

## 婦産人科領域における L-105 の基礎的・臨床的検討

高瀬善次郎・藤原道久・三好敏裕

中山雅人・河本義之・白藤博子

川崎医科大学産婦人科学教室

新しく開発されたセファロsporin系抗生物質 L-105 について産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を行い、次のような結果を得た。

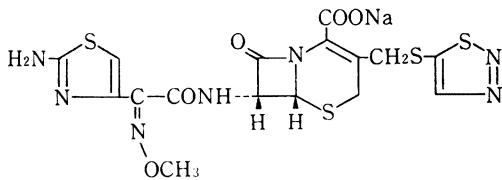
1) L-105 の MIC の peak 値 ( $10^6$  cells/ml 接種時) は, *S. aureus*, *E. faecalis* ではそれぞれ  $0.39 \mu\text{g/ml}$ ,  $12.5 \mu\text{g/ml}$  であり, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* では  $0.10 \mu\text{g/ml}$ , *P. vulgaris* では  $0.05 \mu\text{g/ml}$ , *S. marcescens* では  $0.39 \mu\text{g/ml}$  であり, *P. aeruginosa* では  $50 \mu\text{g/ml}$  であった。

2) 母体に L-105 1g 静注したさいの母体血清中濃度および臍帯血清中濃度は, 17 分後にそれぞれ  $36 \mu\text{g/ml}$ ,  $6.25 \mu\text{g/ml}$  の peak 値を示し, 羊水中濃度は, 3時間50分および4時間58分後に  $14 \mu\text{g/ml}$  の peak 値を示した。また, 新生児血中残存濃度は, 3時間後に  $0.78 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.33 \mu\text{g/ml}$  を示した。さらに, 母乳中移行濃度は, 2~3時間後で平均  $0.23 \mu\text{g/ml}$  を示した。

3) 臨床的には子宮付属器炎1例, 子宮付属器炎および急性膀胱炎1例, 腎盂腎炎2例および術後呼吸器感染症1例の計5例に L-105 1日1g×2回, one shot 静注または点滴静注で5~14日間投与し, 著効1例, 有効4例であった。副作用として1例に発疹および軽度痒痒感を認めた。また, 臨床検査値異常として1例に血小板の軽度上昇を認めた。

L-105 は日本レダリーで新しく開発された注射用半合成セファロsporin系抗生物質で, 7位側鎖に amino-thiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を, 3位側鎖には thiadiazolyl-thiomethyl 基を有する化合物である (Fig. 1)。

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

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有しており, また, 各種の  $\beta$ -ラクタマーゼに対して安定で, 強力な殺菌作用を示すといわれている<sup>1)</sup>。

今回, 本剤について産婦人科領域での基礎的・臨床的検討を行い, いささかの知見を得たので報告する。

## I. 材料と方法

### 1. 抗菌力

当教室保存の臨床分離株, *S. aureus* 50株, *E. faecalis* 40株, *E. coli* 50株, *K. pneumoniae* 50株, *P. mirabilis* 50株, *P. vulgaris* 28株, *S. marcescens* 50株, *P. aeruginosa* 50株の計368株について, 日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従い, 寒天平板希釈法で最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。なお接種菌量は  $10^8$  cells/ml および  $10^6$  cells/ml とした。また, 同時に cefoperazone (CPZ), cefmenoxime (CMX) およびグラム陽性菌に対し cefazolin (CEZ) を加えて, それぞれの MIC を測定し, 比較検討した。

### 2. 各種移行濃度

L-105 1g を母体に one shot 静注したさいの母体血清, 臍帯血清, 羊水, 新生児血中および母乳への移行について検討した。

濃度測定は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする paper disk 法で行い, 培地には antibiotic No. 1 を用い, 標準曲線の作製には consera を用いた。なお測定限界値は  $0.1 \mu\text{g/ml}$  である。

### 3. 臨床

昭和59年7月から昭和60年3月までの間に当科に入院した患者5名で, 年齢23~65歳にわたっている。

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*S. aureus* (50 strains)

