

L-105 の臨床的検討

山作房之輔・鈴木康稔

水原郷病院内科

宇野勝次

水原郷病院薬剤科

L-105 を20例（上気道感染症2例，呼吸器感染症4例，不明熱1例，胆道感染症3例，尿路感染症8例，*S. pneumoniae* 髄膜炎1例，表在性感染症1例）に使用した。使用法は上気道感染症2例，呼吸器感染症の3例，不明熱，胆道感染症，尿路感染症の1例では1回1g，1日2回の静脈内投与を行い，著効1例，有効7例，やや有効1例，無効1例であった。髄膜炎は1回1g，1日3回静注し，有効であった。呼吸器感染症の1例，表在性感染症，尿路感染症の7例では1回250mg，1日2回の筋注を行い，有効8例，無効1例であった。

起炎菌は髄膜炎1例，上気道感染症2例，表在性感染症1例，尿路感染症8例から分離し，このなかの9株について MIC を測定したが，*S. pneumoniae* は0.006 µg/ml 以下，*A. anitratus* は25 µg/ml，*E. coli* 4株は0.025~0.1 µg/ml，*P. mirabilis* 3株は0.1~0.2 µg/ml であった。

副作用は1例に肝機能障害を伴う発熱，発疹を，2例に肝機能障害を認め，前者と後者の1例では LMIT により本剤に起因することが確かめられた。

L-105 は cefotaxime (CTX), ceftizoxime (CZX), cefmenoxime (CMX) と同じく7位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を有しており，β-ラクタマーゼに安定でグラム陰性桿菌に対する抗菌力はこれら3剤とはほぼ同様に強力であるが，3位側鎖に thiazolidiazolyl-thiomethyl 基を有する点が異なり，グラム陽性菌に対する抗菌力が上記3剤より強化され，*S. aureus* に対しては cefazolin (CEZ) と同等である。

私どもは本剤の広く強い抗菌力を応用して各種感染症に使用し，髄膜炎，呼吸器・胆道感染症などには1回1g の静脈内使用を行い，尿路感染症には主として1回量250mg の筋注を試みたのでその成績を報告する。

I. 対象と使用方法

対象は1984年8月から1985年11月までに水原郷病院内科に入院した患者と，当院で健康管理する特別養護老人ホームの入居者で感染症を発症した20例で，男10例，女10例，年齢は21歳から89歳である。症例の内訳は上気道感染症2例，呼吸器感染症4例，髄膜炎1例，胆道感染症3例，表在性感染症1例，尿路感染症8例，不明熱1例である。

1回量は静脈内使用時には1g，筋注時には250mg を0.5% 塩酸メピバカイン液3ml に溶解して用い，静注7例，点滴静注4例(1例静注と重複)，筋注9例であ

った。

II. 臨床成績

概要は Table 1 に示した。臨床効果は著効1例，有効16例，やや有効1例，無効2例であった。各症例について簡単に説明する。

〔症例1〕入院の5日前から発熱，咽頭痛持続，2日前から開口障害出現，食餌摂取不能となり入院時には開口障害のため病巣部からの培養検体採取不能であったが ASLO 値は480倍陽性であった。治療開始3日目に膿瘍穿刺して膿培養を行ったが菌は消失し，陰性であった。4日目に下熱，咽頭痛はほぼ消失し，6日目には普通食を摂取しうるまでに回復し，有効であった。

〔症例2〕症例1と同一人である。前回の感染に対して10日間の治療を行い，完治して退院したが，退院8日目から再び咽頭痛が出現，次いで発熱，開口障害を認め食餌摂取不能となり，退院後10日で再入院した。L-105 を用い3日目には平熱となり，咽頭痛，開口障害は3日目にはかなり改善し，6日目には完全に消失し，有効であった。入院時の細菌培養は前回同様に不能であったが，ASLO 値は入院時240倍，治療終了時480倍で溶連菌感染と考えられた。

