

外科領域における L-105 の臨床的検討

加藤繁次・小野成夫・田中豊治

河田周三・宍戸清一郎

東京歯科大学外科学教室

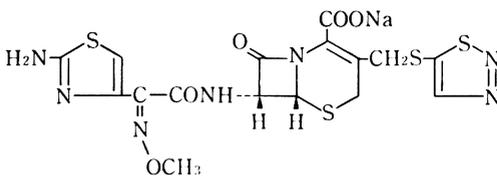
新しく開発された注射用半合成セファロスポリン剤である L-105 を 12 例の外科的感染症に使用し、臨床的効果、細菌学的効果、および末梢血、肝機能、腎機能に対する影響を検討した。

L-105 の総投与量は 4g より 28g で、皮膚軟部組織化膿症 5 例中著効 1 例、有効 3 例、やや有効 1 例、骨髓炎兼蜂窩織炎無効 1 例、臍炎 2 例中有効 2 例、化膿性乳腺炎 2 例中著効 1 例、有効 1 例、肛門周囲膿瘍有効 1 例、術後創化膿有効 1 例で、合計著効 2 例、有効 8 例、やや有効 1 例、無効 1 例で有効率は 10/12 (83.3%) であった。副作用は 2 例に好酸球率増多、1 例に血小板数減少、3 例に血清 GOT, GPT の上昇、1 例に Al-P の上昇、2 例に γ -GTP の上昇を認めた。

L-105 は日本レダリー研究所において、新しく合成された静注用セファロスポリン系抗生剤で、その構造式は Fig. 1 のとおりである。本剤は第三世代セファロスポリン剤に優れる抗菌スペクトラムと β -lactamase に対する安定性を示し、好気性および嫌気性グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対し、強い殺菌力を有している。

本剤は静注、点滴静注により投与量に比例した高い血中濃度が得られ、とくに高い胆汁中濃度が認められることが特徴的である。今回われわれは本抗生剤に対して外科領域における臨床的検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of L-105



I. 研究方法

昭和59年8月より昭和60年2月までに、東京歯科大学外科で入院もしくは外来にて加療を施行した外科的感染症12例を対象とした。年齢は21歳より56歳にわたり、男性6例、女性6例であった。その内訳は、皮膚軟部組織蜂窩織炎3例、瘰癧2例、臍炎2例、乳腺炎2例、肛門周囲膿瘍、術後創化膿、癰がそれぞれ1例であった。

本剤投与方法は、7例に対して 100 ml の生理食塩水に L-105 1g を溶解し、1日2回60分かけて点滴静注し、他の症例に対しては、20 ml の生理食塩水に本剤 1g を

溶解し、4例に1日2回、1例に1日1回 one shot 静注した。投与期間は最短4日、最長14日で、総投与量は 4g より 28g であった。

細菌学的検索は、感染巣より採取した膿を直ちに嫌気ポーターに入れ、速やかに好気性ならびに嫌気性培養を行い同定した。嫌気性培養にはガスパック法を使用した。

臨床効果の判定は、外科的処置の有無にかかわらず、本剤投与後3日以内に感染症に関する自覚症状、所見の改善がみられたものを著効 (excellent)、同症状、所見の改善に4日以上7日以内を要したものを有効 (good)、8日以上を要したものをやや有効 (fair)、本剤投与にもかかわらず症状、所見が不変または増悪したものを無効 (poor) とした。

副作用の検討に関しては、投与前および投与後の末梢血、血清 GOT, GPT, LDH, Al-P, γ -GTP, BUN, creatinine などの変動ならびに、悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状、発疹などのアレルギー性反応などの自覚所見を観察した。

II. 成績

症例および本剤投与前抗生剤、投与量、投与期間、起炎菌、臨床成績を一括して Table 1 に示した。

症例1は、瘰癧で本剤投与前に他医より抗生剤の投与(薬剤名不明)を受けていたが無効であった。本剤 1,000 mg を1日2回 20 ml の生理食塩水に溶解し one shot 静注したところ、6日目に排膿停止し、有効と判定した。投与前の膿より *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides biacutus*, *Acidaminococcus* が検出され、細菌学的効果は消失であっ

