

高年齢者における L-105 の基礎的臨床的検討

稲松孝思・岡 慎一・浦山京子・磯崎泰介

東京都養育院附属病院感染症科

島田 馨

東京大学医学研究所

経皮経肝胆管ドレーンを有する 71 歳女性の閉塞性黄疸患者に L-105 1 g を 1 時間かけて点滴静注したときの血中濃度のピーク値は 96.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、 β 相半減期は 1.17 時間であった。胆汁内濃度は、投与開始後 3~5 時間に 188 $\mu\text{g/ml}$ であり、8 時間までに投与量の 1.23% が胆汁中に回収された。

54~92 歳の高年齢者 13 症例に本剤による感染症治療を試みた。臨床効果判定可能であった敗血症 (*E. coli*) 1 例で著効、肺炎 6 例中 5 例で有効、腎盂炎、胆嚢炎、蜂窩織炎各 1 例で有効であり、無効例は肺炎 1 例のみであった。3 症例は本剤投与後、適応外疾患であることが判明したため、臨床効果判定からは除外した。副作用としては 13 症例中、1 例に皮疹、1 例に GOT, Al-P の軽度上昇を認めた。

L-105 は、日本レダリー株式会社で開発された新しい半合成 cephalosporin 系注射用抗生剤である。グラム陰性桿菌に対しては、いわゆる第三世代 cephem 系抗生剤に匹敵する抗菌力を維持しながら、黄色ブドウ球菌をはじめとする各種グラム陽性球菌に対しては、いわゆる第一世代の cephem 系抗生剤である cefazolin と同等またはそれ以上の抗菌力を備えた薬剤である¹⁾。

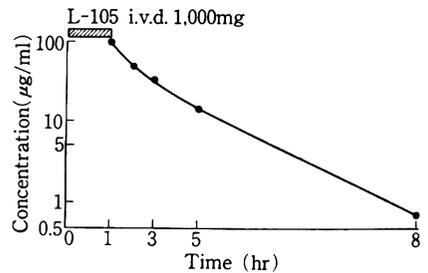
本剤を閉塞性黄疸患者に投与したときの血中濃度、胆汁移行について検討した。また、高年齢者にみられた各種感染症に対して L-105 による治療を試み、臨床効果および副作用について検討したので報告する。

I. L-105 の血中濃度・胆汁移行

1. 対象・方法

対象患者は 71 歳女性で、膵頭部癌による閉塞性黄疸を有し、減黄のため経皮経肝胆管ドレーンが設置されている。ドレーンを設置後、胆道感染を疑い L-105 1 g、1 日 2 回の投与を行ったが、末梢白血球数は正常であり、胆汁の混濁はみられず、培養にても無菌であった。投薬開始 3 日目に、L-105 1 g を 100 ml の生理的食塩水に溶解し、1 時間かけて点滴静注した後、薬剤濃度測定用に採血、胆汁採取を行った。なお、患者の体重は 30 kg、血清総蛋白 6.9 g/dl、アルブミン 4.1 g/dl、総ビリルビン 9.1 mg/dl、直接ビリルビン 7.7 mg/dl、GOT 170 IU、GPT 208 IU、Al-P 332 IU、コリンエステラーゼ 0.45 ΔpH 、LAP 242 IU、 γ -GTP 185 IU、

Fig. 1 Concentration of L-105 in serum after i.v.d. infusion of 1.0 g



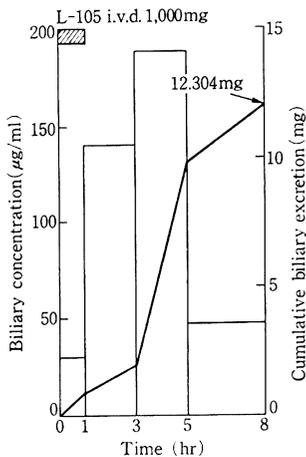
BUN 22 mg/dl, クレアチニン 0.8 mg/dl, クレアチニンクリアランス 41.3 ml/min であった。

