

L-105 の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性の基礎的、臨床的研究

藤巻 豊・河村正三・板橋隆嗣・堀川治久

順天堂大学耳鼻咽喉科学教室

L-105 の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性を基礎的、臨床的に研究した。

L-105 は口蓋扁桃および上顎洞粘膜には良好な移行を示した。

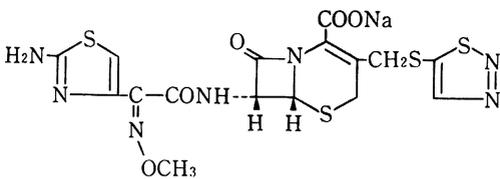
臨床的研究では16例に本剤を投与した。1例に皮疹が出現し、投与を中止した。残る15例での臨床効果は、著効9例、有効3例、無効3例であった。臨床有効率80%であった。

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sporinの注射剤であり、その構造式を Fig. 1 に示した。

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。とくにブドウ球菌には CEZ とほぼ同等の強い抗菌力を有し、しかもグラム陰性菌には第三世代のセフェム剤と同等の抗菌力を示す。また、各種の β -ラクタマーゼに対して安定であり、強力な殺菌作用を有することも本剤の特徴であるといわれている¹⁾。

今回、著者らは本剤の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性を基礎的、臨床的に検討したので報告する。

Fig. 1 Structural formula 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

I. 研究方法

1. 対象

基礎的研究では、慢性扁桃炎または慢性副鼻腔炎との診断にて、口蓋扁桃摘出術または副鼻腔根治術を行った L-105 皮内テスト陰性の成人を対象とした。

臨床的検討は当科およびその関連施設を受診した16例の耳鼻咽喉科領域感染症患者である。

2. 測定方法

L-105 の組織内濃度測定のため、本剤 1 g を生理食塩

Table 1 Concentration of L-105 in serum, tonsils and maxillary sinus mucosa after i.v. injection of 1.0 g

| Time after injection (min) | Serum ($\mu\text{g/ml}$) | Tonsils ($\mu\text{g/ml}$) | Maxillary sinus mucosa ($\mu\text{g/ml}$) |
|----------------------------|----------------------------|------------------------------|---|
| 30 | 29.0 | 4.13 | |
| | 31.0 | 5.01 | |
| | 35.0 | | 11.0 |
| | 43.0 | | 4.60 |
| | 46.0 | | |
| 40 | | 4.68 | |
| | | 5.69 | |
| 50 | 16.0 | 3.80 | |
| 53 | 13.5 | | 1.33 |
| 60 | 10.3 | 2.95 | 9.30 |
| 70 | 12.8 | | |
| 75 | 11.0 | | 5.90 |
| | 8.0 | | |
| 90 | 9.25 | | 6.90 |
| 102 | 7.97 | 1.37 | |
| 120 | 4.50 | | 13.5 |
| 130 | 1.15 | 0.95 | |
| 140 | | 0.53 | |
| 180 | 1.4 | | 3.5 |
| | | | 8.60 |

水 20 ml に溶解し、one shot 静注した。口蓋扁桃および上顎洞粘膜について L-105 の濃度を著者らがすでに報告した方法²⁾に従い測定した。すなわち、十分血液を

Table 2 Clinical results of L-105

| Case No. | Name | Age Sex | Diagnosis | Isolated Bacteria | Daily dose | Duration (days) | Effect | | Side effect |
|----------|-------|------------|-----------------------------|--|--------------------|-----------------|------------|-----------|-------------|
| | | | | | | | Bacterial | Clinical | |
| 1 | T. S. | 34 M | Tonsillitis | <i>Str. agalactiae</i> | 1 g × 2 | 3 | Eradicated | Good | — |
| 2 | M. U. | 21 M | Tonsillitis | <i>C-Streptococcus</i> | 1 g × 2 | 4 | Eradicated | Excellent | — |
| 3 | F. A. | 74 F | Tonsillitis | <i>Klebsiella</i> | 1 g × 2 | 9 | Eradicated | Poor | — |
| 4 | Y. Y. | 19 F | Tonsillitis | Normal flora | 1 g × 2 | 2 | Unknown | Poor | — |
| 5 | T. K. | 75 F | Peritonsillar abscess | G(-) Anaerobes <i>α-Streptococcus</i> | 1 g × 2 | 1.5 | Unknown | Unknown | Eruption |
| 6 | Y. S. | 49 M | Infection of maxillary cyst | <i>α-Streptococcus</i> | 1 g × 2 | 3 | Eradicated | Excellent | — |
| 7 | K. S. | 40 M | Tonsillitis | Normal flora | 2 g × 2 | 6 | Unknown | Good | — |
| 8 | A. E. | 31 M | Tonsillitis | <i>S. pyogenes</i> | 2 g × 2 | 5 | Eradicated | Good | — |
| 9 | T. O. | 30 M | Tonsillitis | <i>S. pyogenes</i> | 2 g × 2 | 4 | Eradicated | Excellent | — |
| 10 | K. A. | 29 M | Tonsillitis | Normal flora | 2 g × 2 | 3 | Unknown | Excellent | — |
| 11 | M. T. | 20 M | Peritonsillar abscess | Normal flora | 2 g × 2 2 g × 1 | 3 1 | Unknown | Excellent | — |
| 12 | E. H. | 50 M | Peritonsillar abscess | <i>S. pyogenes</i> | 2 g × 2 | 3 | Eradicated | Excellent | — |
| 13 | M. A. | 25 M | Peritonsillar abscess | Normal flora | 2 g × 2 2 g × 1 | 4 | Unknown | Excellent | — |
| 14 | M. A. | 25 M | Peritonsillar abscess | <i>β-Streptococcus</i> | 2 g × 2 | 3 | Eradicated | Excellent | — |
| 15 | N. K. | 68 M | Acute epiglottitis | Normal flora | 2 g × 2 | 5 | Unknown | Excellent | — |
| 16 | K. S. | 34 M | Infection of buccal cyst | | 2 g × 2 | 5 | Unknown | Poor | — |

