

## L-105の呼吸器感染症に対する臨床的検討

山内文俊・伊藤隆司・田村昌士

岩手医科大学第三内科学教室

根本義勝

八戸赤十字病院第三内科

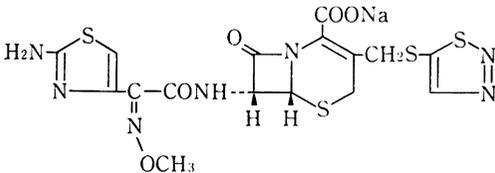
須藤守夫

盛岡友愛病院内科

L-105はセフェム系半合成の抗生剤であり、好気性ならびに嫌気性のグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌にも抗菌力をもつ新しい抗生剤である。細菌性肺炎12例、肺化膿症、慢性気管支炎、気道感染症各1例の呼吸器感染症を対象に本剤の有用性について検討した。方法はL-105 1gを1日2回点滴静注法により投与した。細菌学的検索は喀痰からの分離菌について行い、*S. aureus* 3株、*S. pneumoniae* 2株、*H. influenzae*、*H. parainfluenzae*、*K. pneumoniae*、*A. calcoaceticus* 各1株が分離された。本剤の臨床効果は著効8例、有効3例、やや有効1例、無効2例、不明1例であった（有効以上78.6%）。細菌学的効果は菌消失6例、不変1例、菌交代1例、不明1例であった（菌消失率66.7%）。副作用および臨床検査値の異常として発疹が1例、血清のGOT、GPTの上昇が4例、Al-Pの上昇1例、好酸球増多が2例みられた。

L-105は日本レダリー研究所で開発された新しい半合成セフェム系抗生剤であり、その構造式はFig. 1に示すごとくである。本剤抗菌スペクトルは広く、好気性ならびに嫌気性のグラム陽性およびグラム陰性の各種細菌に対し強い抗菌力を示す。また、第三世代のセフェム剤の抗菌力の及ばない*S. aureus*にも有効とされている。各種β-lactamaseに対しきわめて安定であり、腎、肝への移行がよく、高い尿中、胆汁中濃度が得られるという。細菌性肺炎を中心とする15例の呼吸器感染症の患者に対する本剤の臨床効果を検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of L-105



sodium(-)-(6R,7R)-7-[(2)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

## I. 対象および方法

対象はすべて入院中の患者で26歳より77歳までの男7

例（平均53.1歳）と27歳より78歳までの女8例（平均45.6歳）の計15例である。疾患の内訳は細菌性肺炎12例、肺化膿症1例、慢性気管支炎1例、気道感染症1例である。

L-105の投与はすべて点滴静注法で、1回1g、1日2回投与した。投与日数は3日が2例、9日1例、10日2例、11日1例、13日2例、14日5例、15日1例、20日1例であった（Table 1）。

効果の判定は臨床効果と細菌学的効果に分けて行った。臨床効果は咳嗽、喀痰、胸痛および呼吸困難などの自覚症状、胸部ラ音などの理学的所見や体温を参考にしながら、本剤の投与前、投与後（おおむね7日目）、投与終了時（おおむね14日目）の胸部X線写真、白血球数、赤沈値およびCRPの改善度により著効、有効、やや有効、無効および不明のいずれかに判定した。細菌学的効果は喀痰からの分離菌について、菌の消失、減少、不変、菌交代および不明のいずれかに判定した。さらに、臨床効果と細菌学的効果を対比検討して、総合効果として著効、有効、やや有効、無効および不明のいずれかに判定した。

