

## 産婦人科領域における L-105 の基礎的、臨床的研究

張 南薫・木村武彦・亀田省吾・渡辺博子

昭和大学医学部産婦人科学教室

福永完吾

国際親善総合病院産婦人科

國井勝昭

國井産婦人科病院

新しく開発された半合成注射用セフェム系抗生物質 L-105 について、産婦人科領域で、抗菌力、薬物動態、臨床成績などについて研究を行い、以下の結果を得た。

1) 感受性分布のピーク値は、*S. aureus* 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , *S. epidermidis* 0.05  $\mu\text{g/ml}$ , *E. faecalis* 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , *E. coli* 0.05  $\mu\text{g/ml}$ , *K. pneumoniae* 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , *E. cloacae* 0.2  $\mu\text{g/ml}$ , *C. freundii* 25  $\mu\text{g/ml}$ , *S. marcescens* 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。

2) L-105 1.0 g 静注後の血清中濃度は30分値 47.6  $\mu\text{g/ml}$ , 半減期 1.35 時間, AUC 107.4  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であった。

3) L-105 1.0 g 静注後 8 時間内の尿中排泄率は74%で、大部分は 2 時間以内に排泄された。

4) L-105 1.0 g 静注後の骨盤内性器組織内濃度を測定し、薬物動態学的解析を行った。子宮動脈血清の半減期は56分, AUC は 143.2  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ , 組織内濃度は 9.4~51.8  $\mu\text{g/g}$  に分布し, T-max は 8~35分, AUC は 16.1~28.8  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$  に分布した。

5) 1.0 g 静注後の骨盤死腔滲出液中濃度は 6 時間目にピーク値 10.2  $\mu\text{g/ml}$  に達し、半減期は 6.6 時間であった。

6) 1.0 g 静注後、臍帯血中に 0.3~5.9  $\mu\text{g/ml}$  が、羊水中に 0.17~9.26  $\mu\text{g/ml}$  が移行した。

7) 母乳中への移行は非常に低かった。

8) 臨床成績では産婦人科的感染症24例に使用し、1日投与量 2~4 g で、22例 91.6% の臨床効果、71.6% の疾患別細菌学的効果が得られ、副作用として 2 例の発疹が認められた。

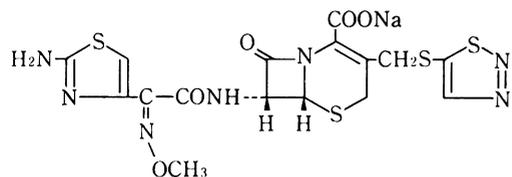
L-105 は日本レダリー研究所において開発された新しい半合成セファロsporin系注射用抗生物質である。

本剤の化学構造は Fig. 1 に示すとおりで、7 位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を、3 位側鎖には thiadiazolyl-thiomethyl 基を導入した、化学的に安定な構造を有する。

本剤は広域の抗菌スペクトルを有し、 $\beta$ -lactamase に対し安定で、とくに、ブドウ球菌に対しては CEZ とほぼ同等の抗菌力を示し、グラム陰性菌に対しては、いわゆる第三世代 cephem と同等の抗菌力を示す。本剤は静脈内投与により投与量に比例した高い血中濃度が得られ、その半減期は約60分とされている。また、活性のまま尿中に高率に排泄される<sup>1)</sup>。

本研究においては、本剤の産婦人科領域における有用性を評価するため、臨床分離菌の感受性分布、吸収、排泄、骨盤内性器組織や骨盤死腔滲出液中への移行濃度、

Fig. 1 Chemical structure of L-105



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

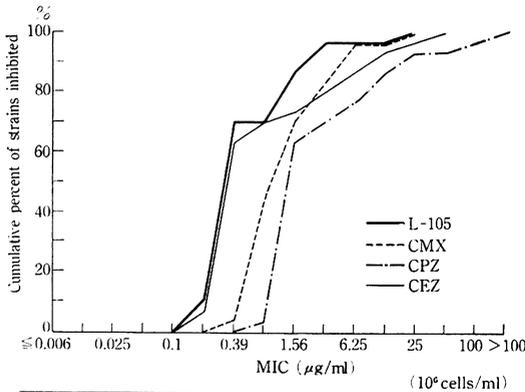
胎盤通過性とそれらの薬力学的解析を行い、一方、産婦人科的感染症に対する効果と副作用を検討した。

## I. 実験方法

## 1. 試験管内抗菌力

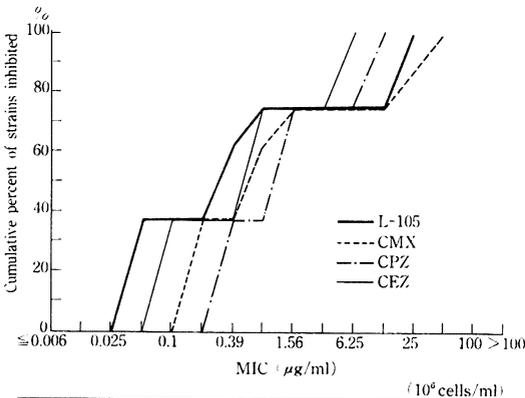
L-105 の試験管内抗菌力は産婦人科病巣由来の臨床分

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates to L-105 (inoculum : 10<sup>6</sup>CFU/ml)  
*S. aureus* 30 strains



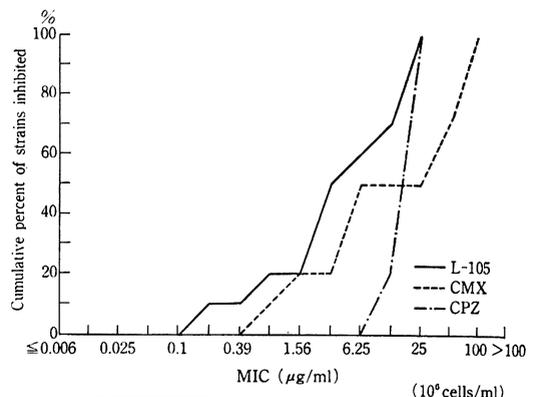
Drug	MIC (μg/ml)	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
L-105								3	18	5	3		1				
CMX									1	12	8	4	4	1			
CPZ										1	18	2	2	3	2	1	1
CEZ										2	17	2	1	2	2	1	1

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates to L-105 (inoculum : 10<sup>6</sup>CFU/ml)  
*S. epidermidis* 8 strains