Table 1 Clinical effects on L-105 in surgical infections

Case No.	Sex	Age	Diagnosis	Prior drug	Dose (mg)	Frequency a day	Duration (day)	Total dose (g)	Clinically isolated organism	Clinical effect
1	♀	56	Felon	Unknown	1000	2	11	20	<i>S. aureus</i> <i>B. biacutus</i> <i>Acidaminococcus</i>	Good
2	♀	48	Felon	None	1000	1	4	4	Unknown	Excellent
3	♀	21	Furuncle	None	1000	2	9	18	Unknown	Good
4	♀	46	Phlegmon (Foot)	CEX	1000	2	14	28	Unknown	Fair
5	♂	41	Phlegmon (Foot)	None	1000	2	10	20	Unknown	Good
6	♂	36	Phlegmon } Osteomyelitis } (Foot)	CFX AMK	1000	2	10	20	<i>S. pyogenes</i> <i>Proteus</i> <i>Neisseria</i> <i>Fusobacterium</i> <i>B. capillosus</i>	Poor
7	♂	28	Omphalitis	CFX	1000	2	10	20	<i>Eubacterium</i> <i>B. ruminticola</i>	Good
8	♂	31	Omphalitis	CEX	1000	2	12	24	α - <i>Streptococcus</i> <i>Peptococcus</i> <i>Acidaminococcus</i>	Good
9	♀	31	Acute suppurative mastitis	None	1000	2	6	12	<i>S. epidermidis</i>	Good
10	♀	29	Acute suppurative mastitis	None	1000	2	5	10	Unknown	Excellent
11	♂	40	Periproctal abscess	None	1000	2	12	24	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> <i>Fusobacterium</i>	Good
12	♂	45	Wound infection (Appendicitis, Panperitonitis)	CMZ AMK	1000	2	13	26	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>B. fragilis</i>	Good

Table 2 Isolated organism and biological effect of L-105

Isolated organism	Biological effect				Eradication rate (%)
	Eradicated	Persisted	Newly appeared	Unknown	
<i>S. aureus</i>	1				100
<i>S. epidermidis</i>	1				100
<i>S. pyogenes</i>	1				100
<i>Neisseria</i>	1				100
<i>E. coli</i>	2				100
<i>P. aeruginosa</i>	1				100
<i>Proteus</i> sp.		1			0
<i>Acidaminococcus</i>	2				100
<i>Peptococcus</i> sp.	1		1		50
<i>B. fragilis</i>	2				100
<i>B. capillosus</i>		1			0
<i>B. biacutus</i>	1				100
<i>Fusobacterium</i>	1	1			50
Total	14	3	1	0	77.8

た。

症例2も瘰癧で本剤 1,000 mg を1日1回, one shot 静注したところ, 投与後3日目に排膿停止し, 著効と判定した。起炎菌は不明であった。

症例3は, 臀部筋で本剤 1,000 mg を1日2回, one shot 静注したところ, 投与後6日目に排膿停止し, 有効と判定した。起炎菌は不明であった。

症例4は, 下肢蜂窩織炎で本剤投与前に cephalixin (CEX) が投与されていたが無効で, 本剤 1,000 mg を1日2回 500 ml の5%ブドウ糖に溶解し点滴静注したところ, 発赤, 疼痛などの炎症症状が10日目に消失し, やや有効と判定した。起炎菌は不明であった。

症例5は, 左足背部蜂窩織炎で, 本剤 1,000 mg を1日2回点滴静注したところ, 投与後7日目に発赤, 腫脹などの炎症症状が消失し, 有効と判定した。起炎菌は不明であった。

症例6は, 左足蜂窩織炎兼骨髄炎で切開排膿後 cefmetazole (CMZ) および amikacin (AMK) が同時に投与されたが無効で, 本剤 1,000 mg を1日2回点滴静注したが投与後10日目でも排膿消失せず無効と判定した。本剤投与前の膿より *Streptococcus pyogenes*, *Proteus*, *Neisseria*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides capillosus* が検出されたが, 投与10日後の膿からも *Proteus*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *B. capillosus* が検出された。

症例7は, 臍炎で本剤投与前に cefoxitin (CFX) が投与されたが無効で, 本剤 1,000 mg を1日2回点滴静注したところ, 投与後7日目に排膿消失し, 有効と判定し

た。起炎菌は *Eubacterium*, *Bacteroides ruminicola* であった。

症例8も, 臍炎で本剤投与前に CEX が投与されたが無効で, 本剤 1,000 mg を1日2回点滴静注したところ, 投与後7日目に排膿消失し, 有効と判定した。起炎菌は α -*Streptococcus*, *Peptococcus*, *Acidaminococcus* であった。

症例9は, 化膿性乳腺炎で, 本剤 1,000 mg を1日2回 one shot 静注したところ, 投与後5日目に排膿停止し, 有効と判定した。起炎菌は *Staphylococcus epidermidis* であった。

症例10も, 化膿性乳腺炎で発赤・腫脹著しい症例であったが, 本剤 1,000 mg を1日2回 one shot 静注したところ, すべての炎症症状が3日目には消失し, 著効と判定した。起炎菌は不明であった。

