

L-105 の基礎的臨床的検討

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

加藤康道・石川清文・小田柿栄之輔

篠原正英・福原育夫

北海道大学医学部第二内科学教室

富沢磨須美

北辰病院内科

中山一朗

札幌鉄道病院内科

佐藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

新しい cephem 系注射剤 L-105 について、抗菌力、体内動態、臨床効果などの検討を行った。

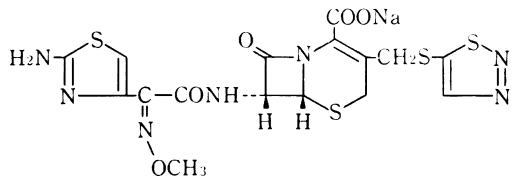
S. aureus 104 株を含む臨床分離株 217 株について、化療標準法に従い 10^6 cells/ml 接種で MIC を測定した。*S. aureus* は $0.39 \mu\text{g/ml}$ にピークを認め、大部分が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下にあって高度耐性株はなく、cefazolin (CEZ), cefmenoxime (CMX), cefoperazone (CPZ) より優れていた。他の菌種では CMX とほぼ同等であった。

健康成人男子 6 名に L-105 1g を静注し、血中濃度および尿中排泄をみた。血中濃度は 5 分後 $109.7 \mu\text{g/ml}$ の値を示し、1 時間 $12.6 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間 $0.33 \mu\text{g/ml}$ であった。対照とした CMX はそれぞれ 129.8, 24.8 および $0.46 \mu\text{g/ml}$ であった。T $1/2 \beta$ は L-105 で 1.14 時間、CMX で 1.07 時間であった。尿中排泄率は、6 時間までで L-105 は 54.0%、CMX は 78.4% であった。

呼吸器感染症 6 例、胆管炎 1 例、尿路感染症 14 例の計 21 例に、L-105 1 回 1g 1 日 2 回点滴静注を 3~10 日間行い、その臨床効果を検討した。著効 14 例、有効 6 例、やや有効 1 例で、有効率は 95.2% とよい成績であった。細菌学的にも呼吸器感染症からの検出菌である *S. aureus*, *S. pneumoniae* や、尿路感染症からの *E. coli*, *K. pneumoniae* などはいずれも消失した。副作用として軟便が 1 例に認められた。また、臨床検査値異常として GOT, GPT の上昇が軽度ではあるが 2 例に認められた。

L-105 は日本レダリー(株)研究所で開発された新合成 cephem 系抗生剤で、化学構造上 cephalosporin 核の 7 位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を有し、3 位側鎖に thiaziazolyl-thiomethyl 基を有する (Fig. 1)。本剤は各種細菌が産生する β -lactamase に対してきわめて安定であり、好気性、嫌気性のグラム陽性菌および陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し、とくに第三世代 cephem 剤の抗菌力のあまり及ばない *S. aureus* にも強い抗菌力を示すとされている。薬動学的には従来の cephem 剤と大差なく、高い血中濃度を有し、血中半減期は約 60 分で、尿中に 50~70% 回収される¹⁾。今回われわれはこの L-105 について抗菌力、体内動態、臨床成績などについて検討を行ったので報告する。

Fig. 1 Structural formula of L-105



I. 方 法

1. 抗菌力

北海道大学医学部附属病院検査部における臨床分離の *Staphylococcus aureus* 104 株, *Escherichia coli* 25 株, *Klebsiella pneumoniae* 27 株, *Proteus mirabilis* 4 株, *Morganella*

Fig. 2 Antibacterial activity against *S. aureus* (104 strains)

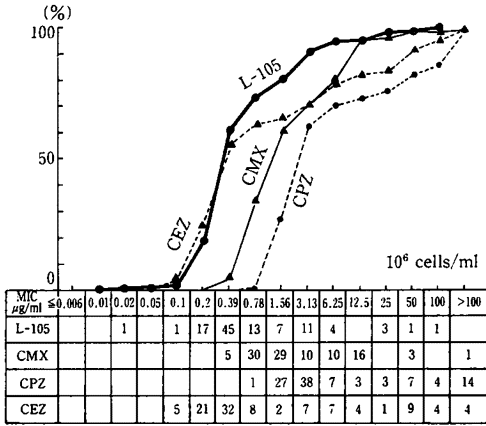


Fig. 5 Antibacterial activity against *S. marcescens* (25 strains)

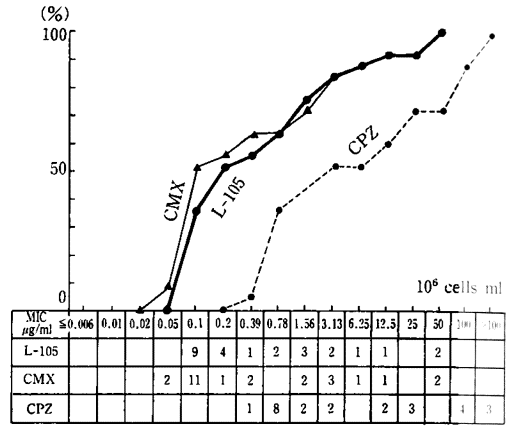


Fig. 3 Antibacterial activity against *E. coli* (25 strains)