また、本剤の安全性を検討する目的で、本剤の投与中に発現した副作用を観察し、さらに本剤の投与前、投与中（おおむね7日目）、投与終了時（おおむね14日目）

Table 1 Clinical trials with L-105

Case No.	Name	Age & Sex	Diagnosis (underlying disease)	Daily dose (g × time) & Duration (days)	Isolated organism	Effect		Advers reaction or abnormal laboratory findings	Overall utility	
						Clinical	Bacteriological			
1	M. N.	26 M	Bacterial pneumonia	1g × 2 10	Normal flora	Excellent	Unknown	Excellent	Eruption Eosinophilia	Good
2	K. S.	28 F	Bacterial pneumonia (BA)	1g × 2 14	Normal flora	Good	Unknown	Good	None	Good
3	S. S.	72 M	Bacterial pneumonia	1g × 2 14	Normal flora	Fair	Unknown	Fair	None	Fair
4	S. J.	27 F	Bacterial pneumonia (BA)	1g × 2 20	Normal flora	Excellent	Unknown	Excellent	None	Excellent
5	K. T.	77 M	Bacterial pneumonia (gangrenous cholecystitis)	1g × 2 3	<i>S. aureus</i>	Unknown	Unknown	Unknown	None	Unknown
6	N. M.	27 M	Bacterial pneumonia	1g × 2 10	<i>S. pneumoniae</i>	Excellent	Eradicated	Excellent	GOT ↑ GPT ↑	Eosinophilia
7	S. Y.	36 F	Bacterial pneumonia	1g × 2 11	<i>S. aureus</i>	Excellent	Eradicated	Excellent	None	Excellent
8	K. K.	57 F	Bacterial pneumonia (chronic bronchitis)	1g × 2 9	<i>H. influenzae</i>	Excellent	Eradicated	Excellent	None	Excellent
9	M. H.	47 M	Bacterial pneumonia (dysfunction of the liver)	1g × 2 14	<i>S. pneumoniae</i>	Excellent	Eradicated	Excellent	GOT ↓ GPT ↓	Excellent
10	T. K.	78 F	Bacterial pneumonia (ischemic heart disease)	1g × 2 14	<i>S. aureus</i>	Good	Eradicated	Good	None	Good
11	T. M.	55 F	Bacterial pneumonia	1g × 2 13	<i>H. parainfluenzae</i>	Excellent	Eradicated	Excellent	None	Excellent
12	O. S.	29 F	Bacterial pneumonia (epilepsy)	1g × 2 14	Normal flora	Excellent	Unknown	Excellent	GOT ↑ GPT ↑	Excellent
13	S. K.	56 M	Lung abscess	1g × 2 3	Normal flora	Poor	Unknown	Poor	GOT ↑ GPT ↑ AL-P ↑ γ-GTP ↑	Poor
14	T. T.	67 M	Chronic bronchitis (depression)	1g × 2 15	<i>K. pneumoniae</i>	Good	Persisted	Good	None	Good
15	S. M.	55 F	Respiratory tract infection (multifocal bulla old lung tuberculosis)	1g × 2 13	<i>A. calcoaceticus</i>	Poor	Replaced	Poor	AI-P	Poor

BA : Bronchial asthma

Table 2 Age distribution of patients and clinical effect

Age	Clinical effect				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
~19					
20~29	4	1	0	0	0
30~39	1	0	0	0	0
40~49	1	0	0	0	0
50~59	2	0	0	2	0
60~69	0	1	0	0	0
70~79	0	1	1	0	1

に、尿、末梢血、肝機能、腎機能、血清電解質について検査し、同時にマイコプラズマ肺炎を除外する目的でマイコプラズマ抗体価、寒冷凝集反応を検査した。

以上により、総合効果と予期せざる症状や検査値の異常の発現の有無を対比検討したうえで本剤の有用性について、非常に満足、満足、まずまず、不満、非常に不満および判定不能のいずれかに判定した。

## II. 成績

### 1. 臨床効果

15例を対象とした臨床効果は著効8例、有効3例、やや有効1例、無効2例、不明1例であり、有効以上は14例中11例(78.6%)であった(Table 1)。

年齢別に臨床効果をみると、39歳以下の6例では著効5例、有効1例で、やや有効や無効例はなかった。40歳から59歳までの5例では著効3例、無効2例であった。60歳以上の4例では有効2例、やや有効1例、不明1例であり、加齢によりやや有効や無効例が多くみられる傾向にあった(Table 2)。