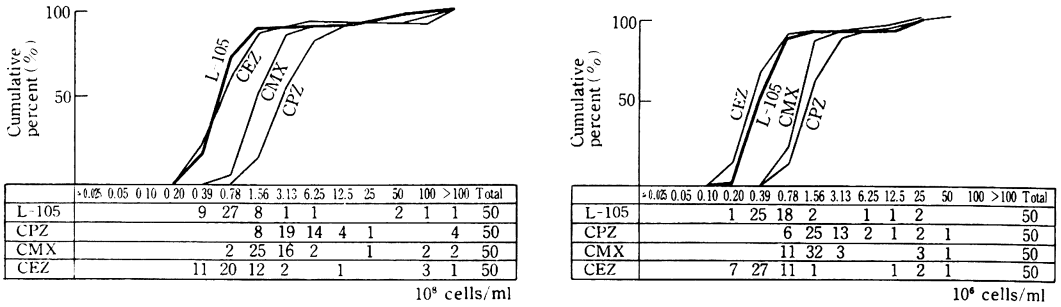


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*E. faecalis* (40 strains)

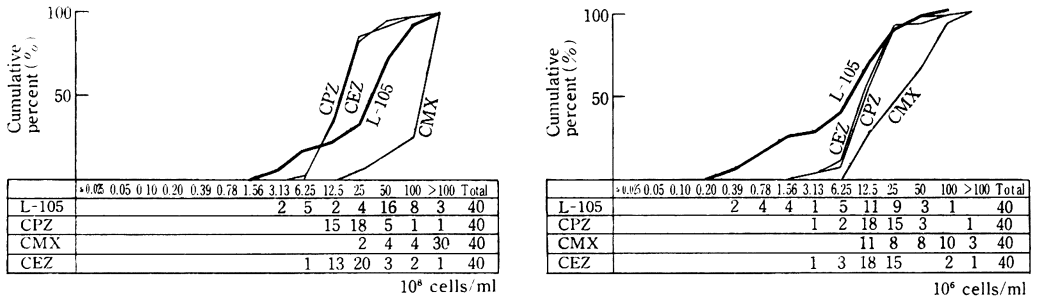


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*E. coli* (50 strains)

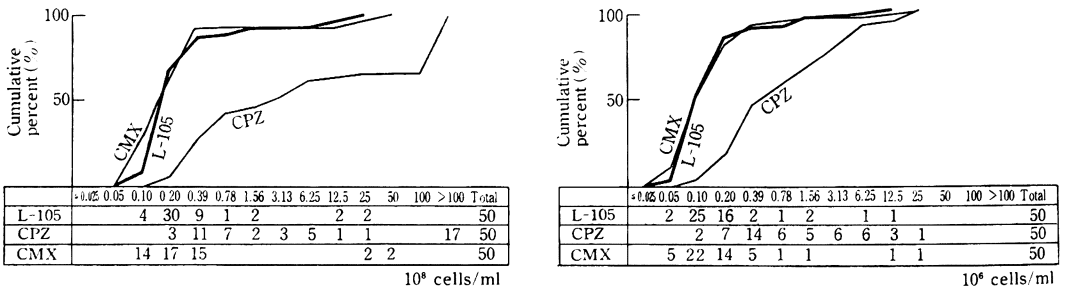


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*K. pneumoniae* (50 strains)

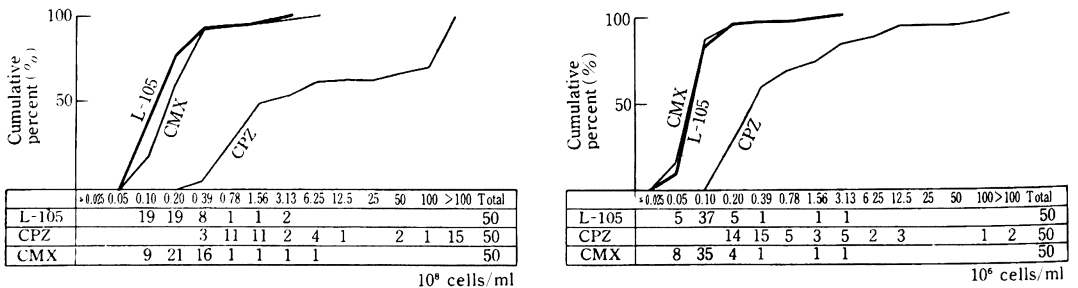


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*P. mirabilis* (50 strains)