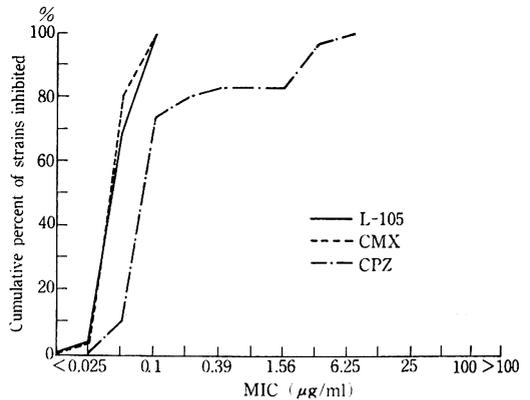
Drug	MIC (μg/ml)	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
L-105						3		2	1					2			
CMX							3	2	1					1	1		
CPZ								3	3					2			
CEZ								3		3				2			

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates to L-105 (inoculum : 10<sup>6</sup>CFU/ml)  
*E. faecalis* 10 strains



Drug	MIC (μg/ml)	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
L-105									1	1	3	1	1	3			
CMX										1	1	3		2	3		
CPZ														2	8		

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates to L-105 (inoculum : 10<sup>6</sup>CFU/ml)  
*E. coli* 30 strains



Drug	MIC (μg/ml)	< 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
L-105		1	20	9											
CMX		1	23	6											
CPZ		3	19	2	1				4	1					

離菌, 好気性 8 菌種 152 株について, 日本化学療法学会標準法により, 最小発育阻止濃度 (MIC) を cefmenoxime (CMX), cefoperazone (CPZ), cefazolin (CEZ) を比較薬剤として測定した。

2. 血清, 尿および組織内濃度

1) 対象, 薬剤投与方法および検体採取法

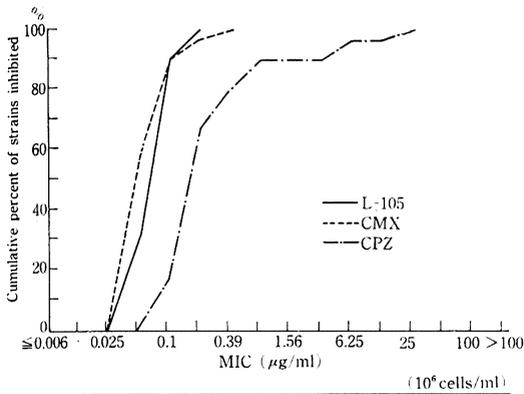
血清中濃度, 尿中濃度, 骨盤内性器組織内濃度は, 肝腎機能正常な子宮筋腫患者で, 単純子宮全摘術施行患者

12例を対象とした。

投与方法は L-105 1.0g を 20ml の 5%糖液に溶解し 3分かけて静注した。

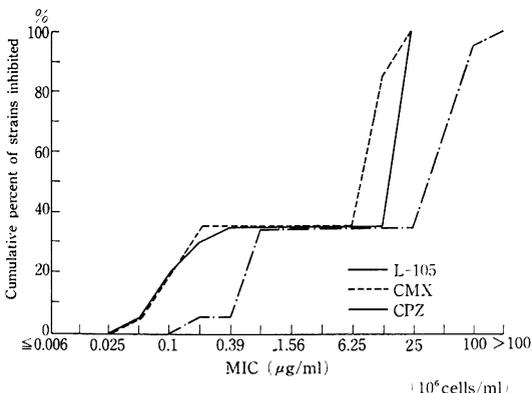
組織採取法は薬剤投与後, 一定時間後に手術的に子宮を摘出し, 同時に肘静脈, 子宮動脈から採血した。採取時間は子宮動脈結紮時とした。摘出臓器は生理食塩水で洗浄して血液を除去後, 必要組織を採取し, -20°C で凍結保存し, 血液は血清分離後同様にして凍結保存した。

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates to L-105 (inoculum : 10<sup>6</sup>CFU/ml)  
*K. pneumoniae* 30 strains



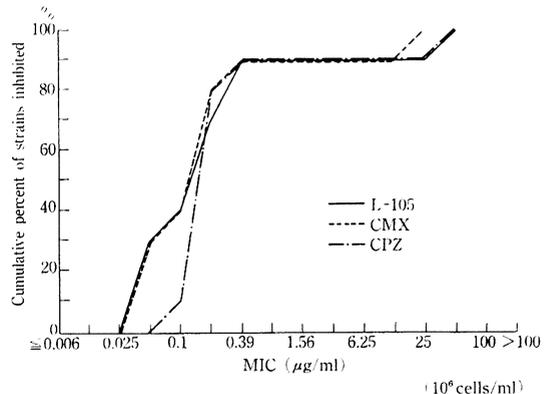
Drug	MIC (µg/ml)	≤0.006	0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
L-105					9	18	3											
CMX						17	10	2	1									
CPZ							5	15	4	3			2		1			

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates to L-105 (inoculum : 10<sup>6</sup>CFU/ml)  
*C. freundii* 20 strains



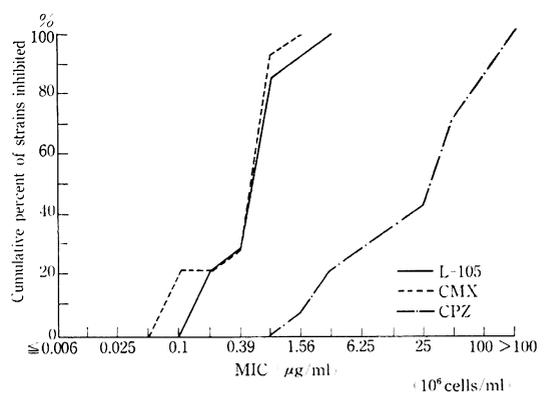
Drug	MIC (µg/ml)	≤0.006	0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
L-105						1	3	2	1							13		
CMX						1	3	3						10	3			
CPZ								1		6						6	6	1

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates to L-105 (inoculum : 10<sup>6</sup>CFU/ml)  
*E. cloacae* 10 strains



Drug	MIC (µg/ml)	≤0.006	0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
L-105						3	1	3	2							1		
CMX						3	1	4	1						1			
CPZ								1	7	1								1

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates to L-105 (inoculum : 10<sup>6</sup>CFU/ml)  
*S. marcescens* 14 strains



Drug	MIC (µg/ml)	≤0.006	0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
L-105								3	1	8	1	1						
CMX								3	1	9	1	1						
CPZ										1	2	1	1	1	4	2	2	

骨盤死腔滲出液は広汎性子宮全摘術後に本剤を投与し、ドレーンから経時的に滲出後を採取後、遠心上清を凍結保存した。

経胎盤移行性は、分娩前の産婦で、前・早期破水、微弱陣痛、分娩遷延などの症例で抗生物質投与が必要とみなされた症例に本剤1.0g 静注して分娩時、母体血、臍帯血、羊水を採取して測定した。

