

L-105 の内科領域における臨床的検討

吉丸清道・小林敬司・山田義夫・塩田憲三
大阪労災病院内科

3位側鎖に1, 2, 3-thiadiazol 基を導入した新規半合成セフェム剤 L-105 を内科領域の感染症9例に使用し、その有効性と安全性を検討した。

対象は、呼吸器感染症6例、尿路感染症2例、敗血症1例で、原因菌については coagulase 陰性 *Staphylococcus* 1例、*Serratia marcescens* 1例、未見1例、マイコプラズマ1例、その他5例は常在菌であった。

臨床的効果では、呼吸器感染症5例中4例、尿路感染症2例中2例、敗血症1例が有効以上の判定で、全8例中7例87.5%の有効率であった。

副作用は、著明なものは認めなかった。

以上の結果より、L-105 は内科領域の感染症に対して、有効性、安全性ともに優れた有用な抗生剤と思われる。

L-105 は、日本レダリー研究所にて開発された新規半合成セフェム剤で、7位側鎖に aminothiazolyl-methoxy-iminoacetamido 基を、3位側鎖に thiadiazolyl-thiomethyl 基を導入した化学的にきわめて安定な構造を有する薬剤である。

抗菌力については、標準菌株で、グラム陽性好気性菌に対して CEZ とほぼ同等の抗菌力を示し、グラム陰性好気性菌および嫌気性菌に対しては CMX とほぼ同等の抗菌力を示す。このように、グラム陽性菌とくに *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力は、第三世代セフェム剤より明らかに優れ、CEZ、CTM と同等の抗菌力を示している¹⁾。さらに本剤は、マクロファージとよく協力し、1/4 MIC の本剤の存在下で、ややフィラメント化した菌体は、よく食菌消化されている¹⁾。

体内動態では、尿中回収率は6時間までに投与量の約50~70%で、連続投与による蓄積性は認められていない¹⁾。

今回われわれは、本剤の第Ⅱ相臨床的検討の機会を得て、内科領域の感染症9例に本剤を使用し、有効性と安全性について検討したのでその結果をここに報告する。

Ⅰ. 対象および方法

Table 1 に L-105 の投与対象、基礎疾患または合併症、原因菌、投与量、投与期間などを一括表示した。

1. 対象

投与対象は、昭和59年4月より昭和59年12月までに大阪労災病院内科に入院した呼吸器感染症6例(肺炎5

例、マイコプラズマ肺炎1例)、尿路感染症2例(急性腎盂腎炎1例、膀胱炎1例)、敗血症1例の合計9例である。性別は、男性7例、女性2例で、年齢は26~83歳(平均年齢61.9歳)である。

2. 投与方法

L-105 投与方法は、全例1日2回投与で、点滴静注である。投与量は1回0.5~1.0g、総投与日数は5~22日(平均12.2日)、総投与量は8~48g(平均20.4g)である。

Ⅱ. 結 果

Table 1 に総括臨床効果を、Table 2 に疾患群別効果を、Table 3 に本剤使用前後の臨床検査値の主なものを表示した。

総括臨床効果は、全9例中著効2例、有効5例、やや有効1例、drop out 1例で、有効以上で判定すると有効率は8例中7例87.5%であった。なお、drop out の1例は、本剤投与開始後、マイコプラズマ肺炎と判明したので除外した。

疾患群別効果は、呼吸器感染症6例中著効1例、有効3例、やや有効1例、drop out 1例で有効率は80%であった。尿路感染症の2例はいずれも有効、敗血症の1例は著効であった。

原因菌の検出できたものは、2例だけであった。臨床効果との関係は、coagulase 陰性 *Staphylococcus* 1例(著効)、*Serratia marcescens* 1例(有効)であった。なお、これら原因菌は、本剤使用後の検索では、いずれも除菌さ

