

抗生剤 L-105の基礎的検討

稲垣 宏

国立霞ヶ浦病院外科

奥井津二

国立霞ヶ浦病院呼吸器科

新 cephalosporin 系抗生剤 L-105 を、胆石を有する患者11例に対して、1.0g 静注し、その血中濃度、胆嚢組織内濃度、胆嚢胆汁中濃度および総胆管胆汁中濃度を測定した。

対象とした胆石症患者の血中濃度は、L-105 静注後30分で平均56.5 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間で平均 25.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。

また、L-105 静注後2時間の胆嚢組織内濃度は 3.20~1540 $\mu\text{g/g}$ とバラツキが大きかった。低値を示した症例はいずれも疾患部に高度炎症を呈していた。L-105 の胆嚢組織内濃度は平均 313 $\mu\text{g/g}$ であった。

また、L-105 静注後2時間の胆嚢胆汁中濃度は 1.90~3,900 $\mu\text{g/ml}$ で平均 1,440 $\mu\text{g/ml}$ であった。低値を示した症例はいずれも膿性胆汁であった。

L-105 静注後2時間の総胆管胆汁内濃度については、3例測定したのみであるが、1,180~2,750 $\mu\text{g/ml}$ 、平均1,990 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示した。

投与直前の肝機能については、中等度異常1例で他は正常または軽度異常であった。中等度異常を示した症例は胆嚢管閉塞を伴った高度炎症例であったにもかかわらず、総胆管胆汁への良好な移行性が認められた。

以上のように L-105 は胆嚢組織および胆汁移行性に非常に優れた抗生剤であることが確認された。

L-105 は、日本レダリー株式会社で新しく開発された半合成 cephalosporin 系抗生物質であり、Fig. 1 に示すように、化学構造上3位側鎖に thiaziazole 基を有することを特徴とする。本剤は、各種 β -lactamase に対しきわめて安定であり、好気性、嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、第三世代の cephalosporin 系抗生剤よりもさらに広い抗菌スペクトラムを有する¹⁾。とくに最近耐性が問題となっている *S. aureus* に対し

ても強い抗菌力を示す¹⁾。また、本剤は腎排泄型の抗生剤であるが、胆汁への排泄にも優れるとされている¹⁾。

そこで今回われわれは、L-105 の胆道感染症への治療応用を目的に、その基礎的検討を行ったので報告する。

I. 対象と方法

昭和60年1月中に国立霞ヶ浦病院外科において、胆嚢摘出術を受けた胆石患者11例を対象とした。

L-105 1.0gを20mlの生食水に溶解し、術前に約3分かけて静注した。静注後30分と1時間に、血液を約5ml採取した。

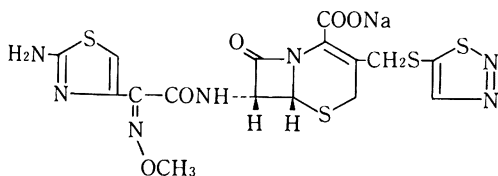
さらに静注後2時間に胆嚢組織約1g、胆嚢胆汁および総胆管胆汁約2mlずつを採取した。

血液は採取後血清分離し、濃度測定まで -20°C にて凍結保存した。

胆嚢組織は生食水で軽く洗浄した後、また胆嚢胆汁、総胆管胆汁は採取後直ちに -20°C にて凍結し、濃度測定まで保存した。

L-105 の濃度は *E. coli* NIHJ を検定菌とし、heart

Fig. 1 Chemical structure of L-105



sodium (-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(1,2,3-thiaziazol-5-yl)thiomethyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylate

Table 1 Concentration of L-105 in serum, gallbladder tissue, gallbladder bile and common duct bile after i.v. administration of 1g

Case No.	Name	Sex	B.W. (kg)	Hepatic function	Concentration of L-105 ($\mu\text{g/ml}$ or g)				
					Serum		Gallbladder		Common bile duct
					30min	1hr	Tissue	Bile	Bile
1	M. K.	79	F 48	Normal	72.0	59.0	31.0	460	—
2	H. N.	59	F 45	Normal	78.0	34.0	3.20	640	—
3	M. H.	60	M 54.5	Normal	57.0	27.0	3.30	1.90	—
4	S. H.	71	M 58	Slightly disordered	35.6	17.5	260	843	2,040
5	M. I.	43	M 55	Normal	43.8	15.7	80.5	838	—
6	Y. A.	71	F 37	Slightly disordered	60.7	25.6	422	2,310	2,750
7	S. T.	71	M 64	Slightly disordered	36.5	17.6	141	54.7	—
8	J. F.	66	F 55	Normal	46.1	24.6	1,540	2,580	—
9	M. T.	57	F 45	Normal	96.7	14.6	81.3	2,770	—
10	K. E.	50	F 59	Normal	40.3	16.9	882	3,900	—
11	S. I.	83	M 57	Moderately disordered	54.7	31.0	3.61	—	1,180
Mean \pm S.E.					56.5 \pm 5.8	25.8 \pm 3.9	313.4 \pm 146.1	1,440 \pm 424	1,990 \pm 393