2) 濃度測定法

L-105 の濃度測定は *E. coli* NIHJ を検定菌とする寒天平板円筒法により、標準液は血清はヒト血清、他は

pH 7.0 の 0.1M リン酸緩衝液で希釈した。組織は切除組織片約1g をホモジナイザーで組織乳剤とし、これをリン酸緩衝液で希釈し、その遠心上清を定量した。滲出液も遠心上清を測定した。

3) 解析法

薬動学的解析を one or two compartment open model により行った。

3. 臨床的検討

1) 対象および方法

臨床試験は産婦人科領域の感染症を対象とし、昭和59

Table 1 Concentrations of L-105 in serum and genital tissues after i.v. injection of 1.0 g

Case				Time after administration (min)	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )		Tissue ( $\mu\text{g/g}$ )						
No.	Name	Age yrs.	B.W. kg		Vein	Uterine artery	Endometrium	Myometrium	Serosa	Cervix uteri	Portio	Oviduct	Ovary
1	K. S.	43	42	37	42.0	52.4	25.9	17.9	15.9	24.1	19.1	23.1	—
2	M. Y.	53	47	50	28.3	48.9	11.5	14.7	18.7	29.5	34.5	23.7	8.46
3	S. K.	26	45	66	22.2	—	6.53	5.80	8.29	5.09	13.5	11.3	8.14
4	E. S.	32	52	73	11.2	11.6	4.70	4.47	4.71	8.89	14.1	—	—
5	Y. T.	50	65	90	9.15	9.46	3.51	3.35	3.87	4.05	8.23	5.35	—
6	T. O.	43	42	110	3.91	6.40	13.0	1.87	2.39	3.50	6.44	—	—
7	Y. S.	29	43	135	3.52	10.3	1.98	1.95	2.73	4.47	2.74	7.78	11.1
8	M. U.	49	50	170	1.25	1.37	0.205	0.249	0.380	0.564	0.560	0.850	—
9	N. I.	44	45	230	0.459	0.575	0.273	0.150	0.238	0.159	0.325	0.148	0.596
10	T. S.	44	65	248	0.476	0.533	0.159	0.084	0.064	0.104	0.254	0.107	—
11	K. I.	49	43	315	0.965	1.24	<0.025	<0.025	0.155	0.241	0.496	0.325	2.04
12	K. T.	41	51	528	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	—

年6月より60年5月までの間に昭和大学産婦人科関連施設に入院した患者に使用した。

## 2) 効果判定基準

臨床的效果、細菌学的効果ならびに臨床検査値などを総合的に観察し、主要自覚症状が3日以内に著しく改善され、治癒に至った場合を著効とし、主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合を有効とし、主要自覚症状が3日経過しても改善されない場合は無効とした。

## II. 成績

### 1. 試験管内抗菌力

*S. aureus* (30株) に対する L-105 の MIC は  $10^6$  接種で  $0.2 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  に分布し、そのピークは  $0.39 \mu\text{g/ml}$  で、他剤 (CEZ, CPZ, CMX) と比較すると、L-105 はもっともよい感受性分布を示した (Fig. 2)。

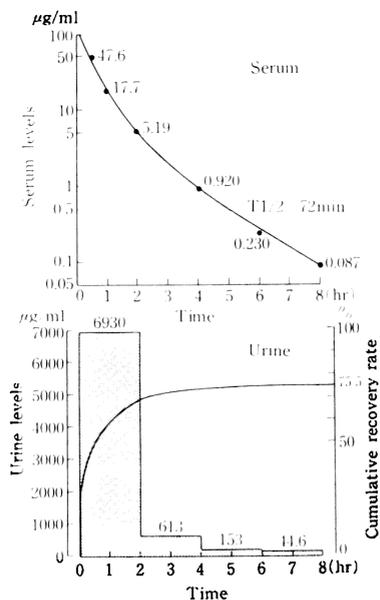
*S. epidermidis* (8株) に対する L-105 の MIC は  $0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  に分布し、ピークは  $0.05 \mu\text{g/ml}$  にあり、他剤との比較でも4剤中もっともよい感受性分布を示した (Fig. 3)。

*E. faecalis* (10株) に対する L-105 の MIC は、 $0.2 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  に分布し、 $3.13 \mu\text{g/ml}$  にピークがあり、他剤との比較でもっともよい感受性があった (Fig. 4)。

*E. coli* (30株) については、L-105 の MIC は  $0.025 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$  に分布し、そのピークは  $0.05 \mu\text{g/ml}$  にあって、他剤との比較では CMX とほとんど同程度であった (Fig. 5)。

*K. pneumoniae* (30株) に対する L-105 の MIC は  $0.025 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$  に分布し、そのピークは  $0.1 \mu\text{g/ml}$  で、

Fig. 10 Serum levels and urinary excretion of L-105 after i.v. injection of 1.0 g