### 2. 細菌学的効果

細菌学的検索は喀痰からの分離菌について実施したが、15例中起炎菌を認めたものは9例で、他の6例は分離菌が正常細菌叢であった。分離された細菌の内訳は *S. aureus* 3例、*S. pneumoniae* 2例であり、*H. influenzae*、*H. parainfluenzae*、*K. pneumoniae*、*A. calcoaceticus* がおのおの1例であった。これらの起炎菌に対する本剤の細菌学的効果をみると、菌消失6例、不変1例、菌交代1例、不明1例であった(Table 1)。不変の1例は *K. pneumoniae* の感染例であり、菌交代の1例は *A. calcoaceticus* より *E. aerogenes* に交代した。不明の1例は *S. aureus* が分離された症例であるが、急性壊疽性胆嚢炎を併発し、緊急手術となったため、喀痰の採取ができなかった例である(Table 1)。菌の分離できた9例のうち菌消失を

みた例は6例(66.7%)であり細菌学的効果と臨床効果が類似していた(Table 1)。

### 3. 副作用および臨床検査値異常

本剤の投与中に出現した副作用としては、全身の発疹が1例(6.7%)にみられた。臨床検査値の異常では血清 GOT、GPT の上昇が4例(26.7%)、Al-Pの上昇が1例(6.7%)、末梢血好酸球増多2例(13.3%)を認めた(Table 1, 3)。発疹がみられた症例1(M.N.)では本剤投与中止後肝庇護剤、ステロイドホルモン剤投与にて3日目で発疹は消失した。症例6(N.M.)は投与終了時に GOT、GPT の上昇と好酸球増多を、また、症例12(O.S.)で GOT、GPT の上昇を認めたが、その後の検査はできなかった。症例9(M.H.)では GOT、GPT の上昇を認めたが、投与終了時に正常値に復した。症例13(S.K.)でも GOT、GPT の上昇を認めたが、本剤投与を中止し、肝庇護剤投与にて正常に復した。症例15(S.M.)でアルカリフォスファターゼの上昇を認めたが、未治療のまま本剤投与中止後正常に復した(Table 1)。

### 4. 総合効果

総合効果として著効8例、有効3例、やや有効1例、無効2例、不明1例であり、有効以上の症例は14例中11例(78.6%)であった。

### 5. 有用性

15例の症例について有効性と安全性を対比して、有用性が決められた。その結果、非常に満足6例、満足5例、不満3例、判定不能が1例であった。満足以上の症例は15例中11例(78.6%)であった(Table 1)。

## III. 考案

呼吸器感染症における起炎菌の変遷をみると、近年になってグラム陰性菌の台頭が目立つため、グラム陰性菌の抗菌力をもつ抗生剤が次々に開発されているなかで、最近では *S. aureus* のようなグラム陽性菌が再び問題となっている。呼吸器感染症においては、患者の身体状況や基礎疾患および患者がおかれた環境などを参考にして、ある程度は起炎菌を推定できる。しかし、種々の抗生剤、抗腫瘍剤および副腎皮質ホルモン剤などが多用されている今日では、compromised host に相当する患者が多くなっている。さらに、複数菌感染が散見されるようになり、起炎菌の推定は必ずしも容易とはいえなくなっている。したがって、抗生剤の多剤併用の機会が多くなり、薬剤の副作用が問題視されている。

L-105 は、その広い抗菌力と  $\beta$ -lactamase に対する安定性を有することより、起炎菌不明のさいの第一選択剤としての特徴をもつものとして期待されながら開発さ

Table 3 Laboratory findings before and after L-105 with respiratory tract infection