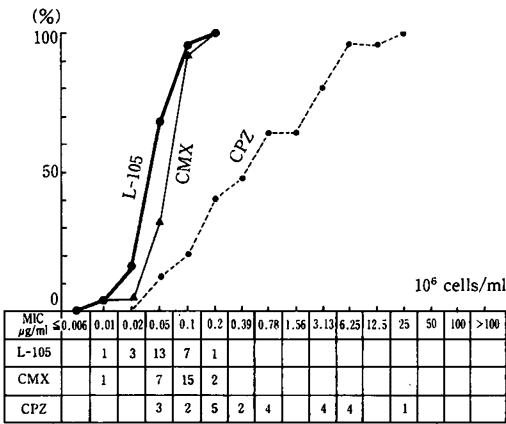


Fig. 6 Antibacterial activity against *P. aeruginosa* (27 strains)

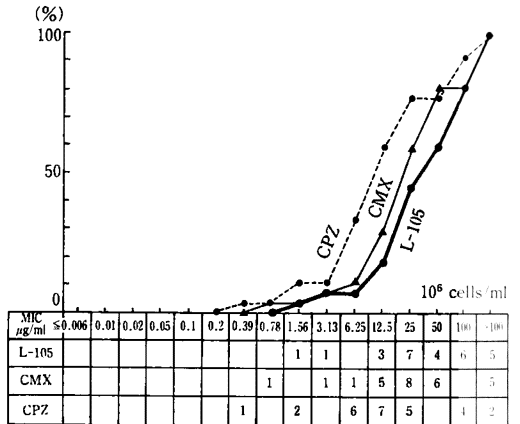


Fig. 4 Antibacterial activity against *K. pneumoniae* (27 strains)

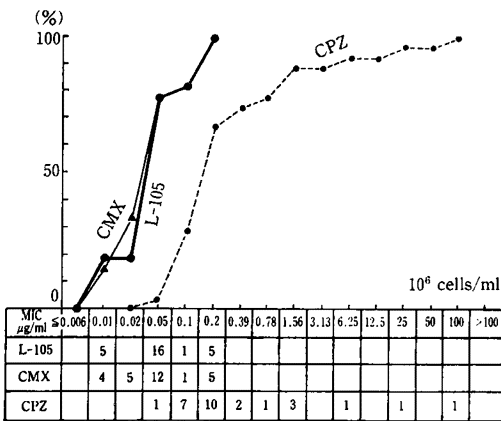


Table 1 Antibacterial activity against *P. mirabilis* (4 strains)

MIC µg/ml	≤0.006	0.01	0.02	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
L-105					2	1					1					
CMX				2		1				1						
CPZ							1	1	1				1			

Table 2 Antibacterial activity against *M. morgani* (5 strains)

MIC µg/ml	≤0.006	0.01	0.02	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
L-105					2	2	1									
CMX				3	1	1										
CPZ								1	1	2	1					

Table 3 Serum concentrations of L-105 following 1 g i.v. bolus injection

Case	Age (year)	Body weight (kg)	Height (cm)	Ccr (ml/min)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)							T 1/2 β (hr)
					5 min	15 min	30 min	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	
A	33	78	178	125.6	92	64	34	7.6	2.2	0.96	0.26	1.36
B	22	73	178	123.8	98	56	25	12.5	3.6	1.0	0.38	1.23
C	21	75	175	123.0	68	42	23	11.0	2.3	0.63	0.22	1.36
D	21	50	165	87.7	180	116	48	21.0	8.2	2.1	0.64	1.08
E	21	65	170	102.0	105	60	30	12.0	4.6	0.87	0.3	0.84
F	21	58	170	86.5	115	62	28	11.5	2.9	0.62	0.18	1.01
Mean	23.2	66.5	172.7	108.1	109.7	66.7	31.3	12.6	3.97	1.03	0.33	1.14
SD	4.8	10.9	5.2	18.4	37.9	25.4	9.0	4.5	2.26	0.55	0.17	0.21

Table 4 Serum concentrations of cefmenoxime following 1 g i.v. bolus injection

Case	Age (year)	Body weight (kg)	Height (cm)	Ccr (ml/min)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)							T 1/2 β (hr)
					5 min	15 min	30 min	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	
A	33	78	178	125.6	106	68	47	19	6.6	1.05	0.3	1.02
B	22	73	178	123.8	104	70	40	20	8.2	1.5	0.5	1.03
C	21	75	175	123.0	118	76	35	19	7.8	1.0	0.28	0.81
D	21	50	165	87.7	205	103	73	42	12.8	2.1	0.72	1.44
E	21	65	170	102.0	120	84	50	28	9.6	1.8	0.64	1.31
F	21	58	170	86.5	126	72	37	21	8.8	1.1	0.3	0.79
Mean	23.2	66.5	172.7	108.1	129.8	78.8	47.0	24.8	9.0	1.43	0.46	1.07
SD	4.8	10.9	5.2	18.4	37.8	13.1	14.0	9.1	2.1	0.45	0.19	0.26

morganii 5 株, *Serratia marcescens* 25 株, および *Pseudomonas aeruginosa* 27 株について, 日本化学療法学会標準法により L-105 の MIC を測定し, 対照として cefazolin (CEZ), cefmenoxime (CMX) および cefoperazone (CPZ) についても行った。希釈薬剤は 100 $\mu\text{g/ml}$ より 0.01 $\mu\text{g/ml}$ の 14 段階とした。なお, 菌接種はマイクロランター MIT-P を用いた。

2. 体内動態

6 名の健康成人男子 volunteer は平均年齢 23.2 歳, 平均体重 66.5 kg, 平均身長 172.7 cm であった。クレアチニン・クリアランスはすべて正常であった。L-105 の皮内テスト陰性を確認後, 1.0 g を 20 ml の注射用蒸留水に溶解し, 3 分かけて静注を行い, 血中濃度および尿中排泄をみた。採血は前, 5 分, 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間および 6 時間に行い, 採尿は 1 時間, 2 時間, 4 時間および 6 時間に行った。CMX についても cross-over で同様の方法で行った。

