

## 外科領域における L-105 の使用経験

山内昌一郎・中山文夫

九州大学医学部第一外科学教室

新たに開発された注射用セファロスボリン系抗生物質 L-105 を外科領域感染症 13 例に使用し、その臨床効果および安全性について検討した。

1) 対象感染症は胆道感染症 7 例、感染性腸閉塞 1 例、限局性腹膜炎 3 例、呼吸器感染症 1 例、尿路感染症 1 例の計 13 例であった。

2) 分離菌はグラム陽性菌 (*E. faecalis*, *B. subtilis*) 2 種 3 株、グラム陰性菌 (*E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *C. freundii*, *M. morganii*, *P. aeruginosa*, *P. maltophilia*, *P. putida*, *S. marcescens*, *A. faecalis*, *F. meningosepticum*, *K. oxytoca*) 12 種 16 株であった。

3) 感染症の臨床効果は著効 2 例、有効 8 例、やや有効 1 例、無効 1 例、不明 1 例、有効率 77% であった。

4) 副作用は 1 例に下痢を認め、また GOT, GPT の軽度上昇を 1 例に認めた。

L-105 は日本レダリー株式会社で合成、開発された新しい半合成セファロスボリン系抗生物質であり、7 位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を、3 位側鎖には thiadiazolyl-thiomethyl 基を導入し、化学的にはきわめて安定な構造を有している。本剤はグラム陰性菌に対しては第三世代のセフェム系製剤と同等の抗菌力を示すとともに、グラム陽性菌に対しても cefazolin (CEZ) など第一世代製剤とほぼ同等の抗菌力を有し、幅広い抗菌スペクトラムを示す新しいタイプのセフェム系製剤である<sup>1)</sup>。

今回、われわれは本剤の提供を受け、外科領域感染症 13 例に使用し、臨床効果および副作用などについて検討する機会を得たので報告する。

### I. 対象および方法

対象患者 (Table 1) は昭和 59 年 6 月より昭和 59 年 11 月までに当科に入院した 33 歳より 76 歳までの成人で、男性 7 例、女性 6 例の計 13 例であった。

投与方法は 1 g を生理的食塩水 100 ml に溶解し、1 時間で点滴静注した例 8 例、2 g を同様の方法で投与した例 5 例で、投与日数は 2 日より 10 日まで、総投与量は 4 g から 38 g、平均 18.3 g であった。

対象感染症は胆道感染症 7 例、感染性腸閉塞 1 例、限局性腹膜炎 3 例、呼吸器感染症 1 例、尿路感染症 1 例であった。

細菌学的検索は全例に実施され、10 例に分離菌を同定した。他の 3 例については検体を採取しえなかった。グラム陽性菌は *E. faecalis* 2 株、*B. subtilis* 1 株の 2

種 3 株、グラム陰性菌は *E. coli* 2 株、*E. cloacae* 1 株、*E. aerogenes* 1 株、*C. freundii* 1 株、*M. morganii* 1 株、*P. aeruginosa* 2 株、*P. putida* 2 株、*S. marcescens* 1 株、*A. faecalis* 1 株、*F. meningosepticum* 2 株、*K. oxytoca* 1 株の 12 種 16 株であった。このうち単独感染例は 4 例、混合感染例は 6 例であった。

臨床効果の判定基準は次のとおりとした。

著効：自覚的所見の消失、他覚的所見の正常化および起炎菌の陰性化のいずれもが 5 日以内に認められた場合

有効：上記 3 項目のうち 2 項目に改善、正常化、陰性化が認められた場合

やや有効：上記 3 項目のうち 1 項目に改善、正常化、陰性化が認められた場合

無効：いずれにも改善がみられないか、または増悪した場合

### II. 成績

1. 疾患別臨床効果 (Table 2)：疾患別に臨床効果をみると、胆道感染症 7 例中、有効 6 例、有効率 86%、感染性腸閉塞 1 例中 1 例、有効率 100%、限局性腹膜炎 3 例中 3 例、有効率 100%、呼吸器感染症 1 例中有効 0、有効率 0% で全症例では有効率 77% であった。

2. 分離菌別臨床効果 (Table 3)：分離菌別に臨床効果をみると Table 3 のごとく、グラム陽性菌に対しては 3 株中 3 株に有効であり、有効率 100% であった。グラム陰性菌については、13 株中 11 株に有効であり有効率は 85% であった。全体では 16 株中 14 株に有効であり、有