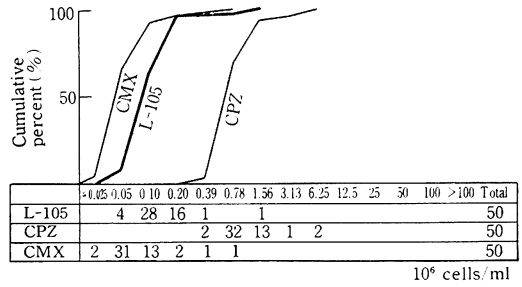
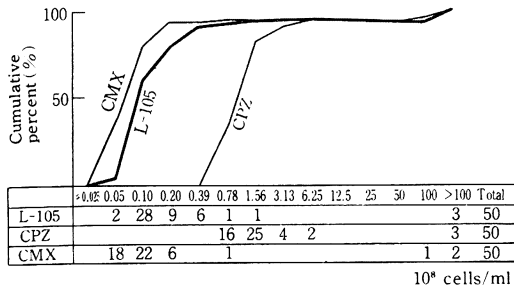


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*P. vulgaris* (28 strains)

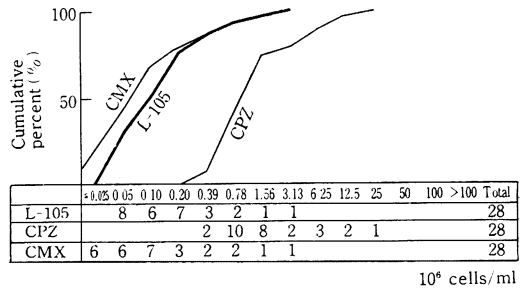
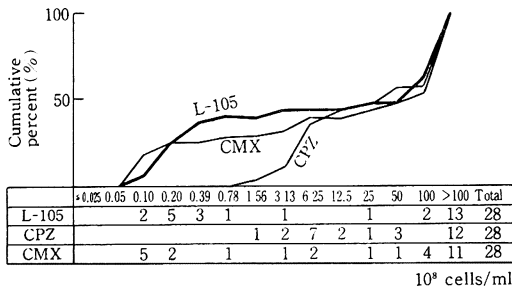


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*S. marcescens* (50 strains)

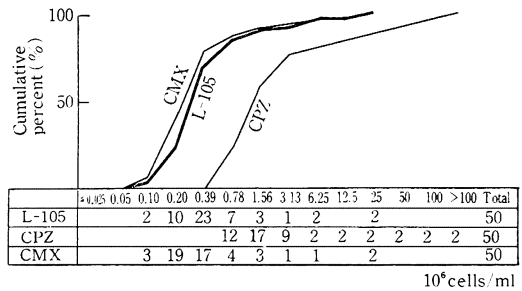
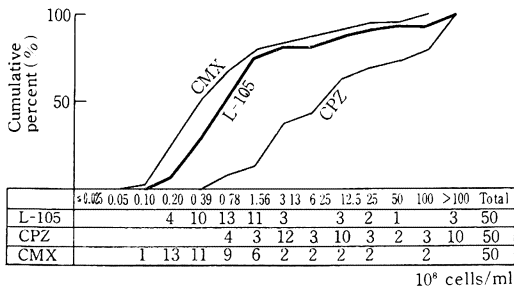


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*P. aeruginosa* (50 strains)

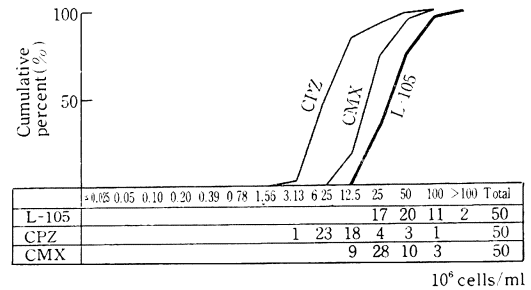
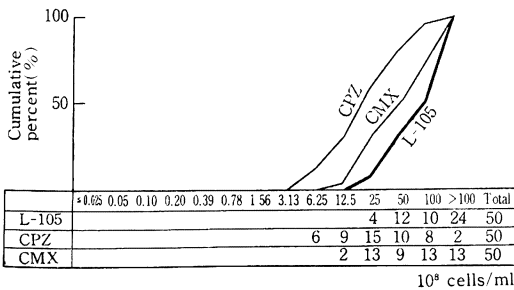