薬剤濃度測定は, L-105 では検定菌として *E. coli* NIHJ を, CMX は *P. mirabilis* ATCC 21100 を用い,

薄層平板ディスク法で行った。標準曲線は両剤ともに volunteer のプール血清と pH 7.0 のリン酸緩衝液で作成し, それぞれ血清および尿中濃度を測定した。なお, 尿はこの緩衝液で 10 倍以上に希釈して用いた。

得られた成績の解析は two compartment open model に従って行った。本試験中, volunteer に対する薬剤の影響をみるため, GOT, GPT, Al-P, LDH, γ -GTP, BUN, Cr などの生化学的検査を行った。

3. 臨床成績

1984 年 5 月より 1985 年 2 月までに診療を行った感染症患者 21 例について L-105 の臨床効果を検討した。L-105 投与は 1 回 1 g, 1 日 2 回点滴静注とし, 投与期間は 7 日間を原則とした。

効果判定は, 細菌学的効果と臨床効果でみた。細菌学的効果は病巣よりの検体から検出した菌の消長をみて, 菌消失 (eliminated), 菌減少 (decreased), 菌不変 (persisted), 菌交代 (replaced) に分けて判定した。臨床効果については各主治医の判断を優先し, 臨床症状, 検査成績および細菌学的効果などを勘案して, 著効 (exce-

Table 5 Pharmacokinetic parameters of L-105

Parameter	A	B	C	D	E	F	Mean ± SD
A ($\mu\text{g/ml}$)	125.64	103.04	69.97	216.27	117.67	123.28	125.98 ± 48.77
B ($\mu\text{g/ml}$)	5.99	10.51	4.74	29.22	23.80	10.61	14.15 ± 10.01
C ₀ ($\mu\text{g/ml}$)	131.63	113.55	74.70	245.49	141.47	133.89	140.12 ± 56.92
α (hr^{-1})	3.301	3.170	2.323	3.905	4.242	3.266	3.368 ± 0.663
β (hr^{-1})	0.511	0.564	0.511	0.643	0.827	0.689	0.624 ± 0.122
K _{el} (hr^{-1})	2.644	2.221	1.896	2.435	2.503	2.519	2.370 ± 0.271
K ₁₂ (hr^{-1})	0.530	0.708	0.312	1.081	1.164	0.542	0.723 ± 0.335
K ₂₁ (hr^{-1})	0.638	0.806	0.626	1.032	1.402	0.893	0.900 ± 0.291
T 1/2 α (hr)	0.210	0.219	0.298	0.178	0.163	0.212	0.213 ± 0.047
T 1/2 β (hr)	1.357	1.228	1.357	1.077	0.838	1.006	1.144 ± 0.207
V _c (l)	7.60	8.81	13.39	4.07	7.07	7.47	8.07 ± 3.05
V _p (l)	6.32	7.74	6.67	4.27	5.87	4.54	5.90 ± 1.32
V _{ass} (l)	13.91	16.54	20.05	8.34	12.94	12.00	13.96 ± 4.01
V $\alpha\beta$ (l)	35.76	31.73	45.97	14.29	19.80	25.02	28.76 ± 11.47
Cl-body (ml/min)	304.44	298.47	391.30	153.24	272.96	287.28	284.62 ± 76.64
Cl-renal (ml/min)	203.13	161.79	183.57	88.93	133.68	141.33	152.07 ± 40.33
AUC (h· $\mu\text{g/ml}$)	54.75	55.84	42.59	108.76	61.06	58.01	63.50 ± 23.05

Table 6 Pharmacokinetic parameters of cefmenoxime

Parameter	A	B	C	D	E	F	Mean ± SD
A ($\mu\text{g/ml}$)	97.93	94.07	123.49	153.31	106.70	131.42	118.32 ± 22.02
B ($\mu\text{g/ml}$)	16.93	25.86	37.55	12.55	14.87	45.09	25.48 ± 13.29
C ₀ ($\mu\text{g/ml}$)	114.86	119.93	161.04	165.86	121.57	176.51	143.30 ± 27.40
α (hr^{-1})	2.114	2.690	4.469	1.528	1.705	5.340	2.622 ± 1.986
β (hr^{-1})	0.679	0.675	0.852	0.482	0.529	0.874	0.682 ± 0.161
K _{el} (hr^{-1})	1.612	1.637	2.246	1.313	1.341	2.315	1.744 ± 0.437
K ₁₂ (hr^{-1})	0.290	0.619	1.380	0.136	0.220	1.883	0.755 ± 0.717
K ₂₁ (hr^{-1})	0.891	1.110	1.696	0.561	0.673	2.015	1.158 ± 0.581
T 1/2 α (hr)	0.328	0.258	0.155	0.453	0.406	0.130	0.288 ± 0.131
T 1/2 β (hr)	1.021	1.027	0.813	1.438	1.309	0.793	1.067 ± 0.261
V _c (l)	8.71	8.34	6.21	6.03	8.23	5.67	7.20 ± 1.37
V _p (l)	2.84	4.65	5.05	1.47	2.69	5.30	3.67 ± 1.55
V _{ass} (l)	11.54	12.99	11.26	7.50	10.92	10.96	10.86 ± 1.81
V $\alpha\beta$ (l)	19.17	18.73	14.86	14.98	19.44	13.67	16.81 ± 2.58
Cl-body (ml/min)	216.98	210.67	211.07	120.36	171.54	198.99	188.27 ± 37.02
Cl-renal (ml/min)	167.86	168.94	160.57	92.98	140.06	155.11	147.59 ± 28.74
AUC (hr· $\mu\text{g/ml}$)	76.81	79.11	78.96	138.47	97.16	83.76	92.38 ± 23.75

llent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor) の 4段階で判定した。なお、薬剤投与前後に、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、GOT、GPT、Al-P、BUN、creatinine などについて検査を行い、薬剤による影響をみた。また、本剤使用中の副作用については、臨床経過を詳細に観察し、薬剤によ

