

## L-105 の臨床的検討

山本 博・吉村茂昭・鳥谷 裕・志村秀彦

福岡大学医学部第一外科学教室

新しく開発されたセファロsporin系抗生物質 L-105 の静脈内投与を行い、経時的にその胆汁中濃度を測定した。また本剤を外科的感染症 4 例に使用してその臨床的効果を検討した。

1) 3 例について本剤 1 g を静脈内に注射し、経時的に胆汁中濃度を測定した。1 時間後それぞれ 3,800  $\mu\text{g/ml}$ , 3,400  $\mu\text{g/ml}$  および 500  $\mu\text{g/ml}$  を示し、その後時間とともに漸減した。

2) 外科的感染症 4 例、すなわち腹腔内感染 2、胆道感染 2 に使用した。総合臨床的には有効 1、やや有効 2、無効 1 であった。

3) 細菌学的には *E. faecium* 1 株は除菌されたが、*P. aeruginosa* は不変、*Acinetobacter* は菌数の増加をみた。

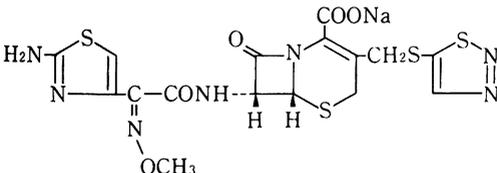
4) 臨床検査値の変動において 1 例に GPT および alkaline phosphatase の軽度の上昇がみられた。

5) 臨床症状を呈するとき副作用はなかった。

L-105 は日本レダリー研究所において新しく合成された cephalosporin 系製剤である。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。すなわちグラム陽性菌とくにブドウ球菌に対しては CEZ とほぼ同等の強い抗菌力をもっており、またグラム陰性菌に対しては、いわゆる第三世代のセフェム剤に匹敵する抗菌力を示すことが知られている。本剤は各種  $\beta$ -lactamase に対して安定で殺菌的に作用するなどの特徴をもっている。

この L-105 は注射用の製剤で静注、点滴静注で投与されることによって高い血中濃度が得られ、尿中に 50~60% が回収されるが胆汁中排泄が良好で高い胆汁中濃度

構造式：



化学名：sodium(-)(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[(1, 2, 3-thiadiazol-5-yl) thiomethyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylate

分子式： $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_4\text{Na}$

分子量：535.56

が得られるのも本剤の特徴の一つであろう。

本剤はすでに一般毒性、特殊毒性についても、一般薬理についても検討され、とくに問題が認められず臨床第 I 相試験においては優れた体内動態の成績が得られており、臨床面での効果が期待されている。

本剤は 7 位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を、3 位側鎖には thiazolyl-thiomethyl 基をもち前記のような構造をもっている。

われわれはこの L-105 の供与を受け、本剤投与後の胆汁中濃度を測定し、また外科的感染症に使用して細菌学的ならびに臨床的効果を検討したので報告する。

## I. 胆汁中濃度の測定

福岡大学第一外科に入院中の 3 症例について本剤投与後の胆汁中濃度を経時的に測定した。すなわち当科において胆道系手術後総胆管ドレーンを置いた症例で術後 12 日以上を経過した 3 症例に、本剤 1,000 mg を生食 20 ml に溶解し約 3 分間で静注した。本剤投与前、投与 1 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後総胆管ドレーンから排泄される胆汁を採取して本剤の濃度を測定した。採取した胆汁は直ちに凍結保存し、日本レダリー研究所において測定した。

## II. 成績

測定値を Table 1, Fig. 1 に示した。また各症例のバックグラウンドをみるため検査施行当時の臨床検査データを Table 2 に示した。

症例1においては投与後1時間 3,800  $\mu\text{g/ml}$  と高い胆汁中濃度を示し以後2時間後 2,400  $\mu\text{g/ml}$ , 4時間後 620  $\mu\text{g/ml}$ , 6時間後には 210  $\mu\text{g/ml}$  と漸減した。