Table 1 Clinical results of L-105

| Case | | | | Diagnosis | Underlying disease or complication | Causal organism | L-105 | | Clinical efficacy | Side effect |
|------|-------|-----|-----|----------------------|--|---------------------------------------|-----------------------|----------------|-------------------|-------------|
| No. | Name | Age | Sex | | | | Daily dose (g × time) | Duration (day) | | |
| 1 | Y. M. | 58 | M | Pneumonia | None | Normal flora | 1.0 × 2 0.5 × 2 | 3 9 | Good | None |
| 2 | C. H. | 79 | M | Broncho-pneumonia | Old myocardial infarction | Normal flora | 1.0 × 2 | 5 | Good | None |
| 3 | K. I. | 57 | F | Pneumonia | Chronic nephritis | Normal flora | 1.0 × 2 0.5 × 2 | 8 4 | Good | None |
| 4 | Z. M. | 74 | M | Sepsis susp. | Gastric cancer | Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i> | 1.0 × 2 | 14 | Excellent | None |
| 5 | T. N. | 83 | F | Acute pyelonephritis | Cerebral infarction Asthma bronchiole | Unknown | 1.0 × 2 0.5 × 2 | 4 10 | Good | None |
| 6 | S. I. | 56 | M | Pneumonia | Chronic hepatitis | Normal flora | 1.0 × 2 | 11 | Excellent | None |
| 7 | H. H. | 68 | M | Pneumonia | Hypothyroidism Gastric cancer Cirrhosis of the liver Bradycardia tachycardia syndrome | Normal flora | 1.0 × 2 | 22 | Fair | None |
| 8 | S. N. | 55 | M | Cystitis | Diabetes mellitus | <i>Serratia marcescens</i> | 0.5 × 2 | 8 | Good | None |
| 9 | N. E. | 26 | M | Pneumonia | None | <i>Mycoplasma</i> | 1.0 × 2 | 9 | Drop out | |

Table 2 Clinical efficacy classified by diagnosis

| Diagnosis | Clinical efficacy | | | | Effective rate(%)* |
|--|-------------------|--------|------|------|--------------------|
| | Excellent | Good | Fair | Poor | |
| Respiratory system pneumonia | 1 | 3 | 1 | | 80% |
| Urinary tract system Acute pyelonephritis Cystitis | | 1 1 | | | 100% |
| Septicemia | 1 | | | | 100% |
| Total | 2 | 5 | 1 | 0 | 87.5% |

$$* \text{Effective rate} = \frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{No. of cases}}$$

れていた。

Ⅲ. 症 例

次に症例を呈示する。

1) Y.M. (Case 1) 58歳 男 肺炎

入院5日前より咳嗽、膿性痰が出現、前日より37.5°Cの発熱が出現、胸部X線検査にて左下肺野にスリガラス様陰影を認めた。白血球数 10,700、赤沈(1時間値) 51mm、CRP は 27.3 陽性であった。入院当日は、発

熱はみられなかったが、本剤1回1g 1日2回投与を開始した。投与2日目には、白血球数 4,300、3日目には、胸部X線での異常陰影は減弱傾向にあり、咳嗽、喀痰などの臨床症状の改善も認めため、入院4日目より本剤投与を1回 0.5g 1日2回に減量した。その後も順調に経過し、入院12日目には臨床症状も消失し、白血球数 4,800、赤沈(1時間値) 31mm、CRP 0.7陽性と改善し、胸部X線上異常所見をみなくなった。

Table 3 Laboratory findings

| No. | Case | | | RBC ($\times 10^4$) | Hb (g/dl) | WBC ($\times 10^4$) | N (%) | S-GPT (IU) | S-GOT (IU) | Al-P (KAU) | T.Bil (mg/dl) | BUN (mg/dl) | Creatinine (mg/dl) |
|-----|------|-----|---|--------------------------|--------------|--------------------------|----------|---------------|---------------|---------------|------------------|----------------|-----------------------|
| | Age | Sex | | | | | | | | | | | |
| 1 | 58 | M | B | 454 | 14.9 | 10,700 | 77 | 20 | 20 | 4 | 0.3 | 14 | 0.8 |
| | | | A | 384 | 12.4 | 4,800 | 69 | 14 | 24 | 10 | 0.3 | 17 | 1.0 |
| 2 | 79 | M | B | 460 | 15.6 | 7,900 | 85 | 47 | 48 | 16 | 1.6 | 38 | 1.6 |
| | | | A | 480 | 15.6 | 7,000 | 68 | 45 | 40 | 15 | 1.5 | 24 | 1.4 |
| 3 | 57 | F | B | 451 | 15.0 | 7,500 | 71 | 20 | 26 | 9 | 0.5 | 19 | 1.0 |
| | | | A | 406 | 13.5 | 4,900 | 58 | 7 | 27 | 8 | 0.2 | 21 | 0.9 |
| 4 | 74 | M | B | 249 | 8.5 | 12,000 | 76 | 31 | 63 | 20 | 0.6 | 7 | 1.1 |
| | | | A | 245 | 8.0 | 3,300 | 60 | 17 | 45 | 13 | 0.5 | 5 | 0.8 |
| 5 | 83 | F | B | 472 | 14.1 | 11,000 | N. D. | 27 | 29 | 7 | 0.5 | 50 | 1.8 |
| | | | A | 437 | 13.4 | 9,300 | 88 | 29 | 26 | 7 | 0.4 | 40 | 0.9 |
| 6 | 56 | M | B | 380 | 12.6 | 7,900 | 69 | 79 | 41 | 12 | N. D. | 21 | 0.9 |
| | | | A | 390 | 13.0 | 4,100 | 54 | 27 | 40 | 8 | N. D. | 17 | 1.1 |
| 7 | 68 | M | B | 281 | 10.4 | 9,500 | 91 | 22 | 30 | 7 | 0.5 | 17 | 0.8 |
| | | | A | 302 | 10.8 | 6,400 | 63 | 21 | 27 | 5 | 0.4 | 23 | 0.8 |
| 8 | 55 | M | B | 438 | 13.7 | 13,600 | 64 | 11 | 29 | 7 | 0.3 | 17 | 1.1 |
| | | | A | 469 | 14.6 | 8,100 | 52 | 19 | 27 | 8 | 0.3 | 13 | 0.9 |
| 9 | 26 | M | B | 468 | 15.3 | 7,100 | 60 | 28 | 25 | 6 | 0.2 | 12 | 1.1 |
| | | | A | 434 | 14.5 | 8,900 | 73 | 21 | 23 | 5 | 0.4 | 16 | 0.9 |