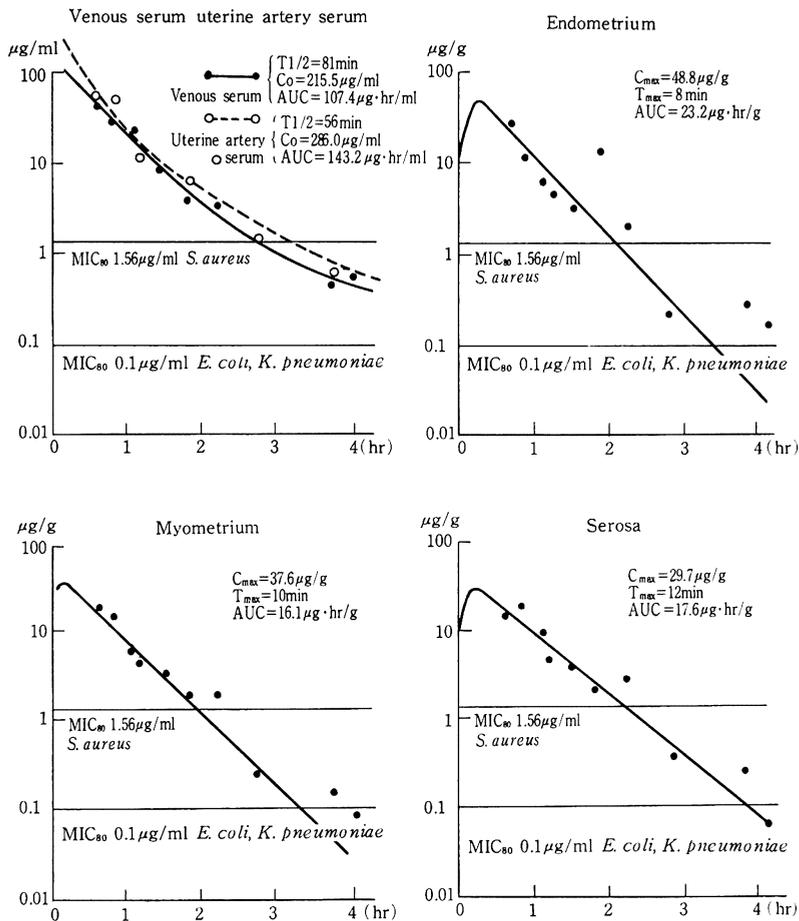


他剤との比較では CMX と同程度であった (Fig. 6)。

*C. freundii* (20株) については、L-105 の MIC は  $0.05 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  に分布し、そのピークは  $25 \mu\text{g/ml}$  で CMX と同程度であった (Fig. 7)。

*E. cloacae* (10株) に対する L-105 の MIC は  $0.005 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  に分布し、そのピークは  $0.2 \mu\text{g/ml}$  にあって、CMX と同程度であった (Fig. 8)。

Fig. 11 Concentrations of L-105 in serum and genital tissues after i.v. injection of 1.0 g



*S. marcescens* (14株) に対する L-105 の MIC は 0.2 ~ 3.13  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、そのピークは 0.78  $\mu\text{g/ml}$  にあり、CMX と同程度であった (Fig. 9)。

上記のごとく、L-105 の抗菌力はグラム陰性菌に対しては CMX に近いことを示し、グラム陽性菌に対してはもっともよい感受性であった。MIC<sub>90</sub> は 0.1 ~ 25  $\mu\text{g/ml}$  に分布するが、その大部分は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。

## 2. 吸収・排泄

L-105 1.0 g 静注時の吸収、排泄動態を Fig. 10 に示した。1.0 g 静注後30分目に血清中濃度 47.6  $\mu\text{g/ml}$  が得られた。その半減期は1.35時間で、AUC 値は 107.4  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であった。

また、尿中排泄は Fig. 10 に示すパターンで、8時間以内に約74%が排泄され、その大部分は2時間以内であった。

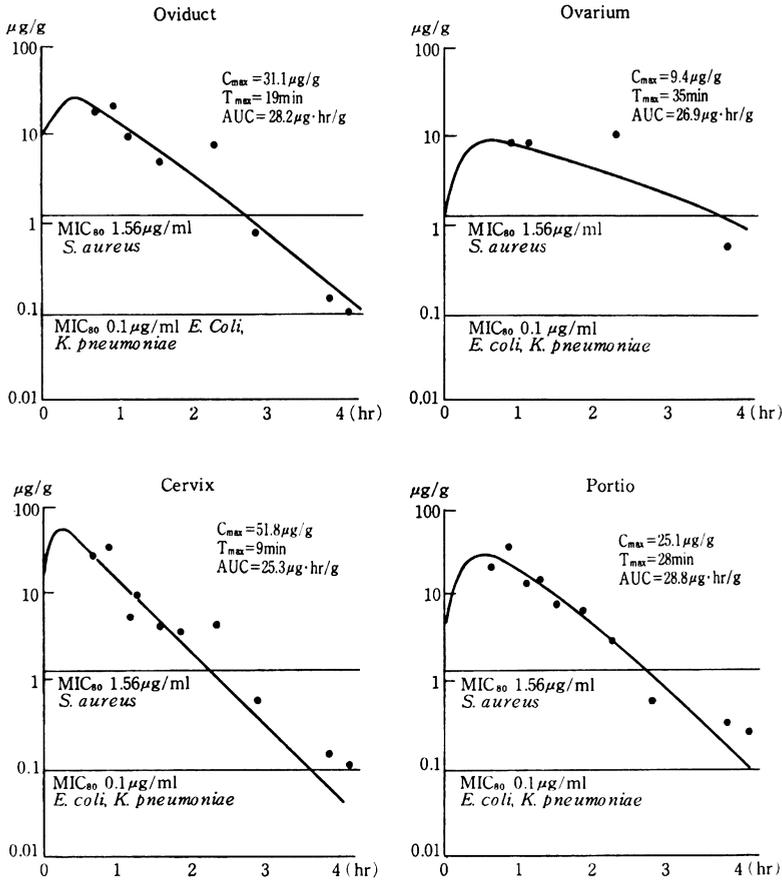
## 3. 骨盤内生殖器組織内濃度

L-105 1.0 g 静注後の静脈血、子宮動脈血清中濃度および子宮各部位濃度を Table 1 に示し、その各数値と解析によって得られた simulation curve および主な感染菌の MIC<sub>90</sub> との関係を図示したのが Fig. 11, 12 である。子宮動脈血清中濃度の半減期は56分で、その AUC 値は 143.2  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であり、その消長は静脈血と似た経過を示した。各組織内濃度は 9.4 ~ 51.8  $\mu\text{g/g}$  に分布し、その T-max は 8 ~ 35分であり、また AUC は 16.1 ~ 28.8  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$  であった。その消長は各組織間でよく似た推移を示し、その濃度は、主要な病原菌の MIC<sub>90</sub> 1.56  $\mu\text{g/ml}$  を越えていることを示した。

## 4. 骨盤死腔滲出液中濃度

広汎性子宮全摘術後症例1例に L-105 1.0 g を静注した。静注後、血清中濃度のピークは直後で、以後、減少し1時間目に17.9  $\mu\text{g/ml}$  が得られたが、滲出液中には血清より遅くピークに達し、6時間後にピーク値10.2  $\mu\text{g/ml}$  が得られ、長く持続し、12時間後に 5.16  $\mu\text{g/ml}$

Fig. 12 Concentrations of L-105 in serum and genital tissues after i.v. injection of 1.0 g



を認めた。滲出液中濃度の半減期は6.6時間であった。これらの濃度も主要な病原菌のMIC<sub>90</sub>値を長時間にわたりカバーすることをFig. 13に示した。

#### 5. 臍帯血, 羊水中移行

本剤の経胎盤の胎児移行を観察するため、L-105 1.0 gを分娩前の産婦26例に静注した。その個々の濃度をTable 2に、また、その経過と主要な原因菌のMIC<sub>90</sub>値との関係をFig. 14に図示した。臍帯血には、投与後5分より14時間37分の間に図示のような経過で0.05~5.9  $\mu\text{g/ml}$ の濃度が移行し、羊水中には0.4~9.26  $\mu\text{g/ml}$ が認められた。これらの濃度は図示のように、主な病原菌のMIC<sub>90</sub>を越えていた。

