

L-105の基礎的、臨床的検討

井田士朗・西岡きよ・滝島 任
東北大学医学部第一内科学教室

新セフェム系抗生剤 L-105 を5名の慢性気道感染症の患者に投与し、その臨床的効果について検討した。患者の喀出痰の定量培養により分離された有意菌はインフルエンザ菌3例、大腸菌、緑膿菌各1例であった。これらの患者に対し本剤を1回1~2g、1日2回に分けて点滴静注した。その結果、5例中4例で臨床的に有効あるいは著効の成績が得られ、さらにこれらの症例ではすべて起炎菌の消失がみられた。本剤投与中に自・他覚的副作用は認められなかった。

慢性気道感染症の起炎菌としてもっとも重視すべき2種の菌、すなわち *H. influenzae* と *B. catarrhalis* について L-105 の感受性分布を CMX, ABPC, PIPC と比較検討した。その結果 L-105 は *H. influenzae* に高感受性であり、全菌株を 0.05 µg/ml 以下の MIC で抑えた。一方 *B. catarrhalis* に対しては、その MIC 値は 0.05~1.56 µg/ml と幅広く分布し CMX には及ばなかった。

L-105 は日本レダリー株式会社で開発された新しい半合成 cephem 系抗生剤である。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ルを有し、ことにグラム陰性菌に対しては他の第三世代 cephem 剤とほぼ同等の強い抗菌力を有する¹⁾。

今回われわれは本剤を5例の慢性下気道感染症の患者に使用する機会を得たので、その治験成績について報告するとともに、われわれの施設において、呼吸器疾患患者の喀痰より分離された *H. influenzae* と *B. catarrhalis* の2菌について本剤の抗菌力を他剤と比較した。

I. 投与対象

対象として選んだ患者は54歳から74歳までの慢性呼吸器疾患(4例は慢性気管支炎、1例は気管支拡張症)の患者で男性2例、女性3例であった。全例、呼吸器感染の合併から喀痰中に有意な起炎菌を検出できた。

II. 投与方法

L-105 を1回1~2g、1日2回、200~250ml の生理的食塩水、ブドウ糖液、あるいは Solita T3 に溶解し、約60分で点滴静注した。

投与日数は8~21日(平均15.2日)、総投与量は14~80g(平均47.2g)であった。

III. 治療効果の判定

臨床効果の判定基準は症状の軽快(咳嗽、喀痰量の減少、呼吸困難の消失など)、臨床検査値の改善(胸部X線陰影の改善、赤沈、CRP、白血球数の正常化、喀痰中起炎菌の減少あるいは消失など)を指標にして決めた。すなわち、治療後短時日(通常1週間以内)に症状

が軽快し、喀痰中の有意菌が消失、炎症がおさまった場合には「著効」、臨床症状の改善が緩徐ながらみられるが、諸炎症反応の改善がそれほど顕著でなく、喀痰中の有意菌が必ずしも消失するに至らない場合には「有効」、臨床症状の改善、あるいは臨床検査データの上で改善がみられても互いに併行せず、喀痰中の有意菌が不変であるような場合には「やや有効」、臨床症状の改善なく、検査データ上も改善がみられない場合には「無効」と判定した。

IV. 抗菌力測定

対象菌種は *H. influenzae* 73株(1983~1984年分離)、*B. catarrhalis* 84株(1981~1984年分離)で、いずれも呼吸器感染症患者の喀痰定量培養により 10^7 CFU/ml 以上の菌数で分離されたものである。被験薬剤は L-105 の他に对照薬剤として cefmenoxime (CMX), ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC) を選んだ。感受性測定は日本化学療法学会標準法による寒天平板希釈法に従った²⁾。測定培地は、*H. influenzae* には5% Fildes enrichment (Difco) 加、Mueller-Hinton agar を、*B. catarrhalis* には2% Fildes enrichment を加えた同培地を用い、両菌とも 10^6 CFU/ml に調整して接種した。

V. 結果

1. 臨床治験成績

5例の慢性気道感染症の治療にL-105を使用した治験成績を Table 1 にまとめ、また本剤投与前後の臨床検査データを Table 2 にまとめた。

[症例1] 59歳 男性

慢性気管支炎の患者である。上気道炎に引き続いて呼吸困難が増強、喀出痰より *P. aeruginosa* を分離し本剤投与を開始した。当初の発熱はおさまったが、赤沈、白血球数などの諸炎症反応の改善がみられず、起炎菌も消失せず残ったので「無効」と判定した。自・他覚的な副作用はみられなかったが、検査データ上、好酸球増多が認められた。