除去し、測定までは -20°C に保存し、ホモジナイズ後に上清を円筒平板法にて L-105 濃度を測定した。測定培地としてハートインフュージョン寒天培地を用い、検定菌には *Escherichia coli* NIHJ 株を用いた。

検体希釈液は、血清の場合はヒト血清または 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で、また各種組織は 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で希釈した。

3. 投与量, 方法ならびに期間

L-105 投与量は 1 回 1 ないし 2 g とし、これを 1 日 1

ないし 2 回、60~90 分かけて点滴静注した。薬剤の投与期間は最低 3 日間とした。

4. 併用薬剤

本試験の目的に影響を及ぼすと考えられる他の抗生剤、抗炎症剤、鎮痛・解熱剤などの併用は患者の病態により、やむをえず必要とされた場合以外は原則として行わないこととした。

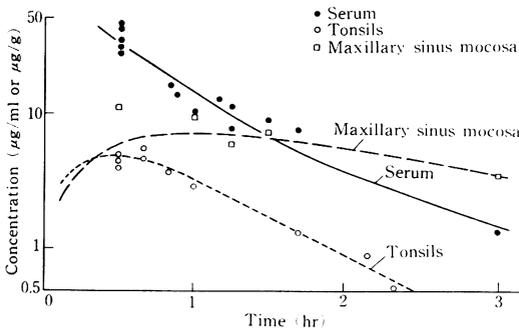
5. 局所処置

抗生物質、副腎皮質ステロイド剤などの局所使用は行

Table 3 Clinical efficacy of L-105

| Diagnosis | Single dose(g) | Excellent | Good | Fair | Poor | Efficacy rate |
|-----------------------------------|----------------|-----------|------|------|------|---------------|
| Tonsillitis | 1 | 1 | 1 | | 2 | 50%(2/ 4) |
| | 2 | 2 | 2 | | | 100%(4/ 4) |
| Peritonsillar abscess | 1 | | | | | |
| | 2 | 4 | | | | 100%(4/ 4) |
| Infection of maxillary sinus cyst | 1 | 1 | | | | 100%(1/ 1) |
| | 2 | | | | 1 | 0%(0/ 1) |
| Epiglottitis | 1 | | | | | |
| | 2 | 1 | | | | 100%(1/ 1) |
| Total | | 9 | 3 | | 3 | 80.0%(12/15) |

Fig. 2 Concentration of L-105 in serum, tonsils and maxillary sinus mucosa after i.v. injection of 1.0 g



わないこととした。なお、局所の穿刺または切開は必要に応じて行い、その旨を調査表に記載した。

6. 症状、所見の観察項目

1) 観察項目：下記の症状、所見について観察し、その程度を記載した。

a. 自覚症状

b. 他覚所見

c. 症状、所見の程度は、著明： \equiv 、中等度： $+$ 、軽度： \pm 、なし： $-$ の4段階で判定を行った。

d. 体温は、1日の最高体温を記載した。

2) 観察時間は、自覚症状と他覚所見を可能な限り毎日記録することとし、少なくとも投与開始日、投与3日目および7日目には必ず観察記録をすることとした。

7. 細菌学的検査

本試験開始時に、細菌学的検査を施行した。また、本剤投与終了時において、臨床効果が無効あるいはやや有

効と判定された症例では細菌学的検査を行った。

8. 一般臨床検査

本試験に伴う臨床検査は、赤血球数、白血球数、白血球分類、血小板数、Ht、Hb、GOT、GPT、Al-P、ビリルビン、BUN、血清クレアチニンおよび赤沈、尿検査などを原則として薬剤投与前および投与終了後に可能な限り詳細に記録することとした。