〔症例3〕第3病日から治療開始，3日目に平熱，8日目に咳は消失，はじめ5+の CRP は8日目に陰性と

Table 1 Clinical results of L-105

Case	Sex Age	Clinical diagnosis		Causative organisms	MIC of L-105 ($\mu\text{g/ml}$)	Administration of L-105				Clinical response	Bacterio- logical response	Remarks
		Underlying disease				Daily dose (mg \times times)	Route	Duration (days)	Total dose (g)			
1) T. I.	M 21	Bilateral peritonsillar abscess		<i>S. pyogenes</i> (ASLO \times 480)		1000 \times 2	i.v.	9	17	Good	Eradicated	
2) T. I.	M 21	Right peritonsillar abscess, Bilateral tonsillitis		<i>S. pyogenes</i> (ASLO \times 480)		1000 \times 2	i.v.	8	16	Good	Unknown	
3) S. W.	F 33	Acute bronchitis				1000 \times 2	i.v.	10	20	Good	Unknown	
4) S. I.	M 73	Pneumonia				1000 \times 2	i.v.d.	11	22	Good	Unknown	Fever, Rush Elevation of GOT, GPT, γ -GTP
5) E. K.	M 72	Secondary RTI Lung cancer				1000 \times 2	i.v. i.v.d.	5 14	10 28	— Fair	Unknown	
6) M. T.	F 72	Acute meningitis DM		<i>S. pneumoniae</i>	0.006	1000 \times 3	i.v.	20	58	Good	Eradicated	
7) T. A.	M 65	FUO				1000 \times 2	i.v.	8	15	Poor	Unknown	Elevation of GOT, GPT
8) Y. A.	F 65	Acute cholecystitis Gallstone				1000 \times 2	i.v.d.	12	23	Good	Unknown	
9) N. M.	M 77	Acute cholecystitis Gallstone				1000 \times 2	i.v.	9	18	Good	Unknown	
10) K. K.	F 73	Chronic cholecystitis Gallstone				1000 \times 2	i.v.d.	16	32	Good	Unknown	

Table 1 (Continued)

Case	Sex Age	Clinical diagnosis Underlying disease	Causative organisms	MIC of L-105 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Administration of L-105			Clinical response	Bacterio- logical response	Remarks	
					Daily dose (mg \times times)	Route	Duration (days)				Total dose (g)
11) T. Y.	F 54	Acute pyelonephritis	<i>A. anitratus</i> $10^6/\text{ml}$	25	1000×2	i.v.	9	18	Excellent	Eradicated	
12) S. S.	M 89	Pneumonia, Pleuritis Cerebral infarction			250×2	i.m.	11	5.5	Poor	Unknown	
13) J. K.	M 72	Abscess of penis Senile dementia	<i>E. coli</i>	0.05	250×2	i.m.	5	2.5	Good	Eradicated	
14) M. T.	F 62	Chronic pyelonephritis Cerebral infarction	<i>E. coli</i> $10^6/\text{ml}$	0.1	250×2	i.m.	11	5.5	Good	Eradicated	Elevation of GOT, GPT, γ -GTP, LDH
15) J. K.	M 72	Chronic pyelonephritis Senile dementia	<i>E. coli</i> $10^6/\text{ml}$	0.1	250×1	i.m.	10	2.5	Good	Eradicated	
16) M. S.	F 77	Acute pyelonephritis Cerebral infarction	<i>E. coli</i> $10^6/\text{ml}$	0.025	250×2	i.m.	10	5	Good	Eradicated	
17) H. W.	F 88	Chronic pyelonephritis Cerebral infarction	<i>P. mirabilis</i> $10^7/\text{ml}$	0.2	250×2	i.m.	10	5	Good	Eradicated	
18) Y. H.	F 73	Chronic pyelonephritis Cerebral bleeding	<i>P. mirabilis</i> $10^7/\text{ml}$	0.1	250×2	i.m.	11	5	Good	Eradicated	
19) Y. S.	F 81	Chronic pyelonephritis Cerebral infarction	<i>P. mirabilis</i> $10^6/\text{ml}$	0.2	250×2	i.m.	14	7	Good	Eradicated	
20) H. I.	M 74	Chronic pyelonephritis Tumor of brain	<i>P. mirabilis</i> $10^6/\text{ml}$		250×2	i.m.	5	2.5	Good	Eradicated	

