

呼吸器感染症における L-105 の検討

蝶名林直彦・吉村邦彦・中谷龍王・中森祥隆

中田紘一郎・谷本普一

虎の門病院呼吸器科

杉 裕子

虎の門病院細菌検査室

セフェム系抗生物質 L-105 を呼吸器感染症21例に使用し、その臨床効果および副作用を検討した。感染症の内訳は、急性肺炎5例、気道感染症4例、びまん性汎細気管支炎（以下 DPB と略す）、肺気腫症などの気道・中間領域感染症12例であるが、急性肺炎のうち2例は、後にマイコプラズマ肺炎と判明し、臨床効果判定からは除外した。臨床的有効率は、急性肺炎では、著効1例、有効2例で、有効率100%、気道感染症では、有効2例、やや有効1例、不明1例で50%、気道・中間領域感染症では、有効4例、やや有効4例、無効4例と、有効率は33.3%であったため、全体の有効率は47.4%にとどまった。

起炎菌別にみると、複数菌感染1例を含め、11例の起炎菌が同定されており、*Staphylococcus aureus* 2例中1例消失、1例減少、*Haemophilus influenzae* は7例全例消失したが、*Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides species* 各1例は菌不変であった。副作用は3例に認められ、やや発現頻度の高い印象をもった。下痢・発熱および嘔気・発疹であるが、それぞれ本剤中止後速やかに消失した。また臨床検査値異常として、軽度の貧血、好酸球増加および軽度の肝機能異常の4件を認めたが、治療終了後は改善していた。本剤は、起炎菌の種類が多岐にわたる可能性のある呼吸器感染に対する治療薬として、その効果が期待される。

L-105 は、化学構造上、cephem を母核とし、3位と7位に特異な側鎖を配列した、化学的には安定な半合成セファロsporin 剤である。本剤はグラム陽性・陰性菌の両者に対し、比較的幅の広い抗菌作用を有することを特徴とし、とくに最近、再び注目されている耐性ブドウ球菌に対しても、その効果が期待されている。今回、われわれは、本剤を難治性の気道感染症を含む呼吸器感染症に用い、その臨床効果および副作用を検討した。

I. 対象患者および感染症

対象患者は、昭和59年8月から59年12月までに当科へ入院した21歳から77歳（平均年齢61.2歳）までの男性15名、女性6名の計21名である。感染症の内訳は、急性肺炎5例、気道感染症4例、気道・中間領域感染症12例である。急性肺炎のうち、2例は基礎疾患をもち、おのおの陳旧性肺結核および胃癌術後である。気道感染症の基礎疾患としては、気管支拡張症2例、特発性間質性肺炎および肺アスペルギルス症の各1例であり、中間領域感染症の基礎疾患としては、びまん性汎細気管支炎（以下 DPB）10例および肺気腫症2例である。

起炎菌の同定としては、本検討では喀痰より（+）以上（増地の表面1/3以上を菌が被う場合）、有意細菌が2回以上検出された場合とした。本剤使用前に同定された起炎菌としては、グラム陽性菌では、*Staphylococcus aureus* 2例のみで、他はグラム陰性菌で占められており、*Haemophilus influenzae* 7例、*Pseudomonas aeruginosa* 1例、*Bacteroides* 1例が検出された。なお急性肺炎のうち、1例は、痰より *Mycoplasma pneumoniae* が培養され、他の1例は、血清学的にマイコプラズマの抗体価の有意な上昇があり、いずれもマイコプラズマ肺炎と診断された。したがって本剤の薬効判定からは除外したが、副作用、検査値異常の集計については検討に加えた。

II. 研究方法

L-105 の投与は、原則として、1回1,000 mg 1日2回、生理食塩水 50~100 ml に溶解し、約60分かけて点滴静注した。ただし、一部の症例（症例1, 18）では1,000 mg あるいは2,000 mg を1日1回点滴静注した。投与日数は6~27日（平均12.3日）、総投与量は、10.0~54.0 g（平均23.0 g）であった。

