

L-105 の臨床的検討

渡辺一功・小原共雄・稲垣正義・磯沼 弘
 日比谷一郎・浜本恒男・森 健・池本秀雄
 順天堂大学医学部内科学教室（感染症）

L-105 は日本レダリー株式会社で合成，開発された新規の注射用半合成セファロsporin系抗生物質であり，好気性，嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌にまで幅広い抗菌スペクトラムを有し，なかでも第三世代セフェム系抗生物質の抗菌力の及ばないブドウ球菌に対して cefazolin とほぼ同等の抗菌力を有している。

今回，われわれは 8例の呼吸器感染症に本剤を投与した。対象患者は男性 5例，女性 3例，年齢分布は21歳より76歳（平均58歳），対象疾患は肺炎 3例（1例はマイコプラズマ肺炎），気管支拡張症，膿胸，慢性細気管支炎，気道感染を伴った肺気腫，肺アスペルギロームの各 1例である。投与量は 1例で 1回 2g，1日 2回投与以外は全例 1回 1g，1日 2回投与であり，投与期間は 6～13日（平均 9日），総投与量は 11～28g（平均 19.8g）である。

臨床成績は肺炎 3例中有効 1例，他の 2例はマイコプラズマ肺炎，肺癌を基礎疾患とし無気肺，放射線肺臓炎を合併していたため効果判定から除外した。気道感染を伴った肺気腫例は著効，気管支拡張症，慢性細気管支炎例は有効，膿胸例はやや有効，肺アスペルギローム例は判定から除外した。

副作用は 1例に発疹，1例に GOT，Al-P の上昇を認めたが，重篤な副作用は認めなかった。今後は症例をつみかさね本剤の特徴，有用性を検討していく予定である。

L-105 は1981年に日本レダリー株式会社で合成，開発された新規の注射用半合成セファロsporin系抗生物質であり，Fig. 1 にその化学構造式を示すように，7位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を，3位側鎖には thiazidazolyl-thiomethyl 基を導入したきわめて安定な構造をもっている。

来の第三世代セフェム系抗生物質と同等の抗菌力を示し，各種の β -ラクタマーゼに対して安定である。

今回，われわれは呼吸器感染症 8例に本剤を使用する機会を得たので，その臨床成績，副作用などについて報告する。

I. 対象ならびに方法

対象患者は順天堂大学医学部内科に入院した Table 1 に示した 8例の呼吸器感染症症例である。

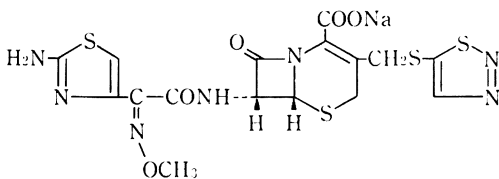
年齢分布は21歳より76歳で，平均年齢は58歳，男女比は男性 5例，女性 3例である。

対象疾患の内訳は Table 1 に示すごとくで，肺炎 3例，感染を伴った気管支拡張症，膿胸（気管支胸膜瘻），慢性細気管支炎，肺気腫，肺アスペルギロームの各 1例である。

本剤投与前にペニシリン系，セフェム系抗生物質に対する薬剤アレルギー既往歴を慎重に問診し，皮内テストを施行したのちに本剤を投与したが，皮内テストが陽性のために本剤の投与ができなかった症例はなかった。

投与方法は全症例とも蒸留水または電解質液 100～200 ml に溶解し，1～2時間の点滴静注法で行った。

Fig. 1 Chemical structure L-105



本剤は好気性，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。なかでも従来の第三世代セフェム系抗生物質の抗菌力の及ばないブドウ球菌に対して cefazolin (CEZ) とほぼ同等の抗菌力を有し，表皮ブドウ球菌，肺炎球菌， β -レンサ球菌にも十分な抗菌力をもっている¹⁾。しかもグラム陰性菌には従