L-105 の体液内濃度測定は、*E. coli* NIHJ を検定菌、ハートインフュージョン寒天を試験用培地とした円筒平板法により行った。

2. 成績

血中濃度推移を Fig. 1 に示す。血中濃度の β 相半減期は 70.2 分であった。経皮経肝胆管ドレーンより得られた胆汁量は、L-105 点滴開始 1 時間までに 2.4 ml、点滴終了後 2 時間目までに 7.2 ml、4 時間目までに 44 ml、7 時間目までに 48 ml であった。おのおの胆汁の L-105 濃度、回収量を Fig. 2 に示す。薬剤投与開始後 8 時間目までに L-105 は 12.3 mg、投与量の 1.23% が胆汁中に回収された。

Fig. 2 Cumulative biliary excretion of L-105 after i.v.d. infusion of 1.0 g



II. 臨床的検討

1. 対象・方法

54~92歳の当院入院患者13例に本剤の投与を行った。対象疾患は敗血症1例、肺炎7例、膿胸1例、腎盂炎1例、胆道感染2例、蜂窩織炎1例である。なお、肺炎例のうち後にマイコプラズマ肺炎と判明した症例7と、後に肺結核の存在が明らかになった膿胸例の症例9、胆道感染を疑い本剤を投与したが感染徴候の明らかでなかった症例12は臨床効果判定から除外し、副作用の有無のみを検討した。

L-105の投与方法は、筋注、静注、または点滴静注で、0.25~2gを1日2~3回、4~28日間投与した。

臨床効果の判定は従来のおのれの基準に従って、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の4段階で行った。すなわち、治療開始3日以内に解熱傾向が現われ、1週以内に完全に解熱し、投薬中止時には炎症症状がほぼ消失したものを著効とし、これより解熱に日数を要した例や、膿尿、胸部X線陰影の改善が遅れた例を有効とした。また、なんらかの炎症症状の改善はみられるものの、その効果は部分的であり、他剤への変更を要したものをやや有効、炎症症状不変または悪化例を無効とした。

また、臨床的観察や、本剤投与前後の臨床検査値に基づいて、副作用の有無を検討した。なお、本剤検討は昭和59年6月~60年2月にわたって実施した。

2. 成績

症例の一覧を Table 1 に示した。本剤投与前後の臨床検査値を Table 2 に示した。以下におのおのの症例の概略を述べる。

〔症例1〕 74歳 男性

38°Cの発熱にて入院、膿尿、前立腺の圧痛があり、血液培養にて *E. coli* が検出され、前立腺炎に伴う敗血症と診断した。本剤 1g、1日2回の点滴静注を行ったが、翌日には解熱し、以後順調に前立腺圧痛の消褪、WBC、CRPの正常化がみられ、臨床効果は著効と判定した。なお、途中から投与経路を筋注に変更している。本剤投与によると思われる副作用はみられなかった。

〔症例2〕 82歳 女性

慢性気管支炎を基礎に有するが、昭和59年7月25日ごろより、咳嗽、膿性痰の増強を認め、7月29日より CEZ 1g、1日2回の筋注投与が行われた。しかし、症状はさらに悪化し、38.6°Cの発熱、チアノーゼ、白血球増多 (33,200/cmm) がみられ、胸部X線にて肺炎が確認された。喀痰培養では、*Klebsiella pneumoniae* が検出された。L-105 1g、1日2回の点滴投与を行い、いったん、解熱、咳嗽、喀痰の減少、白血球数の正常化が得られたが、胸部X線像、CRPの改善が遅れ、微熱が遷延するため、8月17日より1回2g、1日2回に増量し、その後の経過は順調である。本剤中止後の喀痰培養では *P. aeruginosa*、*S. aureus* が検出された。経過はやや遷延し、菌交代現象がみられているが、慢性気管支炎を背景に有する重症肺炎であり、臨床効果は有効と判定した。本剤によると思われる副作用はみられなかった。

〔症例3〕 69歳 男性

陈旧性肺結核を基礎に有するが、38.6°Cの発熱を主訴に入院、胸部X線像より肺炎と診断された。喀痰培養では *E. cloacae*、*C. freundii*、*K. oxytoca*、*Acinetobacter* などが検出された。L-105 1g、1日2回の投与により3日目には平熱となり、咳嗽、喀痰も消失した。10日間の投薬を行い、中止後2日間微熱がみられたが、投薬しないままその後解熱し、臨床効果は有効と判定した。本剤によると思われる副作用はみられていない。