Case No.	Name	Body temp.		WBC		RBC		CRP		ESR(1)		GOT		GPT		Al-P		BUN		S-creatinine		U-protein	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	M. N.	38.2	36.2	6,300	13,100	519	489	3+	±	32	12	11	17	5	19	11.5	4.1	14.3	16.9	1.1	1.1	-	-
2	K. S.	38.2	36.8	9,800	3,900	468	412	4+	-	75	12	8	8	5	4	5.3	3.9	18.1	16.2	0.7	0.7	-	-
3	S. S.	38.6	36.3	10,000	5,600	393	320	6+	2+	100	NT	19	21	14	16	10.1	8.1	26.2	14.1	1.2	1.0	+	-
4	S. J.	37.2	36.2	12,200	6,100	457	408	±	-	NT	15	19	29	16	23	5.3	3.3	15	15	1.1	1.0	-	-
5	K. T.	38.2	37.0	12,800	5,500	500	541	NT	NT	75	NT	65	51	48	56	15.4	NT	15.9	13.2	NT	1.2	+	NT
6	N. M.	38.2	36.2	14,900	5,600	465	486	4+	-	34	5	18	88	8	70	4.9	4.6	18.3	20.5	1.1	1.1	NT	NT
7	S. Y.	37.4	36.2	5,500	4,200	394	396	2+	-	63	37	13	15	6	9	NT	4.7	13.1	11.3	0.8	0.9	+	-
8	K. K.	38.0	36.4	9,500	4,500	388	412	3+	±	85	23	49	36	45	7	20.6	14.3	10.8	8.7	0.7	0.8	-	-
9	M. H.	37.0	36.4	12,000	6,400	502	470	5+	-	42	22	51	138	11	109	8.2	10.7	18.9	13.4	1.3	0.9	-	-
10	T. K.	38.0	36.6	18,500	7,800	416	412	3+	-	117	62	18	20	11	11	11.4	7.7	8.8	12.2	0.7	0.9	+	-
11	T. M.	38.2	36.2	7,300	6,100	435	441	2+	-	59	30	29	21	16	25	11.1	10.1	8.3	8.5	0.7	0.7	-	-
12	O. S.	39.6	36.2	4,400	4,500	430	401	4+	-	78	30	63	123	52	120	9.6	10.5	12.2	12.1	0.0	0.7	+	-
13	S. K.	38.6	37.4	8,500	7,800	437	428	4+	5+	44	NT	22	123	14	70	7.5	20.1	18.9	13.3	1.2	1.0	-	-
14	T. T.	36.7	36.2	11,300	9,700	396	381	4+	±	100	60	19	38	6	14	8.8	9.0	17.6	15.3	1.3	0.9	±	-
15	S. M.	38.2	38.2	9,500	6,400	478	514	5+	4+	65	50	11	13	1	1	5.6	12.8	7.5	7.6	0.5	0.5	+	+

B : Before A : After

れた製剤である。著者らの経験でも、3株分離された *S. aureus* のうち喀痰の採取ができなかった1例を除いて、菌の消失を認めた。さらに、*S. pneumoniae* の2株、*H. influenzae* の1株でも菌の消失を認めた。また、臨床効果においても、有効以上の症例が14例中11例(78.6%)であり、優れた効果がみられた。年齢別にみた臨床効果では、若年例ほど優れていたが、当然のことといえよう。

副作用についてみると、発疹が15例中1例(6.7%)、臨床検査値の異常で GOT, GPT の上昇が4例(26.7

%)、Al-Pの上昇が1例(6.7%)と比較的多かったが、他の報告<sup>2,3)</sup>ではこれほど多くないので、さらに症例を重ねて検討する必要がある。いずれにしても本剤は今後の臨床での使用にあたり、十分期待できる製剤である。

#### 文 献

- 1) L-105の概要(日本レダリー社内資料), 1984
- 2) L-105第1回研究会の記録(日本レダリー社内資料), 1984
- 3) 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

## CLINICAL TRIALS OF L-105 FOR RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

FUMITOSHI YAMAUCHI, TAKASHI ITO and MASAO TAMURA

The 3rd Department of Internal Medicine, Iwate Medical College

YOSHIKATSU NEMOTO

The 3rd Department of Internal Medicine, Hachinohe Redcross Hospital

MORIO SUDO

The Department of Internal Medicine, Morioka Yuai Hospital

To evaluate clinical utility of L-105 the trial was made with the drug in 15 patients including 12 with bacterial pneumonia, each one with lung abscess, chronic bronchitis and lower respiratory-infection. Clinical efficacy was excellent in 8 patients, good in 3, fair in 1, poor in 2 and unknown in 1.

Bacteriological efficacy against following 8 strains of clinical isolates including 3 of *S. aureus*, 2 of *S. pneumoniae*, each one of *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *A. calcoaceticus* was eradicated in 6 strains, persisted in 1, alternated in 1, and unknown in 1. Side effect noted was drug eruption in 1 patient. Laboratory abnormalities were observed as elevation of serum GOT and GPT in 4 patients, elevation of Al-P in 1 and eosinophilia in 2.