〔症例2〕 63歳 男性

基礎疾患に糖尿病があり、いわゆる慢性細気管支炎から再三細菌性の下気道感染を繰り返していた患者である。今回も再燃をきたして、膿性痰より *H. influenzae* を検出したので本剤による治療を開始した。その結果、喀痰量、性状の変化は著明でなかったが、呼吸困難の程度は明らかに改善し、起炎菌の *H. influenzae* も完全に消失（ただし治療中に一時 *A. calcoaceticus* を検出）したので「有効」と判定した。本剤の分離菌に対する MIC 値はきわめて低く 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。副作用はみられなかった。

〔症例3〕 74歳 女性

基礎疾患に糖尿病があり、慢性気管支炎の再燃例である。喀出痰より *E. coli* を分離し、これに対して本剤が投与された。その結果、徐々にではあるが解熱し、白血球数、CRP、赤沈などの諸炎症反応が改善、喀痰中の有意菌も消失したので「有効」と判定した。副作用はみられなかった。

〔症例4〕 68歳 女性

同じく基礎疾患に糖尿病をもつ慢性気管支炎の患者である。上気道炎をきっかけとする急性増悪から咳嗽、喀痰が顕著となり、喀痰培養から *H. influenzae* を検出したので本剤による治療を開始した。その結果、投与を開始してから数日後には呼吸器感染症状は消失し、13日間の本剤による治療後には諸炎症反応もおさまって、起炎菌の *H. influenzae* も完全に消失した。本例は「著効」と判定された。分離菌に対する本剤の MIC は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

〔症例5〕 54歳 女性

気管支拡張症の急性増悪例で基礎疾患に慢性関節リウマチをもつ患者である。喀痰培養から *H. influenzae* を分離し、本剤投与を始めたところ、数日後には本菌が消失、臨床症状の改善が明らかであり、諸炎症反応も大幅に是正されたので「有効」と判定した。分離菌に対する本剤の MIC は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。本例においても、自・他覚的な副作

Table 1 Clinical trial of L-105 in patients with bacterial respiratory tract infection

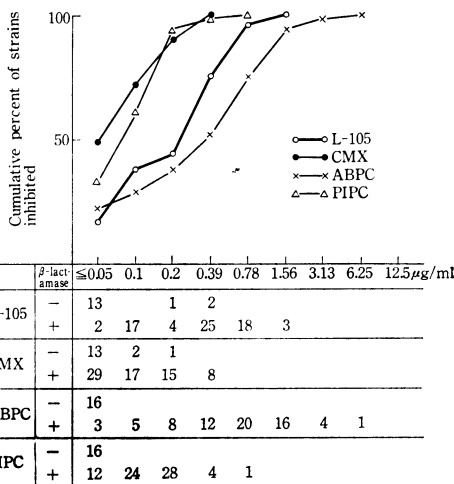
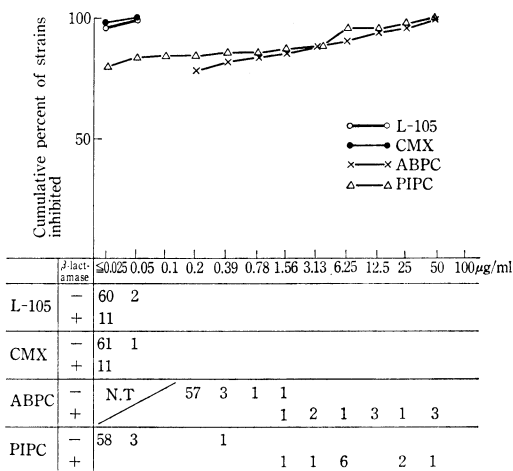
Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Dosage (g \times times/ day)	Duration (days)	Causative organisms		Clinical manifestations Before/After	Inflammatory reactions			Clinical effectiveness	Side effects
							Eradication			WBC	ESR	CRP		
1	K. A.	59	♂	Chronic bronchitis Old pulmonary tuberculosis	1 \times 2	8	<i>P. aeruginosa</i> ($5 \times 10^7/\text{ml}$)	No	Productive cough/No change Fever/Down	10,100 ↓ 11,600	132 ↓ 122	6+ ↓ 5+	Poor	No Eosinophilia
2	H. I.	63	♂	Chronic bronchitis Diabetes mellitus	1 \times 2	20	<i>H. influenzae</i> ($> 1 \times 10^8/\text{ml}$)	Yes	Productive cough/No change Dyspnea/Improved	11,800 ↓ 8,400	67 ↓ 21	1+ ↓ 2+	Good	No
3	Y. K.	74	♀	Chronic bronchitis Diabetes mellitus	2 \times 2	21	<i>E. coli</i> ($2 \times 10^7/\text{ml}$)	Yes	Productive cough/Improved Fever/Slightly down	10,800 ↓ 5,000	72 ↓ 47	3+ ↓ -	Good	No
4	A. S.	68	♀	Chronic bronchitis Diabetes mellitus	2 \times 2	13	<i>H. influenzae</i> ($> 1 \times 10^8/\text{ml}$)	Yes	Productive cough/ Disappeared	5,700 ↓ 4,600	21 ↓ 4	- ↓ -	Excellent	No
5	Y. K.	54	♀	Bronchiectasis Rheumatoid arthritis	2 \times 2	14	<i>H. influenzae</i> ($> 1 \times 10^8/\text{ml}$)	Yes	Productive cough/ Improved	15,500 ↓ 6,500	127 ↓ 100	6+ ↓ 2+	Good	No GOT31→46