ると思われる症状を見落とすことのないようにした。

II. 結 果

1. 抗菌力

結果は Fig. 2~6 および Table 1, 2 に示した。S. aureus 104株では MIC のピークが 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にあり、95% の株が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上にあった。25~100 $\mu\text{g/ml}$

Table 7 Urinary excretion of L-105 following 1 g i.v. bolus injection

Case	Time (hr)	0~1	1~2	2~4	4~6	Total	%
A	Urinary volume (ml)	200	415	80	105	667.2	66.7
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,600	250	470	56		
	Excretion volume (mg)	520.0	103.8	37.6	5.9		
B	Urinary volume (ml)	85	315	210	205	542.1	54.2
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	4,500	360	175	46		
	Excretion volume (mg)	382.5	113.4	36.8	9.4		
C	Urinary volume (ml)	115	230	90	110	469.1	46.9
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	3,000	370	370	52		
	Excretion volume (mg)	345.0	85.1	33.3	5.7		
D	Urinary volume (ml)	150	160	290	135	580.3	58.0
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,550	850	175	82		
	Excretion volume (mg)	382.5	136.0	50.8	11.1		
E	Urinary volume (ml)	125	110	90	165	489.7	49.0
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,500	1,050	420	145		
	Excretion volume (mg)	312.5	115.5	37.8	23.9		
F	Urinary volume (ml)	55	75	105	205	491.9	49.2
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	5,800	1,700	380	27		
	Excretion volume (mg)	319.0	127.5	39.9	5.5		
Mean \pm SD	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	3,492	763	332	68	540.1	54.0
	\pm SD	1,360	56	13	42		
	Excretion volume (mg)	376.9	113.6	393.7	10.3		
	\pm SD	76.2	17.9	60.0	7.1		
	Recovery rate (%)	37.7	49.0	53.0	54.0		
\pm SD	7.6	7.5	7.7	7.4	74.4	7.4	

に5株があり、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は認められなかった。対照とした CEZ に近似しているが、CEZ には 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株が21%認められた。また、CMX, CPZ より数段階優れる成績であった。

その他のグラム陰性桿菌については、CMX と CPZ を対照とした。*E. coli* 25株では 0.05 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークがあり、CMX および CPZ よりよい成績であった。*K. pneumoniae* 27株は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、*S. marcescens* 25株では 0.1~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に広く分布し、ともに CMX とほぼ同等の成績であり、CPZ より2段階以上優れていた。*P. aeruginosa* 27株では大部分が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布した。CPZ より1~2段階劣る成績であった。*P. mirabilis* 4株および *M. morgani* 5株では、6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した *M. morgani* 1株を除いては 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下にあった。

2. 体内動態

6名の健康男子 volunteer に L-105 および CMX を cross-over で 1g 静注したときの血中濃度と血中半

減期について Table 3, 4 および Fig. 7 に示した。6名の平均値でみると、血中濃度は L-105 で投与5分後 109.7 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、1時間目 12.6 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間目 0.33 $\mu\text{g/ml}$ であった。CMX の値はそれぞれ 129.8, 24.8 および 0.46 $\mu\text{g/ml}$ であった。この成績より算出した体内動態の諸因子を Table 5 および 6 に示した。T_{1/2 β} は L-105 で 1.14 時間、CMX で 1.07 時間であった。C₀ は 140.1 と 143.3 $\mu\text{g/ml}$ 、V_c は 8.07 と 7.20 l と、両剤は Fig. 7 に示されるように、血中濃度の推移はきわめて近似していた。ただ、Cl-body は 284.6 と 188.3 ml/min と L-105 が体外への排泄スピードが早く、AUC で 63.5 と 92.4 hr $\cdot\mu\text{g/ml}$ と CMX が若干大きい値を示した。尿中排泄については Table 7, 8 および Fig. 8 に示した。尿中濃度は尿量に影響されるが L-105 および CMX とともに 0~1 時間で高い値を示し、平均値でそれぞれ 3,492 $\mu\text{g/ml}$ および 2,833 $\mu\text{g/ml}$ であった。両剤とも 1 時間までに大部分が排泄され、L-105 は 37.7% (6 時間までの排泄量の 70%)、CMX は