Table 1 Clinical summary of acute pneumonia treated with L-105

| Case No. | Name | Age/Sex | Diagnosis (Underlying disease) | Organism | | Treatment | | | Course | | | | Clinical effect | Bacteriological effect | Adverse effect |
|----------|-------|---------|---------------------------------------|------------------------------|---------------|----------------------|-----------------|-----------|-----------|--------------------|---------------|---------------|-----------------|------------------------|----------------|
| | | | | Species | Count | Dose (mg/day) | Duration (days) | Total (g) | Chest X-P | WBC | ESR (mm/h) | CRP | | | |
| 1 | K. T. | 77/M | Acute pneumonia (Pleural thickening) | N.F. | ++ ↓ ++ | 1000 × 1 1000 × 2 | 4 6 | 16.0 | Improved | 4600 ↓ 5800 | 52 ↓ 13 | 7+ ↓ ± | Excellent | Unknown | (-) |
| 2 | K. O. | 76/M | Acute pneumonia (Ope. of gastric ca.) | N.F. | ++ ↓ + | 1000 × 2 | 27 | 54.0 | Improved | 10400 ↓ 7200 | 33 ↓ 25 | + ↓ ± | Good | Unknown | (-) |
| 3 | T. O. | 21/M | Acute pneumonia | N.F. | ++ ↓ | 1000 × 2 | 8 | 15.0 | Improved | 11400 ↓ 7400 | 27 ↓ 5 | ↓ - | Good | Unknown | (-) |
| 4 | K. U. | 44/M | (Mycoplasma) Acute pneumonia | N.F. | ++ ↓ | 1000 × 2 | 19 | 36.0 | Improved | 7600 ↓ 6500 | 90 ↓ 43 | 2+ ↓ - | / | / | (-) |
| 5 | Y. U. | 36/M | (Mycoplasma) Acute pneumonia | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | + ↓ - | 1000 × 2 | 6 | 10.0 | Unchanged | 6500 ↓ 7900 | 58 ↓ 75 | 7+ ↓ 5+ | / | / | (-) |

Table 2 Clinical summary of airway infection treated with L-105

| Case No. | Name | Age/Sex | Underlying disease | Organism | | Treatment | | | Course | | | | Clinical effect | Bacteriological effect | Adverse effect |
|----------|-------|---------|-----------------------------------|----------------------|---------------|---------------|-----------------|-----------|----------------|---------------------|----------------|---------------|-----------------|------------------------|----------------|
| | | | | Species | Count | Dose (mg/day) | Duration (days) | Total (g) | Sputum (g/day) | WBC | ESR (mm/h) | CRP | | | |
| 6 | R. U. | 74/F | Bronchiectasis | N.F. | + ↓ ++ | 1000 × 2 | 15 | 28.0 | 95 ↓ 25 | 3700 ↓ 3300 | 23 ↓ 14 | - ↓ - | Good | Unknown | (-) |
| 7 | C. Y. | 70/F | Bronchiectasis | <i>H. influenzae</i> | ++ ↓ - | 1000 × 2 | 11 | 21.0 | ++ ↓ + | 6200 ↓ 4200 | 40 ↓ 20 | + ↓ + | Good | Eradicated | diarrhea |
| 8 | T. K. | 67/M | Idiopathic interstitial pneumonia | N.F. | ++ ↓ ++ | 1000 × 2 | 7 | 13.0 | ++ ↓ + | 11400 ↓ 10600 | 92 ↓ 112 | 8+ ↓ 6+ | Unknown | Unknown | (-) |
| 9 | T. S. | 59/M | Pulmonary aspergillosis | <i>S. aureus</i> | ++ ↓ + | 1000 × 2 | 14 | 28.0 | ++ ↓ ++ | 6000 ↓ 5400 | 92 ↓ 91 | 5+ ↓ 7+ | Fair | Decreased | (-) |

Table 3 Clinical summary of airway infection and transitional zone infection treated with L-105