Table 1 Transference to maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after intravenous administration of L-105 1.0 g

( $\mu\text{g/ml}$ )

Case No.	Time	Maternal serum		Umbilical cord serum		Amniotic fluid		Remarks
		Conc.	Mean	Conc.	Mean	Conc.	Mean	
1	17'	36		6.25		0		
2	37'	25		4.40		—		
3	50'	16		4.40		—		
4	1°04'	10.50	} 8.35	1.85	} 3.19	0.37	} 0.51	
5	1°13'	8.80		4.80		—		
6	1°14'	8.80		3.70		0.64		
7	1°48'	5.30		2.40				
8	2°04'	4.40	} 5.02	2.60	} 2.95	5.70	} 5.20	
9	2°40'	6.25		3.13		8.80		
10	2°55'	4.40		3.13		1.10		
11	3°00'	0.74	} 1.95	1.10	} 2.37	1.85	} 6.45	
12	3°18'	2.90		3.50		3.50		
13	3°50'	2.20		2.50		14.00		Baby
14	4°22'	0.74	} 0.91	1.25	} 1.41	—	} 10.7	
15	4°24'	0.58		1.56		7.40		
16	4°58'	1.40		—		14.00		Baby
17	5°27'	0.98		2.10		6.60		
18	6°03'	0.46		1.90		—		
19	7°40'	0.24		0.46		4.40		
20	8°25'	0.18		0.60		—		
21	12°02'	0.26	} 0.13	0.57	} 0.42	—		
22	12°19'	0		0.27		—		

対象疾患は両側子宮付属器炎1例、左側子宮付属器炎および急性膀胱炎1例、腎盂腎炎2例および術後呼吸器感染症1例の計5例であった。

投与方法はL-105 1回1gを1日2回、5~14日間 one shot 静注または点滴静注した。なお one shot 静注は生食20mlに、点滴静注は5%ブドウ糖液500mlに溶解し、点滴時間は60分とした。

## II. 成績

### 1. 抗菌力

臨床分離株の感受性分布をFig. 2~9に示した。*S. aureus*に対する本剤のMICのpeak値は、 $10^8$  cells/ml および  $10^6$  cells/ml 接種でそれぞれ  $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.39 \mu\text{g/ml}$  であり、CEZと同程度であり、CPZ、CMXより優れていた。

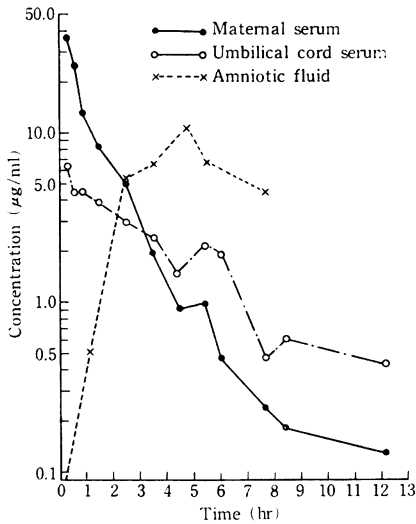
*E. faecalis* に対する本剤のMICのpeak値は、 $10^8$  cells/ml 接種では  $50 \mu\text{g/ml}$  で、CPZ、CEZより劣り、CMXより優れていた。 $10^6$  cells/ml 接種では  $12.5 \mu\text{g/ml}$  で、他の比較薬剤と同程度であった。

*E. coli* に対する本剤のMICのpeak値は、 $10^8$  cells/ml および  $10^6$  cells/ml 接種でそれぞれ  $0.20 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.10 \mu\text{g/ml}$  で、CMXと同程度であり、CPZより優れていた。

*K. pneumoniae* に対する本剤のMICのpeak値は、 $10^8$  cells/ml および  $10^6$  cells/ml 接種でそれぞれ  $0.10 \sim 0.20 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.10 \mu\text{g/ml}$  で、CMXとほぼ同程度であり、CPZより優れていた。

*P. mirabilis* に対する本剤のMICのpeak値は、 $10^8$  cells/ml および  $10^6$  cells/ml 接種で  $0.10 \mu\text{g/ml}$  で、