症例2においては投与1時間後 3,400  $\mu\text{g/ml}$ , 2時間後 2,900  $\mu\text{g/ml}$ , 4時間後 900  $\mu\text{g/ml}$ , 6時間後 143  $\mu\text{g/ml}$  であった。

症例3においては投与後1時間 500  $\mu\text{g/ml}$  を最高とし, 以後2時間 310  $\mu\text{g/ml}$ , 4時間 54  $\mu\text{g/ml}$ , 6時間 50  $\mu\text{g/ml}$  と減少した。

### Ⅲ. 臨床的検討

#### 1. 対象

対象患者は昭和59年6月から昭和59年9月の間に福岡

Fig. 1 Bile levels of L-105 after 1g i.v. injection

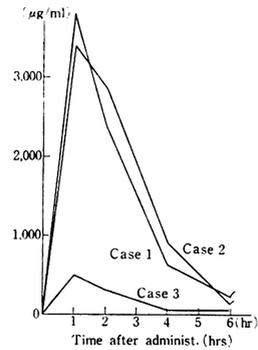


Table 1 Bile levels of L-105 after 1g i.v. injection ( $\mu\text{g/ml}$ )

Case	Primary disease Performed operation	Before	1 h	2 h	4 h	6 h
1 K. O. 78 M (45.5kg)	Cholelithiasis Cholecystectomy Choledochodrainage	0.105	3,800 (8ml)	2,400 (10ml)	620 (14ml)	210 (15ml)
2 H. T. 71 F (40kg)	Cholelithiasis Cholecystectomy Choledochodrainage	0.08	3,400 (5ml)	2,900 (6ml)	900 (10ml)	143 (6ml)
3 T. K. 78 F (58kg)	Papillary adenoma Choledochodrainage	0.14	500 (18ml)	310 (20ml)	54 (35ml)	50 (30ml)

Table 2 Laboratory findings for liver function

Case	Normal range	Total protein	A/G	Total bilirubin	S-GOT	S-GPT	Al-P	$\gamma$ -GTP
		6.0~8.0 g/dl	1.0~1.9	~1.0 mg/dl	~40 KU	~35 KU	2.7~10.0 KAU	0~60 mU/ml
1		6.7	1.19	0.3	18	10	6.3	17
2		6.5	1.41	0.5	25	18	7.5	35
3		6.7	0.97	1.1	23	16	9.3	46

Table 3 Clinical cases treated with L-105

	Primary disease	Infectious disease	Route dosage	Days	Isolated organisms	Clinical course	Clin. efficacy	Side effect
T. T. 41 F	Cholelithiasis	Intraabd. infection	i.v. 1,000 $\times$ 2	5	No growth	Fever Exudate WBC	Good	(-)
S. H. 44 F	Obstructive jaundice	Cholangitis	d.i. 1,000 $\times$ 2	6	<i>P. aeruginosa</i> (++) <i>P. aeruginosa</i> (++)	Fever CRP	Fair	(-)
I. M. 59 M	Gastric ca.	Intraabd. infection	d.i. 1,000 $\times$ 2	5	No growth	Exudate WBC	Fair	(-)
S. M. 61 M	Cholelithiasis	Cholangitis	i.v. 1,000 $\times$ 2	5	<i>E. faecium</i> (+) <i>Acinetobacter</i> ( $\pm$ ) <i>Acinetobacter</i> (++)	Fever CRP	Poor	(-)

Table 4 Laboratory findings before and after treatment of L-105

	S-GOT (KU)		S-GPT (KU)		Al-P (K. A-U)		$\gamma$ -GTP (mU/ml)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	12	11	10	10	6.9	5.2	21	17	10	9	0.8	0.8
2	31	34	86	39	38.7	35.8	429	375	5	13	0.7	0.8
3	23	30	21	43	8.1	16.6	75	251	30	39	1.1	1.0
4	33	32	43	25	10.6	10.6	65	55	13	15	0.8	1.0