#### 6. 母乳中濃度

L-105 1.0 g静注後の母乳中への移行をみるため、産褥婦6名に本剤1.0 gを静注し、投与後1~6時間の母乳中濃度を測定した。Table 3に示すごとく、その移行は少なく、いずれも低濃度であった。

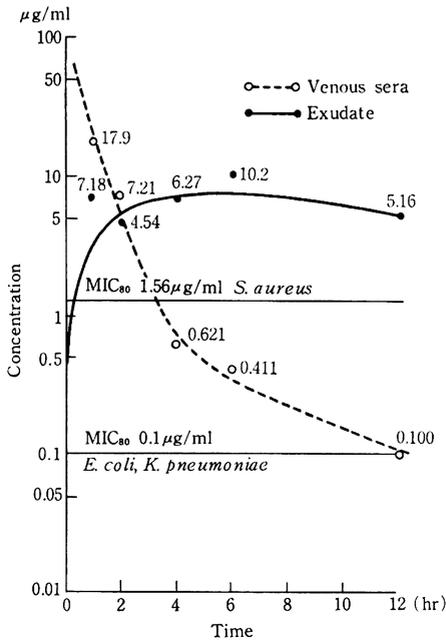
### Ⅲ. 臨床成績

#### 1. 疾患別臨床効果

Table 4, 5, 6に示すように、骨盤内感染症13例中著効1例、有効10例、無効2例、子宮内感染症(含産褥熱)7例中7例有効、付属器感染症1例有効、外生殖器感染症2例有効、術後創感染1例有効で、総計24例中22例が有効以上であり、91.6%の有効率であった。

各疾患について簡単に述べると、骨盤内感染症では、子宮頸癌術後の骨盤死腔炎はCase No. 1, No. 14の2例で、術後6~13日目に発症し、2例とも骨盤内分泌物より*E. coli*, *E. faecalis*が検出され、本剤1日2.0 g, 7~10日間投与により症状が改善され、菌も消失し、有効であった。子宮筋腫で子宮全摘出術後の骨盤結合織炎はCase No. 2, No. 3 (Fig. 15), No. 5, No. 7, No. 10 (Fig. 16), No. 11 (Fig. 17), No. 12, No. 13, No. 20, No. 21の10例で、子宮全摘術後4~10日目に発症し、本剤を1日2 g, first choiceとして、または他剤無効

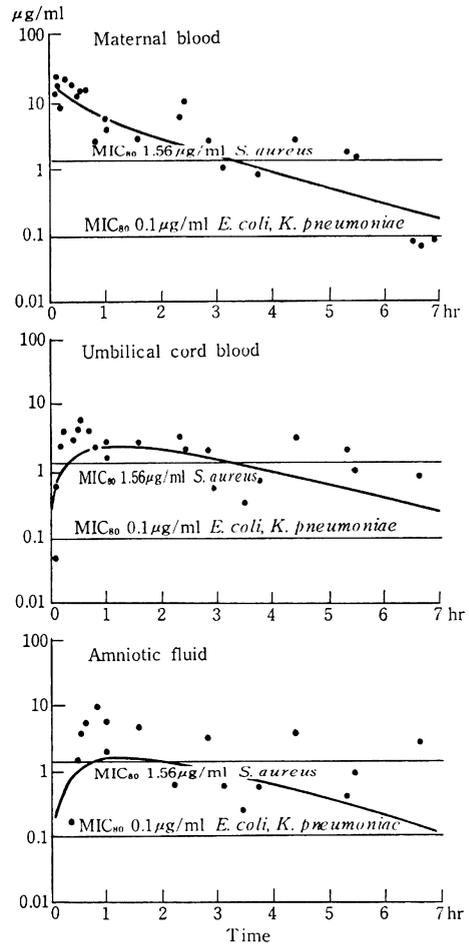
Fig. 13 Concentration of L-105 in venous serum and pelvic dead space exudate after i.v. injection of 1.0 g (n=1)



後、本剤に変更して4~12日間使用し、9例が有効であった。無効の1例は、Case No. 7で、糖尿病の合併症があり、下熱効果はあったが、他の症状は改善せず、腹壁術創が化膿したので、無効と判定された。他に子宮癌に合併した骨盤結合織炎1例(Case No. 9)が10日間の使用によるも、症状、検査値の改善が認められず、無効であった。子宮内感染ではCase No. 6は産褥5日目、No. 8は産褥11日目の産褥子宮内膜炎で、No. 6は悪露より*E. coli*, *S. aureus*が検出され、No. 8は菌不明であったが、本剤3~10日使用により2例とも有効であった。Case No. 4およびNo. 16 (Fig. 18)は妊娠中絶術後の子宮内膜炎で、*E. coli*, *E. faecalis*が検出され、本剤3~5日間使用で有効であった。Case No. 17 (Fig. 19)は、子宮筋層内膜炎であり、No. 22, 24は子宮内膜炎であるが本剤4~15日間使用で有効であった。付属器感染症はCase No. 15 (Fig. 20)で、強い症状を有し、本剤1日4g, 5日間投与したところ、急速に改善され、有効であった。外生殖器感染症はCase No. 18 (Fig. 21)およびNo. 23の左バルトリン腺膿瘍で、切開手術を併用しているが、本剤5~9日間投与で有効であった。

腹壁術創感染は1例(No. 19)で、子宮頸癌術後の創に膿瘍を形成したものであり、切開排膿を行い、本剤7日間投与して有効と判定された。

Fig. 14 Transference of L-105 into umbilical cord blood and amniotic fluid after intravenous injection of 1.0 g at delivery



## 2. 疾患別細菌学的効果 (Table 7)

表示のように24例中、治療前に菌の検出された症例は17例で、治療によって、消失12例、減少4例、菌交代1例の効果があり、不変はなかった。消失と菌交代を併せた菌消失率は76.5%であった。

## 3. 分離菌別細菌学的効果 (Table 8)

治療前に検出されたのは表示のように *E. coli* 7株、*E. faecalis* 9株、*S. aureus* 4株、*S. epidermidis* 5株、*S. agalactiae* 1株、*Streptococcus* sp. 2株、Anaerobic GPC 1株の合計7菌種29株であったが、治療後は21株が消失、7株が減少しており、菌の質的減少をみたのは明らかである。また、菌交代によって出現したのは *E. cloacae* 1株のみで、出現菌は少なかった。菌消失率は



Fig. 15 Case 3 K.I. 49 yrs. 43 kg Pelvic cellulitis (Post operative)