なり有効。

〔症例4〕 血痰を主訴とし左気管支造影2日後に左肺炎発症，2日目から治療し5日目に平熱，咳消失，X線陰影は10日目にはほぼ消失して有効。

〔症例5〕 左鎖骨下と右肺門部に肺腫瘍があり，右肺には無気肺を伴い，血痰と呼吸困難を主訴とし，腫瘍影の周辺に二次感染陰影を認めた。L-105治療により微熱消失，6+のCRPは1+となったが，他の症状は基礎疾患によるもので不変であり，やや有効とした。

〔症例6〕 腹痛，嘔吐を主訴として深夜に緊急入院。翌日から発熱，激しい頭痛，頻回な嘔吐があり，3病日に項部強直出現，腰椎穿刺を行い，脳脊髄液の糖量2mg/dl，細胞数1248/3，染色標本でグラム陽性球菌を認め，直ちにL-105，1回1g，8時間間隔で静注を開始した。培養で起炎菌は*S. pneumoniae*と判明し，熱は6日目から平熱となり，頭痛は3日目から軽減，10日目に完全に消失し，3日目の脳脊髄液培養は陰性で，髄液糖量も51mg/dlに正常化し，細胞数も徐々に減少しており，L-105治療は有効であった。

〔症例7〕 入院の10日前から毎夜38~39°Cの発熱があり，入院時血沈高度促進，CRP6+，尿沈渣に赤血球多数を認めるほかは血液，尿培養陰性で感染部位不明であった。L-105を8日間用いたが発熱，CRP，尿沈渣所見不変で無効であった。本例は引き続きminocycline点滴に変更し，徐々に下熱した。

〔症例8~10〕 症例8，10は発熱と上腹部痛，9は発熱を主訴として入院，3例ともに総胆管結石を有していた。熱はそれぞれ5日目，3日目，5日目に平熱，症例8の腹痛は4日目，症例10では8日目に消失し，検査値もそれぞれ改善して有効であった。

〔症例11〕 発熱を主訴とし，中間尿培養では*A. aniratus*を10⁶/mlに検出した。L-105使用3日目に下熱，尿中細菌消失，検査値改善，著効を奏した。

以下の9例は250mg筋注症例であるが全例高齢者で基礎疾患として，脳血管，あるいは中枢神経系障害を有しており，症例14以外はベッド上に寝たきりで自覚症状を正確に述べるものはない。

〔症例12〕 土曜夜に40.3°Cに発熱し，尿，血液培養後に尿路感染を疑い，L-105筋注が開始されたが月曜の胸部X線像で右肺炎を発見され，そのまま治療を続行し，平熱にはなったが胸部X線像，白血球数，CRP，咳ともに不変で無効であった。

〔症例13〕 症例15と同一人で尿道カテーテル留置中に陰茎先端部に膿瘍を生じ，*E. coli*を証明，カテーテルを抜去して治療し，排膿停止，創閉鎖して有効であった。

Table 2 Results of LMIT

Case \ Drug	L-105	CEZ	CMZ	CZX	AZT
4) S. I.	+	-	-	-	-
14) M. T.	+	-	-	-	-

〔症例14~20〕 症例16~18はおむつを着用しており，症例20は尿道カテーテル留置中である。全例発熱により尿路感染を疑い，カテーテル尿培養により診断した。起炎菌は3例では*E. coli*，4例では*P. mirabilis*であった。MICを測定した6株のL-105のMICは*E. coli*は0.025~0.1μg/ml，*P. mirabilis*は0.1~0.2μg/mlであった。症例15は250mg，1日1回，その他は1日2回筋注し全例下熱，細菌尿消失，症例19以外は尿所見も改善して有効であった。