Table 1 L-105 in surgical infections

No.	Case Age	Sex BW	Diagnosis	Daily dose Total dose	Organism	Effect	Remark
1	G. S. 55	M 53	Acute cholecystitis	2 g × 2 (24)	<i>P. putida</i>	Excellent	
2	M. I. 68	M 54	Acute cholangitis	1 g × 2 (10)	<i>B. subtilis</i>	Good	
3	K. Y. 33	M 72	Acute cholangitis	2 g × 2 (32)	<i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. maltophilia</i> <i>F. meningosepticum</i>	Good	
4	C. T. 47	F 37	UTI	1 g × 2 (4)	<i>P. putida</i> <i>F. meningosepticum</i> <i>A. faecalis</i>	Unknown	Diarrhea
5	H. K. 66	F 50	Acute bronchitis	1 g × 2 (8)	<i>P. aeruginosa</i>	Poor	
6	M. T. 46	F 38	Acute cholangitis	1 g × 2 (14)	<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i>	Excellent	
7	C. T. 49	F 33	Infectious ileus	1 g × 2 (16)	<i>E. coli</i> <i>E. aerogenes</i>	Good	
8	Y. J. 72	M 52	Acute cholangitis	1 g × 2 (15)	<i>E. cloacae</i>	Fair	
9	T. H. 76	F 48	Chronic cholecystitis	1 g × 2 (14)	(-)	Good	
10	T. N. 53	M 74	Chronic cholecystitis	1 g × 2 (15)	(-)	Good	
11	M. K. 56	M 61	Localized peritonitis	2 g × 2 (28)	<i>M. morganii</i> <i>E. faecalis</i>	Good	
12	T. K. 63	M 44	Localized peritonitis	2 g × 2 (38)	(-)	Good	GOT ↑ GPT ↑
13	T. I. 55	F 55	Localized peritonitis	2 g × 2 (20)	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	Good	

Table 2 Clinical efficacy classified by diseases

Disease	No. of Case	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	
Biliary tract infection	7	2	4	1			86
Infectious ileus	1		1				100
Localized peritonitis	3		3				100
Respiratory tract infection	1				1		0
Urinary tract infection	1					1	
Total	13	2	8	1	1	1	77

Table 3 Clinical efficacy by isolated organisms

Organism	No. of strain	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	
<i>E. faecalis</i>	2		2				100
<i>B. subtilis</i>	1		1				100
<i>E. coli</i>	2	1	1				100
<i>E. cloacae</i>	1			1			0
<i>C. freundii</i>	1	1					100
<i>M. morganii</i>	1		1				100
<i>E. aerogenes</i>	1		1				100
<i>P. aeruginosa</i>	2	1			1		50
<i>P. putida</i>	2	1				1	100
<i>P. maltophilia</i>	1	1					100
<i>S. marcescens</i>	1	1					100
<i>A. faecalis</i>	1					1	
<i>F. meningosepticum</i>	2	1				1	100
<i>K. oxytoca</i>	1		1				100
Total	19	7	7	1	1	3	88

Table 4 Clinical efficacy by dose

Dose	No. of Case	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	
1 g × 2	8	1	4	1	1	1	71
2 g × 2	5	1	4				100

効率 88% であった。無効であった症例は *P. aeruginosa* 単独感染例のみであった。

3. 用法別臨床効果 (Table 4) : 1 g 投与例および 2 g 投与例について臨床効果を比較検討した。1 g 投与例では著効 1 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例で有効率は 71%、2 g 投与例では著効 1 例、有効 4 例、有効率 100% であり、2 g 投与例に著効例が多い傾向がみられた。

4. 副作用および検査値異常例 (Table 5) : 下痢を 1 例に認めた (No. 4)。直腸癌術後患者で尿路感染症を併発したため本剤を 1 g 投与したが投与後 2 日目より水様性下痢が出現した。投与中止後症状は軽快した。*C. difficile* の検索は行われなかった。直腸癌術後のため抗癌剤も投与しており、これら他の因子の影響も考慮されるが、本剤との関連も否定しえない。また投与期間中あるいは投与後に GOT, GPT の上昇をきたした例は 4 例に認められた (No. 6, 8, 11, 12)。症例 6, 11 は術前より GOT, GPT 値が上昇しており、本剤との関連は否定し

