

産婦人科領域における L-105 の基礎的・臨床的検討

山元貴雄・保田仁介・金尾昌明・岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

(主任：岡田弘二教授)

新しく開発されたセフェム系抗生物質である L-105 に関する基礎的・臨床的検討を行い以下の結果を得た。

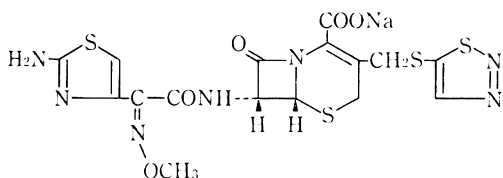
基礎的検討として L-105 1.0 g one shot 静注時における血清中濃度、性器組織内濃度および骨盤死腔液中濃度を測定した。その結果、本剤の末梢血清中濃度は、投与後15分で 65.5 $\mu\text{g/ml}$ 、30分で 33.5 \pm 8.76 $\mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S.D.)、2時間15分で 2.65 $\mu\text{g/ml}$ を示した。なお、性器組織内濃度は投与後15分で 17.0~37.0 $\mu\text{g/g}$ 、30分で 12.0~21.0 $\mu\text{g/g}$ 、2時間15分で 1.15~2.35 $\mu\text{g/g}$ であった。骨盤死腔液中濃度は投与後 1, 2, 4, 6 時間で、それぞれ 36.4, 18.4, 8.13, 5.87 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床例に対する検討では、羊膜炎 1 例、子宮内膜炎 3 例、骨盤死腔炎 5 例、感染性リンパ嚢腫 1 例、計10例の産婦人科感染症に本剤を使用した結果、有効 8 例、無効 2 例となり、有効率は80%であった。

自覚的副作用は全例に認められなかったが、臨床検査値異常として Al-P の一過性の上昇が 1 例に認められた。

L-105 はわが国で新しく開発された半合成セフェム系抗生物質である。本剤は Fig. 1 に示すごとく基本骨格の3位側鎖に thiaziazolyl-thionethyl 基を、7位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を有する。

Fig. 1 Chemical structure of L-105



本剤は好気性、嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌に至るまで広範な抗菌スペクトラムを示す。なかでも本剤はグラム陽性菌、とくに *S. aureus* に優れた抗菌力を有し、*E. faecalis* にも抗菌力を備えている。しかも、*E. coli*, *K. pneumoniae* などのグラム陰性菌には、いわゆる第三代セフェム剤と同等の抗菌力を示す¹⁾。

さらに、本剤は各種細菌由来の β -lactamase に対しても安定であるとの特徴を有する。

本剤は静脈内投与により投与量に比例した血中濃度が得られ、 β 相の血中半減期は約1時間である。本剤は生体内ではほとんど代謝を受けることなく、投与後24時間

までに約 50~60% が尿中に未変化体として排泄される¹⁾。

今回、われわれは産婦人科領域における本剤の基礎的検討ならびに臨床的有用性の評価を行う機会を得たので報告する。

I. 血清および各種移行性の検討

1. 方法

1) 血清、性器組織内濃度

L-105 の血清中濃度および性器組織への移行性を検討するため本剤の投与を行った。投与方法は全例 1.0 g one shot 静注であり、L-105 1.0 g を注射用蒸留水あるいは生理食塩水 20 ml に溶解し末梢静脈へ投与した。