〔症例4〕 79歳 女性

脳梗塞による無動無言症の患者で、誤嚥性肺炎を繰り返すため気管瘻のおかれている患者である。咳嗽、38.3°Cの発熱があり、胸部X線像より肺炎と診断された。L-105 1g、1日2回の投与を行った。白血球数は正常化した。微熱、CRPの改善がやや遅れ、18日間の投薬で改善をみ、臨床効果は有効と判定した。経過中、軽度の AI-P の上昇 (51→59→57 IU) がみられたが、本剤中止後も、投薬と無関係に軽度の AI-P 変動がみられており、本剤投与との因果関係はないものと思われる。他に副作用は認めていない。

Table 1 Clinical result of L-105

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Bacteriology before/after	Dosage (g × times × days)	Route	Effect	Adverse effect
1	T. O.	74	M	Sepsis (Prostatitis)	<i>E. coli</i> / —	1 × 2 × 2 1 × 2 × 6	i.v.d. i.m.	Excellent	(—)
2	S. K.	82	F	Pneumonia (CVD) (Chr. bronchitis)	<i>K. pneumoniae</i> / <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	1 × 2 × 18 2 × 2 × 10	i.v.d. i.v.d.	Good	(—)
3	K. T.	69	M	Pneumonia (CVD) (Old Tbc)	Unknown / <i>E. cloacae</i> , <i>C. freundii</i> <i>K. oxytoca</i> , <i>Acinetobacter</i>	1 × 2 × 10	i.v.d.	Good	(—)
4	Y. Y.	79	F	Pneumonia (CVD)	Unknown / <i>P. maltophilia</i> , YLO	1 × 2 × 18	i.v.d.	Good	(—)
5	T. Y.	83	M	Pneumonia (COPD)	Unknown / <i>S. aureus</i> , <i>Acinetobacter</i>	0.25 × 2 × 6	i.m.	Poor	(—)
6	T. I.	54	M	Pneumonia (CVD)	<i>C. freundii</i> / <i>C. freundii</i>	0.5 × 3 × 6 0.25 × 3 × 2 0.25 × 2 × 9	i.m. i.m. i.m.	Good	GOT(28) ↑ Al-P (76) ↑
7	M. M.	67	F	Pneumonia (Mycoplasma)	Normal flora	1 × 2 × 10	i.v.d.	Unknown	Eruption
8	K. F.	74	F	Pneumonia (Pleuritis)	<i>S. aureus</i> / <i>S. aureus</i>	1 × 2 × 19	i.v.d.	Good	(—)
9	T. I.	71	M	Pyothorax (Pneumothorax Pulmonary tuberculosis)	<i>S. aureus</i> / <i>S. aureus</i>	1 × 2 × 10	i.v.d.	Unknown	(—)
10	K. K.	85	F	Pyelitis (Dementia)	<i>S. aureus</i> / (—)	0.25 × 2 × 9	i.m.	Good	(—)
11	K. M.	92	F	Cholecystitis (Chr. renal failure)	Unknown / Unknown	0.5 × 2 × 7	i.v.	Good	(—)
12	U. H.	71	F	Cholangitis (Obstructive jaundice, Pancreas head cancer)	(—) / (—)	1 × 2 × 4	i.v.d.	Unknown	(—)
13	S. I.	76	M	Phlegmone (Diabetic gangrene)	<i>S. aureus</i> , <i>P. fluorescens</i> / <i>S. aureus</i> , <i>P. fluorescens</i>	0.25 × 2 × 16	i.m.	Good	(—)