9. 効果判定

1) 臨床効果判定

効果の判定は3日目および7日目の症状、所見と投与開始前のそれとを総合比較して、その改善度を著効、有効、やや有効および無効の4段階で判定した。

2) 細菌学的効果

細菌学的効果は、起炎菌の消長により、消失、一部消失(減少)、菌交代、不変および不明の5段階で判定を行った。

II. 成績

1. 組織内濃度測定結果

L-105, 1g 静注後の組織内濃度の測定結果を Table 1 および Fig. 2 に示した。血清中濃度測定は16例に、口蓋扁桃中濃度は9例、そして上顎洞粘膜内濃度は9例について行った。測定はそれぞれ、L-105 投与30分後より180分までの間に行った。Fig. 2 に Table 1 の測定結果を one compartment model を用いて simulation curve を描いたものを示した。上顎洞粘膜内濃度は50分後には最大値(約8 µg/g)に達し、以降ゆるやかな漸減傾向を示し、約90分後には血清中濃度とほぼ等しい濃度となり、以降は血清中濃度よりも高濃度を示した。口蓋扁桃中濃度はL-105 投与約25分後に最高(約7 µg/g)となり、その後漸減傾向を示した。

Table 4 Laboratory data of L-105

| Case No. | Name | Age Sex | | RBC × 10 ⁴ | Hb g/dl | WBC | S-GOT IU | S-GPT IU | Al-P K-A | BUN mg/dl | Creat. mg/dl | Prot. urine |
|----------|-------|------------|---|--------------------------|------------|--------|-------------|-------------|-------------|--------------|-----------------|----------------|
| 1 | T. S. | 34 M | B | 465 | 15.5 | 9,800 | 11 | 5 | 1.6 | 17.7 | 0.9 | - |
| | | | A | 442 | 14.5 | 7,000 | 19 | 8 | 1.3 | 23.9 | 0.8 | - |
| 2 | M. U. | 21 M | B | 526 | 16.5 | 14,500 | | | | | | - |
| | | | A | 501 | 16.1 | 6,500 | | | | | | - |
| 3 | F. A. | 74 F | B | 431 | 13.8 | 8,100 | 27 | 21 | 2.3 | 13.8 | 1.0 | + |
| | | | A | 377 | 11.8 | 3,500 | 27 | 15 | 1.9 | 16.8 | 0.9 | - |
| 4 | Y. Y. | 19 F | B | 472 | 14.5 | 10,900 | 16 | 8 | 1.4 | 11.1 | 1.0 | ± |
| | | | A | 466 | 14.0 | 9,300 | 11 | 8 | 1.3 | 17.5 | 1.1 | ± |
| 5 | T. K. | 75 F | B | 520 | 14.6 | 16,500 | 13 | 8 | 2.6 | 39.0 | 1.5 | ± |
| | | | A | 456 | 12.9 | 10,000 | 11 | 5 | 1.8 | 14.4 | 0.9 | - |
| 6 | Y. S. | 49 M | B | 502 | 16.6 | 7,600 | 16 | 10 | 1.4 | 12.1 | 1.1 | |
| | | | A | | | | | | | | | |
| 7 | K. S. | 40 M | B | 526 | 15.4 | 11,400 | 20 | 15 | 6.9* | | | - |
| | | | A | | | | | | | | | |
| 8 | A. E. | 31 M | B | 528 | 15.5 | 13,600 | 11 | 5 | 1.7 | 17.7 | 1.2 | - |
| | | | A | 526 | 15.4 | 5,600 | 8 | 5 | 1.5 | 17.1 | 1.3 | - |
| 9 | T. O. | 30 M | B | 543 | 15.4 | 14,300 | 33 | 25 | 2.0 | 9.4 | 1.1 | ± |
| | | | A | 532 | 15.0 | 6,800 | 24 | 31 | 1.8 | 14.7 | 1.1 | - |
| 11 | M. T. | 20 M | B | 504 | 16.6 | 18,000 | | | | | | |
| | | | A | 450 | 14.5 | 5,600 | 12 | 10 | 2.9 | 10.1 | 0.8 | - |
| 12 | E. H. | 50 M | B | 462 | 14.6 | 12,500 | | | | | | |
| | | | A | | | | | | | | | |
| 13 | M. A. | 25 M | B | 497 | 14.8 | 7,000 | | | | | | - |
| | | | A | 484 | 14.8 | 4,700 | | | | | | |
| 14 | M. A. | 25 M | B | | | 11,700 | 25 | 23 | | | | - |
| | | | A | | | | | | | | | |
| 15 | N. K. | 68 M | B | 469 | 15.1 | 16,400 | 16 | 11 | 1.9 | 13.5 | 1.1 | - |
| | | | A | 419 | 13.4 | 6,500 | 19 | 5 | 1.6 | 12.9 | 1.0 | - |
| 16 | K. S. | 34 M | B | 501 | 15.3 | 8,600 | 24 | 33 | 1.9 | 12.4 | 0.6 | - |
| | | | A | 476 | 14.8 | 9,700 | 13 | 16 | 1.8 | 13.4 | 0.8 | - |