症例11は, 肛門周囲膿瘍で切開排膿後本剤 1,000 mg を1日2回点滴静注したところ, 投与後5日目に排膿停止し, 有効と判定した。膿より *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* が検出された。

症例12は, 急性虫垂炎, 汎発性腹膜炎術後の創感染例で, 本剤投与前に CMZ と AMK が同時に投与されたが無効であった。本剤 1,000 mg を1日2回点滴静注したところ排膿は7日目に消失し, 肉芽の形成も良好で有効と判定した。膿より *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. fragilis* が検出された。

上記のごとく, 計12例に L-105 を投与し, 各疾患別の有効率は, 皮膚軟部組織化膿症5例に対して 4/5 (80

骨髄炎 1 例に対して 0/1 (0%), 膈炎 2 例に対して 2/2 (100%), 化膿性乳腺炎 2 例に対して 2/2 (100%), 肛門周囲膿瘍 1 例に対して 1/1 (100%), 術後創化膿 1 例に対して 1/1 (100%) で、合計すると 12 症例に対し、著効 2 例、有効 8 例、やや有効 1 例、無効 1 例で、その有効率は 10/12 (83.3%) であった。

膿中の菌の検索がなされたのは 7 例で、計 18 株の細菌が分離同定された (Table 2)。その内訳は、*E. coli*, *Acidaminococcus*, *Peptococcus*, *B. fragilis*, *Fusobacterium* が 2 株ずつ、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *Neisseria*, *P. aeruginosa*, *Proteus*, *B. capillosus*, *B. biacutus* が 1 株ずつであった。その細菌学的効果は *Proteus*, *B. capillosus*,

Fusobacterium がそれぞれ 1 株ずつ消失せず、*Peptococcus* 1 株が投与中新たに出現し、その消失率は 14/18 (77.8%) であった。とくに症例 6 の *S. pyogenes*, *Proteus*, *Neisseria*, *F. nucleatum*, *B. capillosus* の混合感染である左足骨髄炎兼蜂窩織炎は本剤投与によってもその膿より *Proteus*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *B. capillosus* が検出され、臨床的にも感染巣は拡大し、無効と判定したが、この症例が全体の菌の消失率をやや悪い傾向にとどめさせたものと思われる。

III. 副作用

本剤投与に関連すると思われる悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状や皮疹などの過敏症状は認められなかった。

IV. 臨床検査値の変動

本剤投与前、投与中、投与後に末梢血、血清 GOT, GPT, LDH, Al-P, γ -GTP, BUN, creatinine を測定した症例により、本剤投与によるものと思われる影響を検討した (Fig. 2, 3, 4, 5)。

赤血球数は投与前、投与中、投与後に大きな変化を認めなかった。白血球数は炎症の軽快とともにその数の減少を認めたが、投与後の好酸球率の上昇を症例 7 で 10%、症例 8 で 7% と 2 例に認めた。血小板数の変化は、症例 7 の 1 例に投与前 177,000/mm³ であったのが投与後 90,000/mm³ と減少したのを除き、他は異常を認めなかった。以上、本剤投与によるものと思われる末梢血に及ぼす影響は、好酸球率の上昇が 10 例中 2 例 (20%)、血小板数の減少が 11 例中 1 例 (9.1%) に認められた。なお好酸球率の上昇した症例においても、アレルギー

Fig. 2 Hematological changes after L-105 administration

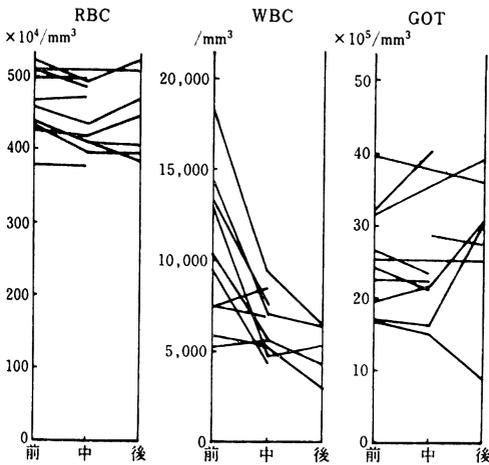


Fig. 3 Changes of liver function after L-105 administration (No. 1)

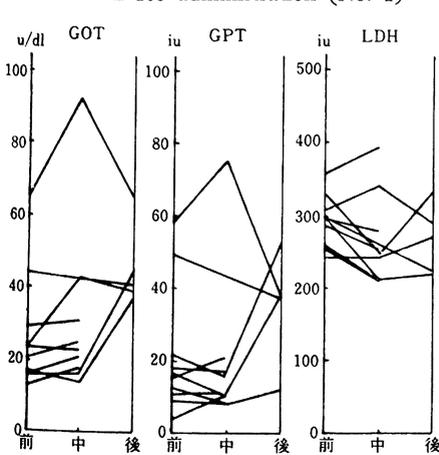


Fig. 4 Changes of liver function after L-105 administration (No. 2)