infusion agar を用いた円筒平板による標準曲線法により定量した。このさい、血清および胆汁は 0.1M phosphate buffer (pH 7.0) で希釈して測定した。胆嚢組織については、0.1M phosphate buffer (pH 7.0) を加えてホモジネートした後、3,000 rpm にて10分間遠心分離し、上澄液を測定検体とした。

II. 結 果

胆石症患者11例における L-105 1.0g 静注後の血中濃度、胆嚢組織内濃度、胆嚢胆汁中濃度、総胆管胆汁中濃度の測定結果を Table 1 および Fig. 2 に示した。

血中濃度は、静注開始後30分で $56.5 \pm 5.8 \mu\text{g/ml}$ 、1時間で $25.8 \pm 3.9 \mu\text{g/ml}$ であった。

胆嚢組織内濃度は静注開始後2時間で $313.4 \pm 146.1 \mu\text{g/g}$ と高値を示したが、症例間でバラツキがみられた。低値を示した例はいずれも高度炎症を呈していた。とくに症例2, 5は著明な組織萎縮を、症例3は胆嚢壁の肥厚化と膿性胆汁を、症例11は胆嚢管閉塞をおのおの伴っていた。

胆嚢胆汁中濃度は静注開始後2時間で $1,440 \pm 424 \mu\text{g/ml}$ と高値を示し、胆嚢組織移行性不良であった症例2, 5についても良好な移行性が認められた。胆嚢胆汁中濃度は胆嚢組織内濃度と異なり、炎症の度合や、組織の萎縮化にあまり影響を受けなかった。低値を示した症例3, 7はいずれも膿性胆汁であった。症例11は胆嚢管閉塞例で胆嚢胆汁の採取が困難であったため濃度測定がで

きなかった。

胆管胆汁中濃度は3例のみの測定に終わったが、平均 $1,990 \pm 393 \mu\text{g/ml}$ で全例高値を示した。とくに炎症も強く、胆嚢管閉塞であった症例11についても非常に良好な移行性が認められた。

なお、投与直前の肝機能検査の結果、症例4, 6, 7に軽度異常、症例11に中等度異常が認められ、他はすべて正常であった。とくに中等度異常を示した症例11は、胆嚢管閉塞を伴った高度炎症例であったにもかかわらず、胆嚢組織内濃度 $3.61 \mu\text{g/ml}$ 、総胆管胆汁中濃度 $1,180 \mu\text{g/ml}$ と良好な移行性を認めた。