投与対象は15例の単純子宮全摘術施行例であり、術中、子宮動脈結紮時に子宮動脈血を採取すると同時に末梢静脈血をも採取した。

検体採取時間は本剤投与終了後13分から3時間40分までである。

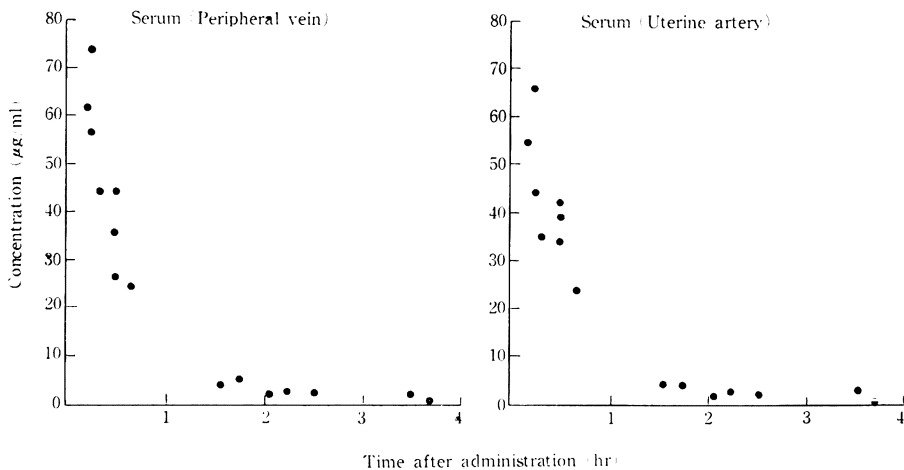
採取した血液は可及的速やかに血清分離を行い、 -30°C にて凍結保存後濃度測定に供した。

摘出した卵管、卵巣、子宮内膜、子宮体部筋層、子宮頸部および子宮腔部の各組織は、採取後生理食塩水にて洗浄したうえで、 -30°C にて凍結保存後同じく濃度測

Table 1 Serum and tissue concentration of L-105 after intravenous administration of 1.0 g dose

Case No.	Name	Age (yrs)	Body weight (kg)	Time	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue ($\mu\text{g/g}$)					
					Peripheral vein	Uterine artery	Oviduct	Ovary	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis
1	A. T.	45	58	13'	62.0	55.0	4.10	3.60	6.75	13.5	25.0	22.0
2	K. N.	43	57	15'	74.0	66.0	28.5	19.0	17.5	20.5	24.5	28.5
3	Y. T.	42	55	15'	57.0	44.0	37.0	27.5	23.5	19.5	19.5	17.0
4	E. I.	44	52	20'	44.0	35.0	17.0	12.0	22.0	17.0	16.0	15.5
5	K. I.	52	54	30'	44.0	42.0	18.5	15.0	12.0	16.0	13.5	15.5
6	K. N.	47	38	30'	36.0	39.0	16.5	19.5	14.5	18.0	20.5	21.0
7	M. N.	46	64	30'	26.5	34.0	16.0	16.5	13.5	15.5	14.3	12.3
8	H. N.	41	51	40'	24.0	24.0	11.0	15.0	12.0	12.5	12.0	11.5
9	M. U.	33	56	1°35'	4.50	4.90	2.50	4.60	4.10	0.88	1.30	1.50
10	K. M.	56	61	1°45'	5.00	3.80	1.80	2.75		3.00	2.65	3.00
11	H. S.	45	51	2°05'	1.85	1.75	1.55		0.78	1.12	1.55	1.45
12	N. H.	47	52	2°15'	2.65	3.30	1.60	2.30	2.35	1.15	1.65	2.00
13	T. F.	45	51	2°30'	2.50	2.60	1.65	3.00	1.70	0.90	1.55	4.90
14	T. K.	53	65	3°30'	2.00	2.75	1.18	2.10		0.40	1.40	1.33
15	K. S.	36	48	3°40'	0.61	0.70	1.33	1.00	0.34	0.44	0.40	0.49

Fig. 2 Serum concentration of L-105 after intravenous administration of 1.0 g dose



定に供した。

2) 血清, 骨盤死腔液中濃度

2例の広汎子宮全摘術施行後に, 両側腸骨窩の死腔から経膈的にペンローズドレーンを留置したうえで, 本剤1.0gのone shot 静注を行った。

投与後1, 2, 4, 6時間に骨盤死腔液および末梢静脈血を経時的に採取し, 両者とも遠心分離を行った後, その上清を濃度測定に供するまで -30°C にて凍結保存した。

