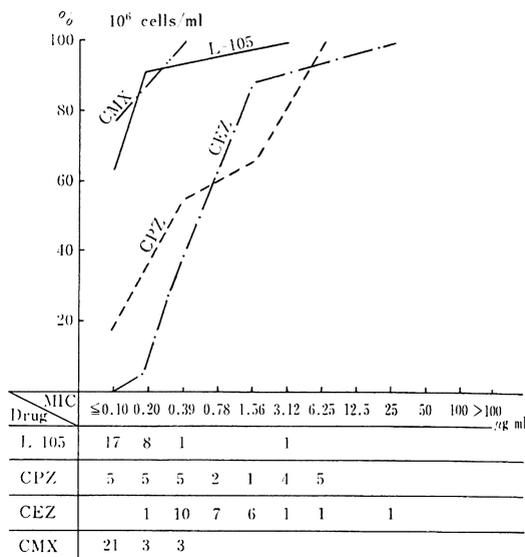


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. faecalis* 27 strains

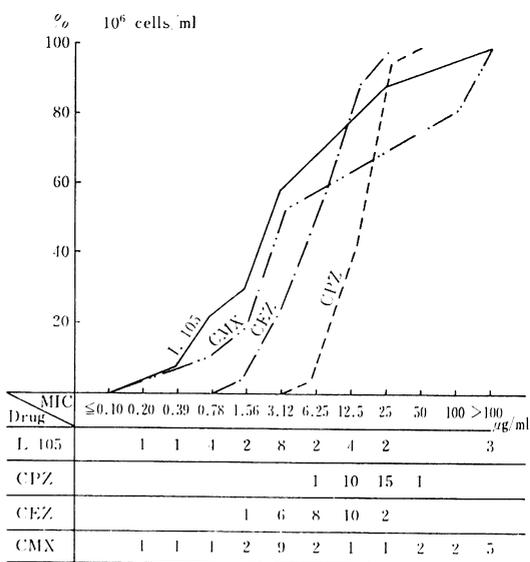
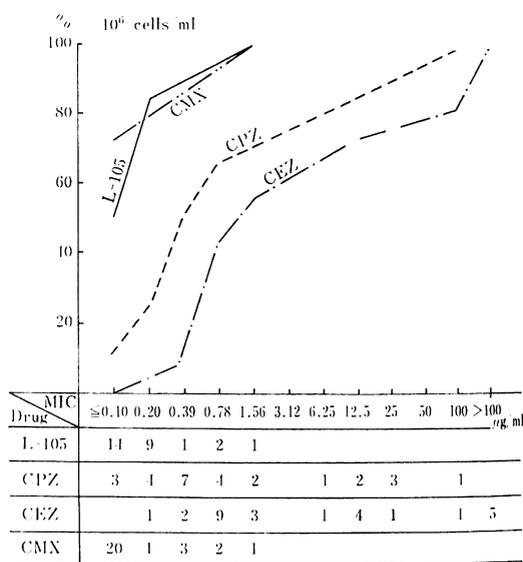


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 27 strains



II. 成 績

1. 抗菌力

*S. epidermidis* 27株は全株が、L-105 6.25 µg/ml で発育を阻止された。各薬剤の MIC<sub>80</sub> は L-105 0.78 µg/ml, CEZ 0.39 µg/ml, CPZ 3.12 µg/ml, CMX 1.56 µg/ml であり、L-105 は CEZ より約1段階弱い、

CPZ, CMX より2段階以上強い抗菌力を示した (Fig. 2)。

*E. faecalis* 27株は本剤に対し0.20 µg/ml から>100 µg/ml に幅広い感受性分布を示し、ピークは3.12 µg/ml であった。本剤の MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>80</sub> はそれぞれ3.12 µg/ml, 12.5 µg/ml で CEZ, CPZ, CMX よりやや優れた