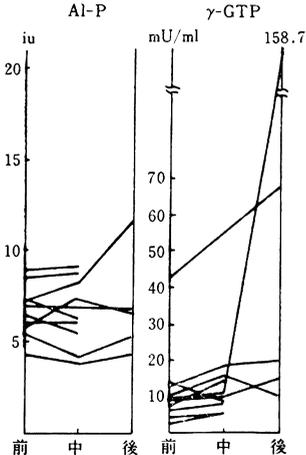
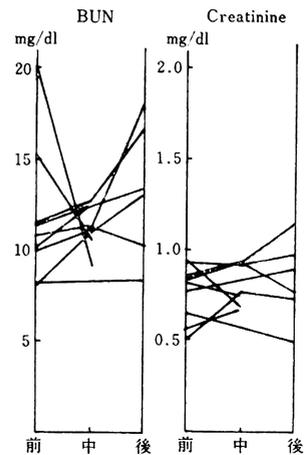


Fig. 5 Changes of renal function after L-105 administration



一性反応はなかった。

肝機能に与える影響は、GOT, GPT が投与中に上昇した例が、症例12の1例、投与後に軽度上昇したのが症例4と症例11の2例に認められた (Fig. 3)。LDH に対しては大きな影響は認められなかった。Al-P に対しては症例4の1例において投与後上昇したのを除き他の症例では異常を認めなかった (Fig. 4)。 γ -GTP に対しては、投与後に症例4と症例5の2例において上昇がみられた (Fig. 4)。

以上、肝機能に対する本剤の投与によるものと思われる影響は、GOT, GPT に対しては10例中3例(30%)、Al-P に対しては10例中1例(10%)、 γ -GTP に対しては10例中2例(20%)といずれにおいてもやや高頻度に認められた。

本剤の腎機能に対する影響は、血清 BUN, creatinine を投与前後に測定し、検討した。血清 BUN, creatinine を測定しえた9例では、本剤投与によるものと思われる異常値は認められなかった (Fig. 5)。

V. 考 察

L-105 は化学的にきわめて安定な構造をもつ注射用半合成セファロスポリン剤で、 β -lactamase に対して安定で、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有することが特徴である¹⁾。われわれの検討でも、本剤は好気性グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌、嫌気性菌と幅広く効果を認めたが、その

除菌率は77.8%とやや低い結果であった。これは検討しえた症例数が12例と少なく、とくに *S. pyogenes*, *Proteus*, *Neisseria*, *Fusobacterium*, *B. capillosus* の混合感染である足背部の蜂窩織炎兼骨髓炎の症例に対して、*S. pyogenes* のみ除菌され、他は除菌されずにそのまま感染が持続した症例があったことが、大きく影響しているものと思われる。なおこの症例は中等症の糖尿病を基礎疾患として、足背部の発赤、疼痛を主訴とし受診した。糖尿病の嚴重なるコントロールを施行し、本剤を投与したが、炎症部自潰し排膿を認め、徐々に深部に炎症が拡大し、整形外科的処置を必要とした。なお、Doppler, Thermography 検査、また足背動脈の触診で、患肢の血行障害は認められなかった。

われわれの検討成績によると、血清 GOT, GPT, Al-P, γ -GTP に対する影響が、他剤に比較してやや高いという結果が得られたが、これは本剤の胆汁移行の良好性という特徴²⁾とんらかの関連性を示唆するかもしれない。いずれにしても自覚症状は全く認めなかったが、本剤投与時には必ず肝機能検査を施行する必要があるものと考えられる。

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) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム・抄録, 1985

CLINICAL STUDIES ON L-105 IN SURGICAL FIELD

SHIGETSUGU KATO, SHIGEO ONO, TOYOHARU TANAKA

SHUZO KAWATA and SEIICHIRO SHISHIDO

Department of Surgery, Tokyo Dental College

Clinical and laboratory studies were performed on L-105 in 12 patients with surgical infections and the following conclusions were obtained.

L-105 was administrated intravenously in 5 cases of superficial soft tissue infection, one case of osteomyelitis, 2 cases of omphalitis, 2 cases of acute suppurative mastitis, one case of periproctal abscess, one case of postoperative wound infection.

Clinical response was obtained in 10 out of 12 cases, effective rate was 85.3%.

Any side effects were recognized with the drug neither in subjective signs nor objective findings.

Two cases of eosinophilia, one case of thrombocytopenia, 3 cases of elevation of serum GOT and GPT, one case of elevation of serum Al-P, 2 cases of elevation of serum γ -GTP were recognized as laboratory findings.