Table 2 Laboratory findings before and after administration of L-105

Case No.	RBC($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		S-GOT (IU/l)		S-GPT (IU/l)		Al-P(IU/l)		BUN(mg/dl)		S-Cr(mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	426	439	13.4	13.4	39.4	40.3	14	18	13	9	73	81	8	14	1.1	1.2
2	470	447	13.0	12.2	39.2	37.0	16	19	14	10	86	78	NT	14	NT	1.4
3	383	378	12.7	12.5	37.3	36.6	17	33	11	10	75	85	11	NT	1.1	NT
4	446	398	13.5	12.4	41.0	36.1	40	25	42	9	76	66	17	18	1.2	1.1
5	408	366	10.2	9.0	30.9	27.5	31	27	15	2	113	83	13	13	1.1	0.9

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinically isolated *H. influenzae* against L-105

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinically isolated *B. catarrhalis* against L-105



用は認められなかったが、14日間の本剤投与終了後にS-GOTの軽度上昇をきたした。

2. 細菌学的検討

呼吸器病原菌として重要な *H. influenzae* と *B. catarrhalis* の2菌種について、L-105の抗菌力を他剤と比較した結果をFig. 1ならびにFig. 2に示した。すなわち、最近数年間に当科で喀痰培養より分離された73株の *H. influenzae* (そのうち11株は β -lactamase 陽性) と85株の *B. catarrhalis* (そのうち69株は β -lactamase 陽性) に対する本剤の抗菌力を測定し、それらと同じ cephem 系薬剤である CMX、さらに従来の一一般的な選択薬剤である ABPC、PIPC と比較した。

H. influenzae に関しては、最近 β -lactamase 産生による ABPC 耐性菌の出現が治療上問題となっているが³⁾、Fig. 1にみるごとく、L-105はCMXと同様に、 β -lactamase 産生の有無に関わりなく、全菌株を0.05 μ g/ml以下のMICで抑えている。それに比べABPCとPIPCのMIC値は $\leq 0.025 \sim 50 \mu$ g/mlと幅広い分布を示し、ことに β -lactamase 産生菌に対してはともに

1.56~50 μ g/mlと低感受性であることが示された。

一方、*B. catarrhalis* は最近、呼吸器病原菌としての意義が指摘され、われわれもすでに報告しているが⁴⁾、さらに β -lactamase 陽性菌の分離頻度の著明な増加が注目されている⁵⁾。Fig. 2にみられるように、われわれの被験菌も85株中69株が β -lactamase 陽性であった。感受性分布をみるとCMXがすべての菌の発育を0.39 μ g/ml以下で阻止しているが、これはL-105のMIC値がさらに2管ほど伸びているのと比べてCMXのほうが抗菌力の点ではわずかに優っている。一方、ABPC、PIPCは β -lactamase非産生菌については、すべて0.05 μ g/ml以下のMIC値で高感受性であるが、 β -lactamase産生菌に対しては、ABPCは $\leq 0.05 \sim 6.25 \mu$ g/ml、PIPCでは $\leq 0.05 \sim 0.78 \mu$ g/mlで幅広い分布を示した。

VI. 考 察

L-105は7位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を、3位側鎖には thiazolyl-thiomethyl 基を導入した化学的に安定な構造をもつ cephem 系抗

生剤である¹⁾。また、本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広いスペクトラムを有するうえに、各種の β -lactamase に対しても安定である⁶⁾ という基礎データから、*H. influenzae* などによる呼吸器感染症の治療に大きな成果が期待された。そこでわれわれは、今回、5例の慢性下気道感染症の患者に本剤を投与し、個々の症例について細菌学的、臨床的效果を検討した。