B: Before, A: After, N: Neutrophils, N.D.: not determined

2) C.H. (Case 2) 79歳 男 気管支肺炎

入院1週間前より、咳嗽、喀痰が出現、4日前より発熱、前日には38.6°Cとなった。胸部X線右上肺野に線状陰影がみられ、白血球数7,900、赤沈(1時間値)55mm、CRP12.4陽性であった。入院後、本剤1回1g1日2回5日間投与を行った。入院2日目には、白血球数14,100と上昇、体温も38.8°Cと上昇したが、3日目より解熱傾向を示し、4日目には平熱となり、5日目には胸部X線の異常所見も消失し、白血球数は7,000、CRP陰性へ改善、臨床症状もみられなくなった。

3) K.I. (Case 3) 57歳 女 肺炎

入院3日前より38.6°Cの発熱、前日より咳嗽、喀痰が出現した。胸部X線検査にて、右上肺野に斑状の陰影を認めたため入院した。白血球数7,500、赤沈(1時間値)62mm、CRP15.8陽性と異常所見もみられた。入院後、本剤を1回1g1日2回投与を8日間施行し、臨床症状、検査所見の改善がみられたため、1回0.5g1日2回投与を4日間投与した。臨床症状は改善し、胸部X線の異常陰影も消失し、血液検査所見も改善がみられた。

4) Z.M. (Case 4) 74歳 男 敗血症

胃癌にて入院中、本剤投与13日前より発熱が出現したため、FOMを投与したが改善せず38.4°C前後の発熱が持続したため、本剤を投与した。本剤投与当日には、発熱はみられなかったが、L-105を1回1g1日2回投与を14日間施行した。投与中は発熱はみられず、白血球数6,000、CRP0.9に改善した。この症例ではL-105投与前に動脈血培養にてcoagulase陰性Staphylococcusが検出されたが、本剤投与後は、動脈血培養は陰性となり、臨床的効果、細菌学的効果ともに著効であった。

5) T.N. (Case 5) 83歳 女 急性腎盂炎

入院2日前より頻尿、前日より発熱、その後40°Cまで上昇したため救急入院となった。尿混濁がみられ、尿沈渣にて白血球無数、末梢白血球数11,000であった。尿培養は検索できなかった。本剤を1回1g、1日2回投与を4日間、その後1回0.5g、1日2回投与を10日間継続した。投与後2日目より平熱に戻り、尿混濁も消失した。本例は、脳梗塞後遺症、高齢のため、中間尿はうまく採取できなかったが、尿沈渣上白血球23~26個/IGF、末梢白血球数も第11日目には6,800となり、投与を中止した。本剤投与終了後、尿沈渣上白血球35~40

個/IGF, 末梢白血球数 9,300 と上昇したが, 上記合併症のため, 尿路系感染を繰り返しやすい状態であったためと思われた。この尿沈渣異常は利尿を十分に保たせることで改善した。