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 27 strains

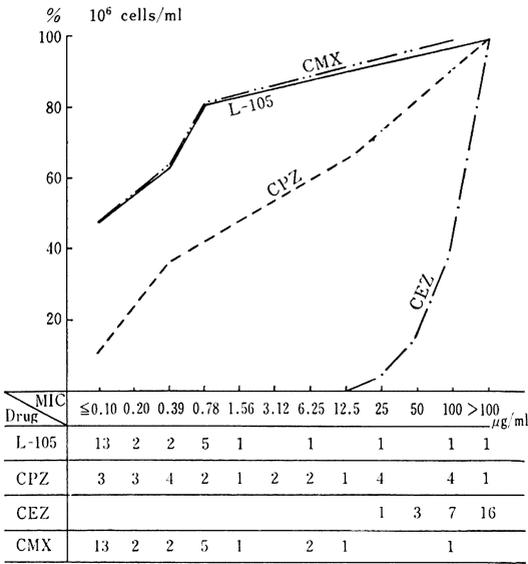


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 27 strains

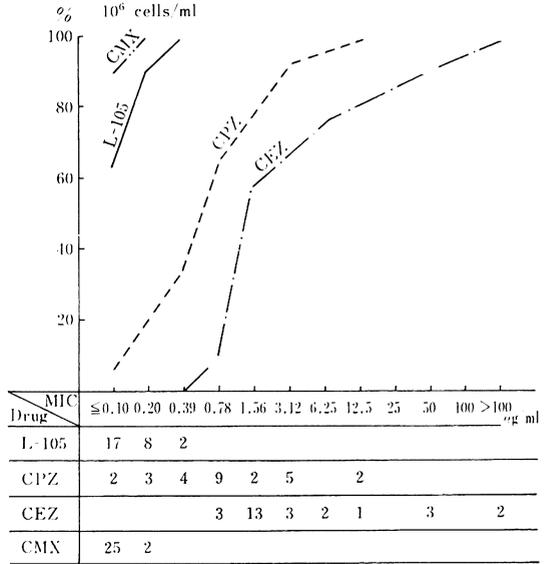


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 27 strains

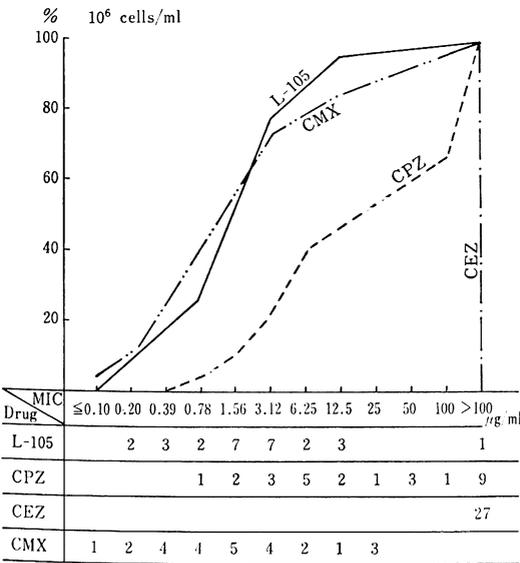
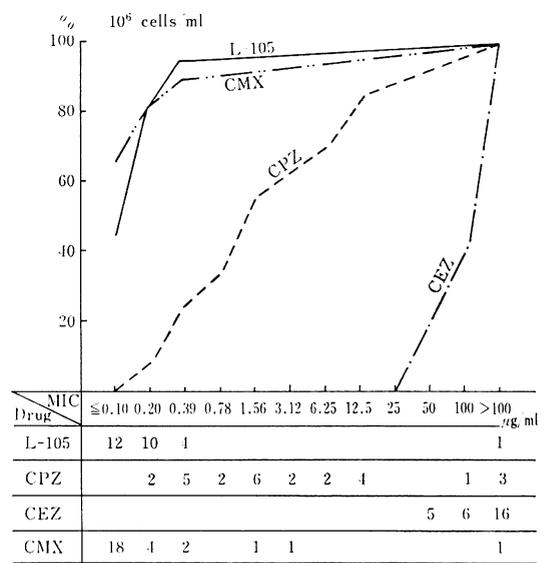