| Case No. | Name | Age/Sex | Diagnosis (Underlying disease) | Organism | | Treatment | | Course | | | | Clinical effect | Bacteriological effect | Adverse effect | |
|----------|-------|---------|--------------------------------|------------------------------------------|-------------------|----------------------|-----------------|-----------|-----------|--------------|------------|-----------------|------------------------|----------------|-----------------|
| | | | | Species | Count | Dose (mg/day) | Duration (days) | Total (g) | Chest X-P | WBC | ESR (mm/h) | | | | CRP |
| 10 | K. K. | 73/M | DPB | N.F. | ## ↓ ↓ + | 1000 × 2 | 14 | 28.0 | 160 ↓ 120 | 7600 ↓ 5200 | 16 ↓ 22 | + ↓ + | Fair | Unknown | (-) |
| 11 | K. T. | 46/F | DPB | <i>H. influenzae</i> | ## ↓ ↓ | 1000 × 2 | 9 | 18.0 | 75 ↓ 50 | 8000 ↓ 7900 | 66 ↓ 82 | 4+ ↓ 4+ | Fair | Eradicated | (-) |
| 12 | M. K. | 53/F | DPB | N.F. | ## ↓ ## | 1000 × 2 | 14 | 27.0 | 20 ↓ 20 | 9900 ↓ 8200 | 40 ↓ 59 | + ↓ 5+ | Poor | Unknown | (-) |
| 13 | S. I. | 57/M | DPB | <i>H. influenzae</i> | ## ↓ ↓ | 1000 × 2 | 14 | 28.0 | 20 ↓ 5 | 8400 ↓ 8900 | 17 ↓ 8 | ± ↓ | Good | Eradicated | (-) |
| 14 | T. T. | 77/M | DPB | N.F. | ## ↓ ↓ ## | 1000 × 2 | 10 | 19.0 | 30 ↓ 35 | 7200 ↓ 9500 | 128 ↓ 108 | 9+ ↓ 8+ | Poor | Unknown | (-) |
| 15 | K. T. | 63/F | DPB | N.F. | + ↓ + | 1000 × 2 | 10 | 19.0 | 30 ↓ 20 | 7100 ↓ 8100 | 7 ↓ 27 | ± ↓ 11+ | Poor | Unknown | Fever Nausea |
| 16 | S. M. | 75/M | DPB | <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> | ## → - ## → ## | 1000 × 2 | 8 | 15.0 | 30 ↓ 35 | 7300 ↓ 6100 | 25 ↓ 58 | ± ↓ 2+ | Poor | Decreased | (-) |
| 17 | H. T. | 64/M | DPB | <i>Bacteroides</i> species | ## ↓ ↓ | 1000 × 2 | 14 | 28.0 | ## ↓ ## | 5600 ↓ 5700 | 25 ↓ 18 | ± ↓ + | Fair | Unchanged | Skin eruption |
| 18 | T. R. | 66/F | DPB | <i>H. influenzae</i> | ## ↓ ↓ | 1000 × 2 2000 × 1 | 9 1 | 18.0 | ## ↓ ## | 4600 ↓ 6600 | 11 ↓ 10 | + ↓ + | Good | Eradicated | (-) |
| 19 | T. O. | 54/M | DPB | <i>H. influenzae</i> | + ↓ ↓ | 1000 × 2 | 19 | 38.0 | 100 ↓ 45 | 11100 ↓ 4600 | 14 ↓ 5 | 5+ ↓ + | Good | Eradicated | (-) |
| 20 | N. F. | 59/M | Pulmonary emphysema | <i>H. influenzae</i> | ## ↓ ↓ | 1000 × 2 | 8 | 14.0 | ## ↓ + | 11100 ↓ 8500 | 53 ↓ 43 | 6+ ↓ 3+ | Good | Eradicated | (-) |
| 21 | K. S. | 75/M | Pulmonary emphysema | <i>H. influenzae</i> | + ↓ ↓ | 1000 × 2 | 11 | 21.0 | ## ↓ ## | 5800 ↓ 6400 | 7 ↓ 17 | - ↓ | Fair | Eradicated | (-) |

Fig. 1 Case 1 K.T. 77 yrs, M, Acute pneumonia (Old Tb)

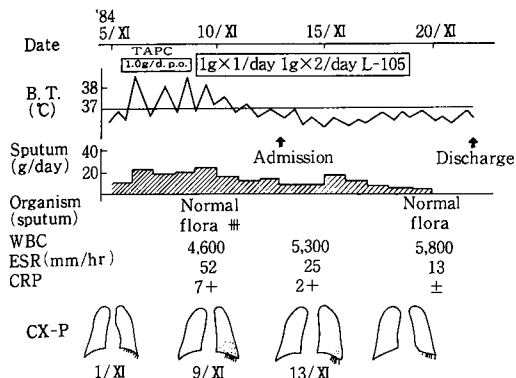


Fig. 2 Case 13 S.I. 57 yrs, M, Airway infection (DPB)

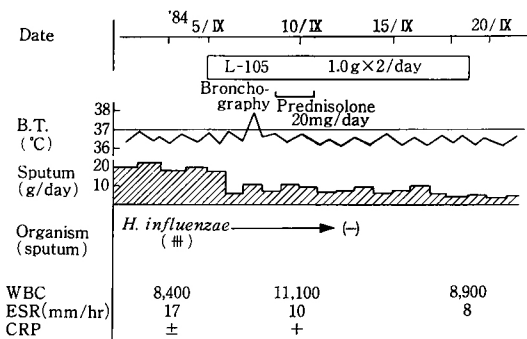
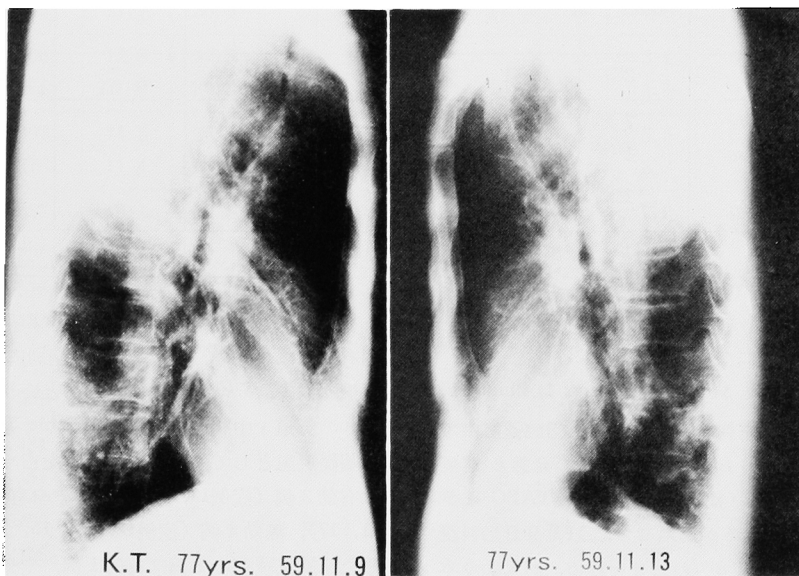