Fig. 10 Transference to maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after intravenous administration of L-105 1.0 g



CMX とほぼ同程度であり、CPZ より優れていた。

*P. vulgaris* に対する本剤の MIC の peak 値は、 $10^6$  cells/ml 接種では他の比較薬剤同様 100 µg/ml 以上であり、 $10^5$  cells/ml 接種では 0.05 µg/ml で、CMX とほぼ同程度であり、CPZ より優れていた。

*S. marcescens* に対する本剤の MIC の peak 値は、 $10^8$  cells/ml および  $10^6$  cells/ml 接種でそれぞれ 0.78 µg/ml, 0.39 µg/ml で、CMX より劣り、CPZ より優れていた。

*P. aeruginosa* に対する本剤の MIC の peak 値は、 $10^8$  cells/ml および  $10^6$  cells/ml 接種でそれぞれ 100 µg/ml 以上、50 µg/ml であり、CPZ より劣り、CMX にもやや劣っていた。

## 2. 各種移行濃度

母体に L-105 1 g を one shot 静注後 17 分～12 時間 19 分の 22 例について、各種移行濃度の成績を Table 1 に示した。また、各時間帯における数値にはバラツキがみられるので、近似時間帯での平均値をとりグラフ化したものを Fig. 10 に示した。

母体血清中濃度は 17 分後に 36 µg/ml の peak 値を示し、12 時間 2 分後に 0.26 µg/ml を示した。

臍帯血清中濃度は 17 分後に 6.25 µg/ml の peak 値を示し、12 時間 19 分後に 0.27 µg/ml を示した。

羊水中濃度は一部検査ができていないが、1 時間 4 分後に 0.37 µg/ml を示し、3 時間 50 分および 4 時間 58 分後に 14 µg/ml の peak 値を示し、7 時間 40 分後には

4.4 µg/ml となった。

娩出後の新生児血中残存濃度を Table 2 に示した。臍帯血清中濃度は 2.5 µg/ml および 1.56 µg/ml で、3 時間後の新生児血中残存濃度はそれぞれ 0.78 µg/ml, 0.33 µg/ml を示した。

母乳中移行濃度を Table 3 に示した。1 時間後に平均 0.21 µg/ml の値を示し、2～3 時間後に平均 0.23 µg/ml に達し、5 時間後には平均 0.14 µg/ml を示した。6 時間後の平均は測定限界値以下であった。

## 3. 臨床成績

産婦人科領域における感染症計 5 例に本剤を投与した成績を Table 4 に示した。

効果の判定は以下の基準に従った。

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、その後治癒に至った場合。

無効：主要自覚症状が 3 日経過しても、改善されない場合。

以上の判定基準による臨床効果は著効 1 例、有効 4 例で有効率 100% であった。

細菌学的には尿路感染症より  $\beta$ -*Streptococcus* group B, *S. epidermidis*, *Klebsiella* sp., *E. coli* 各 1 株が検出され、全株が本剤投与により消失した。

本剤投与によると思われる副作用として、症例 1 で上下肢および体幹に発疹および軽度の痒感を認めた。また、本剤投与前後の臨床検査値（血液所見、肝機能、腎機能）を Table 5 に示したが、症例 5 で軽度の血小板上昇（29.1 万→43.5 万→57.2 万）を認めた。

## Ⅲ. 考 按

L-105 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌力を示し、その抗菌作用は殺菌的であり、また各種の  $\beta$ -ラクタマーゼに対し安定であるといわれている<sup>1)</sup>。

当教室保存の臨床分離株に対する MIC ( $10^6$  cells/ml) の peak 値は、グラム陽性菌に対しては、*S. aureus* 0.39 µg/ml, *E. faecalis* 12.5 µg/ml と CEZ と同程度であり、グラム陰性菌では *E. coli*, *K. pneumoniae* および *P. mirabilis* 0.10 µg/ml, *P. vulgaris* 0.05 µg/ml, *S. marcescens* 0.39 µg/ml, *P. aeruginosa* 50 µg/ml と、*P. aeruginosa* を除けば第三世代セフェムとほぼ同程度の抗菌力を示した。