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 27 strains



成績であった (Fig. 3)。

*E. coli* 27株に対する本剤の MIC<sub>80</sub> は0.20 µg/ml であり、本剤の抗菌力は CEZ, CPZ より3段階以上強く、CMX とほぼ同等であった (Fig. 4)。

*K. pneumoniae* 27株は本剤 1.56 µg/ml で全株が発育を阻止され、本剤は CMX とほぼ同等、CEZ, CPZ より

2段階以上強い抗菌力を示した (Fig. 5)。

*E. cloacae* 27株は本剤に対し ≤0.10 µg/ml から >100 µg/ml に幅広く分布したが、そのピークは ≤0.10 µg/ml であり本剤の MIC<sub>80</sub> は CMX と同じ 0.78 µg/ml であった (Fig. 6)。

*S. marcescens* 27株に対する本剤の MIC<sub>80</sub> は 6.25 µg/ml

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

Case No.	Age Sex	B.W. (Kg)	Diagnosis Underlying disease	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Bacteriuria*		Pyuria	Evaluation**		Side effects
						Dose g/day	Route	Duration (day)	Species	Count (/ml)		UTI	Dr	
1	17 F	65	C.C.P. Renal stone	Kidney	G-1	1 × 2	i.v.	5	NF-GNR NF-GNR	>10 <sup>7</sup> <10 <sup>3</sup>	++ +	Mod. Good	—	
2	74 M	54	C.C.C. B.T.	Urethra	G-5	0.5 × 2	i.v.	5	<i>S. aureus</i> NF-GNR NF-GNR	10 <sup>4</sup> 10 <sup>7</sup>	++ +	Poor Fair	—	
3	73 M	46	C.C.C. B.T.	Ureter	G-1	1 × 2	d.i.	5	<i>Proteus</i> sp. <i>Proteus</i> sp.	10 <sup>5</sup> <10 <sup>3</sup>	## +	Mod. Good	—	
4	69 M	50	C.C.C. B.P.H.	Urethra	G-1	1 × 2	d.i.	5	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>C. albicans</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>3</sup>	## ##	Poor Poor	—	
5	67 F	64	C.C.C. Urethral ca.	Bladder	G-1	1 × 2	i.v.	5	<i>A. faecalis</i> <i>P. cepacia</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	## ##	Poor Fair	—	
6	65 F	59	C.C.P. B.T.	Kidney	G-5	1 × 2	i.v.	5	<i>P. fluorescens</i> <i>P. cepacia</i> <i>Flavobacterium</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>3</sup>	+ +	Mod. Good	—	
7	54 M	58	C.C.C. Ureth. stenosis	Urethra	G-1	1 × 2	i.v.	5	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	## +	Mod. Good	—	
8	85 M	46	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	1 × 2	i.v.	5	<i>P. putida</i>	10 <sup>8</sup>	+ ±	Mod. Fair	—	
9	69 M	60	C.C.P. B.T.	Ureter	G-1	1 × 2	i.v.	5	<i>P. cepacia</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	+ ##	Poor Fair	—	
10	62 M	50	C.C.C. B.T.	Urethra	G-1	1 × 2	i.v.	5	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	## +	Mod. Good	—	
11	74 F	47	C.C.C. Urethral ca.	Bladder	G-1	1 × 2	i.v.	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	## ##	Poor Poor	—	

\* Before treatment

After treatment

\*\* UTI : Criteria by the committee of UTI, Dr. : Dr's evaluation

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

B.T. : Bladder tumor

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

NF-GNR : Non-fermenting gram negative rod

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

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated		1	3	4 (36%)
Decreased		1	1	2 (18%)
Replaced			3	3 (27%)
Unchanged			2	2 (18%)
Efficacy on pyuria		2 (18%)	9 (82%)	Case total 11
Excellent				Overall effectiveness rate 6/11 (55%)
Moderate		6 (55%)		
Poor		5 (45%)		