Photo. 1 K.T. 77yrs. M, Acute pneumonia



気道感染症および気道・中間領域感染症についての臨床効果判定は、原則として以下の基準によった¹⁾。

著効 (excellent) : 1週間以内に完全に解熱し、痰中起炎菌の消失かつ1日痰量の2/3以上の減少、痰性状の正常化を認め、薬剤投与中止時に、血沈、CRPなどの炎症所見のほぼ正常化したもの。

有効 (good) : 解熱し、痰中起炎菌量の2段階以上の減少かつ、1日痰量の1/3以上の減少、痰性状の改善を認め、薬剤投与中止時に血沈、CRPなどの炎症所見のほぼ正常化したもの。

やや有効 (fair) : 有効と無効の間のも。

無効 (poor) : 薬剤投与を持続しても、1日痰量、痰

性状、炎症所見などに改善の認められなかったもの。

なお肺炎については、胸部X線像の改善をさらに効果判定に加えた。

Ⅲ. 臨床成績

1. 急性肺炎

Table 1 に臨床経過を示した。急性肺炎5例中2例は後にマイコプラズマ肺炎と判明したため、治療効果判定からは除外したが、残り3例についての臨床効果は、著効1例、有効2例であり、マイコプラズマ肺炎を除くと臨床の有効率は100%であった。なお細菌学的な効果に関しては、本剤投与前の痰中細菌叢がいずれも normal flora であったために、判定が行えなかった。以下に著

Table 4 Clinical efficacy classified by diagnosis

| | | No. of cases | Evaluation | | | | | Efficacy (Excellent+Good) | |
|------------------|---------------------|--------------|------------|------|------|------|---------|---------------------------|--------------|
| | | | Excellent | Good | Fair | Poor | Unknown | | |
| Acute pneumonia | | 3 | 1 | 2 | | | | 3/3 (100%) | |
| Airway infection | Bronchiectasis | 2 | | 2 | | | | 2/2 | 6/16 (37.5%) |
| | DPB | 10 | | 3 | 3 | 4 | | 3/10 | |
| | Pulmonary emphysema | 2 | | 1 | 1 | | | 1/2 | |
| | Others | 2 | | | 1 | | 1 | 0/2 | |
| Total | | 19 | 1 | 8 | 5 | 4 | 1 | 9/19 (47.4%) | |

Table 5 Bacteriological response to L-105

| Gram stain | Isolates from sputum | No. of cases | Eradicated | Decreased | Persistent | Replaced | Clearance rate (eradicatd + replaced) |
|------------|----------------------------|--------------|------------|-----------|------------|----------|---------------------------------------|
| (+) | <i>S. aureus</i> | 2 | 1 | 1 | | | 1/2 (50%) |
| (-) | <i>H. influenzae</i> | 7 | 7 | | | | 7/7 (100%) |
| | <i>P. aeruginosa</i> | 1 | | | 1 | | 0/1 (0%) |
| | <i>Bacteroides</i> species | 1 | | | 1 | | 0/1 (0%) |
| Total | | 11 | 8 | 1 | 2 | 0 | 8/11 (72.7%) |

効例の1例(症例1)について、提示する。

〔症例1〕 K.T. 77歳 M 急性肺炎 (Fig. 1, Photo. 1)