Table 2 Laboratory data of L-105

No.	Case	Age	Sex	RBC ($\times 10^4$ /cmm)		WBC (cmm)		Eosin. (%)		BUN (mg/dl)		Cr (mg/dl)		GOT (IU)		GPT (IU)		Al-P (IU)		U-Prot	
				B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	T. O.	74	M	384	357	9200	6000	0	0	30	13	1.3	0.9	32	18	11	1	49	47	±	-
2	S. K.	82	F	411	376	33200	5600	0	0	34	22	0.8	0.6	8	10	1	1	44	44	±	±
3	K. T.	69	M	456	441	11000	5400	0	0	21	25	1.2	1.2	19	14	4	5	30	28	±	±
4	Y. Y.	79	F	418	374	10300	7100	0	0	31	18	0.9	0.8	12	14	7	2	51	59	±	±
5	T. Y.	83	M	412	416	6600	11600	1	1	21	13	1.4	2.1	10	10	4	8	46	36	±	±
6	T. I.	54	M	354	367	9200	7200	0	1	6	5	0.5	0.6	14	28	13	15	42	76	±	±
7	M. M.	67	F	333	291	6300	9000	1	0	20	16	1.2	1.0	70	46	38	28	52	60	±	±
8	K. F.	74	F	473	385	11800	5700	0	0	14	6	0.6	0.8	10	8	1	1	47	32	±	±
9	T. I.	71	M	309	267	6700	7800	0	2	9	3	0.4	0.3	36	10	83	3	56	46	±	±
10	K. K.	85	F	379	342	7800	6700	2	1	14	15	0.7	0.7	6	10	1	1	35	33	±	±
11	K. M.	92	F	218	198	10900	6100	1	0	47	15	2.8	2.8	14	15	4	1	38	39	±	±
12	U. H.	71	F	298	287	5500	6100	1	1	22	15	0.6	0.7	170	29	208	59	332	180	±	±
13	S. I.	76	M	307	276	15600	6700	0	0	30	18	1.8	1.3	11	11	8	8	44	44	±	±

B : Before A : After

[症例5] 83歳 男性

慢性閉塞性肺疾患を基礎に有し、発熱、咳嗽、膿性痰を主訴に入院した。胸部X線像により肺炎と診断したが、喀痰培養では常在菌叢しか検出できなかった。本剤250 mg 1日2回の筋注投与により、いったんは解熱したが、4日目より再び発熱を認め、白血球増多、胸部X線像の悪化を認めた。PIPC 2g, 1日2回の点滴投与により解熱、治癒した。L-105 投与終了時の喀痰培養では *S. aureus*, *Acinetobacter* が検出された。本剤の臨床効果は無効と判定した。副作用はみられなかった。

[症例6] 54歳 男性

脳出血後の軽い片麻痺および結核性胸膜炎にて加療中の患者であり、順調な経過をたどっていたが、昭和60年1月3日、脳出血が再発し、昏睡に陥り嚥下性肺炎を合併した。喀痰からは *C. freundii* が検出され、L-105 0.5 g, 1日3回の投与により翌日には解熱し、胸部X線像も順調に改善した。喀痰中の *C. freundii* は消失しなかったが、臨床像の改善から臨床効果は有効と判定した。経過中 Al-P の上昇 (42 IU→76 IU) を認め、本剤中止後正常化しており、本剤投与との因果関係ありと考えられた。

[症例7] 67歳 女性

基礎疾患に慢性肝炎を有するが、昭和60年1月16日、40°Cの発熱があり外来を受診、AMPCの経口投与を受けた。しかし、解熱傾向なく、咳嗽、膿性痰の出現をみ、1月22日に入院した。胸部X線にて右下肺野に肺炎を認め、WBC 6,300 であるが左方移動がありCRP 6+ であり、喀痰の性状より細菌性肺炎を疑い L-105 1g, 1日2回の投与を行った。投薬前の喀痰培養では常在菌叢のみであったが、投薬5日目には38°C 台の発熱は消失した。

しかし、微熱、咳嗽が遷延し、投薬11日目に軀幹、両上肢に痒みを伴う丘疹の出現をみたため、薬疹を疑い、投薬を中止した。以後、抗菌剤を投与せずに経過をみた。皮疹は5日間で消褪し、2月9日には平熱となり2月20日にはCRPも陰性化した。経過中検討した寒冷凝集反応は1:512、抗マイコプラズマ抗体 (PHA) は1:2,560と高値を示し、最終的にはマイコプラズマ肺炎と診断した。本例はL-105の適応疾患外であるため、臨床効果判定からは除外した。副作用としては皮疹がみられた。また、経過中 GOT, GPT, Al-P の変動がみられたが、元来肝機能障害を指摘されている症例であり、経過中の変動も本剤投与との関連が不明確であり、L-105 投与との因果関係はないものと思われる。