Table 8 Urinary excretion of CMX following 1 g i.v. bolus injection

Case	Time (hr)	0~1	1~2	2~4	4~6	Total	%
A	Urinary volume (ml)	395	290	415	200	773.6	77.4
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,500	460	88	56		
	Excretion volume (mg)	592.5	133.4	36.5	11.2		
B	Urinary volume (ml)	430	135	200	110	801.9	80.2
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,450	720	340	120		
	Excretion volume (mg)	623.5	97.2	68.0	13.2		
C	Urinary volume (ml)	75	360	150	140	760.8	76.1
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	7,000	480	360	64		
	Excretion volume (mg)	525.0	172.8	54.0	9.0		
D	Urinary volume (ml)	135	85	70	165	772.5	77.3
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	3,200	2,100	1,350	100		
	Excretion volume (mg)	432.0	229.5	94.5	16.5		
E	Urinary volume (ml)	185	295	140	150	816.5	81.7
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,700	680	660	160		
	Excretion volume (mg)	499.5	200.6	92.4	24.0		
F	Urinary volume (ml)	505	240	575	130	779.5	77.9
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,150	580	92	51		
	Excretion volume (mg)	580.8	139.2	52.9	6.6		
Mean \pm SD	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,833	937	482	92	784.1	78.4
	\pm SD	2,193	870	475	43		
	Excretion volume (mg)	542.2	162.1	66.4	13.4		
	\pm SD	70.6	48.4	23.2	6.2		
	Recovery rate (%)	54.2	70.4	77.1	78.4		
	\pm SD	7.1	2.4	1.7	2.1		

Fig. 7 Serum concentrations of L-105 and cefmenoxime following 1 g i.v. bolus injection

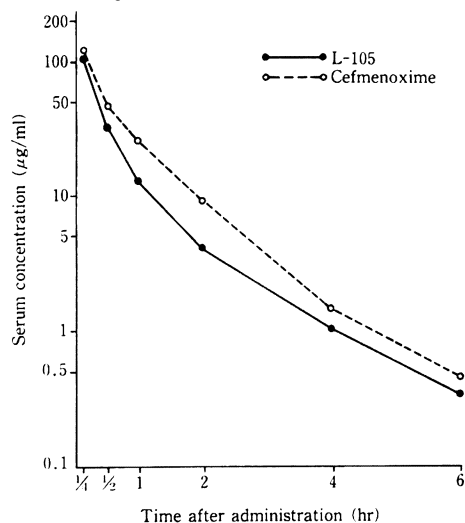


Fig. 8 Cumulative urinary excretion of L-105 and cefmenoxime following 1 g i.v. bolus injection

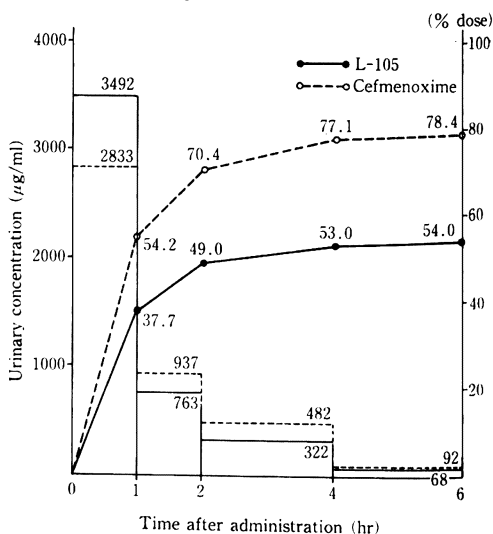


Table 9 Summary of 21 cases treated with L-105

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Organisms isolated	L-105		Responses		Remarks	
								Dose (g)	Days	Route	Bacterio- logical		Clinical
1	H. I.	34	M	59	Bronchopneumonia	—	Normal flora	1 × 2	7	d.i.	Unknown	Good	
2	A. M.	30	M	70	Bronchopneumonia	—	<i>S. pneumoniae</i>	1 × 2	10	d.i.	Eliminated	Excellent	Elevated GOT, GPT
3	M. K.	59	M	65	Bronchitis	Diabetic nephritis Cerebral infarction	<i>S. pneumoniae</i>	1 × 2	7	d.i.	Eliminated	Good	
4	A. K.	79	F	59	Bronchitis	Diabetes Anemia	Normal flora	1 × 2	7	d.i.	Unknown	Fair	
5	K. K.	69	M	43	Bronchitis	Old pulmonary tuberculosis Coronary sclerosis	<i>S. aureus</i>	1 × 2	7	d.i.	Eliminated	Good	
6	H. E.	23	F	66	Acute tonsillitis	—	<i>S. aureus</i>	1 × 2	3	d.i.	Eliminated	Excellent	
7	Y. R.	65	F	46	Cholangitis	Anemia	<i>E. cloacae</i> <i>K. oxyloca</i>	1 × 2	7	d.i.	Decreased	Good	
8	O. W.	54	F	55	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml	1 × 2	7	d.i.	Eliminated	Excellent	
9	S. T.	41	F	51	Acute pyelonephritis	Anemia	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml	1 × 2	7	d.i.	Eliminated	Good	Elevated GOT, GPT
10	H. M.	34	F	55	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml	1 × 2	5	d.i.	Eliminated	Excellent	
11	T. K.	48	F	51	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml	1 × 2	7	d.i.	Eliminated	Excellent	
12	Y. K.	41	F	57	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml	1 × 2	8	d.i.	Eliminated	Excellent	
13	S. N.	73	F	45	Acute cystitis	Diabetes Pancreatic carcinoma	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml	1 × 2	6	d.i.	Eliminated	Good	
14	O. S.	59	F	42	Chronic cystitis	Rheumatoid arthritis	<i>M. morgani</i> <i>P. mirabilis</i> <i>K. oxyloca</i> } 10 ⁸ /ml	1 × 2	7	d.i.	Eliminated	Excellent	

Table 9 (Continued)