結核後遺症としての左胸膜肥厚のため、当院通院中であつたが、1984年11月6日より、38.5°Cの発熱と喀痰および1日20 ml前後の痰出現、近医でTAPC 1日1.0gの内服を開始されるが解熱せず、11月9日当科受診し胸部X線にて左下葉S¹⁰の肺炎を認め、同日より本剤1日1回1.0gの点滴静注を開始した。当初4日間は通院であつたためやむをえず1日1回の点滴静注であつたが、次第に解熱、11月13日より入院し、1日2回、1回1.0gの点滴静注を6日間継続した。それにより胸部X線陰影は次第に改善し、投薬第11日目には、完全に消失し、血沈、CRPもそれぞれ52/hr→13/hr、7+→±と減少し、臨床的には著効と判定した。なお起炎菌としては、本剤投与前の喀痰からは有意菌は検出できず、細菌学的効果は不明であつた。

2. 気道感染症 (Table 2)

Table 2 に示すように気道感染症4例中、気管支拡張症の2例はいずれも有効(症例6, 7)、他の2例はやや有効1例(症例9)、不明1例(症例8)であり、臨床

的有効率は50%であつた。起炎菌別には、*H. influenzae* 1例は消失、*S. aureus* 1例は減少という成績であつた。

3. 気道・中間領域感染症 (Table 3)

基礎疾患としてのDPBが10例を占め、その臨床効果は有効3例(症例13, 18, 19)、やや有効3例(症例10, 11, 17)、無効4例(症例12, 14, 15, 16)であつた。また、肺気腫症の2例は有効1例、やや有効1例であり、両疾患を合わせた有効率は33.3%と低値にとどまつた。

一方、起炎菌別の効果では、*S. aureus* 1例は消失、*H. influenzae* 6例はすべて消失、*Bacteroides* 属の1例は不変であつた。以下にDPBの1有効症例について提示する。

〔症例13〕 S.I. 57歳 M DPB (Fig. 2)

昭和50年ごろより咳が多くなり、昭和58年ごろより膿性痰を喀出するようになる。昭和59年7月ごろから次第に痰量が増加し、同年9月はじめ当科へ入院した。1日痰量約20 ml、胸部X線で両側下肺野に粒状陰影を認め、DPBと診断した。喀痰より*H. influenzae* (卅)を検出し、同菌による気道・中間領域感染症と考えられ、