〔症例8〕 74歳 女性

慢性関節リウマチを基礎に有するが、発熱、咳嗽、膿性痰、食思不振を主訴に入院した。胸部X線像、白血球増多(11,800/cmm)より肺炎と診断、喀痰からは *S. aureus* が検出された。L-105 1g, 1日2回の投与を行い解熱傾向はみられたが、胸部X線像、CRPの改善は遅れた。胸膜炎の合併を疑い、胸腔穿刺を行ったところ、膿性の胸水が得られたが、培養所見は陰性であった。L-105を計19日間投与し、呼吸器症状、全身状態の著しい改善を認めた。本剤中止後も、微熱、CRP陽性が続いたが、基礎にある慢性関節リウマチによるものと考えられた。喀痰中の *S. aureus* は菌量の減少を認めるも除菌には至らなかった。本剤の臨床効果は有効と判定した。本剤による副作用はみられなかった。

〔症例9〕 71歳 男性

Parkinson氏病の患者であるが、微熱、咳嗽、呼吸困難にて入院した。胸部X線像より気道感染、気胸と診断し、8月30日、胸腔内にカテーテル挿入し、持続排気を試みた。しかし、癒着のため肺は拡がらず、9月11日には *S. aureus* による膿胸を合併し、本剤の投与を行った。しかし、その後、肺結核の存在が明らかとなり、本剤の臨床効果判定は行えなかった。本剤によると思われる副作用はみられなかった。

〔症例10〕 85歳 女性

神経因性膀胱のため、尿道カテーテル留置中であり、慢性膀胱炎を併発している患者である。38.4°Cの発熱、WBC 16,000/cmm などより腎盂炎併発を疑い L-105 250 mg, 1日2回の筋注投与を行った。尿培養では *S. aureus* が検出された。本剤9日間の投与により解熱、WBC正常化、CRP改善、*S. aureus*の除菌が得られたが、膿尿の改善は不十分であった。本例の臨床効果は有効と判定した。副作用はみられなかった。

〔症例11〕 92歳 女性

慢性腎不全を基礎に有し、ときどき、発熱、腹痛を訴えていた。Al-P上昇、腹部エコー像より慢性胆嚢炎と診断されていた。経過中38.6°Cの発熱、右季肋部痛あり、胆嚢炎再発と診断し、L-105 500 mg, 1日2回の投与を行った。本剤投与後、38°C台の発熱はなくなり、WBCは正常化(10,900→6,100/cmm)、CRPはやや遷延(5→3+)した。微熱がやや遷延し、CRPの改善も遅れたが、本剤中止後、他剤を用いることなく正常化しており、臨床効果は有効と判定した。

本剤によると思われる副作用はみられていない。

〔症例12〕 71歳 女性

本剤の体内動態の検討を行った症例で、概略はすでに

述べた。感染徴候が不明確であったため臨床効果判定からは除外したが、L-105 1g, 1日2回4日間の投与を行い、本剤によると思われる副作用はみられなかった。

〔症例13〕 76歳 男性

糖尿病を基礎に有する症例であるが、38.6°Cの発熱、右下腿の壊死および、壊死巣周辺の広範な発赤、腫脹を訴えて入院した。糖尿病性下腿壊疽に続発した蜂窩織炎と診断した。病巣からは *S. aureus*, *P. fluorescens* が検出された。L-105 250 mg, 1日2回の筋注投与により翌日には解熱、壊疽周囲の発赤、腫脹も次第に軽快した。壊死巣そのものの治癒には長期を要し、*S. aureus*を除菌できず、結局、外科的処置を要した。本剤投与による解熱、蜂窩織炎に対する効果から、臨床効果は有効と判定した。副作用はみられなかった。

以上の13症例のうち、臨床効果を評価できた10症例を総括すると、著効1例、有効8例、無効1例であった。細菌学的効果を評価しえた症例は少なかつたが、*S. aureus*の除菌に成功した症例は1例のみであった。また、本剤投与終了時に細菌検査を行いえた7症例中5症例で *S. aureus* が検出された。