Ⅲ. 副作用，臨床検査値異常

臨床的副作用としては発熱，発疹が1例（症例4），臨床検査値異常としては肝機能異常が3例（症例4，7，14）に認められ，症例4と14ではL-105に対するLeucocyte Migration Inhibition Test (LMIT) が陽性で本剤によるものと考えられた。各症例について説明する。

〔症例4〕 肺炎に対して1984年8月31日から9月10日までL-105を1回1g，1日2回点滴静注し，前述したように胸部X線像は順調に改善し，9月4日から平熱となりCRPも9月7日には1+となった。しかし，9月9日に37.6°C，10日38.4°C，11日38.8°Cと体温が再上昇し，11日に全身の粟粒大，一部癒合した発疹が出現したのでL-105は11日朝から停止，12日から19日までprednisoloneを1日30mgから漸減して8日間内服させ13日には平熱となり，発疹も消失した。肝機能はTable 3のようにL-105使用前の8月31日には，GOT 21，GPT 11であったが使用中の9月7日には発熱，発疹に先立ってそれぞれ66，43に上昇，11日には95，72に達した。L-105を中止し，prednisoloneを使用した後もGOTは17日に40と正常化したGPTは74で，20日44，25日20となり正常化までに約2週間を要した。LMITはTable 2に示したようにL-105のみに陽性であった。

〔症例7〕 不明熱に対して1985年1月4日から11日朝までL-105を1回1g，1日2回静注し，無効のため中止した。入院時の肝機能はTable 3のようにGOT 32，GPT 28と正常であったが，中止前日の10日にはそれぞれ49，46となり，MINO 1回100mg，1日2回点滴に変更続行中の17日には95，133，21日61，83，31日30，

Table 3 Laboratory findings before and after treatment with L-105

Case	RBC × 10 ⁴		Hb		WBC		Eosino. %		GOT		GPT		Al-P(KAU)		BUN		S-Cr	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1) T. I.	512	462	15.3	14.4	14600	7700	0	7	11	15	13	11	5.9	5.6	17	13	1.3	1.4
2) T. I.	498	435	14.7	13.2	13900	6800	0	0	20	22	23	27	6.7	5.9	17	17	1.4	1.4
3) S. W.	387	413	10.9	11.5	13400	8000	0	5	16	14	9	7	8.3	6.7	19	10	1.3	1.2
4) S. I.	383	360	12.3	11.8	16300	7600	0	4	21	95	11	72	5.8	9.9	14	12	1.2	1.0
5) E. K.	409	369	12.9	11.4	14200	9100	2	5	32	26	16	18	8.0	7.8	16	12	1.1	1.0
6) M. T.	389	381	12.3	12.2	17100	5200	0	0	32	27	28	18	10.3	11.9	20	15	1.1	1.0
7) T. A.	384	382	11.6	11.6	8400	7000	1	3	32	49	28	46	7.9	9.5	17		1.2	
8) Y. A.	455	365	14.8	11.2	16200	6000	0	4	48	16	19	6	5.1	4.1	33	12	1.4	1.1
9) N. M.	345	324	11.4	10.5	6800	3800	1	3	45	76	29	35	14.5	33.8	15	22	1.2	1.3
10) K. K.	405	420	12.4	12.8	18000	4200	1	3	187	21	223	9	24.2	21.2	25	10	1.2	1.1
11) T. Y.	431	384	13.1	11.7	19500	8100	0	2	34	15	30	5	18.9	14.6	20	10	1.4	1.1
12) S. S.	429	418	13.4	13.2	10400	13700	1	2	33	37	21	16	8.9	11.1	30	25	1.2	1.4
13) J. K.	337	345	10.6	10.1	4800	7400	0	2	46	33	16	10	12.0	11.2	23	14	1.4	1.2
14) M. T.	482	517	12.0	12.9	8700	6600	1	0	17	68	11	100	5.7	8.7	25	16	1.5	1.3
15) J. K.	329	344	10.3	10.7	10500	5000	3	5	41	43	19	17	11.5	12.3	19	13	1.3	1.1
16) M. S.	591	393	15.8	10.9	15800	5200	0	3	54	40	27	14	4.4	3.3	108	10	4.8	1.0
17) H. W.	369	296	11.3	8.9	10300	5400	0	2	10	12	6	5	5.3	4.2	82	14	1.5	0.8
18) Y. H.	435	393	13.7	12.3	5200	4200	0	1	24	23	12	4	12.5	7.9	24	21	1.4	1.2
19) Y. S.	429	395	13.3	12.4	8800	6200	0	1	16	17	10	5	2.1	2.9	22	9	1.2	1.2
20) H. I.	324	372	12.8	14.3	12100	7700	0	1	26	30	24	18	5.8	7.2	27	46	1.3	1.4