Date	7/24	/25	/26	/27	/28	/29
Drug	L-105 2g/day, i.v.					
Temp (°C)	36.8	37.8	36.8	36.5	36.5	36.5
Organism	<i>S. epidermidis</i>			(-)		
Swelling	+	+	+	-	-	-
Lower abd. pain	+	+	+	-	-	-
Tenderness	+	+	+	-	-	-
RBC (×10 <sup>4</sup> )	266		291			
WBC	8,600		6,300			
Hb	8.7		9.6			
GOT	12		13			
GPT	9		7			
Al-P (K.A.)	4.8		4.7			
BUN	21.2		16.7			
Creatinine	0.6		0.9			

Fig. 17 Case 11 S.K. 41 yrs. Pevic cellulitis (post operative)

Date	Nov. 26	27	28	29	30	Dec. 1
Drug	L-105 1g×2/day i.v.					
Temp (°C)	38.2	38.5	36.5	36.5	36.5	36.5
Organism	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>			<i>E. faecalis</i>		
Swelling	+	+	+	-	-	-
Lower abd. pain	+	+	-	-	-	-
Tenderness	+	+	+	+	-	-
RBC (×10 <sup>4</sup> )	390		407			
WBC	10,100		7,200			
BSR (1hr)	39		67			
CRP	2+		1+			
GOT	16		24			
GPT	13		13			
Al-P	7.6		9.6			
BUN	12.0		7.7			
Creatinine	0.6		0.8			

Fig. 16 Case 10 K.S. 42 yrs. Pelvic cellulitis (post operative)

Date	Dec. 5	6	7	8	9
Drug	L-105 1g×2/day i.v.				
Temp (°C)	37.2	38.2	36.8	36.8	36.8
Organism	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>		<i>S. epidermidis</i>		
Swelling	+	+	-	-	-
Lower abd. pain	+	+	-	-	-
Tenderness	+	+	+	-	-
RBC (×10 <sup>4</sup> )	377		345		
WBC	9,200		5,500		
BSR (1hr)	45		55		
CRP	2+		1+		
GOT	14		12		
GPT	16		8		
Al-P	13.1		10.9		
BUN	9.1		16.8		
Creatinine	0.1		0.6		

Fig. 18 Case 16 Y.T. 41 yrs. Endometritis

Date	Jan. 4	5	6	7	8
Drug	L-105 1g×2/day i.v.				
Temp (°C)	38.5	39.2	36.8	36.8	36.8
Organism	<i>E. faecalis</i>				
Swelling	-	-	-	-	-
Lower abd. pain	+	+	-	-	-
Tenderness	+	+	-	-	-
RBC (×10 <sup>4</sup> )	342		334		
WBC	13,200		8,300		
BSR (1hr)	35		45		
CRP	3+		5+		
GOT	10		11		
GPT	6		7		
Al-P	9.5		8.5		
BUN	8.3		9.6		
Creatinine	0.8		0.6		

72.4%であった。

4. 副作用

本剤投与による副作用として発疹が2例に認められた。第1例は Case No. 6 の産褥熱の症例で、投与開始後2日目1.0g 静注後約10時間で軀幹に掻痒感と発疹が認められた。その程度は軽度であったので、L-105 の投与を中止することなく継続し、発疹に対しては解毒剤を投与した。約4日間で発疹は消失した。第2例は、Case No. 8 の産褥熱の症例で、治療開始後約10日目に発疹が軀幹に発見された。治療開始後10日を経過して、主症状が治癒していたので L-105 の投与を中止し、発疹に対しては解毒剤を投与し、約4日で消失した。その他の副

作用はなかった。また、Table 9 に示すごとく、検査値異常症例もなかった。

5. 総括

以上の臨床的成績を総括すると、L-105 は、産婦人科的感染症に対し、臨床的、細菌学的効果が認められ、副作用は少ないことを認めた。

IV. 考 案

L-105 は、近年開発された cephem 系抗生物質のなかでは、抗菌力の特徴として、グラム陰性菌に対してはいわゆる第三世代の cephem 剤と同様な幅広い抗菌スペクトルと、同等の強い抗菌力を示し、しかも、これらの第三世代 cephem 剤ではカバーできない *S. aureus* や

Table 4 Clinical results of L-105

Case No.	Name	Age	Diagnosis Underlying disease	Dose (g × times)	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated organism Before → After	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect
1	M. T.	48	Pelvic cellulitis (post operative) cancer of uterine cervix	1~2 × 2	10	25	<i>E. coli</i> → <i>E. cloacae</i>	Replaced	Good	—
2	N. I.	44	Pelvic cellulitis (post operative) Uterine myoma	1 × 2	11	21	<i>S. epidermidis</i> → Anaerobic GPC	Eradicated	Good	—
3	K. I.	49	Pelvic cellulitis (post operative) Uterine myoma	1 × 2	5	8	<i>S. epidermidis</i> →	Eradicated	Good	—
4	A. K.	25	Endometritis Termination of pregnancy	1 × 2	5	8	<i>E. coli</i> →	Eradicated	Good	—
5	M. Y.	37	Pelvic cellulitis (post operative) Uterine myoma	1 × 2	12	23	<i>S. epidermidis</i> → <i>S. epidermidis</i>	Decreased	Good	—
6	S. K.	34	Puerperal fever Labor	1 × 2	3	6	<i>E. coli</i> → <i>E. coli</i>	Decreased	Good	Eruption
7	K. Y.	47	Pelvic cellulitis (post operative) Uterine myoma, Diabetes	1 × 2	5	9	<i>E. coli</i> →	Eradicated	Poor	—
8	K. T.	26	Puerperal fever Labor	1~2 × 2	10	20	Unknown →	Unknown	Good	Eruption
9	T. S.	71	Pelvic cellulitis Cancer of uterine cervix	1 × 1~2	13	25	<i>Candida</i> → <i>Candida</i>	Unknown	Poor	—
10	K. S.	42	Pelvic cellulitis (post operative) Uterine myoma	1 × 2	4	8	<i>S. aureus</i> → <i>S. epidermidis</i> → <i>S. epidermidis</i>	Decreased	Good	—
11	S. K.	41	Pelvic cellulitis (post operative) Uterine myoma	1 × 1~2	5	9	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> → <i>E. faecalis</i>	Eradicated	Excellent	—
12	M. S.	48	Pelvic cellulitis (post operative) Uterine myoma	1 × 2	5	10	<i>S. agalactiae</i> → <i>E. faecalis</i>	Eradicated	Good	—
13	A. S.	30	Pelvic cellulitis (post operative) Uterine myoma	1 × 1~2	6	10	<i>Candida</i> →	Unknown	Good	—