Table 6 Laboratory examination before and after administration of L-105

| Case No. | | RBC ($\times 10^4$ / mm ³) | Hb (g/dl) | Ht (%) | Eosino. (%) | Plt. ($\times 10^4$ / mm ³) | GOT (U) | GPT (U) | Al-P (KAU) | T.bil. (mg/dl) | BUN (mg/dl) | Creat. (mg/dl) |
|----------|---|-----------------------------------------------|--------------|-----------|----------------|------------------------------------------------|------------|------------|---------------|-------------------|----------------|-------------------|
| 1 | B | 404 | 12.1 | 35.1 | 0 | 16.2 | 12 | 5 | 5.1 | 0.7 | 11 | 0.9 |
| | A | 379 | 11.3 | 33.6 | 9 | 26.5 | 18 | 2 | 6.4 | 0.4 | 9 | 1.0 |
| 2 | B | 316 | 12.8 | 38.8 | 1 | 38.7 | 10 | 3 | 8.4 | 0.9 | 9 | 0.8 |
| | A | 285 | 10.9 | 33.0 | 0 | 35.5 | 11 | 1 | 6.4 | 0.5 | 6 | 0.6 |
| 3 | B | 521 | 15.8 | 47.3 | 1 | 31.9 | 11 | 6 | 6.3 | — | 13 | 0.9 |
| | A | 531 | 15.9 | 47.8 | 2 | 34.6 | 16 | 10 | 6.3 | — | 13 | 1.0 |
| 4 | B | 410 | 12.4 | 37.7 | 0 | 49.4 | 10 | 12 | 4.7 | 0.5 | 19 | 1.0 |
| | A | 417 | 12.7 | 37.7 | 0 | — | 32 | 24 | 6.2 | 0.5 | 10 | 0.9 |
| 5 | B | 489 | 13.5 | 41.2 | 0 | 31.4 | 39 | 56 | 16.2 | 0.6 | 10 | 0.9 |
| | A | 492 | 13.8 | 41.8 | 0 | 46.1 | 9 | 11 | 11.9 | 0.6 | 8 | 0.8 |
| 6 | B | 401 | 12.3 | 37.1 | 1 | 16.7 | 20 | 9 | 4.8 | 1.3 | 10 | 0.7 |
| | A | 389 | 11.9 | 36.5 | 1 | 14.0 | 27 | 8 | 4.8 | 1.0 | 13 | 0.8 |
| 7 | B | 408 | 12.8 | 37.8 | 1 | 28.2 | 9 | 2 | 5.1 | 0.5 | 10 | 0.7 |
| | A | 351 | 10.9 | 32.3 | 3 | 30.0 | 10 | 1 | 4.4 | 0.5 | 10 | 0.7 |
| 8 | B | 397 | 11.8 | 35.5 | 0 | 33.1 | 14 | 4 | 5.5 | 0.6 | 12 | 0.8 |
| | A | 378 | 11.4 | 34.2 | 0 | 43.3 | 20 | 4 | 6.3 | 0.4 | 19 | 0.8 |
| 9 | B | 387 | 12.1 | 36.5 | 1 | 34.3 | 20 | 16 | 7.0 | 0.6 | 13 | 0.9 |
| | A | 361 | 11.5 | 34.2 | 0 | 32.1 | 24 | 12 | 8.1 | 0.5 | 12 | 0.9 |
| 10 | B | 516 | 15.5 | 48.1 | 4 | 22.2 | 11 | 7 | 7.5 | 0.5 | 13 | 0.8 |
| | A | 483 | 14.7 | 44.3 | 2 | 21.3 | 12 | 3 | 6.3 | 0.8 | 15 | 0.8 |
| 11 | B | 441 | 12.2 | 39.1 | 10 | 45.8 | 8 | 3 | 7.8 | 0.4 | 10 | 0.6 |
| | A | 399 | 11.1 | 35.0 | 0 | 52.5 | 11 | 2 | 7.3 | 0.3 | 12 | 0.5 |
| 12 | B | 481 | 14.4 | 44.5 | 0 | 38.6 | 9 | 4 | 6.2 | 0.4 | 11 | 0.7 |
| | A | 451 | 13.7 | 41.7 | 3 | 43.3 | 8 | 2 | 5.6 | 0.3 | 8 | 0.6 |
| 13 | B | 453 | 15.1 | 46.2 | 0 | 32.6 | 20 | 10 | 4.1 | 0.8 | 15 | 1.0 |
| | A | 418 | 14.2 | 42.4 | 3 | 28.1 | 18 | 9 | 4.0 | 0.6 | 15 | 0.9 |
| 14 | B | 319 | 9.5 | 29.5 | 3 | 33.5 | 12 | 7 | 5.1 | 0.4 | 15 | 1.2 |
| | A | 314 | 9.3 | 28.0 | 3 | 28.9 | 20 | 1 | 4.6 | 0.5 | 15 | 0.9 |
| 15 | B | 447 | 13.7 | 41.4 | 5 | 34.0 | 16 | 11 | 6.3 | 0.7 | 14 | 0.7 |
| | A | 413 | 12.7 | 37.4 | 1 | 27.7 | 14 | 1 | 5.7 | 0.5 | 16 | 0.8 |
| 16 | B | 492 | 14.3 | 44.1 | 4 | 29.6 | 16 | 8 | 8.0 | 0.5 | 17 | 0.8 |
| | A | 483 | 14.1 | 43.7 | 0 | 28.2 | 37 | 9 | 8.2 | 0.6 | 21 | 0.8 |
| 17 | B | 498 | 14.3 | 44.3 | 0 | 25.0 | 12 | 8 | 5.1 | — | 16 | 1.0 |
| | A | 469 | 13.9 | 42.1 | 0 | 18.0 | 12 | 5 | 5.1 | — | 12 | 1.0 |
| 18 | B | 443 | 13.3 | 38.6 | 0 | 29.1 | 8 | 1 | 5.6 | 1.2 | 12 | 0.6 |
| | A | 427 | 12.8 | 37.4 | 0 | 23.7 | 13 | 2 | 5.6 | 1.0 | 11 | 0.7 |

Table 6 (Continued)

| Case No. | | RBC ($\times 10^4$ / mm ³) | Hb (g/dl) | Ht (%) | Eosino (%) | Plt ($\times 10^4$ / mm ³) | GOT (U) | GPT (U) | Al-P (KAU) | T.bil (mg/dl) | BUN (mg/dl) | Creat (mg/dl) |
|----------|---|-----------------------------------------------|--------------|-----------|---------------|-----------------------------------------------|------------|------------|---------------|------------------|----------------|------------------|
| 19 | B | 516 | 15.0 | 45.8 | 1 | 30.1 | 11 | 4 | 5.8 | 0.8 | 17 | 1.0 |
| | A | 445 | 13.2 | 38.2 | 7 | 26.7 | 12 | 2 | 4.6 | 0.6 | 18 | 1.0 |
| 20 | B | 488 | 14.4 | 44.8 | 1 | 34.6 | 19 | 10 | 5.1 | 0.8 | 25 | 1.3 |
| | A | 420 | 12.5 | 38.4 | 4 | 34.8 | 13 | 1 | 5.2 | 0.7 | 27 | 1.2 |
| 21 | B | 404 | 12.3 | 37.4 | 1 | 23.1 | 14 | 6 | 3.8 | 0.5 | 26 | 1.4 |
| | A | 373 | 11.4 | 34.5 | 3 | 27.1 | 9 | 2 | 3.9 | 0.4 | 21 | 1.1 |