B : Before A : After

37となり正常化した。本剤は MINO 使用中に GOT, GPT が正常化しており, MINO の関与は否定できる。一方発熱も次第に軽快しており, 原疾患に基づく肝機能異常の可能性も否定できないが, L-105 の関与の可能性も否定できない。LMIT は実施しなかった。

〔症例14〕慢性腎盂腎炎の急性増悪に対して1985年1月28日から2月7日まで L-105 を 250 mg ずつ1日2回筋注した。治療開始前の肝機能は Table 3 のように GOT 17, GPT 11 で, 治療は有効として予定どおり2月7日に終了したが, 前日の6日に GOT 68, GPT 100 に上昇していた。しかし, 16日にはそれぞれ18と正常化していた。

LMIT は Table 2 に示したように L-105 のみに陽性であった。

その他の症例では副作用を認めず, 臨床検査値も Table 3 のように L-105 使用前後に特記すべき変化を認めなかった。

IV. 考 察

L-105 は7位側鎖に aminothiazolyl-methoxyimino 基を有する第三世代 cephem としては CTX, CZX, CMX, CTRX に次いで5番目に臨床に登場した注射剤である。この群の cephem はグラム陰性桿菌に対しては cephamycin 群の第三世代 cephem とおおむね同等の抗菌力を有するが, グラム陽性球菌に対する抗菌力は cephamycin 群に比較すると格段に強く, とくに *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* には $0.01 \mu\text{g/ml}$ 程度の低濃度で臨床分離株の大部分を発育阻止する¹⁾。*S. aureus* にはこの群の CMX が $1.56 \mu\text{g/ml}$ で臨床分離株の約70%の発育を阻止するのに, L-105 は $0.78 \mu\text{g/ml}$ で約75%の株を発育阻止し¹⁾, 第一世代の CEZ とほぼ同等であり, 第三世代 cephem の弱点とされたブドウ球菌に対する抗菌性が改善され, また MRSA にも CMZ に匹敵する抗菌性¹⁾を有している。

このため適応疾患の範囲が広く, 呼吸器感染症や尿路感染症はもとより, 胆汁中濃度も CMX の数倍で^{2,3)}胆道感染症に対する効果も期待されている。

私どもは本剤の特徴を利用して1gの静脈内投与例では開口障害を有する両側扁桃周囲膿腫2例, 呼吸器感染症3例, 胆道感染症3例に, 1日2回使用してそれぞれ期待通りの成績を収め, *S. pneumoniae* を起炎菌とする髄膜炎の1例では本菌に対するきわめて強力な抗菌作用を利用して1gを8時間ごとに静注して満足すべき成績