B : Before, A : After

2. 臨床成績

1) 臨床的効果

Table 2 に今回 L-105 を投与した症例一覧を示した。

16例に L-105 を投与したが、その内訳は扁桃炎 8 例、扁桃周囲膿瘍 5 例、上顎嚢胞化膿症 2 例、喉頭蓋炎 1 例である。

また、1 回投与量別では、1 回 1 g の症例が 6 例であり、1 回 2 g の症例が 10 例であった。

このうち扁桃周囲膿瘍である症例 5 では投与 2 日後に

発疹が出現し、本剤によるものと考えて投与を中止した。このため臨床効果の検討は残る 15 例について行った。

Table 3 に本剤の投与量別の臨床効果一覧を示した。扁桃炎では、1 回 1 g 投与例である症例 3, 4 では本剤の臨床効果は無効であった。症例 1, 2 および 1 回 2 g 投与例では著効 3 例および有効 3 例の成績であった。

扁桃周囲膿瘍の 4 例はいずれも 1 回 2 g 投与例であるが、臨床効果は著効を示した。上顎嚢胞化膿症のうち症例 6 では、1 回 1 g 投与により著効を示したが、症例 16

では1回2g, 1日2回, 5日間投与するも無効であった。

臨床有効率は, 1回1g投与例では60%であり, 1回2g投与例では90%であった。全体での有効率は80%であった。

2) 副作用

Table 4には本剤投与前後の臨床検査値一覧を示したが, 異常値を認めた症例はなかった。

症例6では, 本剤投与2日目に, 腹部を中心として発疹が著明となり, 投与を中止した。

3) 細菌学的効果

臨床効果を判定しえた15例中7例に投与前に有意細菌を検出した。*S. pyogenes* 3株, β -*Streptococcus* 1株, *S. agalactiae* 1株, α -*Streptococcus* 1株および *Klebsiella* sp. 1株であり, いずれも本剤投与により除菌された。

Ⅲ. 考 按

耳鼻咽喉科領域感染症において検出される頻度が高い主な細菌のうち, グラム陽性球菌では, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, またグラム陰性桿菌では, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *Proteus* sp. などに L-105 は良

好な抗菌力を有している。

今回行った基礎的研究において, 本剤は口蓋扁桃および上顎洞粘膜へは良好な移行を示し, L-105 1g 静注 2 時間後におけるそれらの組織内濃度は上記検出菌の MIC を上回る値であり, 本剤の有用性を基礎的に裏づけている。

今回行った臨床試験では, 1回1g投与例では, 扁桃炎において無効例が2例あり, 重症例では1回2g投与が好ましいかと思われた。

上気道感染症15例に投与したが, L-105 の臨床効果は全体では80%であり, 良好な成績をおさめた。

これらの成績よりL-105 は耳鼻咽喉科領域感染症, とくに, 上気道感染症には有用性の高い薬剤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) 藤巻 豊, 河村正三, 杉田麟也, 大沢博之, 出口浩一, 小島敏昌, 市川正人: 上気道炎分離株に対するセフェム系抗生剤の抗菌力ならびに組織内濃度の検討。耳鼻臨床 75(11): 2235~2247, 1982

A STUDY OF FUNDAMENTAL AND CLINICAL UTILITY OF
L-105 IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTION

YUTAKA FUJIMAKI, SHOZO KAWAMURA, TAKATSUGU ITABASHI and
HARUHISA HORIKAWA

Department of Otorhinolaryngology, Juntendo University
School of Medicine

The present study was carried out to evaluate fundamental and clinical effectiveness of L-105 in otorhinolaryngological infection.

In fundamental study, the tissue levels of L-105 in faucial tonsil and maxillary sinus mucosa were assayed. These tissue levels sufficiently surpassed the MIC's of frequent isolates from upper respiratory tract infections.

In clinical study, L-105 was administered to 16 patients. Clinical efficacy rate was 80%. Skin eruption appeared in one case and stopped administration.