B : Before A : After

大学第一外科に入院した41歳から61歳の成人で男性2, 女性2の外科的感染症4例でその内容は胆道感染2, 腹腔内感染2であった。

総合的臨床効果判定の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項目に改善あるいは正常化, 陰性化があった場合

やや有効：上記3項目のうち1項目に改善, 正常化, 陰性化があった場合

無効：上記3項目のいずれにも改善がみられず, または増悪した場合

Table 3 に各症例の一覧を示した。

## 2. 臨床成績

[症例 1] T.T. 41歳 女 腹腔内感染

昭和59年6月28日胆嚢摘出術施行し, 術後CFXを使用していたが, 6日目腹腔ドレーンから膿性分泌物を認めL-105に変更した。1回1,000mgを生理食塩水に溶解して1日2回5日間投与した。投与総量は10gであった。膿性分泌物から菌の分離には成功しなかったが, 体温は37.1°Cから36°Cに下降し, 白血球は6,800から6,400となり分泌物は消失した。総合臨床的には有効であった。

[症例 2] S.H. 44歳 女 胆道感染症

昭和59年6月25日右季肋部痛をきたすとともに発熱をみた。6月28日黄疸を認め次第に増強し, 総ビリルビン値7.4mg/dlに達し, 7月7日経皮経肝胆管ドレナージを施行した。胆汁から*P. aeruginosa* (卅)を検出し本剤を7月11日から6日間投与した。1回1,000mg, 1日2回計12gであった。細菌学的には不変で有効性は認められなかったが臨床的には下熱傾向がみられCRPは6(+)から(±)へ, また血沈も116/149から38/105と改善を認めた。また体温についても37.3°Cから36.1°Cへと下降, 総合臨床的にはやや有効であった。

[症例 3] I.M. 59歳 男 腹腔内感染

昭和59年8月28日胃痛のため胃全摘出術を施行したが7日目に至って創ドレーンから膿性分泌物を認めた。起炎菌の検出には成功しなかったが9月6日から5日間本剤を1,000mg×2で投与した。分泌物はやや減少, 白血球は9,000から6,700へと改善傾向を認めた。やや有効。

[症例 4] S.M. 61歳 男 胆管炎

昭和59年9月12日右季肋部痛が出現した。翌13日白血球数21,100で疼痛増強し右季肋部に筋性防御を認めた。急性胆嚢炎として胆嚢外瘻を造設した。造設後胆嚢ドレーンから連日250~400mlの胆汁の流出をみたが37°C台の発熱状態が続いた。LMOXから本剤に変更し, 1,000mg×2で5日間使用した。発熱状態は改善されず, またCRPは2(+)から4(+)と増悪し白血球数は8,800から10,800へ上昇した。

細菌学的には*E. faecium* (卅), *Acinetobacter* (+)であったが本剤使用後*E. faecium*は消失をみたが*Acinetobacter* (卅)と増加をみた。総合臨床的には無効と判定した。

## IV. 副作用および臨床検査値異常

臨床例および胆汁排泄検査例いずれにも臨床症状を呈するとき副作用はみられなかった。

臨床検査値については本剤使用前後の変動をTable 4に示した。

症例1および2においては問題となる点はなかったが, 症例3で本剤5日間使用直後の検査値において, S-GPT, alkaline phosphataseが軽度上昇して正常値から異常値への変動がみられた。しかしとくに加療せずに1週間後には正常化した。γ-GTPおよびBUNについては本剤使用前から異常範囲にあり本剤との関係をうんぬんすべきではないと考える。

S-GPT, alkaline phosphataseについては本剤中止後7日目の検査で正常範囲に復したことから本剤との関連があるかも知れないと考える。

## V. 考 察

L-105 の体液内動態検査の一環として胆汁中濃度を測定した。これまでに本剤は高濃度に胆汁中に排泄されることが報告されているが<sup>1)</sup>、われわれは3症例について本剤投与後の胆汁中における本剤の濃度を測定した。その結果は先に示したが、症例1、症例2においては本剤1,000 mg 静脈内投与後1時間で胆汁中濃度は3,000 µg/ml以上の結果が得られた。これはこれまでに報告された cefoperazone<sup>2)</sup> や SM-1652<sup>3)</sup> などと比べても同等あるいはそれ以上の胆汁中濃度であった。