Table 1 Clinical results of L-105

No. Case	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Administration of L-105				Causative organism Before ↓ After	Effects		Side effects
				Route	Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)		Bacteriological	Clinical	
1. K. U.	69	M	Pulmonary aspergilloma	d.i.v.	1.0 × 2	7	14	N.F. (<i>Aspergillus</i>) ↓ N. F.	Unknown	N. D.	GOT ↑ Al-P ↑
2. T. H.	21	F	Pneumonia (Mycoplasma)	d.i.v.	1.0 × 2	8	16	N. F. ↓ N. F.	N. D.	N. D.	(-)
3. Y. O.	49	M	Bronchiectasis	d.i.v.	2.0 × 2	7	28	N. F. ↓ N. F.	Unknown	Good	(-)
4. M. E.	62	F	Empyema	d.i.v.	1.0 × 2	14	26	N. F. ↓ N. F.	Unknown	Fair	(-)
5. B. T.	70	M	RTI (Emphysema)	d.i.v.	1.0 × 2	12	24	<i>B. catarrhalis</i> (*) ↓ N. F.	Eradicated	Excellent	(-)
6. N. H.	73	M	Pneumonia (Lung cancer)	d.i.v.	1.0 × 2	14	28	N. F. ↓ N. F.	Unknown	N. D.	(-)
7. M. S.	46	F	Chr. bronchiolitis	d.i.v.	1.0 × 2	6	11	<i>H. influenzae</i> (*) ↓ N. F.	Eradicated	Good	Exanthema
8. F. K.	76	M	Pneumonia (Emphysema)	d.i.v.	1.0 × 2	7	13	<i>B. catarrhalis</i> (*) ↓ <i>Moraxella</i> (*) <i>E. coli</i> (*)	Exchanged	Good	(-)

N.F. : Normal flora, N.D. : Not determined

投与量は症例3の気管支拡張症の1例で、1回2g、1日2回投与した以外は全症例とも1回1g、1日2回投与で、投与期間は6~13日(平均9日)、総投与量は11~28g(平均19.8g)であった。

臨床効果の判定は自・他覚症状のほかには白血球数、CRP、赤沈値、胸部X線所見などの諸検査成績と起炎菌の推移、喀痰量、喀痰の性状などを参考にして総合的に判断し、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)および本剤の対象外の症例、基礎疾患が重篤で本剤の効果判定をしがたい症例は効果判定不能(not determined: N.D.)とした。

II. 成績

臨床成績はTable 1に示すごとくで、著効1例、有効3例、やや有効1例、効果判定不能3例で、有効率は80%(4/5)であった。

疾患別では肺炎の3例では有効1例、効果判定不能2例である。症例2は本剤投与7日後のマイコプラズマCF抗体価の上昇がみられ、マイコプラズマ肺炎と確定したため、また症例6は基礎疾患が肺癌であり、かつ右中下葉の無気肺、放射線肺臓炎を合併しており、本剤の効果判定がしがたいため効果判定からは除外した。症例3の感染を伴った気管支拡張症例は有効、症例4の膿胸(気管支胸膜瘻)例は咳嗽、膿性痰は減少したが、胸部X線所見の改善がなく、cefmetazole (CMZ)の胸腔内注入にて症状が改善したためやや有効とした。症例5の気道感染を伴った肺炎腫例は著効、症例6の慢性細気管支炎例は有効であった。症例1は当初感染性肺嚢胞と考え本剤の投与を開始したが、のちに肺アスペルギロームと確定診断されたため、本剤の対象外疾患として判定から除外した。

細菌学的効果は全症例とも本剤投与前に喀痰培養を行い起炎菌の確定につとめたが、症例5、8で *Branhamella catarrhalis* を、症例8で *Haemophilus influenzae* を分離したのみで、他の5例はいずれも normal flora (症例1では *Aspergillus fumigatus* を分離)のみであった。

本剤の投与により症例5の *B. catarrhalis* と症例7の *H. influenzae* は除菌しえたが、症例8の *B. catarrhalis* は *Moraxella* sp. に菌交代した。

III. 副作用

本剤投与によると思われる発熱、嘔気、嘔吐、下痢などの副作用は全症例とも認めなかったが、症例7で本剤投与開始5.5日後に両下腿に幅約1cmの発疹が出現(左に5個、右に7個)したため本剤を中止、その後 piperacillin (PIPC) に変更したが、発疹が増悪したため piperacillin も中止し、抗ヒスタミン剤などを投与し