また、自験例にはないが *Peptostreptococcus*, *B. fragilis* などの嫌気性菌にも優れた抗菌力を有している<sup>1)</sup>。

体内移行では母体に L-105 1 g one shot 静注したさいの母体血清中濃度は 17 分後に 36 µg/ml の peak 値を

Table 2 Transference to neonatal blood after intravenous administration of L-105 1.0 g to the mother before partus

Case No.	Time	Serum level ( $\mu\text{g/ml}$ )				
		3 hr	6 hr	9 hr	12 hr	24 hr
13	3 <sup>50</sup> '	2.50	0.78	0.37	0.16	0
15	4 <sup>24</sup> '	1.56	0.33	—	—	—

Table 3 Transference to mother's milk after intravenous administration of L-105 1.0 g ( $\mu\text{g/ml}$ )

Case No.	Time					
	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr
1	0.24	0.29	0.24	0.22	0.17	trace
2	0.19	0.23	0.25	0.21	0.15	0.12
3	0.25	0.21	0.16	0.11	0.10	trace
4	0.23	0.23	0.24	0.18	0.12	0.10
5	0.16	0.20	0.24	0.20	0.17	trace
Mean	0.21	0.23	0.23	0.18	0.14	trace

Table 4 Clinical effect of L-105

Case No.	Age	Diagnosis	Organism	Sensitivity	Administration			Side effect	Remarks
					Daily dose (g)	Route	Duration (days)		
1	23	Bil. adnexitis	No growth		1 x 2	i.v.	9	(+)	Eruption. Slightly itching
2	50	Lt. adnexitis Acute cystitis	Urine 1. $\beta$ - <i>Streptococcus</i> -group B 2. <i>S. epidermidis</i>	1. ABPC PIPC CEZ CMZ CMX CPZ (#) (#) (#) (#) (#) (#) (#) (#) (#)	1 x 2	i.v.	14	(+)	WBC : 16500 $\rightarrow$ 7000 CRP : 4.5 mg/dl $\rightarrow$ 0.3 $\downarrow$ Colony count 10 <sup>5</sup> $\rightarrow$ 0
3	65	Pylonephritis	<i>Klebsiella</i> sp.	ABPC (-) CMZ (#) PIPC (#) CMX (#) CPZ (#)	1 x 2	d.i.	5	(-)	Colony count 10 <sup>5</sup> $\uparrow$ $\rightarrow$ 0
4	27	Pylonephritis	<i>E. coli</i>	ABPC (-) CMZ (#) PIPC (-) CMX (#) CPZ (#)	1 x 2	d.i.	6	(+)	Colony count 10 <sup>5</sup> $\uparrow$ $\rightarrow$ 0
5	42	Respiratory infection (Post op : myoma ut.)	Unknown		1 x 2	i.v.	6	(+)	Platelet $\uparrow$

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

Case No.	B or A	Hematology							Liver function				Renal function					
		RBC ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	WBC fraction (%)			Plate. ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	AI-P (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)			
		Eosino.	Baso.	N-st.	N-seg.	Lympho.	Mono.											
1	B	437	12.4	37.3	6400	2	1	0	57	34	6	22.8	13	14	38	0.4	12	0.8
	A	390	11.1	33.0	5200	6	0	8	52	23	6	18.9	7	6	34	—	12	0.8
2	B	398	10.1	31.9	16500	0	0	3.5	81.5	9	6	28.9	9	9	36	0.4	10	0.9
	A	363	9.1	29.1	7000	4	2	5	70	15	4	43.4	18	14	44	0.2	14	0.8
3	B	377	11.0	32.1	7600	—	—	—	—	—	—	30.6	10	20	78	0.4	16	1.0
	A	372	10.9	31.1	4000	0	1	3	72	23	1	36.7	21	12	75	0.3	20	0.9
4	B	420	12.3	37.0	12800	0	0	1	79	19	1	26.7	11	12	70	0.4	14	0.9
	A	401	11.7	35.1	9700	1	2	3	64	28	2	28.4	12	9	61	0.4	9	0.6
5	B	412	11.2	34.7	8200	11	0	28	55	3	3	29.1	30	67	197	0.4	2	0.7
	A	438	11.6	36.3	10400	7	0	6	75	10	2	43.5(57.2)	57	126	317	0.4	7	0.7