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Organisms isolated	L-105		Responses		Remarks	
								Dose (g)	Days	Route	Bacteriological		Clinical
15	M. M.	81	M	47	Chronic cystitis	Diabetes Hypertension Prostatic hypertrophy	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i> } 10^7 /ml	1 × 2	7	d.i.	Eliminated	Good	Soft stool
16	K. K.	72	F	42	Chronic cystitis	Hypertension Cerebral infarction Coronary sclerosis	<i>K. pneumoniae</i> 10^6 /ml	1 × 2	7	d.i.	Eliminated	Excellent	
17	I. K.	79	F	42	Chronic cystitis	Diabetes Hypertension Cerebral infarction Anemia	<i>K. pneumoniae</i> 10^7 /ml	1 × 2	7	d.i.	Eliminated	Excellent	
18	H. K.	61	F	64	Chronic cystitis	Diabetes Hypertension Cerebral infarction	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>A. anitratus</i> } 10^6 /ml	1 × 2	7	d.i.	Eliminated	Excellent	
19	A. T.	61	F	51	Chronic cystitis	Diabetes Hypertension	<i>E. coli</i> 10^5 /ml	1 × 2	7	d.i.	Eliminated	Excellent	
20	O. S.	59	F	43	Chronic cystitis	Rheumatoid arthritis	<i>E. coli</i> 10^7 /ml	1 × 2	7	d.i.	Eliminated	Excellent	
21	S. T.	71	F	69	Chronic cystitis	Hypertension Cerebral arteriosclerosis Coronary sclerosis	<i>E. coli</i> 10^5 /ml	1 × 2	6	d.i.	Eliminated	Excellent	

54.2% (6時間までの排泄量の69%)で、6時間までに L-105 は54.0%、CMX は78.4% が排泄された。

本試験中に測定した生化学的検査の成績を Fig. 9 に示したが、特別な異常は認められなかった。

3. 臨床成績

呼吸器感染症6例(気管支肺炎2例、気管炎3例、急性扁桃炎1例)、胆管炎1例、尿路感染症14例(急性腎盂腎炎5例、急性膀胱炎1例、慢性膀胱炎8例)の計21例について検討を行った。これらの症例についての概要を Table 9 に示した。なお、症例14と20は同一症例であるが、薬剤投与は約5カ月以上離れており、各1例として集計した。

症例は、男5例、女16例である。年齢は23~81歳で、平均57歳と比較的高齢者が多く、大部分が糖尿病などの基礎疾患を有するものが多かった。L-105 の投与は1回1g、1日2回の点滴静注で行い、投与期間は3~10日間であった。

疾患別の臨床効果を Table 10 に示した。呼吸器感染症6例では、著効2例、有効3例、やや有効1例であった。胆管炎の1例は有効であった。尿路感染症14例では、著効11例、有効3例であり、有効率100%であった。全例21例では、著効13例、有効7例、やや有効1例で、有効率は95.2%とよい成績であった。

分離菌別の細菌学的効果をまとめたものを Table 11 に示した。細菌学的には呼吸器感染症からの検出菌である *S. aureus*, *S. pneumoniae* および尿路感染症からの検出菌の *E. coli*, *K. pneumoniae* などはいずれも菌消失をみた。

Klebsiella spp., *Proteus* spp. などが含まれる混合感染例も3例で菌消失をみた。菌減少の1例は症例7で、*E. cloacae*, *K. oxytoca* の複数菌検出例で、菌数が 10^3 /ml~ 10^8 /ml にあ

Fig. 9 Laboratory findings in 6 healthy volunteers

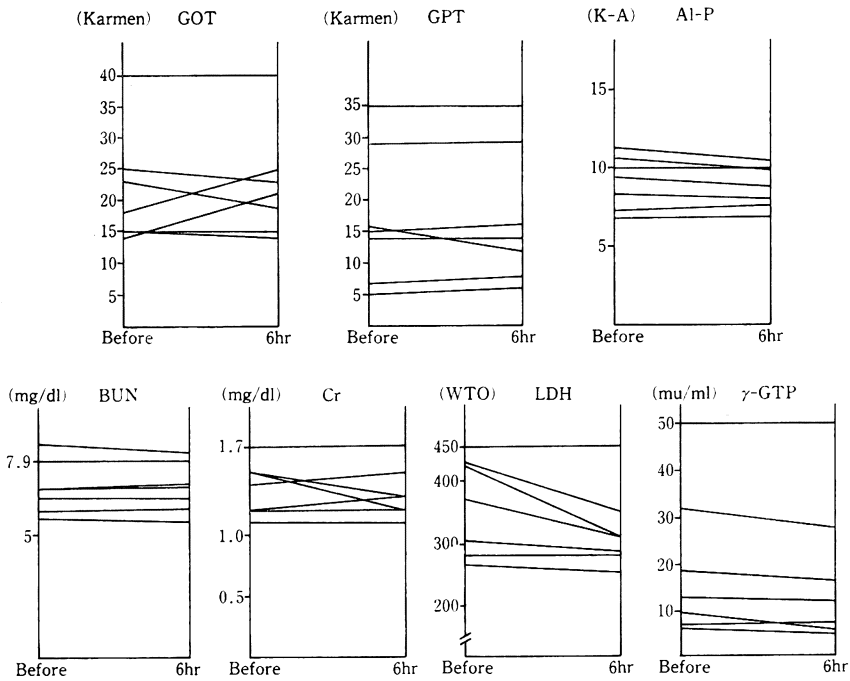


Table 10 Clinical responses to L-105 treatment by disease

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Respiratory tract infections	6	2	3	1	
Bronchopneumonia	2	1	1		
Bronchitis	3		2	1	
Acute tonsillitis	1	1			
Urinary tract infections	14	11	3		
Acute pyelonephritis	5	4	1		
Acute cystitis	1		1		
Chronic cystitis	8	7	1		
Cholangitis	1		1		
Total	21	13	7	1	