6) S.I. (Case 6) 56歳 男 肺炎

当科入院 8 日前ごろより咳嗽出現, 3 日前より 39°C の発熱がみられ, 近医にて治療を受けたが改善せず入院となった。胸部 X 線検査で右下肺野に斑状の異常陰影がみられ, 白血球数 7,900, 赤沈 (1 時間値) 41mm, CRP 2.3 陽性であった。本剤を 1 回 1 g 1 日 2 回投与を 11 日間投与し, 投与後 3 日目には体温は平熱にまで回復した。胸部 X 線所見でも異常陰影の消失, 白血球数 4,100, 赤沈 (1 時間値) 1 mm, CRP 陰性にまで改善を示した。膿性痰も消失し, 臨床症状も著明な改善がみられた。

7) H.H. (Case 7) 68歳 男 肺炎

徐脈頻脈症候群, 甲状腺機能低下症, 肝硬変にて入院中, 急に発熱 (体温 38.5°C) と右胸部痛が出現した。胸部 X 線にて右上肺野に斑状の浸潤陰影がみられた。白血球数 9,500, 赤沈 (1 時間値) 66mm であった。発熱時より本剤 1 回 1 g, 1 日 2 回投与を開始した。投与 2 日目には胸部痛はほとんどみられなくなり, 5 日目には体温も平熱となった。白血球数 5,000, 赤沈 (1 時間値) 27 mm と改善を示した。しかし, 胸部 X 線の異常陰影は減弱傾向にあったが, 本剤 22 日間投与にても消失には至らなかった。本症例は, その後右胸水も出現し, 抗結核療法を施行し胸水と異常陰影の消失がみられた。本例は, 肺結核と細菌性肺炎の混合感染例と考えられ, 臨床判定ではやや有効とした。

8) S.N. (Case 8) 55歳 男 膀胱炎

糖尿病合併例で, 眩暈のため入院中本剤投与 14 日前より不明熱が出現し, CEZ を投与した。体温はほぼ平熱にまで改善したが, 9 日前より, 尿沈渣上白血球多数を認めた。末梢血で白血球数は 13,600 であった。本剤を 1 回 0.5 g 1 日 2 回投与を 8 日間施行し, 尿沈渣では白血球 6~8 個/IGF, 末梢血では白血球数 8,100 へと改善した。尿培養検査にて *Serratia marcescens* が検出されたが, 本剤投与にて除菌された。症例 9 については, 本剤投与開始後マイコプラズマ抗体価 $\times 320$ と陽性のためマイコプラズマ肺炎と診断されたため, drop out とした。

IV. 副作用および臨床検査値異常

全 9 例中, とくに本剤と因果関係の明らかな著しい副作用は認めなかった (Table 3)。ただ症例 1 で, 本剤投与前 AI-P 4 KAU, γ -GTP 13 IU/l, LAP 33 IU/l であったが, 投与 7 日目に AI-P 17 KAU, γ -GTP 206

IU/l, LAP 86 IU/l まで上昇した。本剤投薬を継続したところ, 徐々にこれらの異常値は改善した。臨床症状は全く出現しなかった。この一過性肝機能上昇については, 本剤との関連を必ずしも否定できなかった。

その他の症例では, 本剤による臨床検査値の異常やアレルギー反応の出現なども認めなかった。

V. 考 按

1970 年以後は, 感染症の原因菌がグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌へ変化してきた。とくに最近では, 日和見感染が問題となってきている。これは, 高齢者や免疫抑制剤, ステロイド剤, 抗癌剤などの長期投与がなされてきたことと, 抗菌剤の多用が主因と考えられている。

セフェム系抗生物質は, 抗菌スペクトルが広く, 血清補体や白血球との協力的殺菌作用も強く, ペニシリン類よりも薬物アレルギーを起こしにくく, また構造上, 側鎖の修飾により, 耐性菌にも効くように改良できるのでもっとも進歩の著しい抗生剤である²⁾。注意すべき問題は, その抗菌力, 耐性菌, 毒性などに影響を及ぼす β -ラクタマーゼに対する安定性である^{3,4)}。近年になり, 第三世代セフェム剤が登場し, β -ラクタマーゼに対し高い安定性があり *Serratia*, *Citrobacter* などにもまで抗菌力が拡大されたが, 一方これらの薬剤はグラム陽性菌, とくにブドウ球菌に対して抗菌力が低いことに注意すべきである。

