

L-105 に関する臨床的検討

武田博明・吉田雅彦・小林宏行

杏林大学医学部第一内科学教室

呼吸器感染症 9 例（急性気管支炎 2 例、慢性気管支炎 1 例、気管支拡張症の感染性増悪 1 例、肺炎 4 例、肺化膿症 1 例）に対し、セフェム系新抗生素である L-105 の点滴静注による臨床的效果および安全性について検討した。

その結果、有効 7 例、やや有効 1 例、除外 1 例との成績が得られた。

副作用に関しては、臨床検査値の異常を含めて自覚的、他覚的な症状・所見はみられなかった。

以上より、本剤は呼吸器感染症、とくに下気道感染症に対し臨床的に安全に使用可能であり、有用性が期待でき、かつ今後検討するに十分価値ある抗生素と考えられた。

L-105 は新しく開発されたセフェム系抗生素であり、種々の基礎的検討からグラム陰性菌に広域な抗菌性を有するとともに、従来第三世代のセフェム剤が比較的抗菌力が弱いとされていたブドウ球菌に対しても、殺菌的に作用し、また β -ラクタマーゼに対してもきわめて抵抗性であるといわれている。

著者らは、本剤を呼吸器感染症に対し使用する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 対象と方法

対象は 48 歳から 79 歳までの 9 例であり、疾患の内訳は、急性気管支炎 2 例、慢性気管支炎 1 例、気管支拡張症の感染症増悪 1 例、肺炎 4 例、肺化膿症 1 例である。

投与方法は、本剤 1 回 1 g、1 日 2 回投与であり、60 分から 90 分かけて点滴静注を行った。

投与期間は 5 日から 15 日である。投与にさいしては、原則として本剤使用前後における末梢血所見および臨床症状を観察し、さらには喀痰中細菌検査、胸部X線像をも検討対象とした。

臨床効果の判定は、症状、所見の改善度から主治医がそれぞれの観察に基づきこれを行った。

II. 成績

1. 症例の背景分析 (Table 1)

9 例中 5 例は、基礎に内科的疾患を有する例であり、急性気管支炎の 2 例はいずれも心房細動、肺炎 4 例のうちの 1 例は気管支拡張症で慢性的な感染症状反復例、慢性気管支炎の 1 例は、気腫性変化を伴っていた。

これらの例はすべて本剤投与直前は、抗生素の投与はなされていない例であった。

2. 起炎菌の変化 (Table 1)

当施設における喀痰細菌検索において、比較的多量 (+)～(++)以上検出され、かつ通常呼吸器疾患に起炎性

が認められるものを推定起炎菌とした。

以上の検討から、起炎菌としては、*H. influenzae* 3 例、*K. pneumoniae* 2 例が同定された。これらの菌のうち、本剤投与により *H. influenzae* は 2 例で消失し、そのうち 1 例 (Case 1) では *Flavobacterium* への菌交代がみられたが、本例の喀痰はそのときほとんど消失しており、菌交代症としての意義はないものと判定した。

また、Case 5 の *H. influenzae* 検出例では、菌の陰性化は認められても基礎疾患の肺癌が重篤であり検討対象より除外した。

K. pneumoniae 検出例での結果は、消失 1 例、減少 1 例であった。

3. 臨床症状、所見の変化 (Table 1)

体温、喀痰量とその性状、血沈値、CRP、*Pao₂*、また胸部X線像の変化をも観察し、これらを総合的に判断し効果判定の根拠とした。

喀痰量は、1 日 50 ml 以上を ++、50～10 ml を +、10 ml 以下を + と記載した。また胸部X線像は、本剤使用前の異常陰影の拡がりに比し、[I] がその 90% 以上消失、[II] は有意改善が認められるが [I] に満たないもの、[III] は有意変化が認められないもの、[IV] は悪化例として記載した。なお慢性気道感染症の胸部X線像は、いわゆる慢性気管支炎に特徴的である下肺野の小粒状、および tram line など、むしろ器質化された陰影が主体となり、すでに消退が望めないものであったが、これらはすべて有所見として取り上げた。

次いで各個症例について記述する。

[症例 1] 心房細動を基礎に有する急性気管支炎例。本剤使用後発熱、膿性痰の消失をみ、炎症所見の改善が認められたため有効と判定した。細菌学的には、本剤投与前に認められた *H. influenzae* が、投与後 *Flavobacterium*