う。また症例 8 では胆管ドレーンが挿入されていた症例であり、この例も本剤との関連は否定しうる。症例 12 は本剤投与後 12 日目に GOT, GPT の軽度上昇をきたした。1 週間後には軽快したが、本剤との関連も否定しえない。

### III. 考 察

1962 年に最初のセファロスボリン系抗生物質である cephalothin (CET), cephaloridine (CER) が登場して以来、セファロスボリン系抗生剤の開発は急速に進められてきた。1969 年には CEZ が登場し、いわゆる第一世代セフェム剤として広く臨床的に使用されるに至った。1970 年代になると cefazole (CTZ), cefamandole (CMD), cephacetrile (CEC) などがグラム陰性菌の一部に抗菌力を増強する形で開発され、また  $\beta$ -lactamase に対して安定である cefmetazole (CMZ) も登場し、第二世代セフェム剤とよばれた。1980 年代に入るとさらにグラム陰性桿菌たとえば *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter* などにより強い抗菌力を有するものとして cefoperazone

Table 5 Laboratory findings before and after administration of L-105

Case No.		WBC	Platelet	GOT	GPT	LDH	Al-P	$\gamma$ -GTP	BUN	Creat.
1	B	13,800	26.4	34	39	176	76	20	16	1.3
	A	6,400	21.9	38	37	191	62	25	13	1.0
2	B	11,500	30.8	54	302	183	(/)	(/)	21	1.9
	A	7,600	35.2	46	128	164	308	274	11	1.2
3	B	13,000	15.4	43	76	143	196	137	11	0.9
	A	9,600	15.5	50	53	156	165	92	9	0.8
4	B	5,700	(/)	34	40	213	82	94	5	0.6
	A	4,500	(/)	22	20	214	65	15	6	0.6
5	B	14,400	38.7	66	214	239	101	59	25	0.9
	A	10,900	37.3	32	56	229	101	38	6	1.1
6	B	4,200	30.1	57	48	148	(/)	149	8	0.8
	A	2,900	22.4	96	79	155	(/)	229	11	0.7
7	B	8,700	27.1	(/)	24	(/)	(/)	(/)	(/)	(/)
	A	13,700	33.4	45	23	523	76	29	8	0.6
8	B	4,800	18.9	39	43	174	55	49	15	1.3
	A	7,200	35.5	233	356	271	127	64	21	1.2
9	B	2,900	14.9	37	36	199	118	87	10	0.7
	A	4,000	18.0	26	25	222	112	69	12	0.6
10	B	8,300	22.3	22	38	202	74	81	12	1.0
	A	7,700	29.1	36	19	218	82	72	(/)	(/)
11	B	(/)	(/)	60	104	(/)	106	106	(/)	(/)
	A	8,300	(/)	75	222	170	182	135	19	1.1
12	B	9,500	52.2	22	8	216	77	35	15	1.1
	A	8,400	66.0	69	74	204	156	326	15	1.2
13	B	6,500	(/)	31	54	147	149	109	13	0.8
	A	6,000	(/)	43	39	172	107	81	8	0.6

B : Before A : After

(CPZ), cefotiam (CTM), latamoxef (LMOX), cefotetan (CTT) などが開発され、これらは第三世代セフェム剤ともよばれている<sup>2)</sup>。第三世代セフェム剤はそれぞれ3位、7位の有機側鎖が異なっており、セフェム剤では cefotaxime (CTX), ceftizoxime (CZX), cefmenoxime (CMX), CPZ, CTT, オキサセフェム剤では LMOX が市販されている。これら第三世代セフェム剤の抗菌力の特徴として、グラム陰性桿菌には強い抗菌力を有するものの、グラム陽性菌に対しては、第一世代セフェム剤にその抗菌力が及ばないことがあげられよう<sup>3)</sup>。

L-105 は新たに開発されたセフェム剤であり、グラム陰性菌には第三世代セフェム剤と同等の抗菌力をもち、なおかつグラム陽性菌に対しても第一世代セフェム剤と

同等の抗菌力をもつ新しいタイプの抗生素である。また各種の  $\beta$ -lactamase に対しても安定であり、強力な殺菌作用を有している。半減期は約60分であり、尿中に50～70%回収され、胆汁中にも高濃度に移行するとされている<sup>1)</sup>。