しかし症例3では最高値は1時間後の500 µg/mlであった。この差は個人差によるものも否定できないがバックグラウンドにも差がある。すなわち症例1、症例2はいずれも胆石症患者で総胆管切開ドレナージを受けたものであるのに対して、症例3は肝癌による閉塞性黄疸がありPTCDによって減黄を試みおおむね減黄の目的を果たしていたが、約1カ月後ドレーンが自然抜去し一部胆汁の腹腔内漏出を認めたために開腹し総胆管切開ドレナージを行ったものである。当時の生化学的検査において総ビリルビンが1.1 mg/dlと正常上限を少し越えるビリルビン血症を認めるものの、他の検査値は正常範囲にあった。ただA/G比が0.94でアルブミン低下、γグロブリン増加のあることが推測される。この症例だけではいかんともいいがたいが、閉塞性黄疸がある期間続いていたことと無関係ではないと考える。

しかしながら本剤が高濃度に胆汁中に排泄されることは明らかで、もっとも低かった症例3においても500 µg/mlを示したことは注目される。

本剤の臨床使用例は腹腔内感染2、胆道感染2の4例であった。

腹腔内感染の2例からはいずれも起炎菌の検出はできなかったが、症例1においては分泌物減少、白血球数減少さらに下熱効果もみられて有効、症例3においては分泌物やや減少、白血球数の改善がありやや有効であった。

胆道感染症の2例からは起炎菌と考えられるものを検出した。症例2では *P. aeruginosa* (卅) を分離した。本剤6日間の使用によってやや下熱傾向がみられ、CRPは6(+)から(±)へと改善し臨床的には効果を認められたが細菌学的には不変であり総合的にはやや有効であった。第4例では *E. faecium* (卅)、および *Acinetobacter* を検出し、本剤5日間の使用で、*S. faecium* は除菌された。しかし *Acinetobacter* (卅) と増加した。CRPは2(+)から4(+)へと増悪がみられ無効と判定された。すなわち総合臨床効果では有効1、やや有効2、無効1であった。

本剤は胆汁中に高濃度に排泄され胆道疾患に対する有効性が期待されるが、*P. aeruginosa* 感染に対しては細菌学的にも有効性は期待できず、症例を選ぶ必要性があると思われる。

## 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) 由良二郎、品川長夫、石川 周、高岡哲郎、花井拓美、松垣啓司：外科領域における Cefoperazone (T-1551) の基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 28(S-6) : 609~616, 1980
- 3) 谷村 弘、小林展章、齊藤 徹、向原純雄、日笠頼則：胆道感染症の化学療法 (XV) Cefpiramide (SM-1652) の胆汁中移行と胆嚢組織内濃度。Chemotherapy 31(S-1) : 180~186, 1983

## CLINICAL STUDIES ON L-105

HIROSHI YAMAMOTO, SHIGEAKI YOSHIMURA,

HIROSHI TORIYA and HIDEHIKO SHIMURA

The First Department of Surgery, Faculty of Medicine,  
Fukuoka University

L-105, a new cephalosporin, was studied in fundamental and clinical field.

1. Three patients with choledochus drainage were administered 1 g of L-105 intravenously and drug concentration in bile were determined.

The excretion of L-105 in bile was good and the peak biliary concentration were 3,800  $\mu\text{g/ml}$ , 3,400  $\mu\text{g/ml}$  and 500  $\mu\text{g/ml}$ .

2. The clinical evaluation was made in 4 cases. The clinical effect was good in 1 and fair in 3 cases.

3. Bacteriologically, three strains were isolated from 4 patients. 1 strain of *E. faecium* was eradicated and 1 strain of *P. aeruginosa* was persisted.

4. No side effects were observed.