Table 5 Clinical results of L-105

Case No.	Name	Age	Diagnosis Underlying disease	Dose (g × times)	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated organism Before → After	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect
14	E. N.	30	Pelvic cellulitis (post operative) cancer of uterine cervix	1 × 1~2	7	13	<i>E. coli</i> → <i>E. faecalis</i>	Eradicated	Good	—
15	S. S.	28	L. Adnexitis D & C	2 × 2	5	20	Unknown →	Unknown	Good	—
16	Y. T.	41	Endometritis D & C	1 × 2	3	6	<i>E. faecalis</i> →	Eradicated	Good	—
17	M. S.	48	Metroendometritis	1 × 2	10	20	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i> →	Eradicated	Good	—
18	N. M.	23	Vulvar abscess	1 × 1~2	5	9	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> → <i>E. coli</i>	Decreased	Good	—
19	A. O.	68	Abdominal wall abscess Cancer of uterine cervix	1 × 2	7	13	<i>E. faecalis</i> →	Eradicated	Good	—
20	M. A.	35	Endometritis D & C	1 × 1~2	4	7	<i>E. faecalis</i> →	Eradicated	Good	—
21	H. S.	48	Pelvic cellulitis (post operative) Uterine myoma	1 × 1~2	5	8	Unknown →	Unknown	Good	—
22	R. H.	56	Pelvic cellulitis (post operative) Uterine myoma	1 × 1~2	9	17	Unknown →	Unknown	Good	—
23	T. K.	56	Vulvar abscess	1 × 2	9	19	<i>E. coli</i> → <i>Streptococcus</i> sp.	Eradicated	Good	—
24	I. K.	37	Endometritis	1 × 2	15	30	Unknown →	Unknown	Good	—



Table 7 Bacteriological response on diagnosis

Diagnosis	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Not clear	Total
Pelvic cellulitis (post operative)	6	2		1	3	12
Pelvic cellulitis					1	1
Puerperal fever		1			1	2
Endometritis	4				1	5
Adnexitis					1	1
Valvar abscess	1	1				2
Wound abscess (post operative)	1					1
Total	12	4		1	7	24

Table 8 Bacteriological response of L-105

Bac. response Isolated organism	Bac. response				
	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Total
<i>E. coli</i>	5	1		1	7
<i>E. faecalis</i>	6	3			9
<i>S. aureus</i>	3	1			4
<i>S. epidermidis</i>	3	2			5
<i>S. agalactiae</i>	1				1
<i>Streptococcus</i> sp.	2				2
Anaerobic GPC	1				1
Total	21	7	0	1	29

る<sup>4)</sup>。ことに、いわゆる第三世代 cephem 剤では抗菌力の弱い *S. aureus* や *E. faecalis* は産婦人科的感染症では意外と多く検出されており、第三世代 cephem 剤が繁用されている昨今、抗菌力上の特徴からみて、L-105 のこの領域での効果は相当期待できるものと考えられる。

抗菌力についてのわれわれの成績は、シンポジウムの成績とほぼ一致し、同様な感受性分布を示した。他剤との比較においても、同様な成績であり、グラム陰性菌に対しては、CMX とほぼ同程度、グラム陽性菌に対しては CEZ よりもよい抗菌力で、この特徴は臨床成績にも反映するものと考えられる。シンポジウムにおける臨床成績<sup>2)</sup>では、分離菌別細菌学的効果(外科系)86.3%が得られており、抗菌力の成績と一致した結果といえることができる。

本剤の吸収、排泄、体内動態については、静脈内投与後、速やかにピークレベルに達し、その値も高く、半減期は1時間前後である<sup>2)</sup>。尿中排泄率も高く8時間内に60~70%が回収されている。この点は、われわれの測定成績も同様であった。

本剤の組織分布、すなわち、骨盤内性器組織内移行や、

滲出液経胎盤の胎児移行すなわち臍帯血、羊水中濃度について、われわれの測定した成績では、移行は良好で、投与量に比例した濃度が得られ、その濃度は主要な感染起因菌の MIC<sub>80</sub> をカバーしていることから、L-105 は1回1g、1日2回投与で、効果を期待できることを明らかにした。

臨床成績では、産婦人科的感染症に対し、1回1~2g、1日2回の静脈内投与で、91.6%の臨床効果、76.5%の疾患別細菌学的効果であり、シンポジウムにおける成績と同傾向といつてよく、基礎的成績とも一致するといえる。

副作用については、シンポジウムでの集計は発現率3.3%であり、なかでは発疹がもっとも多かった(1.3%)。われわれも発疹を2例に経験した。副作用は、他の cephem 剤同様の注意を要するものと考えられる。

### む す び

新しい cephem 系抗生物質 L-105 について、産婦人科領域で、抗菌力、吸収、排泄、組織移行性、経胎盤の胎児移行性、臨床成績などを検討し、以下の結果を得た。