Table 1 Clinical results of L-105

Case	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying Disease	Doses	B.T.	WBC	ESR	CRP	Sputum	
1	T. N.	79	M	Acute bronchitis	Atrial Fibrillation	1.0 × 2 × 14 (g) (day)	B A	37.2°C 36.4	10200 7500	124 47	5+ -	PM(+) (-)
2	K. M.	46	M	Lung abscess	None	1.0 × 2 × 10	B A	36.5 36.5	8500 9600	35 13	+	PM(+) BLOODY (-)
3	Y. T.	73	F	Acute bronchitis	Atrial Fibrillation	1.0 × 2 × 10	B A	38.5 36.2	4700 4500	18 9	± -	PM(+) BLOODY M(+)
4	H. K.	48	M	Pneumonia	None	1.0 × 2 × 13	B A	36.8 36.4	7800 4800	17	+	PM(+) M(+)
5	I. O.	85	M	Pneumonia susp.	Pleuritis carcinomatosa	1.0 × 2 × 5	B A	37.2 37.6	9400 9400	55	++ ++	PM(++) PM(++)
6	K. T.	70	M	Pneumonia	Chr. bronchitis Bronchiectasis	1.0 × 2 × 15	B A	37.8 36.7	7300 4900	122 60	4+	PM(++) (-)
7	K. N.	69	M	Pneumonia	None	1.0 × 2 × 12	B A	37.8 36.2	12100 5400	121 37	5+ -	PM(+) (-)
8	M. H.	69	M	Chr. bronchitis	Pulm. emphysema	1.0 × 2 × 9	B A	37.0 37.2			+	PM(++) M(+)
9	Y. I.	73	M	Bronchiectasis	None	1.0 × 2 × 10	B A	38.2 36.5	12100 6100	83 17	4+ -	PM(++) P(++)

B : Before treatment

A : After treatment

Sputum

P : Purulent

PM : Mucopurulent

M : Mucous

に菌交代がみられた。ただ膿性痰が消失していたこと、症例の炎症所見消失という点からその起炎性は否定的であった。

〔症例2〕 胸部X線上右下肺野に透亮像を有する肺化膿症例。本剤使用1週後、透亮像の有意縮小がみられ、2週後陰影は退縮した。また、平熱化、膿性痰消失もみられ、有効と判定された。

〔症例3〕 心房細動を有する急性気管支炎例。本剤使用後平熱化、CRP陰性化、さらに病初にみられた一部血性の膿性痰は消失した。これらのことより有効と判定された。

〔症例4〕 胸部X線上左下の肺炎例。胸痛、咳嗽、膿性痰あり。本剤使用後、これらはすべて消失し、有効と判定された。

〔症例5〕 胸部X線上左肺に浸潤影が存在、かつ膿性痰および発熱あり、肺炎と診断され本剤が投与された。経過とともに胸水が出現、検索の結果 adenocarcinoma class IV の診断が得られた。したがって、本症例は肺癌が主病変であり、感染が合併していたと考えられたが、

基礎疾患が進行型であったため効果判定から除外した。

〔症例6〕 慢性気道感染症を基礎に有する右肺野の肺炎例で、喀痰中より *K. pneumoniae* が検出された。本剤使用により、発熱、膿性痰は消失、CRP陰性化を認め有効と判定された。

〔症例7〕 慢性気管支炎感染性再燃例。喀痰より検出された *K. pneumoniae* の消失、発熱、膿性痰とともに消失、白血球正常化、CRP陰性化などより有効と判定された。

〔症例8〕 肺気腫を基礎に、気道感染を発症し悪化傾向が強かったため本剤使用。膿性痰消失、CRP陰性化はみられたが軽度の発熱が持続し、白血球数も有意な変化がみられず、このため、やや有効と判定された。

〔症例9〕 気管支拡張症で、感染症増悪を反復している例である。本剤投与により、喀痰中 *H. influenzae* 消失、発熱、膿性痰の消失、白血球正常化、CRP陰性化、血沈値の正常化などより有効と判定された。