B : Before A : After

9月5日より、本剤を1回1.0g、1日2回点滴静注にて投与を開始した。開始翌日より痰量は、1日5g前後とかなり減少し、投薬8日目の痰からは *H. influenzae* は消失し、経過中一時、気管支造影の影響による発熱はあるものの全体としての臨床効果は有効と判定した。

以上、臨床成績を急性肺炎、気道感染症および気道・中間領域感染症の3群に分けて述べたが、全体としての疾患別有効率を Table 4 に示した。急性肺炎の有効率は100%であるが、気道感染症と中間領域感染症とを合わせると37.5%と低く、全体の有効率は47.4%となった。また起炎菌別の除菌率は Table 5 に示すごとく、*S. aureus* は50%、*H. influenzae* は100%と良好であるのに反し、*P. aeruginosa* および *Bacteroides* は除菌されなかった。

IV. 副作用

本剤の投与によると考えられる副作用は、下痢1例(症例7)、発熱および嘔気1例(症例15)、および発疹1例(症例18)の3例である。症例7の下痢は、投薬7日目より1日5回の下痢が出現、しかし本剤有効なため継続投与していたが、その後も1日2回の下痢が続くため、投薬第11日目で本剤を中止した。なお本例は、すでに使用した他剤の抗生物質(T-2588, AMA-1080)によっても下痢症状を起こしており、副作用としての下痢を発現しやすい素因をもっていると考えられる。

症例15は、本剤投与開始後5日目より、点滴終了後4~5時間後に嘔気が出現するようになったが、本剤を継続していた。しかし9日目より38°C台の発熱があり本剤を中止した。なお、本例のL-105に対するLST(lymphocyte stimulation test)は171%で陰性であった。

症例18は、投薬第9日目に、臨床効果をさらに期待して本剤1回2.0gを点滴静注した結果、約5時間後に掻痒感を伴った皮疹が出現した。

以上が副作用の概略であるが、いずれの症状も投薬中止により速やかに改善した。副作用の発現は以上3例で

あり、副作用発現率は3/21=14.3%であった。本剤投与前後の臨床検査値の推移を Table 6 に示す。太字の数値が異常値であるが、症例2の貧血は本症例が胃癌の術後であり、すでにしばしば貧血をきたした事実があることから、むしろ本剤によるものとは考えにくく、これを除くと、本剤によると考えられる検査値の異常としては、症例1の好酸球増加(0→9%)、症例4のGOT上昇(10→32)、症例7のRBC、Hbの低下(408→351, 12.8→10.9)、症例16のGOT上昇(16→37)の計4件であった。しかし検査値の異常はいずれも軽度のものであり、かつ本剤投与終了後の再検査により、速やかに正常域に改善していることが確認されている。

V. 考案

L-105は、半合成セファロsporinのうちで、とくに幅広い抗菌スペクトラムを有することが特徴とされ、とくにグラム陽性菌のなかでも、黄色ブドウ球菌に対しては、CEZ とほぼ同等の抗菌力をもつ。一方、グラム陰性菌については、現在すでに市販されている第三世代のセフェム剤と同等の抗菌力を有するとされ²⁾、このような抗菌力を期待して今回の臨床試験を行った。

対象患者として、急性肺炎から気道・中間領域感染に至る広い範囲の呼吸器感染症を取り扱い、本薬剤を検討したが、まず基礎疾患の違いによる臨床効果の差違は、かなり明白であった。すなわち、急性肺炎あるいは、気管支拡張症に伴った比較的太い部位の気道感染症の有効率は100%と優れていたが、主にDPBなどを含む気道・中間領域感染症では、その約1/3に有効性を示したにとどまった。この差違については、大きく分けて二つの理由が考えられる。

一つは、形態学的変化による抗生物質の分布の稀薄化の問題である。とくにDPBの細気管支病変について、その略痰量がきわめて多いことなどから、気道の過分泌とその排除機構の障害が十分想定され³⁾、同部における

感染に対する治療としての抗生剤が、有効な濃度で作用するかどうかの点である。急性肺炎では肺実質感染であり、比較的高い濃度で抗生物質が作用するであろうと考えられるからである。