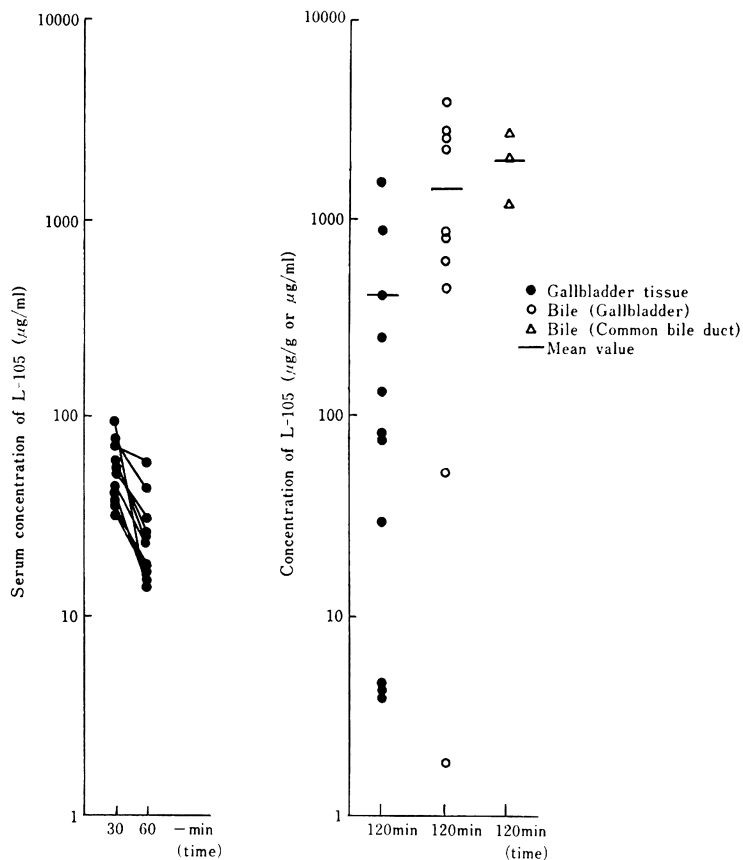
III. 考 察

胆道感染症に対する抗生剤の選択は、検出頻度の高い *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* など²⁾ のグラム陰性桿菌に対し、強い抗菌力を有していることが必要条件であるが、それとともに胆嚢組織や胆汁への移行性にも優れていることが必要である^{3,4)}。

そこで今回われわれは、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* などのグラム陰性桿菌はもとより *S. aureus* などのグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を有する L-105 につき、その胆嚢組織および胆汁への移行性を検討した。

その結果、L-105 1.0g を静注後2時間の胆嚢組織内濃度は平均 $313 \mu\text{g/g}$ と高値であったが高度炎症に胆嚢萎縮や壁肥厚化、胆嚢管閉塞を伴った症例では低値 ($3.21 \sim 80.5$) であった。一方胆嚢胆汁への移行性につ

Fig. 2 Concentration of L-105 in serum, gallbladder tissue and bile of gallbladder and common bile duct after i.v. administration of 1g



いては炎症の度合にはあまり影響を受けず、膿性胆汁を示した2例と、胆嚢胆汁を採取できなかった胆嚢管閉塞症例以外は、非常に良好な移行性が認められた。また、総胆管胆汁中濃度は3例中3例ともきわめて高く、1,180~2,750 µg/mlであった。

投与直前の肝機能については中等度異常を示した1例を除き他は正常または軽度異常であった。とくに中等度異常を示した症例は胆嚢管閉塞を伴う高度炎症例であったにもかかわらず、胆嚢組織内濃度 3.61 µg/ml、総胆管胆汁中濃度 1,180 µg/ml と良好な移行性が認められた。

このように L-105 は胆汁中への移行性に優れているばかりでなく、胆嚢組織内への移行性にも優れた抗生剤

であることが確認された。したがって、その幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌作用と相まって、胆道感染症に対してきわめて有用な抗生剤であると考えられた。

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) 浦山京子, 島田 馨: 各科領域の抗生物質療法の将来, 1. 内科 c. 胆道感染. 日本臨床 42(3): 573~575, 1984
- 3) 志村秀彦: 特集—化学療法剤のファーストチョイス 原因菌未確定時の化学療法剤の選び方 胆道感染症. 臨床と研究 62(5): 1396~1400, 1985
- 4) 谷村 弘: 特集—感染症の変貌と化学療法 胆道. 化学療法の領域 1(1): 44~50, 1985

FUNDAMENTAL STUDY OF ANTIBIOTIC L-105

HIROSHI INAGAKI

Department of Surgery, Kasumigaura National Hospital

SHINJI OKUI

Department of Pneumology, Kasumigaura National Hospital

L-105, a new semisynthetic cephalosporin, was intravenously administered at a dose of 1.0 g to 11 patients with gallstones before operation. The concentrations of L-105 in serum, gallbladder tissue and bile were measured.

The mean value of serum concentrations after 30 minutes and one hour were respectively 56.5 and 25.8 $\mu\text{g/ml}$.

The gallbladder tissue concentrations after 2 hours ranged widely from 3.20 to 1,540 $\mu\text{g/g}$ and the mean value was 313 $\mu\text{g/g}$. The cases with severe inflammation at their diseased parts showed low concentrations.

The gallbladder bile concentrations after 2 hours ranged from 1.90 to 3,900 $\mu\text{g/ml}$ and the mean value was 1,440 $\mu\text{g/ml}$. The cases with puruloid bile showed low concentrations.

The common duct concentrations which were measured in only three cases after 2 hours ranged from 1,180 to 2,750 $\mu\text{g/ml}$ and the mean value was 1,990 $\mu\text{g/ml}$.

As the result of the above mentioned, L-105 showed so high concentrations in both gallbladder tissue and bile. Therefore, it may be concluded that L-105 is very useful drug for treatment of biliary tract infections.