軽快した。

血液生化学的検査はTable 2に示すごとくであるが、症例1の69歳、男性の肺アスペルギローム症例で本剤投与開始7日後で GOT が 14 IU/l から 66 IU/l、Al-P が 6.8 K-AU から 34.7 K-AU と上昇したが、本剤中止後漸次正常値に復した。

末梢血液検査はTable 3に示すが、本剤投与により著しく変動した症例はなかった。

IV. 考察

L-105は1981年に日本レダグリー株式会社で合成、開発された新規の注射用半合成セファロsporin系抗生物質で、7位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を、3位側鎖には thiaziazolyl-thiomethyl 基を導入した、化学的にきわめて安定な構造を有し、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有し、各種のβ-ラクタマーゼに対して安定であり、強力な殺菌作用をもっている。

L-105は緑膿菌に対する抗菌活性は弱いが、黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌に対する抗菌活性は cefotaxime (CTX)、cefmenoxime (CMX) より強く、methicillin 耐性黄色ブドウ球菌にも同系統の oxime 型のセファロsporin系抗生物質である CTX、CMX、cefprozime (CZX)、ceftazidime (CAZ)、ceftriaxone (CTRX) より優れている²⁾。

われわれの8例の呼吸器感染症に対する臨床成績は著効1例、有効3例、やや有効1例、効果判定不能3例で、有効率は80%(4/5)であったが、第33回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウム³⁾では、呼吸器感染症267例中著効50例、有効153例、やや有効31例、無効33例で有効率76%(203/267)の成績であった。主な疾患別の有効率は肺炎89.3%(133/149)、慢性気管支炎75.6%(31/41)、気管支拡張症75.5%(13/17)、慢性細気管支炎12.5%(2/16)といった成績であった。また黄色ブドウ球菌が関与した呼吸器疾患では肺炎が70%(7/10)の有効率を示し、全体でも68.8%(11/16)が有効以上の成績であり、本剤の黄色ブドウ球菌の抗菌活性を反映した成績であった。

新薬シンポジウムの内科系の分離別細菌学的効果では黄色ブドウ球菌61.9%(13/22)、肺炎球菌100%(17/17)、インフルエンザ菌94.3%(33/35)、肺炎桿菌79.2%(19/24)などと主要な呼吸器感染症の起炎菌に対して優れた成績であった。

われわれの8症例中2例に *B. catarrhalis* を分離し、本剤の投与により1例が消失、1例が *Moraxella* sp. に菌交代し、臨床成績は前者は著効、後者は有効の成績で

Table 2 Laboratory findings before(B) and after(A) administration of L-105 (1)

No. Case	Age	Sex	S-GOT (IU/l)		S-GPT (IU/l)		Al-P (KAU)		Creatinine (mg/dl)		BUN (mg/dl)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. K. U.	69	M	14	66	5	18	6.8	34.7	0.5	0.5	8	6
2. T. H.	21	F	14	20	6	8	7.1	8.9	0.7	0.7	13	12
3. Y. O.	49	M	12	40	6	11	6.9	6.4	0.6	0.7	7	8
4. M. E.	62	F	29	30	16	15	6.5	8.5	0.6	0.6	11	10
5. B. T.	70	M	17	20	7	11	6.2	7.7	0.7	1.0	10	21
6. N. H.	72	M	9	17	10	12	11.4	11.5	0.5	0.5	15	13
7. M. S.	46	F	16	10	5	4	4.3	6.4	0.7	0.5	17	8
8. F. K.	76	M	(14)	12	(4)	3	(9.7)	9.1	(0.7)	0.6	31	13

(): Data on the next day after initiation

Table 3 Laboratory findings before(B) and after(A) administration of L-105 (2)