Table 11 Bacteriological responses to L-105 treatment by isolated

Organism	No. of cases	Bacteriological effect			
		Eliminated	Decreased	Unchanged	Unknown
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2			
<i>Escherichia coli</i>	9	9			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2			
Mixed infection	4	3	1		
Normal flora	2				2
Total	21	18	1		2

Table 12 Laboratory findings of 21 patients before and after L-105 treatment

No.	Case	Age	Sex	RBC ($\times 10^6$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Eosino. (%)		Platelet ($\times 10^6$)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		ALP (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
				B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	H. I.	34	M	486	496	14.8	15.3	42.8	43.9	5700	5900	6	5	31.4	26.7	13	16	13	16	7.1	8.1	18.6	17.7	0.88	0.86
2	A. M.	30	M	426	405	13.8	13.0	39.9	37.6	10700	4900	1	4	24.1	24.1	13	45	18	98	5.2	5.0	16.6	15.0	1.21	1.43
3	M. K.	59	M	396	384	12.2	12.0	35.5	35.0	9600	8300	3	3	19.5	20.0	20	26	29	28	7.4	8.0	33.8	31.8	4.95	4.96
4	A. K.	79	F	308	293	9.6	9.2	27.4	26.1	8400	5400	3	6	23.5	21.3	15	21	7	3	7.2	6.9	26.9	22.8	1.62	1.08
5	K. K.	69	M	346	336	10.8	10.6	32.6	32.1	10800	8700	4	2	24.9	23.6	17	13	5	2	6.7	6.3	29.0	27.6	1.54	1.41
6	H. E.	23	F	495	488	14.0	14.0	43.0	42.8	10500	7800	1	2	18.0	19.5	17	20	10	14	147*	152*	12.1	11.0	0.7	0.8
7	Y. R.	65	F	361	350	11.2	10.8	32.2	31.6	4800	4600	3	1	14.9	15.7	14	19	11	9	6.8	6.3	12.1	10.6	0.70	0.75
8	O. W.	54	F	446	439	14.2	14.1	40.7	40.5	12100	8100	1	2	17.2	18.0	16	20	18	24	172*	190*	14.5	13.0	1.0	0.9
9	S. T.	41	F	415	454	7.4	8.3	24.1	25.7	6400	5800	1	1	11.2	14.4	27	50	24	41	5.5	5.7	7.6	10.3	0.86	0.81
10	H. M.	34	F	483	477	12.5	12.4	40.0	39.8	10200	7700	1	2	14.1	22.0	12	16	9	8	180*	157*	12.2	10.0	0.9	0.8
11	T. K.	48	F	453	461	13.8	14.0	41.0	41.5	11200	6600	2	1	16.5	19.7	15	16	14	18	117*	134*	13.5	11.0	1.0	0.8
12	Y. K.	41	F	438	425	14.1	14.0	40.4	40.0	11500	7200	1	2	18.2	16.7	22	28	15	25	137*	146*	12.7	11.0	0.9	0.9
13	S. N.	73	F	344	341	9.7	9.7	29.0	28.5	6100	7300	4	4	14.8	9.0	43	45	20	25	15.4	19.7	15.6	14.8	0.86	0.82
14	O. S.	59	F	438	422	11.6	11.0	35.0	34.8	7000	7800	4	3	32.0	38.0	18	22	12	12	8.6	8.1	13.3	15.4	0.85	0.88
15	M. M.	81	M	397	387	12.3	12.5	35.6	35.1	6200	6500	2	2	19.5	18.6	27	33	33	29	6.4	8.2	17.6	10.7	0.78	0.94
16	K. K.	72	F	394	376	11.9	11.6	35.4	34.8	4400	3900	2	4	17.0	16.7	29	32	25	32	5.6	5.2	16.3	15.8	1.02	1.10
17	I. K.	79	F	372	347	8.3	7.4	25.7	23.8	7200	7300	2	1	14.9	12.5	9	9	5	2	3.9	4.6	13.0	23.6	0.97	1.53
18	H. K.	61	F	379	366	11.9	11.2	34.0	32.8	—	—	1	2	23.9	23.2	14	13	20	2	4.6	4.8	23.7	19.5	1.58	1.40
19	A. T.	61	F	422	418	12.3	12.2	35.5	34.6	4400	5000	1	1	18.1	18.2	23	22	20	15	5.7	5.2	16.4	17.7	0.78	0.80
20	O. S.	59	F	463	457	12.1	12.0	36.1	35.0	10300	8400	1	1	38.1	32.7	17	21	9	6	11.3	13.0	15.0	8.1	0.63	0.66
21	S. T.	71	F	484	441	14.3	13.1	41.0	37.2	5200	5500	5	4	14.3	16.2	11	13	11	12	6.5	7.0	15.6	16.8	0.94	0.92

B : Before A : After
* : IU

り、臨床的には有効であった。症例4の気管支炎例は起炎菌不明で、臨床症状は改善されたが、CRPなどの検査値が正常化しないうえ、やや有効とした。

副作用として軟便が1例に認められた。この例は症例15で、薬剤投与6日目に出現し、その後3日目に軟便は消失した。とくに止痢剤などは使用していなかった。その他には特別なものは認められなかった。