Table 9 Laboratory data of L-105

Case No.	Name		RBC ( $\times 10$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	S-GOT (I.U.)	S-GPT (I.U.)	Al-P (K-A)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	M. T.	B	417	12.6	42	18700	44	42	9.8	14.1	0.6
		A	387	11.4	40	3400	14	19	10.8	7.1	0.8
2	N. I.	B	323	10.7	31	10500	11	8	4.8	11.0	0.5
		A	363	11.7	36	5200	13	11	6.2	13.1	0.7
3	K. I.	B	266	8.7	26	8600	12	9	4.8	21.2	0.6
		A	291	9.6	28	6300	13	7	4.7	16.7	0.9
4	A. K.	B	400	13.3	41	15000	10	8	3.8	11.5	0.4
		A	424	13.2	41	3200	17	13	5.0	5.9	0.5
5	M. Y.	B	290	7.8	25	12500	25	17	4.5	13.7	0.6
		A	370	10.6	41	6500	11	3	5.0	6.2	0.6
6	S. K.	B	397	10.4	34	18600	17	17	10.6	11.6	0.5
		A	410	10.7	35	10900	16	17	8.0	14.0	0.6
7	K. Y.	B	380	10.8	37	9700	8	5	7.2	13.4	0.8
		A	370	10.8	38	6800	12	6	6.9	13.0	0.8
8	K. T.	B	357	11.0	39	10900	42	39	8.7	12.9	0.5
		A	450	13.2	42	5600	16	14	7.2	10.2	0.6
9	T. S.	B	258	10.0	30	12800	11	12	8.6	10.9	0.5
		A	174	8.8	24	8600	20	12	10.3	8.5	0.6
10	K. S.	B	377	12.1	36	9200	14	16	13.1	9.1	0.9
		A	345	11.6	35	5500	12	8	10.9	16.8	0.6
11	S. K.	B	390	10.0	30	10100	16	13	7.6	12.0	0.6
		A	394	10.1	30	7200	13	13	10.4	7.0	0.7
12	M. S.	B	343	11.3	37	7100	17	15	9.8	9.3	0.6
		A	390	12.5	38	5400	52	31	7.7	7.4	0.7
13	A. S.	B	301	9.4	33	8800	6	8	6.0	8.0	0.5
		A	320	9.6	33	4000	10	15	6.9	11.1	0.6
14	E. N.	B	373	11.4	36	8200	15	18	6.0	6.3	0.6
		A	390	11.4	39	3900	12	5	6.8	8.2	0.5
15	S. S.	B	418	11.8	32	21000	18	16	9.6	16.5	0.7
		A	450	11.6	35	5400	20	19	10.1	16.6	0.8
16	Y. T.	B	342	11.5	38	13200	10	6	9.5	8.3	0.8
		A	334	12.0	36	8300	11	7	8.5	9.6	0.6
17	M. S.	B	344	9.6	29	8000	44	30	227 *	18.9	1.0
		A	380	12.6	40	5000	216 51	117 48	515 * 220 *	12.0	0.8
18	N. M.	B	380	11.9	35	8600	11	11	5.9	8.4	0.6
		A	380	12.1	35	5700	11	8	5.9	5.5	0.5
19	A. O.	B	390	13.3	36	8000	67	61	13.1	29.6	1.3
		A	345	12.0	38	5200	39	19	10.4	22.2	0.8
20	M. A.	B	370	10.8	36	15800	12	12	7.8	33.2	0.7
		A	412	12.0	37	9600	14	12	11.6	8.4	0.3
21	H. S.	B	255	9.0	28	8900	13	8	14.3	6.2	0.3
		A	265	8.9	29	4700	10	3	4.8	7.5	0.3
22	R. H.	B	324	11.3	36	8400	12	10	5.8	11.2	0.7
		A	328	11.1	35	5800	10	3	5.4	9.6	0.7
23	T. K.	B	499	14.8	44	9700	21	24	188 *	15.3	0.8
		A	420	12.8	37	4000	26	20	170 *	11.0	0.8
24	I. K.	B	363	9.9	32	11100	18	16	178 *	15.0	0.8
		A	374	11.0	35	7700	30	34	160 *	13.0	0.8

\* : I.U. B : Before A : After

臨床分離菌 8 菌種 152 株の MIC は 0.025~50  $\mu\text{g/ml}$  に分布し,  $\text{MIC}_{80}$  は 0.1~25  $\mu\text{g/ml}$  に分布するが, その大部分は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。

L-105 1.0 g 静注後の血清, 尿, 骨盤内性器組織, 骨盤死腔滲出液, 臍帯血, 羊水中への移行は良好で主要な感染起因菌の  $\text{MIC}_{80}$  を越えていた。

産婦人科的感染症 24 例に対し, 1 回 1~2 g, 1 日 2 回投与で 22 例 (91.6%) に有効例を認め, 副作用は少なかった。

#### 文 献

- 1) L-105 概要, 日本レダリー株式会社, 1984
- 2) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, L-105, May 23, 24, 東京, 1985
- 3) 出口浩一: 臨床細菌学の現場からみた細菌感染症の様相。ビーチャム薬品株式会社企画部発行, 1983
- 4) 張 南薫, 他: 産婦人科領域における Sulbactam/Cefoperazone の基礎的・臨床的研究。産婦人科の世界 36(8): 649~675, 1984

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF L-105 IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NANKUN CHO, TAKEHIKO KIMURA, SHOGO KAMEDA and HIROKO WATANABE

Department of Obstetrics and Gynecology,  
School of Medicine, Showa University

KANGO FUKUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology  
International Goodwill Hospital

KATSUAKI KUNII

Department of Obstetrics and Gynecology  
Kunii Hospital

L-105, a new cephem antibiotic agent, was studied in terms of its antimicrobial activity, pharmacokinetics and clinical efficacy in the field of obstetrics and gynecology, and the results were as followings :

1. The peak concentration was 0.39  $\mu\text{g/ml}$  in *S. aureus*, 0.05  $\mu\text{g/ml}$  in *S. epidermidis*, 3.13  $\mu\text{g/ml}$  in *E. faecalis*, 0.05  $\mu\text{g/ml}$  in *E. coli*, 0.1  $\mu\text{g/ml}$  in *K. pneumoniae*, 0.2  $\mu\text{g/ml}$  in *E. cloacae*, 25  $\mu\text{g/ml}$  in *C. freundii* and 0.78  $\mu\text{g/ml}$  in *S. marcescens*.

2. Following an intravenous administration of L-105 1g, the serum concentrations were measured, and pharmacokinetic analysis was performed. The half-life was 1.35 hours with the AUC 107.4  $\mu\text{g}\cdot\text{hr./ml}$ .

3. The urinary excretion was examined following an intravenous administration of L-105 1g. The excretion rate was 74% within 8 hours.

4. The concentration of L-105 in serum and genital tissues following 1 g intravenous administration were measured and pharmacokinetically analysed. The half-life in uterine arterial serum was 56 min, and the AUC was 143.2  $\mu\text{g}\cdot\text{hr./ml}$ . Similarly, the tissue level ranged from 9.4 to 51.8  $\mu\text{g/g}$  with T-max of 8~35 min. and the AUC ranged from 16.1 to 28.8  $\mu\text{g}\cdot\text{hr./g}$ .

5. The peak concentration of L-105 in the pelvic dead space exudate following 1 g intravenous administration was 10.2  $\mu\text{g/ml}$  at 6 hours, with half-life longer than that of serum ; 6.6 hrs.

6. The penetration of L-105 into umbilical cord blood and amniotic fluid was examined following 1 g maternal administration. The level in umbilical cord blood ranged from 0.3 to 5.9  $\mu\text{g/ml}$  and 0.17~9.26  $\mu\text{g/ml}$  in amniotic fluid. These level are above the  $\text{MIC}_{80}$  of main pathogenic organisms.

7. The penetration of L-105 into mother's milk were very few.

8. The clinical efficacy of L-105 in 24 cases of obstetrics and gynecologic infections was investigated using a dose of 2~4 g daily. Clinically, efficacy was 91.6% (22/24 cases). Bacteriologically, eradication rate was 72.4% (21/29 strains). Only a few side effects were observed and no abnormal laboratory values were observed.