No. Case	Age	Sex	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Htc (%)		Pl. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Eosino. (%)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. K. U.	69	M	374	317	10.7	10.1	33.7	30.6	43.6	49.5	3	2
2. T. H.	21	F	326	337	10.5	11.8	31.4	33.4	47.7	44.0	1	1
3. Y. O.	49	M	356	349	10.5	10.4	32.5	31.5	45.9	56.8	0	2
4. M. E.	62	F	509	463	13.9	12.7	42.6	39.0	27.8	28.2	2	4.5
5. B. T.	70	M	467	451	14.3	14.4	44.4	43.2	22.8	25.2	1	6
6. N. H.	73	M	395	463	11.6	13.5	34.2	40.6	36.5	28.3	0	1.5
7. M. S.	46	F	400	391	11.6	11.3	34.7	33.9	29.0	25.5	2	3
8. F. K.	76	M	480	360	15.6	11.7	47.5	35.4	27.5	35.1	(1.5)	0.5

(): Data on the next day after initiation

あった。近年、*B. catarrhalis* は呼吸器感染症の起炎菌として注目をあびており、 β -ラクタマーゼ産生株の増加が指摘されている⁴⁾。また β -ラクタマーゼに安定とされている一部の第三世代のセフェム系抗生物質にも耐性化が進行しており、永武ら⁵⁾はもっとも新しい1984年の本菌に対する抗生物質感受性成績から MIC_{80} が $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の β -ラクタム剤は latamoxef (LMOX, $0.025 \mu\text{g}/\text{ml}$), cefbuperazone (CBPZ, $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$) がもっともよく、CMZ ($0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$), CMX ($0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$), augmentin ($0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$) であると報告している。今回のわれわれの分離菌は MIC は測定しておらず、また症例数も少ないが、今後増加するであろう *B. catarrhalis* 感染症にも有効ではないかと考えられた。

副作用に関しては、われわれの成績では1例に発疹、1例に GOT, Al-P の上昇を認めたが、新薬シンポジウムの成績では、1,057 例中副作用の出現率は 3.3% (35/1,057) であり、発疹がもっとも多かった。臨床検査値

の異常もトランスアミナーゼ、アルカリフォスファターゼの上昇がもっとも多かったが、他剤と比較してもそれほど多いものではない。

今後も症例をつみかさね、とくにブドウ球菌、*B. catarrhalis* 感染症に投与し、本剤の特徴、有用性を検討していきたい。

文 献

- 1) 原 耕平, 重野芳輝, 山口恵三: 注目される最近の化学療法剤。臨床と研究 62: 1379~1386, 1985
- 2) 西田 実: 第三世代セフェム系-注射剤。Prog. Med. 5: 1339~1347, 1985
- 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
- 4) 宇塚良夫, 永武 毅: 菌学因子をめぐる最近の動向—*Branhamella catarrhalis*—。細菌と臨床 11: 408~412, 1984
- 5) 永武 毅, 力富直人, Mbaki Nsiala, 渡辺貴和雄, 松本慶蔵: プランハメラ・カタラーリス—呼吸器感染症における症例の急増を中心に—。化学療法領域 2: 243~249, 1986

CLINICAL STUDIES OF L-105

KAZUYOSHI WATANABE, TOMOO KOHARA, MASAYOSHI INAGAKI,

HIROSHI ISONUMA, ICHIRO HIBIYA, TSUNEO HAMAMOTO,

TAKESHI MORI and HIDEO IKEMOTO

Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine

L-105 is a new semi-synthetic cephalosporin antibiotic which possesses effective broad antibacterial activity against gram-positive and gram-negative organisms.

L-105 was used in the treatment of 3 cases of pneumonia, each one case of bronchiectasis, empyema, chronic bronchiolitis, pulmonary emphysema with respiratory tract infection and pulmonary aspergilloma. The ages of the patients ranged from 21 to 76 years (mean 58 years), and there were 5 males and 3 females.

L-105 was administered by intravenous drip infusion. The doses of antibiotic varied from 1.0 g, 12 hourly (7 cases) to 2.0 g, 12 hourly (one case) depending on the severity of the infection. The duration of the treatment varied from 6 to 13 days (mean 9 days) and the total doses ranged from 11 to 28 g (mean 19.8 g).

Clinical responses were excellent in one case, good in 3 cases, fair in one case and not determined in 3 cases.

As for adverse reaction, exanthema was observed in one case, but this finding improved shortly after cessation of the therapy and elevation of GOT and Al-P was observed in one case.