3) 濃度測定法

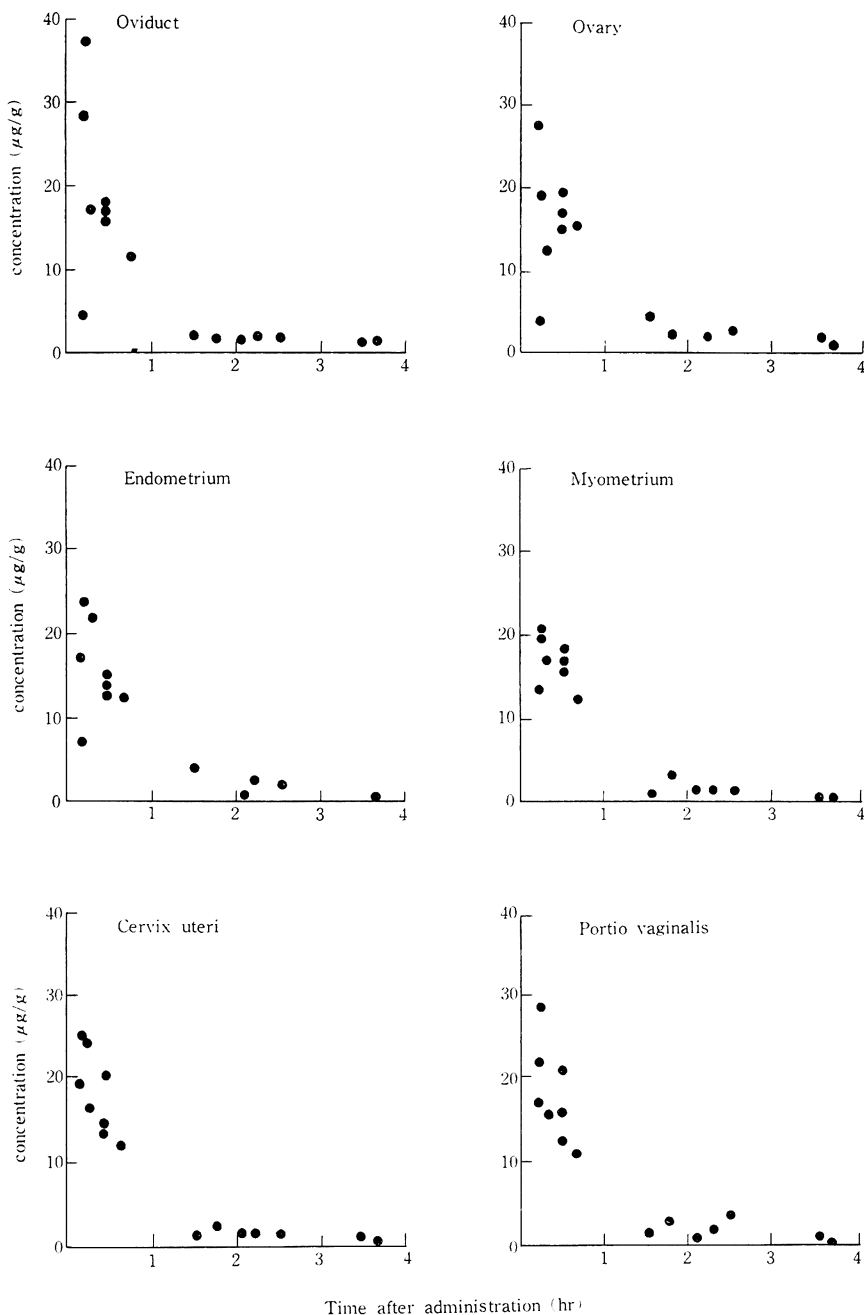
血清中, 各性器組織内ならびに骨盤死腔液中のL-105濃度測定は日本レダリー研究所にて*Escherichia coli* NIHJを検定菌とするbioassay法により行った。

2. 結果

1) 血清中および性器組織内濃度

本剤1.0g one shot 静注時における血清中ならびに性器組織内濃度の実測値をTable 1に一括して示し, 末梢静脈血清中および子宮動脈血清中濃度をFig. 2に,

Fig. 3 Tissue concentration of L-105 after intravenous administration of 1.0 g dose