L-105 は, 日本レダリー 研究所にて, 新規半合成されたセフェム剤である。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。とくに, *S. aureus* に対しては, cefazolin とほぼ同等の抗菌力を示し, さらに methicillin, cefazolin 耐性 *S. aureus* に対しても優れた抗菌力を示した。また, グラム陰性桿菌に関しても cefmenoxime とほぼ同等の抗菌力を示した¹⁾。 β -ラクタマーゼに対する安定性は, オキシイミノセファロスポリナーゼでわずかに加水分解を受けたほかは, いずれの β -ラクタマーゼに対しても安定であった。

L-105 は, すでに前臨床試験および第 I, 早期 II 相臨床試験から安全性が確認されている。第 33 回日本化学療法学会新薬シンポジウムにて, 69 施設, 967 例の臨床成績が報告され, 効果判定の行われた 912 例の有効率は 73.9% であり, グラム陽性菌 (120 株) に対する菌消失率は 86.7% で, グラム陰性菌 (300 株) に対する菌消失率は 80.7% であった。

本稿に報告したわれわれの症例は, 前述の新薬シンポジウムに報告したものであるが, ここに詳細を示したものである。

われわれの症例全9例中効果判定の可能な8例の有効率は87.5%, 呼吸器感染症の有効率は80%であった。また尿路感染症の2例はともに有効であり, 膀胱炎例で尿培養にて検出された *Serratia marcescens* は本剤にて除菌されていた。さらに, 敗血症の症例も著効であった。この症例では動脈血培養にて coagulase 陰性 *Staphylococcus* が検出されたが, 本剤投与にて消失していた。

第三世代セフェム剤が登場し広く使用されてくるようになると, これらの薬剤がグラム陽性菌に対する抗菌力が弱いために, 今後グラム陽性菌感染症の症例が増加してくる可能性がある。本剤は, β -ラクタマーゼに対し安定で, 幅広い抗菌スペクトラムを有し, とくにブドウ球菌に強い抗菌力を有しているという特徴があり, 内科領域感染症の第一選択薬として十分にその威力を発揮するものと思われた。

最後に安全性の検討では, 強い副作用のために中途にて本剤の投与を中止せざるをえなかった症例はなかった。ただ1例, AI-P, γ -GTP, LAP の一過性上昇がみられた。しかし, これによる特別な臨床症状はみられな

かったが, 本剤との関連は否定できなかった。したがって, さらに症例を重ねて副作用に対する十分な検索が必要と思われた。

VI. 結 語

内科領域における感染症に, 新規半合成セフェム剤 L-105 を投与し, その臨床効果を検討した結果, 総括臨床効果は有効率87.5%であった。動脈血培養にて検出された coagulase 陰性 *Staphylococcus* も除菌された。一過性の肝機能異常を認めた以外に著明な副作用はみられなかった。以上の結果より, 有効性, 安全性に優れた有用な抗生剤と思われる。

文 献

- 1) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, L-105, 東京, 1985
- 2) 横田 健: 各種抗生物質の今後の発展, セフェム剤。日本臨床 42(3): 531~539, 1984
- 3) 横田 健: β -lactam薬剤の抗菌力。Chemotherapy 27(2): 211~221, 1979
- 4) 井上松久, 他: 抗生物質開発と耐性菌。総合臨床 30(8): 2046~2064, 1981

CLINICAL STUDY OF L-105 IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

KIYOMICHI YOSHIMARU, KEIJI KOBAYASHI, YOSHIO YAMADA and KENZO SHIOTA

Department of Internal Medicine, Osaka Rosai Hospital

L-105, a new semisynthetic cephalosporin derivative with 1, 2, 3-thiadiazolyl group at the 3-side chain, was tried in 9 cases of infectious diseases in the field of internal medicine to investigate the efficacy and safety.

Subjected were 6 cases of respiratory infection, 2 cases of urinary tract infection, and 1 case of septicemia. Causal bacteria were coagulase-negative *Staphylococcus* in 1 case, *Serratia marcescens* in 1 case, 1 unknown case, mycoplasma in 1 case, and resident bacteria in 5 cases.

As for clinical efficacy, 4 out of 5 cases of respiratory infection, 2 out of 2 cases of urinary tract infection, and 1 case of septicemia were evaluated as effective or better, the efficacy rate being 87.5% (8/7).

No noteworthy side effects were observed.

From the results, L-105 with its excellent efficacy and safety is considered to be a useful antibiotic for infections in the field of internal medicine.