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

Group		No. of (Percent cases (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	8(72%)		4	4	50%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)					
	4th group (Lower UTI)	1( 9%)		1		100%
Sub total		9(82%)		5	4	56%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2(18%)		1	1	50%
	6th group (No catheter indwelt)					
	Sub total	2(18%)		1	1	50%
Total		11(100%)		6	5	55%

ml であり、本剤は市販されている第三世代セフェム系抗生物質の中ではもっとも抗菌力の強い、CMX と同等の抗菌力を示した (Fig. 7)。

*P. mirabilis* 27 株は L-105 0.39  $\mu\text{g/ml}$  で全株が発育を阻止され、本剤は CMX より約 1 段階弱いが、CPZ より約 4 段階、CEZ より 5 段階以上強い抗菌力を示した (Fig. 8)。

*P. vulgaris* 27 株中 26 株が本剤 0.39  $\mu\text{g/ml}$  で発育を阻止され、本剤の抗菌力は CEZ、CPZ より 3~4 段階以上強く、CMX とほぼ同等であった (Fig. 9)。

*P. aeruginosa* 27 株は本剤 6.25  $\mu\text{g/ml}$  から 100  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、12.5  $\mu\text{g/ml}$  に感受性分布のピークがみられた。本剤の抗菌力は CPZ より約 2 段階弱いが、CMX とほぼ同等で MIC<sub>50</sub> はいずれも 50  $\mu\text{g/ml}$  であった

(Fig. 10)。

## 2. 臨床的検討

慢性複雑性尿路感染症 11 例における本剤の膿尿に対する効果は改善 2 例 (18%)、不変 9 例 (82%) で、細菌尿に対する効果は消失 4 例 (36%)、減少 2 例 (18%)、菌交代 3 例 (27%)、不変 2 例 (18%) であった。総合臨床効果は有効 6 例、無効 5 例であり有効率は 55% であった (Table 1, 2)。

疾患病態群別効果の検討では単独感染群で 56% (5/9)、混合感染群で 50% (1/2) の有効率を示したが、カテーテル留置例が 11 例中 10 例と多かったため、膿尿の正常化症例はみられず著効例は得られなかった (Table 3)。

細菌学的効果は本剤の投与により 13 株中 9 株 (69%) が消失したが、*A. calcoaceticus*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*,

Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 27 strains

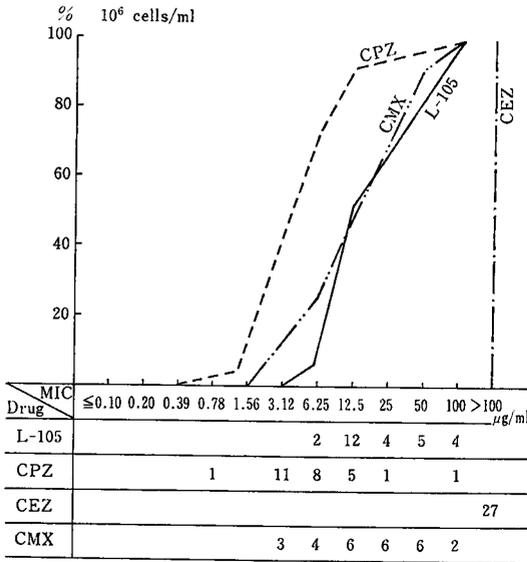


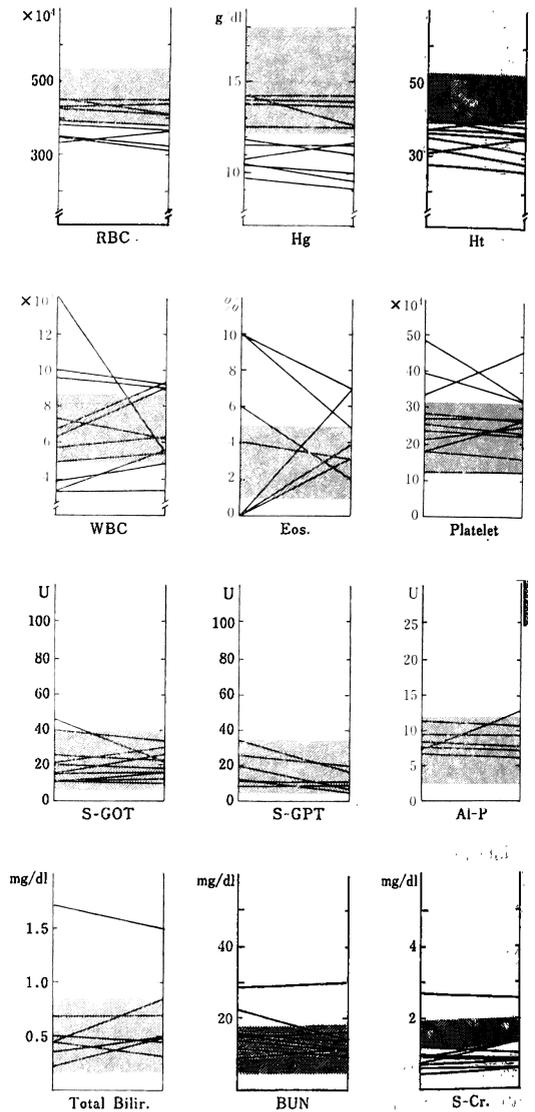
Table 4 Bacteriological response to L-105 in complicated UTI

	Isolated	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. aureus</i>	1	1(100%)	
<i>S. marcescens</i>	1	1(100%)	
<i>Proteus sp.</i>	1	( %)	1
<i>A. faecalis</i>	1	1(100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	1( 50%)	1
<i>P. cepacia</i>	2	2(100%)	
<i>P. fluorescens</i>	1	1(100%)	
<i>P. putida</i>	1	1(100%)	
<i>Pseudomonas sp.</i>	1	1(100%)	
NF-GNR	2		2
Total	13	9( 69%)	4

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

Isolates	No. of strains (%)
<i>A. calcoaceticus</i>	1( 25%)
<i>P. aeruginosa</i>	1( 25%)
<i>P. cepacia</i>	1( 25%)
<i>Flavobacterium sp.</i>	1( 25%)
Total	4(100%)

Fig. 11 Laboratory findings before and after treatment



*Flavobacterium sp.* の各 1 株が本剤投与後出現菌として分離された (Table 4, 5)。

自他覚的副作用は認められなかったが、症例 No. 6 の 1 例において好酸球増多を認めた (Fig. 11)。

II. 考 察

L-105 は、7 位側鎖に ceftizoxime, cefotaxime, CMX などと同じ、aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を、3 位側鎖に thiadiazolyl-thiomethyl 基を導入した新しい注射用セフェム系抗生物質である。

本剤は好気性および嫌気性のグラム陽性菌ならびにグ

ラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを有し、*S. aureus* に対する抗菌力は CEZ に匹敵するとされている<sup>13)</sup>。今回われわれは尿路感染分離菌 9 菌種に対する本剤の抗菌力を、Agar dilution method で測定した。本剤の *S. epidermidis* に対する MIC<sub>80</sub> は 0.78 µg/ml であり、CEZ の 0.39 µg/ml より 1 段階劣るが、CPZ, CMX より 2 段階以上強い抗菌力を示した。

*E. faecalis* に対しても本剤の抗菌力は CEZ, CPZ, CMX より優れていた。グラム陰性桿菌に対する本剤の MIC<sub>80</sub> は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* がいずれも 0.20 µg/ml, *E. cloacae* 0.78 µg/ml, *S. marcescens* 6.25 µg/ml, *P. aeruginosa* 50 µg/ml であり、本剤は CMX と同等の強い抗菌力を示した。