性器組織内濃度を Fig. 3 にそれぞれ示した。

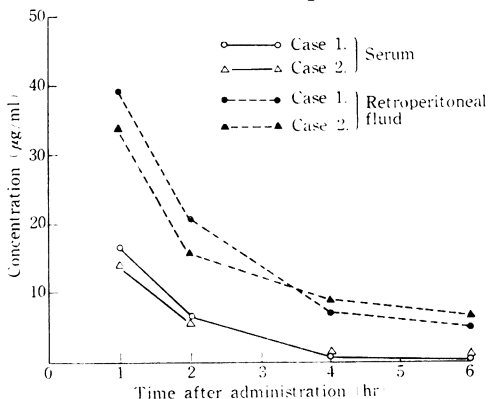
末梢静脈血清中における L-105 濃度は、投与後15分で平均 $65.5 \mu\text{g/ml}$ を示し、投与後30分で $33.5 \pm 8.76 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S.D.), 投与後2時間15分で $2.65 \mu\text{g/ml}$ となった。

一方、子宮動脈血清中における L-105 濃度は、投与後15分で平均 $55.0 \mu\text{g/ml}$ と末梢静脈血清中濃度に比してやや低値を示したものの、投与後30分で $38.3 \pm 4.04 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S.D.), 投与後2時間15分で $3.30 \mu\text{g/ml}$ となり、末梢静脈血清中濃度とはほぼ同様の濃度推移を示

Table 2 Concentration of L-105 in serum and retroperitoneal fluid after intravenous administration of 1.0 g dose

Case No.	Name	Age (yrs)	Body weight (kg)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)				Retroperitoneal fluid ($\mu\text{g/ml}$)			
				1 hr	2 hrs	4 hrs	6 hrs	1 hr	2 hrs	4 hrs	6 hrs
1	S. F	65	54	16.6	6.59	0.96	0.42	38.8	20.7	7.26	4.98
2	A. A.	39	51	14.0	6.00	1.05	0.70	34.0	16.0	9.00	6.75
Mean				15.3	6.30	1.01	0.56	36.4	18.4	8.13	5.87

Fig. 4 Concentration of L-105 in serum and retroperitoneal fluid after intravenous administration of 1.0 g dose



した。

性器組織内濃度は、各組織間で多少の差が認められ、投与後15分で17.0~37.0 $\mu\text{g/g}$ 、投与後30分で12.0~21.0 $\mu\text{g/g}$ 、投与後2時間15分で1.15~2.35 $\mu\text{g/g}$ の値を示した。すなわち血清中から性器各組織への本剤の移行(対末梢静脈血清比)は、投与後15分で26.0~56.5%、投与後30分で35.8~62.7%、投与後2時間15分で43.4~88.7%であった。

2) 骨盤死腔液中濃度

血清中および骨盤死腔液中におけるL-105濃度の実測値をTable 2に、また、両者の経時的濃度推移をFig. 4に示した。

骨盤死腔液中濃度は、投与後1時間で平均36.4 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示し、以後減少し、2時間後で18.4 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後で8.13 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後で5.87 $\mu\text{g/ml}$ となった。同時に採取した末梢静脈血清中濃度に対する割合は、それぞれ2.4、2.9、8.1、10.5倍となり、血清中から骨盤死腔液中への移行は非常に良好であった。

II. 臨床例の検討

1. 投与対象

産婦人科領域における感染症10例に本剤の投与を行

い、その有効性および安全性を検討した。

Table 3に投与対象の年齢、体重、診断名、投与方法および投与量、分離菌、細菌学的効果、臨床効果、副作用の有無を示した。

症例の内訳は、羊膜炎1例、子宮内膜炎3例、骨盤死腔炎5例、感染性リンパ嚢腫1例である。

2. 効果判定基準

効果判定は以下の基準に従って行った。

著効：主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合

有効：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

無効：主要自覚症状が3日経過しても改善されない場合

なお、手術、切開などの外科的処置を加えた場合は著効であっても有効と判定した。

3. 成績

上記効果判定基準より得られた成績は、有効8例、無効2例であり、有効率は80%であった。

以下、各症例の概略について述べる。

症例1は急性羊膜炎と診断した症例である。妊娠32週時の前期破水に引き続き発症したもので、発熱、子宮体部圧痛、羊水混濁が認められ、羊水より*E. faecalis*、*E. coli*が検出された。本剤投与を行い、その後分娩に至った。産褥2日目には下熱し、産褥期間を通じて母体に異常は認められず、また、新生児にも感染徴候は認められなかったため有効と判定した。