本剤によると思われる副作用として、1例で皮疹がみられた。また、本剤投与によると思われる GOT、Al-Pの軽度上昇が1例で観察された。

Ⅲ. 考 按

高齢者における L-105 の体内動態については、1症例のみの検討成績であるが、経皮経肝ドレーンより得られた胆汁についても検討しえた。血中濃度推移をみるとβ相の血中半減期は70.3分(1.17時間)であり、健常成人男子における半減期²⁾に近い値が得られた。本症例の血清クレアチニン値は正常であるが、クレアチニンクリアランス値は41.3 ml/minと、加齢に伴う腎機能低下がみられている。従来、多くの cephem 剤の高齢者における体内動態について報告してきたが³⁾、高齢者では加齢に伴う腎機能低下のため、血中半減期は健常成人のおよそ2倍の値を示す。しかし、黄疸を有する高齢者においては、ceftriaxoneの血中半減期がむしろ短縮している事実もあり、高ビリルビン血症が薬剤の蛋白結合率に影響を及ぼし、血中半減期を短縮させている可能性を指摘した⁴⁾。ヒトにおいて L-105 の蛋白結合率は80%で比較的高い蛋白結合率を示している。本症例における血中半減期が腎障害の存在にもかかわらず、健常成人に近い値を示したことは、本症例の高ビリルビン血症の存在が蛋白結合率に影響し、遊離型薬剤の増加により腎排泄が促進された可能性が示唆される。

L-105の胆汁排泄についてみると、投与開始から8時

間目までに、投与量の1.23%が胆汁中に排泄され、最高濃度は188 $\mu\text{g/ml}$ であった。本剤の各種病原菌に対するMIC値から考えて、胆道感染症に対する本剤の有効性を期待できる胆汁移行が得られたといえよう。臨床例においても、1例のみであるが慢性胆嚢炎に対し、本剤の有効性が確認できた。

臨床検討成績についてみると、臨床効果を評価しえた10症例中、9症例で有効以上の成績が得られ、有効率は90%と、まずまずの成績であった。しかし、本剤投与後の細菌検査を施行しえた10例中5例で *S. aureus* が残存しており、当初期待された *S. aureus* に対する除菌効果は実証できなかった。しかし、いずれも、臨床的には、解熱などの感染症状の消失がみられており、臨床効果と

細菌学的効果の評価に、やや差が目立った。その理由については、本剤の感染防御能への影響などの点から今後さらに検討が必要と思われる。

文 献

- 1) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムブックレット, L-105, 東京, 1985
- 2) 中島光好, 橋本久邦, 滝口祥令, 水野淳宏, 渡辺邦友, 上野一恵, 吉住完治: L-105の臨床第一相試験。Chemotherapy in press
- 3) 稲松孝思, 浦山京子, 岡 慎一, 島田 馨: 高齢者における抗生物質, 化学療法剤の Pharmacokinetics. 化学療法の領域 1: 389~393, 1985
- 4) 稲松孝思, 野呂俊夫, 浦山京子, 島田 馨: 黄疸患者における CTRX の血中半減期短縮について。第31回化学療法学会総会, 大阪, 1983

THE BASIC AND CLINICAL EVALUATION OF L-105

TAKASHI INAMATSU, SHINICHI OKA, KYOKO URAYAMA and TAISUKE ISOZAKI
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

KAORU SHIMADA

The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Serum and biliary concentrations of L-105 in an aged female with obstructive jaundice were determined. I.V. infusion of L-105 1g for 1 hr yielded a peak concentration of 96.0 $\mu\text{g/ml}$, and the $T_{1/2\beta}$ was 1.17 hrs. The bile obtained through percutaneous transhepatic cholangio drainage showed the maximum concentration of 188 $\mu\text{g/ml}$, and 1.23% of the dosage was recovered from the bile collected for 8 hrs.

L-105 was given to 13 aged patients (1 with sepsis, 6 with pneumonia, and 1 each with pyothorax, pyelitis, cholecystitis, cholangitis and phlegmone). The clinical response was evaluable in 10 patients. Nine out of the 10 patients responded satisfactorily.

Eruption in 1 patient and mild elevation of GOT and Al-P in 1 patient were noted.