が得られた。尿路感染症では L-105 のグラム陰性桿菌に対する優れた抗菌性ならば g 単位の1回量を必要としないとの観点から, 250 mg を局所麻酔剤である0.5%塩酸メピカイン液3mlに溶解して筋注し, MIC $0.025 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ の *E. coli*, *P. mirabilis* を起炎菌とし, 中枢神経系の基礎疾患を有する高齢者の急性腎盂腎炎, あるいは慢性腎盂腎炎の急性増悪の7例に対し, 全例優れた下熱, 除菌効果が得られた。L-105 の血清中濃度半減期はおおよそ1時間であり, クレアチニン・クリアランス 16 ml/min の高度腎機能障害者でも約3時間程度の延長にとどまり^{3,4)}, 高齢者に対しても蓄積を顧慮せずに用いた。

これらの臨床成績は抗菌力, 体内動態で他の第三世代 cephem と比較した L-105 の特性をよく反映しており, 高齢者などの難治性呼吸器感染症では cephem 剤のなかの第一選択剤となり, MRSA 感染症にも CMZ とともに有力な cephem 剤となりうると思われる。

副作用としては20例中1例に肝機能障害を伴う発熱, 発疹を認め, 2例に肝機能障害が起こり, 前者と後者の1例は臨床的にも L-105 との関連を認めたが LMIT によって本剤によることが裏づけられた。LMIT は L-105 と構造上類似性のある CEZ, CMZ, CZX, AZT についても検索したが, 検討した他の薬剤との間には遅延型アレルギー反応の交叉性は認められなかった。とくに7位側鎖が全く同一の CZX と交叉しなかったことは, 今回 LMIT を行った2例では L-105 の3位側鎖を含む構造部位の抗原性が関与していることをうかがわせた。

文 献

- 1) 三橋 進: 抗菌力。第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, L-105, 1985, 東京
- 2) KOBAYASHI, N.; H. TANIMURA, T. SAITO, K. YOSHIDA & H. KATO: Biliary excretion, tissue concentration in gallbladder and clinical effects in patients treated with L-105. 14th International Congress of Chemotherapy, 1985, Kyoto
- 3) 島田 馨: 吸収・分布・代謝・排泄。第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, L-105, 1985, 東京
- 4) MIZUNO, A.; M. NISHI, K. MIYATA, H. KUMON & H. OMORI: Pharmacokinetics of L-105 in patients with renal insufficiency. 14th International Congress of Chemotherapy, 1985, Kyoto

CLINICAL STUDY ON L-105

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

KATSUZI UNO

Department of Pharmacy, Suibarago Hospital

L-105 was administered to 20 patients with various infectious disease. In ten patients L-105 was used 1 g twice daily, one patient with meningitis 1 g three times daily by intravenous route. In two cases of peritonsillar abscess, each case of acute bronchitis and pneumonia good and in one of secondary respiratory infection combined lung cancer fair effects were observed. In all three cases of biliary tract infection good and in one case of acute pyelonephritis excellent effects were observed. In one case of FUO not responded by L-105. In one case of meningitis caused by *S. pneumoniae* good effect was aquired. In nine patients L-105 was used by intramuscular injection 250 mg twice daily. No response was observed in one case of pneumonia. In one case of abscess of penis and in all seven cases of pyelonephritis good effects were observed.

MICs of L-105 against one strain of *S. pneumoniae* was 0.006 $\mu\text{g/ml}$, 0.025~0.1 $\mu\text{g/ml}$ against 4 strains of *E. coli*, 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ against 3 strains of *P. mirabilis*, 25 $\mu\text{g/ml}$ against one strains of *A. anitratus* isolated cerebro spinal fluid, pus and urine.

In one patient drug fever and eruption associated with transaminase elevation and in two cases elevation of transaminase were observed. Leucocyte migration inhibition test was positive to L-105 in the former and one of latter cases.