症例2~4は子宮内膜炎である。いずれも発熱、子宮体部圧痛、分泌物の増量が認められた。分泌物培養の結果、症例2、3では菌陰性であり、症例4ではYLOのみが検出された。

本剤投与により症例2、3は自覚症状および検査値が改善したため有効と判定したが、症例4では効果が認められず無効とした。

症例5~9は骨盤死腔炎である。いずれも38°Cを越す高熱、強度の下腹痛が認められ、後腹膜腔分泌物よ

Table 3 Clinical effects of L-105

Case No.	Name	Age (yrs.)	Body weight (kg)	Diagnosis	L-105				Isolates	Bacteriological effect	Clinical evaluation	Side effect
					Route	Daily dose (g x times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	K. I.	33	53	Amnionitis	d.i.	1 x 2	6	12	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	Eradicated	Good	—
2	K. S.	31	57	Endometritis	d.i.	1 x 2	5	10	—	Unknown	Good	—
3	S. W.	26	48	Endometritis	d.i.	1 x 2	5	10	—	Unknown	Good	—
4	T. O.	38	46	Endometritis	d.i.	1 x 2	5	10	YLO	Unknown	Poor	—
5	S. F.	65	51	Parametritis	d.i.	2 x 2 2 x 1	4 1	16	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	Eradicated	Good	Al-P†
6	Y. T.	58	50	Parametritis	d.i.	2 x 2	5	20	<i>E. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i>	Decreased	Good	—
7	K. O.	45	51	Parametritis	d.i.	2 x 2	5	20	<i>E. faecalis</i>	Eradicated	Good	—
8	A. I.	41	44	Parametritis	d.i.	2 x 2	5	20	<i>S. agalactiae</i>	Eradicated	Good	—
9	A. I.	41	44	Parametritis	d.i.	2 x 2	5	20	<i>S. agalactiae</i> <i>B. fragilis</i>	Changed	Good	—
10	S. H.	56	35	Lymphocystitis	d.i.	2 x 1 2 x 2	1 4	18	<i>B. fragilis</i>	Eradicated	Poor	—

Table 4 Laboratory

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		ESR (mm/hr)		CRP	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
	1	366	321	14300	7900	32.1	38.9	10.7	9.6	33.3	29.3	22	35	-
2	354	371	7100	8300	37.9	35.6	10.7	11.3	33.0	34.6	65	46	2+	+
3	334	370	8100	8200	22.8	30.9	10.2	11.0	30.6	33.5	90	120	6+	5+
4	351	352	9500	9600	31.5	26.9	10.9	11.7	34.6	34.8	58	102	2+	4+
5	349	327	7100	6600	20.5	43.5	10.5	9.7	31.9	29.9	62	72	7+	4+
6	307	300	8600	8600	24.5	20.1	10.3	10.2	31.0	30.6	11	16	3+	4+
7	320	337	8800	3400	38.1	35.2	9.7	10.0	29.7	30.5	66	72	2+	+
8	330	301	6300	3800	36.3	20.6	9.6	8.6	28.3	26.1	97	114	+	2+
9	325	305	3200	2600	15.1	21.5	9.6	9.0	28.5	26.5	106	115	+	3+
10	352	388	7500	13800	35.0	40.0	11.4	12.6	34.3	38.4	106	112	4+	9+

B : Before administration, A : After administration

り、症例5では *E. faecalis*, *E. faecium* が、症例6では *E. faecalis*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* が、症例7では *E. faecalis* が、症例8では *S. agalactiae* が、症例9では *S. agalactiae*, *B. fragilis* がそれぞれ検出された。本剤投与により、全例に自覚症状の改善が認められ有効と判定した。

症例10は広汎子宮全摘術後の感染性リンパ嚢腫と診断した症例である。発熱、著明な下腹痛および腰背部痛が認められた。ドレナージ手術を行い、その後本剤による治療を試みたが、ドレナージより検出された *B. fragilis* は陰性化したものの、自覚症状および検査値は改善せず無効と判定した。