第二の理由は、もちろん起炎菌の違いであろう。今回の急性肺炎の場合、マイコプラズマを除くと、あいにく起炎菌として有意なものが検出されなかったが、細菌性肺炎の起炎菌として当科におけるわれわれの検討では⁴⁾、肺炎球菌、ブドウ球菌、インフルエンザ桿菌で半分以上が占められている。これらの菌に対する本剤の MIC はきわめて低く、すでに市販の第三世代のセフェム剤に比べても、より優れた成績である。とくに最近増加の傾向にあるメチシリン耐性のいわゆる MRSA⁵⁾ (methicillin-resistant *S. aureus*) に対して CEZ, CTX より優れており⁶⁾、これらのことが急性肺炎に対する本剤の良好な成績の一因とも考えられる。一方、今回対象とした DPB のなかで、明らかに緑膿菌が起炎菌と考えられる 1 例は本剤が無効であったが、起炎菌として痰より緑膿菌が必ずしも検出されない例もあり、DPB をもつ慢性気道感染症無効例のなかには、緑膿菌を起炎菌にもつものがかかり含まれていたと考えるべきであろう。

次に、本剤の投与量あるいは投与回数については、今回は原則として 1.0 g、1 日 2 回としたが、急性肺炎例で 1 日 1 回 1 g 点滴静注の例で有効な例を認めた。しかし、健常人での本剤静注後の血中濃度の観察から、1 µg/ml 以下になるのは約 4 時間後であり、さほど long acting ではないため、通常であれば 1 日 2 回の点滴静注が望ま

しいと考えられる。

最後に、本剤による副作用として、下痢、発熱、嘔気、および皮疹の 4 件 3 例であり、副作用発現率としては 10% 以上となり、他のセフェム剤に比して、かなり高い印象をもつが、いずれも投薬中止後、速やかに症状は消失している。

臨床検査値の異常については、軽度の貧血および好酸球の増加各 1 例、軽度の肝機能障害の 2 例の計 4 例であり、いずれも投薬中止により速やかに改善しており、異常値としては軽度に属するものと考えられる。

文 献

- 1) 中森祥隆, 吉村邦彦, 中谷龍王, 蝶名林直彦, 立花昭生, 中田紘一郎, 谷本普一, 野沢京子: 呼吸器感染症における DL-8280 の検討. *Chemotherapy* 32: 263~271, 1984
- 2) 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
- 3) 谷本普一: 慢性気道感染症の特徴. *呼吸* 4(7): 827~835, 1985
- 4) 蝶名林直彦, 中森祥隆, 鈴木幹三, 立花昭生, 中田紘一郎, 岡野 弘, 谷本普一, 松岡ひろ子: 急性肺炎 204 例の起炎微生物の種類と年次別推移. *日胸疾会誌* 20(1): 89~96, 1982
- 5) 松島敏春, 二木芳人: 呼吸器感染症, 菌側因子をめぐる最近の動向—*Staphylococcus aureus*. *臨床と細菌* 11(4): 402~407, 1984
- 6) HIKIDA, M.; M. INOUE & S. MITSUHASHI: *In vitro* antibacterial activity of L-105, a new cephalosporin, the 24 th ICAAC 抄録

CLINICAL STUDY OF L-105 IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY INFECTION

NAOHIKO CHONABAYASHI, KUNIIHIKO YOSHIMURA
TATSUO NAKATANI, YOSHITAKA NAKAMORI,
KOICHIRO NAKATA and HIROICHI TANIMOTO
Department of Chest Clinics, Toranomon Hospital

HIROKO SUGI
Department of Bacteriology, Toranomon Hospital

L-105, a new cephem derivative, was used for the treatment of respiratory infection including 5 cases of pneumonia, 4 cases of airway infection and 12 cases of small airway infection. But 2 cases were excluded from the judgement of clinical effect because their infection proved to be mycoplasmal pneumonia for which L-105 was not effective.

Thus, L-105 was effective in 100% of pneumonia and in 50% of airway infection. However, The efficacy rate for small airway disease including 10 cases of diffuse panbronchiolitis was 33.3%. After all, the efficacy rate of L-105 for total cases was 47.4%.

Bacteriologically, 11 pathogens were isolated from the sputums before the treatment. Concerning 2 cases of *Staphylococcus aureus*, in one case, *S. aureus* was eradicated, but in the other case, it only decreased. 7 cases of *Haemophilus influenzae* completely disappeared. But both 1 case of *Pseudomonas aeruginosa* and *Bacteroides* species remained after therapy.

The side effects were observed in 3 cases. Though they were diarrhea, fever, nausea and skin eruption, these symptoms disappeared rapidly after cessation of this drug. Laboratory examinations revealed mild hepatic dysfunction in 2 cases, eosinophilia in one case and mild anemia in one case.

In conclusion, this drug can be effective for the various pathogens of respiratory infections.