臨床第 I 相試験の成績では<sup>13)</sup>、本剤 1g 静注時の血清中濃度は、注射 5 分後 125 µg/ml とピークに達したあと急速に低下し、β相における生物学的半減期(T<sub>1/2</sub>β)は約 1.1 時間、6 時間までの尿中回収率が約 60%であった。このような体内動態ならびに試験管内抗菌力の検討成績から、本剤は複雑性尿路感染症、とくにグラム陽性菌を含む混合感染症例においてもかなり優れた臨床効果が期待される。今回われわれの検討した臨床例は 11 例と少数であり、11 例中 10 例がカテーテル留置例で疾患病態群に偏りがみられたこともあり、本剤の基礎的検討成績を反映するような臨床成績は得られなかった。著効例が得られず、有効 6 例、無効 5 例、有効率 55% という成績は満足のゆくものではないが、対象症例の疾患病態群別検討ならびに細菌学的検討成績からは第三世代セフェム系抗生物質に匹敵する成績と考えられた。

## 文 献

- 1) 小島道夫, 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 長沼弘三郎, 岡元健一郎, 坂本日朗, 阿世知節夫, 前山泰典, 陣内謙一: 泌尿器感染症における Cefotaxime の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28(S-1): 829~833, 1980
- 2) 川島尚志, 大井好忠, 小島道夫, 後藤俊弘, 楠本敏明, 岡元健一郎, 阿世知節夫, 坂本日朗, 新村研二: 尿路感染症における Cefprozime の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 28(S-5): 797~811, 1980
- 3) 川島尚志, 大井好忠, 小島道夫, 後藤俊弘, 長沼弘三郎, 岡元健一郎: 尿路感染症における Cefoperazone の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28(S-6): 768~778, 1980
- 4) 後藤俊弘, 大井好忠, 川島尚志, 小島道夫, 楠本敏明, 岡元健一郎, 陣内謙一, 前山泰典: 尿路感染症における 6059-S の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 28(S-7): 871~882, 1980
- 5) 川島尚志, 大井好忠, 後藤俊弘, 小島道夫, 岡元健一郎, 阿世知節夫, 坂本日朗, 新村研二, 永田進一, 陳英暉: 尿路感染症における Cefmenoxime の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 29(S-1): 897~911, 1981
- 6) 後藤俊弘, 他: 尿路感染症における Cefotetan の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 30(S-1): 753~769, 1982
- 7) 大井好忠, 他: 尿路感染症に対する T-1982 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 30(S-3): 842~862, 1982
- 8) 後藤俊弘, 他: 尿路感染症における Cefazidime の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 31(S-3): 1983
- 9) 川島尚志, 他: 尿路感染症における MT-141 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32(S-5): 495~507, 1984
- 10) 川島尚志, 後藤俊弘, 川原元司, 大井好忠: 尿路感染症における Ceftriaxone の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32(S-7): 665~677, 1984
- 11) 川原元司, 他: 尿路感染症における AC-1370 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32(S-9): 755~773, 1984
- 12) 川島尚志, 後藤俊弘, 川原元司, 島田剛, 大井好忠, 永田進一, 下稻葉耕生: Azthreonom の尿路感染症に対する基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 33(S-1): 884~857, 1985
- 13) 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
- 14) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 15) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980

ANTIBACTERIAL ACTIVITIES AND CLINICAL EVALUATION  
OF L-105 IN URINARY TRACT INFECTION

TOSHIHIRO GOTO, TSUYOSHI SHIMADA, TAKASHI KAWABATA,

NICHIRO SAKAMOTO and YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

(Director : Prof. Y. OHI)

SHINICHI NAGATA and ICHIRO YANASE

Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

AKINORI HANABUSA and KAZUYA KAWAHARA

Division of Urology, Miyakonojo National Hospital

Antibacterial activities of L-105 was compared with that of cefoperazone (CPZ), cefazolin (CEZ) and cefmenoxime (CMX) against 243 strains isolated from patients with urinary tract infections.

L-105 was more active than CPZ and CMX against *S. epidermidis* and *E. faecalis*. Antibacterial activities of L-105 was almost comparable to that of CMX against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa*. CPZ was more active than L-105 against *P. aeruginosa*.

L-105, daily dose of 2 g for 5 days, was given to 11 cases with chronic complicated urinary tract infections. Overall clinical effective rates was evaluated to be 55%.

No adverse reactions was found, but eosinophilia was observed in a case.