薬剤の投与前後で検査した臨床検査値を Table 12 に示した。臨床検査値異常として軽度の GOT, GPT の上昇が症例2と症例9の2例に認められた。症例9では薬剤終了後の検査で正常化した。その他にはなんらの異常も認められなかった。

Ⅲ. 考 按

L-105 の抗菌力を、臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* および *M. Morganii* で検討し、CEZ, CMX および CPZ と比較したが、*S. aureus* では L-105 の MIC は CMX および CPZ より優れ、CEZ と近似したが、CEZ では高度耐性株が認められた。この成績からみて、*S. aureus* に強い抗菌力を示すことが L-105 の特徴の一つといえる。*E. coli*, *K. pneumoniae* では 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に MIC のピークがあり、L-105 は CMX と同等であったが、*S. marcescens* では 0.1~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布した。また、*P. aeruginosa* では多くの株が 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であり、CPZ より劣る成績であった。したがって、*P. aeruginosa* による感染症に対しては本剤はあまり有効でないと思われる。

体内動態に関し、健康成人男子6名に L-105 1g を静注し、血中濃度および尿中排泄をみた。L-105 の血中濃度は投与5分後 109.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の値を示し、1時間後 12.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6時間後 0.33 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の値を示し、対照とした CMX と比べてほぼ近似していた。T_{1/2 β} は 1.14 時間であり、これは CMX の 1.07 時間に近く、cefotiam の 0.74 時間³⁾ に比べてやや長かった。しかし、

cephaloridine, CEZ に比べると³⁾ 短く、Cl-body が示すように、体内からの減少が速いものと推察される。尿中排泄率は6時間までで 54.0% であったが、大部分は 0~1 時間に排泄されており、本剤は腎からの排泄がかなり速い薬剤であると考えられた。また、生化学的検査で異常がなく、本剤の忍容性が確認された。

臨床成績については21例の内科的感染症で検討を行った。有効率は95.2%とよい成績であった。細菌学的にも呼吸器感染症からの検出菌である *S. aureus*, *S. pneumoniae* や、尿路感染症からの検出菌の *E. coli*, *K. pneumoniae* などはいずれも消失した。本剤は胆管炎によい効果を示し、これは胆汁移行性がよいため¹⁾ と考えられるが、なお症例を重ねて検討が必要であろう。

副作用として軟便が1例に認められたが、その他には特別なものは認められなかった。臨床検査値異常として GOT, GPT の上昇が2例に認められたが、いずれも軽度の変化であった。

以上、新しい cephem 系注射剤 L-105 について、抗菌力、体内動態、臨床効果などの検討を行った結果、本剤は *S. aureus* およびグラム陰性菌に対し優れた抗菌活性を示し、臨床に使用しうる有用性のある薬剤であると期待される。

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, 1985, 東京
- 2) 齋藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 上村祐樹, 小田柿栄之輔, 篠原正英, 佐藤 清, 富沢磨須美, 中山一朗, 木下与四男, 氏家 昭, 熊野博之, 宮田敏夫, 松井克彦, 丹呉幹彦: Cefmenoxime(SCE-1365) に関する研究. *Chemotherapy* 29(S-1): 269~284, 1981
- 3) 齋藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 上村祐樹, 小田柿栄之輔, 富沢磨須美, 中山一朗, 木下与四男, 松井克彦: Cefotiam (SCE-963) の体内動態および臨床効果. *Chemotherapy* 27(S-3): 192~201, 1979

THE BASIC AND CLINICAL STUDIES ON L-105

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University

YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA, EINOSUKE ODAGAKI,

MASAHIDE SINOHARA and IKUO FUKUHARA

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido
University School of Medicine

MASUMI TOMIZAWA

Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Sapporo Tetsudo Hospital

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

L-105, a new cephem injectable antibiotic, was studied of its antibacterial activity, pharmacokinetics and clinical efficacy.

L-105 MICs for 217 clinical isolates including 104 strains of *Staphylococcus aureus* were measured with the inoculum size of 10^6 CFU per ml using plate dilution method. The peak MIC for *S. aureus* was $0.39 \mu\text{g/ml}$, and for most of the strains L-105 MICs were under $6.25 \mu\text{g/ml}$, with no highly resistant strains found. Comparison showed that antibacterial activity of L-105 on *S. aureus* was superior to those of CMX and CPZ, and similar to that of CEZ. However, to CEZ some strains showed high resistance.

L-105 1 g was administered i.v. to 6 healthy male to observe the concentrations in blood and urine. CMX, 1 g i.v., was used as a control, with a cross-over method. L-105 blood levels were 109.7, 12.6, and $0.33 \mu\text{g/ml}$, after 5 min, 1 hr and 6 hr, respectively, while those of CMX were 129.8, 24.8 and $0.46 \mu\text{g/ml}$, respectively. $T_{1/2\beta}$ was 1.13 hr for L-105 and 1.08 hr for CMX. In both the drugs the major part of urinary excretion was observed within 1 hr after administration. Urinary recovery rates in 6 hr were 54.0% for L-105 and 78.4% for CMX.

In 6 cases of respiratory infections, 1 case of cholangitis, and 14 cases of urinary tract infections, 21 cases in total, L-105 was used 1 g at a time, 2 times a day, by drip infusion, for 3 to 10 days. Efficacy evaluation showed 14 of excellent cases, 6 of good and 1 of fair. The efficacy rate was as good as 95.2%. Bacteriological examination showed the eradication of *S. aureus* and *Streptococcus pneumoniae* from respiratory infections, and *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from urinary tract infections.

As side effects, soft stool in 1 case, and slight elevation of GOT and GPT in 2 cases were recorded.