4. 副作用ならびに臨床検査値異常

副作用についてはとくに留意して観察を行い、また本剤投与前後に血液一般、腎機能および肝機能検査を実施し、臨床検査値異常の発現の有無も合わせて検討した。

本剤投与を行った全例に自覚的な副作用は認められなかった。

Table 4 に本剤投与前後の臨床検査値の変動を示した。本剤の影響と考えられる Al-P の一過性の上昇が1例に認められた。

Ⅲ. 考 案

近年、産婦人科領域における細菌感染症の治療にさいしては、広域抗菌スペクトラムおよび強力な抗菌力、しかも高い安全性を有する β -lactam 系抗生剤がその主流となっている^{2,3)}。

しかし一方、 β -lactam 系抗生剤の使用頻度、使用量の増加は、耐性菌あるいは弱毒菌由来の感染症をもたらした⁴⁾。そこで、これらの感染症に対応すべく、いわゆ

る第三世代セフェム系抗生剤が登場するに至った。

第三世代セフェム系抗生剤は、従来の同系統の薬剤に比してグラム陰性菌に対する抗菌力は優れてはいるものの、グラム陽性菌に対する抗菌活性は低いとの弱点を有することから、再びグラム陽性菌感染の増加が問題となりつつある⁵⁾。

新しく開発された L-105 は、好気性、嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌に至るまで広範な抗菌スペクトラムを有するセフェム系抗生剤である。

本剤の基礎ならびに内科、外科領域における成績は第33回日本化学療法学会新薬シンポジウム¹⁾において発表された。

その中で、臨床分離菌への本剤の抗菌力は、第三世代セフェム剤の弱点であるグラム陽性菌、とくに *S. aureus* に対しては cefazolin と同等以上の優れた抗菌力を有し、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus sp.* などのグラム陰性菌に対しても latamoxef (LMOX), cefmenoxime (CMX) と同等の強い抗菌力を示す。また、*P. aeruginosa* に対しては cefoperazone (CPZ) には劣るものの LMOX, CMX と同等の抗菌力を有し、*B. fragilis* に対しては LMOX に比して劣るが、CPZ, CMX と同等の抗菌力を備えているとされている。

本剤の副作用の発現率は、1,057例中35例、3.3%であり、その主たるものは発疹の14例、下痢の4例などで、重篤なものは認められなかったと報告されている¹⁾。

今回われわれは、L-105 の基礎的検討として本剤 1.0 g one shot 静注時における血清中濃度、性器組織内濃度および骨盤死腔液中濃度を測定した。

本剤 1.0 g one shot 静注時における末梢静脈血清中

findings

s-GOT (KU)		s-GPT (KU)		Al-P (KAU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Na (mEq/l)		K (mEq/l)		Cl (mEq/l)	
B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
16	19	10	14	17.8	10.5	13	14	0.7	0.7	135	143	4.2	4.4	104	108
14	17	9	11	6.2	5.5	15	15	0.8	0.8	139	150	4.4	3.5	105	110
13	18	10	8	7.6	8.0	7	11	0.7	0.7	140	138	5.0	4.7	106	103
32	26	41	19	4.6	7.8	10	6	0.7	0.6	137	138	4.4	4.3	103	105
29	20	14	30	6.1	19.1	13	11	0.8	0.7	136	137	4.1	3.6	102	103
19	21	11	2	8.5	9.3	11	10	1.2	1.2	130	129	4.5	3.7	97	96
10	13	8	6	4.9	5.8	7	8	0.6	0.8	137	137	4.6	4.4	102	104
13	9	11	3	6.4	6.1	8	16	0.8	1.0	135	136	4.7	4.9	99	103
10	10	10	2	6.3	6.8	10	14	0.9	1.1	135	137	5.0	4.5	100	101
10	24	6	7	5.2	8.2	10	14	0.7	0.8	135	132	4.1	4.6	100	98

濃度は、投与後15分で平均 65.5 $\mu\text{g/ml}$, 30分で33.5 \pm 8.76 $\mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S.D.) 2時間15分で2.65 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、その濃度推移は健常人における場合¹⁾と近似した結果であった。