われわれは外科領域感染症13例に L-105 を使用し、その臨床効果および副作用を検討した。

疾患別臨床効果については胆道感染症7例全例に有効であった。L-105 の胆汁中移行は良好であり、血中濃度よりはるかに高いとされている。たとえば2 g 滴点静注例では胆汁中濃度は 500  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を越えるとされ<sup>1)</sup>、十分な殺菌濃度である。われわれの成績でも臨床的には胆道感染症に対して全例有効であり、L-105 の胆道感染症に対する有効性を裏づけている。腸管感染症に対しても全

例有効であり、L-105 の糞便排泄も10%程度は認められており<sup>1)</sup>、腸管感染症に対しても有効であると考えられる。われわれの例では呼吸器感染症1例に対しては無効であった。この例は *P. aeruginosa* の単独感染例であり、抗菌力そのものが及ばなかったことが考えられる。しかし L-105 の喀痰中排泄は1 g 点滴静注で 0.5 µg/ml に達するとされており、グラム陽性菌、グラム陰性好気性菌には十分な阻止濃度である。

分離菌別の臨床効果ではグラム陽性菌については3株中3株100%の有効率であり、グラム陰性菌についても有効率は85%で、*P. aeruginosa* 感染例のみ無効であった。*P. aeruginosa* に対する MIC は 3.13~25 µg/ml とされており<sup>1)</sup>、L-105 の抗菌力も *Pseudomonas* に対してはやや弱いといえよう。

用法別に臨床効果を検討したが、有意差は認められないものの2 g 投与例は全例有効であり、また著効例が多い傾向が認められた。2 g 投与例でも重篤な副作用は認められておらず、重症感染症に対しては2 g 投与も考慮されよう。

副作用については1例に下痢が認められた。L-105 の下痢の発現頻度は0.5%とされている<sup>1)</sup>。われわれの症例でも本剤の投与と下痢の発症の時期が一致しており、関連を疑わせる。しかし粘血便は伴っておらず、*C. difficile*

の検索は行っていないが、症状も一過性であり、偽膜性腸炎ではないと考えられた。

GOT, GPT の上昇が4例に認められた。このうち3例は他因子によるものと考えられ、本剤との関連は否定しうる。1例については本剤との関連を否定しえないが、この例においても、好酸球增多症は認めず、薬剤性肝障害の診断基準は満たしておらず<sup>4)</sup>、本剤との関連は可能性にとどまるものと考えられる。本剤投与例における GOT, GPT の上昇は約1.7%とされており、安全な薬剤であるといえよう。

以上、本剤は幅広い抗菌スペクトラムをもち、重篤な副作用は認められず、臨床的には有効な抗生物質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) 上田 泰、真下啓明：今日の化学療法。ライフ・サイエンス（東京）、275~301頁、1980
- 3) 石引久弥、相川直樹、針木啓一郎：第3世代セフエム系薬剤の投与方法。消化器外科8：583~587、1985
- 4) 薬剤性肝障害の判定基準案、薬物と肝（第3回薬物と肝研究会記録）、杜陵印刷（東京）、96頁、1978

## CLINICAL STUDIES OF L-105 IN SURGICAL FIELD

SHOICHIRO YAMAUCHI and FUMIO NAKAYAMA

Department of Surgery I, Faculty of Medicine, Kyushu University

L-105, a new cephalosporin, was studied in surgical field.

The drug was administered 2 g or 4 g a day for 2~10 days to 13 in-patients with surgical infections, 7 patients with biliary tract infection, 1 with infectious ileus, 3 with localized peritonitis, 1 with UTI and 1 with respiratory tract infection.

The results were as follows:

1. The clinical evaluation was made in 12 cases. The clinical effect were excellent in 3, good in 7, fair in 1 and poor in 1. The effective rate was 92%.
2. The clinical evaluation was made in 19 strains isolated from infectious foci. The clinical effect were excellent in 7 strains, good in 7, fair in 1 and poor in one strain (*P. aeruginosa*).
3. As side effects, diarrhea was found in one case, and slight elevation of S-GOT and S-GPT in another case.