B : Before A : After

示し、以後漸減し12時間後には平均 0.13  $\mu\text{g/ml}$  を示した。臍帯血清中濃度は17分後に 6.25  $\mu\text{g/ml}$  の peak 値を示し、以後漸減し12時間後には平均 0.42  $\mu\text{g/ml}$  を示した。臍帯血清中濃度の peak 値は母体血清中濃度の peak 値の約17%であった。羊水中濃度は4時間台に平均 10.7  $\mu\text{g/ml}$  の peak 値を示し、母体血清中濃度の peak 値の約30%であった。一方、新生児血中残存濃度は2例しか測定できなかったが、3時間後にそれぞれ 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , 0.33  $\mu\text{g/ml}$  を示した。また、母乳中移行濃度は2時間~3時間後に平均 0.23  $\mu\text{g/ml}$  を示したが、量的には新生児への影響はないと思われる。

臨床では両側子宮付属器炎1例、左側子宮付属器炎および急性膀胱炎1例、腎盂腎炎2例、術後呼吸器感染症1例の計5例に投与し、著効1例、有効4例で有効率100%であり、細菌学的にも検出できた4菌種すべてが消失した。

本剤投与によると思われる副作用として、症例1で上肢および体幹に発疹および軽度の掻痒を認めた。本剤1日1g $\times$ 2回、9日間投与終了後2日目に症状発現し、対症療法にて症状発現後5日目には消失した。また、臨床検査値の異常として、症例5で血小板の軽度上昇を認めたが、無処置で投与終了後8日目には54.4万、15日目には45.1万となり、本剤との関係は否定できない。

以上少数例ではあるが、産婦人科領域におけるL-105の基礎的・臨床的検討の知見を報告したが、産婦人科領域の感染症においても、グラム陰性桿菌や嫌気性菌の分離頻度が高くなっており<sup>3)</sup>、好気性、嫌気性のグラム陽性菌および陰性菌に抗菌力を有する薬剤が望まれる。本剤の広範囲な抗菌スペクトラムからすれば、本剤の産婦人科領域での有用性は高いものと思われる。

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) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29(1) : 76~79, 1981
- 3) 高瀬善次郎：院内感染、特に術後感染と抗生物質の選択。産科と婦人科 44(6) : 731~736, 1977

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

ZENJIRO TAKASE, MICHIHISA FUJIWARA, TOSHIHIRO MIYOSHI  
MASATO NAKAYAMA, YOSHIYUKI KOHMOTO and HIROKO SHIRAFUJI  
Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School

L-105, a new cephalosporin, was studied fundamentally and clinically in the field of obstetrics and gynecology, and following results were obtained.

1) In the study of MICs of L-105, the peak of MICs for *S. aureus* and *S. faecalis* ( $10^6$  cells/ml) were 0.39, 12.5  $\mu\text{g/ml}$  respectively, and the peak of MICs for *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* were 0.1  $\mu\text{g/ml}$ . The peak of MICs for *P. vulgaris*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa* were 0.05, 0.39, 50  $\mu\text{g/ml}$  respectively.

2) When mothers were injected with 1.0 g of L-105 intravenous injection, the maximum level in the mother's serum and the umbilical cord serum were 36 and 6.25  $\mu\text{g/ml}$  17 minutes after the injection, and the level in amniotic fluid reached a peak of 14  $\mu\text{g/ml}$  3 hours 50 minutes after the injection. The levels of L-105 in neonatal blood were 0.78 and 0.33  $\mu\text{g/ml}$  3 hours after the injection, and the levels of L-105 in maternal milk were 0.23  $\mu\text{g/ml}$  (mean value) 2~3 hours after the injection.

3) In the clinical study, L-105 was injected with 1.0 g by one shot intravenous or intravenous drip twice a day for 5~14 days to 5 cases comprising 1 with adnexitis, 1 with adnexitis and acute cystitis, 2 with pyelonephritis and 1 with the respiratory infection after operation. The clinical response were excellent in 1 case and good in 4 cases. In side effect due to L-105, eruption and slightly itching observed in 1 case. In abnormal laboratory data due to L-105, slightly elevation of platelet observed in 1 case.