III. 総合臨床効果

以上の各症例の検査をまとめてみると、症例5の判定除外例を除くと、すべての症例においてやや有効以上と

after intravenous dripinfusion

Isolated organism	Chest X-P	Hb	GOT	GPT	Al-P	BUN	Cr.	U-Prot	Side effect	Clinical effect
<i>H. infl.</i> <i>Flavo. +, Candida +</i>	III	11.5 11.2	17 19	7 9	140IU 121	11 7	1.1 1.0	++ ++	(-)	Good
<i>Neisseria +</i> <i>Neisseria +, A. anit. +</i>	II	12.8 14.9	14 29	15 25	6.5KU 7.0	13 15	0.9 1.0	- -	(-)	Good
N.S.	III	12.7 12.5		9	10.7KU	8	0.7	- -	(-)	Good
N.F. N.F.	I	12.7 10.9	23 17	10 3	120IU 106	11 14	0.8 0.7	- -	(-)	Good
<i>H. infl. +</i> <i>K. ozanae +</i>	IV	10.3 9.4	29 38	18 10	252IU 294	17 13	1.2 1.2	- -	(-)	Unknown
<i>K. pneum. +</i>	I	12.8 14.2	11 24	11 18	6.6KU 8.6	10 11	1.0 0.9	± ±	(-)	Good
<i>K. pneum. +</i> N.F.	I	11.5 11.2	25 24	20 14	251IU 140	18 13	0.8 0.7	- -	(-)	Good
N.F. N.F.	II	13.1 16	17 10	11	5.8KU 5.0	12 18	1.0 0.8	- -	(-)	Fair
<i>H. infl. +</i> N.F.	II	12.2 11.5	16 28	23 15	153IU 135	8 8	0.9 0.7	- -	(-)	Good

Chest X-P I : resolved II : improved
III : unchanged IV : worsened

いう成績が得られた。

IV. 副作用および検査値の異常

本剤使用期間中、本剤によると考えられる愁訴、臨床所見はみられなかった。

また、末梢血一般諸検査が施行されたが、本剤に起因すると考えられる異常変動はみられなかった。

V. 考 案

L-105は、グラム陰性菌に対して従来の第三世代セフェム剤とほぼ同等の広い抗菌スペクトラムをもち、各種β-ラクタマーゼに対する安定性が良好である合成セフェム剤である。さらに第三世代のセフェム剤と比較すると、*S. aureus*をはじめとするグラム陽性球菌に対しても抗菌力が優れている点が特徴的と考えられている。さらに、組織移行性も良好であり、動物を用い、¹⁴C L-105投与後組織内濃度の検討では、肺への移行も腎、肝に次いで良好であり喀痰中の移行も確実に認められている¹⁾。

かかる基礎的検討を考慮しつつ、呼吸器感染症に対しての臨床的治験を試みた。

投与対象となったのは、呼吸器感染症の9例であった

が、このうち1例(Case 5)は感染症状が確実に存在していたが、基礎疾患である肺癌の病状が重篤であったため、途中で本剤投与を中止し除外症例とした。

残りの8例に関しては、急性の気道感染症から慢性の気道感染例まで含まれるが Case 8 のやや有効例を含めると、いずれも有効性が認められた。

これらのなかで、とくに Case 9 は感染性増悪を反復している肺胞気道系器質的変化がすでに高度な例であった。1例のみであったが、かかる器質的に難治性が十分考えられる症例に対しても有効性がみられたことは、難治性要因を有する呼吸器感染症まで広く接近できる抗生素であると考えられた。

一方、本治験では自他覚的な副作用は認められず、以上のことから勘案すると本剤は種々の呼吸器感染症例に対し、安全に使用可能であり、またその有用性も期待される薬剤といえよう。

文 献

- 1) 第33回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム、L-105 ブックレット、1985

CLINICAL EVALUATION OF L-105 IN THE RESPIRATORY TRACT INFECTION

HIROAKI TAKEDA, MASAHICO YOSIDA and

HIROYUKI KOBAYASHI

Department of Internal Medicine,
Kyorin University School of Medicine

L-105, one of the cephalosporin β -lactam antibiotics, was studied to determine clinical efficacy and safety by the intravenous route in 9 patients with respiratory infection, 2 cases of acute bronchitis, 1 case of chronic bronchitis, 1 case of bronchiectasis, 4 cases pneumonia and 1 case of lung abscess.

The clinical responses were good in 7 cases, fair in 1 case and unknown in 1 case.

No adverse reaction was noted.

From the results, it was considered that L-105 would be expected to be useful for the treatment of patient with respiratory infections.