性器組織内濃度は投与後15分で17.0~37.0 $\mu\text{g/g}$, 30分で12.0~21.0 $\mu\text{g/g}$, 2時間15分で1.15~2.35 $\mu\text{g/g}$ の値を示した。このことより本剤の性器組織への移行性は、投与時間早期においては良好であるものの、持続性に関しては必ずしも十分であるとはいえなかった。しかし産婦人科感染症より高頻度に分離される *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus sp.* などの臨床分離株の MIC₈₀ を十分カバーする成績であった。

骨盤死腔液中濃度は、投与後1, 2, 4, 6時間でそれぞれ36.4, 18.4, 8.13, 5.87 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、本剤の骨盤死腔液への移行性は良好でかつ速やかであることが示された。この成績より、本剤は子宮癌根治手術後の骨盤死腔炎の予防あるいは治療に有効な薬剤であることが示唆された。

臨床例に対する検討では、羊膜炎1例、子宮内膜炎3例、骨盤死腔炎5例、感染性リンパ嚢腫1例、計10例の産婦人科感染症に本剤を使用したところ、有効8例、無効2例となり、有効率は80%であった。

今回検討を行った10例のうち、半数にあたる骨盤死腔炎5例は、子宮癌根治手術後の難治性感染症であるにも

かわらず、本剤がこれらの症例すべてに優れた臨床効果を示したことは、本剤の基礎データを反映したものと考えられた。この成績は以前われわれが検討を行った ceftazidime⁶⁾ に匹敵する好成績であった。

なお、無効例2例のうち子宮内膜炎の1例は、本剤が抗菌力を示さない YLO による感染であった。

本剤投与に起因する自他覚的な副作用は全例に認められなかった。しかし臨床検査値異常として Al-P の一過性の上昇が1例に認められた。

以上の基礎的・臨床的検討から、L-105 は産婦人科領域における感染症に対して有効性が高く、かつ安全性を有する薬剤であると判断した。

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) 高瀬善次郎: 院内感染, 特に術後感染と抗生物質の選択. 産と婦 44: 731~736, 1977
- 3) 岡田弘二, 金尾昌明: 産婦人科領域における術後感染症とその治療. 産婦治療 43: 1~5, 1981
- 4) 松田静治: 各科における難治性感染症, 産婦人科感染症. 最新医学 38: 1790~1805, 1983
- 5) 岡田弘二, 山元貴雄: 感染症の変貌と化学療法, 婦人科. 化学療法の領域 1: 51~55, 1985
- 6) 山元貴雄, 保田仁介, 金尾昌明, 岡田弘二: 産婦人科領域における Cefazidime の基礎的・臨床的検討. Jap. J. Antibiotics 37: 23~37, 1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON L-105
IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

TAKAO YAMAMOTO, JINSUKE YASUDA
MASAAKI KANAO and HIROJI OKADA
Department of Obstetrics and Gynecology
Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director : Prof. Hiroji Okada)

Fundamental and clinical studies on L-105, a new cephem antibiotic, were performed and the following results were obtained.

1. Concentration of L-105 was examined in serum, internal genital organs and retroperitoneal fluid after a single intravenous administration of 1.0 g dose. The peripheral venous serum level of L-105 was 65.5 $\mu\text{g/ml}$ at 15 minutes, then decreased and it showed 2.65 $\mu\text{g/g}$ at 2 hours 15 minutes after the administration.

The concentration in tissues ranged 17.0 to 37.0 $\mu\text{g/g}$ at 15 minutes and 1.15 to 2.35 $\mu\text{g/g}$ at 2 hours 15 minutes.

The concentration in retroperitoneal fluid showed 36.4, 18.4, 8.13, 5.87 $\mu\text{g/ml}$ at 1, 2, 4, 6 hours, respectively.

2. In clinical trial, L-105 was given to 10 cases with obstetrical and gynecological infections such as amnionitis, endometritis, parametritis and lymphocystitis.

The efficacy was evaluated as good in 8 cases and poor in the other 2 cases. The efficacy rate was 80.0%.

No side effects were observed in any of the cases.

In laboratory findings, a transient elevation of alkaline phosphatase was noted in 1 case.