H. influenzae を起炎菌とする3症例に本剤を投与した結果はきわめて良好で、すべての症例で臨床症状の改善がみられたうえ、完全な除菌に成功した。これは、L-105の本菌に対するMIC値が被験菌株73株中71株までが $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ (2株は $0.05 \mu\text{g/ml}$) というきわめて強い抗菌力を有することから考えて、十分に理解できる結果である。

H. influenzae とともに、最近呼吸器病原菌として問題になっている *B. catarrhalis* については、今回の治験例に含まれなかったが、当科における85株の分離株のうち69株、すなわち80%以上が β -lactamase 産生菌であった。さらに β -lactamase 陽性の本菌に対するABPCあるいはPIPCのMIC分布をみると、当然予想されることながら幅広い分布を示し、本菌に対してこれらのpenicillin剤を用いる場合には、この点を十分に考慮する必要があると思われた。一方、L-105の本菌に対するMICは、すべて $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下であったが、この値は、CMXが $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下であるのと比べると、若干、抗菌力が劣るようである。

従来、いわゆる第三世代のcephem剤はグラム陽性菌、ことに *Staphylococcus* に対し比較的抗菌力が弱いということが最大の欠陥とされてきた⁷⁾。われわれの施設においても、これまで慢性呼吸器感染症の治療に各種の第三世代cephem剤を使用してきたが、なかには *Staphylococcus* に菌交代を起こした症例がいくつかあった⁹⁾。この点に関して、臨床分離株におけるL-105の感受性分布がCEZなみであるというデータ¹⁾は、これまでの第三世代cephem剤の弱点を補うものであり、比較的長期の抗生剤使用を強いられた慢性呼吸器感染症の治療に安心して投与できる薬剤と考えられる。今回、われわれの本剤治験例は5症例のみであったが、菌交代が問題となった症例は1例もみられなかった。今後、さらに治

験を重ねて、本剤の慢性呼吸器感染症の治療における有用性を評価することが必要であると考えられる。

ま と め

新しいセファロスポリン系抗生剤、L-105を5例のなんらかの基礎疾患を有する慢性呼吸器感染症の患者に使用し、その細菌学的、臨床的效果から本剤の有用性について検討した。喀痰定量培養により *H. influenzae* 3例、*E. coli*, *P. aeruginosa* 各1例が起炎菌として同定されたが、本剤の使用により *P. aeruginosa* を除いたすべての症例で完全な除菌に成功し、臨床的にも明らかな効果を認めることができた。

続いて、当科における呼吸器分離菌のなかから *H. influenzae* と *B. catarrhalis* の2種の菌についてL-105の感受性を調べたところ、*H. influenzae* については β -lactamase 産生の有無にかかわらずきわめて強い抗菌力 ($\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$) をもつことが証明され、*B. catarrhalis* に対してはCMXよりやや劣る比較的幅の広い抗菌力 ($0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$) を有することが示された。

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、昭和60年5月、東京
- 2) 三橋 進、他：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 西岡きよ、他：呼吸器病原 *Haemophilus influenzae* の抗生物質感受性の検討——Ampicillin 耐性菌の現状。感染症学雑誌 57(6): 495~503, 1983
- 4) 西岡きよ、他：呼吸器感染症における *Branhamella catarrhalis* の意義と抗生物質感受性。J. J. Antibiotics 37(7): 1289~1293, 1984
- 5) DOERN, J.M., et al.: Antibiotic susceptibility of beta-lactamase-producing strains of *Branhamella (Neisseria) catarrhalis*. Antimicrob. Agents & Chemother. 17: 24~29, 1980
- 6) HIKIDA, M.; M. INOUE & S. MITSUHASHI: *In vitro* antibacterial activity of L-105, a new cephalosporin, 24th ICAAC, Washington, D.C., 1984
- 7) 松本慶蔵、他：本邦における病原性の明確な黄色ブドウ球菌、第1報 β -lactam 薬剤感受性について。Chemotherapy 32: 344~353, 1984
- 8) 井田士朗、他：呼吸器感染症における Ceftriaxone (Ro 13-9904) の臨床治療成績。Chemotherapy 32(S-7): 238~240, 1984

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES OF L-105

SHIROH IDA, KIYO NISHIOKA and TAMOTSU TAKISHIMA

The First Department of Internal Medicine,
Tohoku University, School of Medicine

L-105, a newly developed cephem drug, was administered to 5 patients with chronic respiratory tract infections in order to evaluate the clinical effectiveness of the drug. Studies of the relevant pathogens using a quantitative sputum culture revealed 3 patients with *H. influenzae* and each one patient with *E. coli* and *P. aeruginosa*. The administration of the drug was done by drip infusion, a daily dose of 2~4g, distributed twice a day. As a result, 4 out of 5 patients had excellent or good response, and all the causative organisms were eradicated in these cases. No undesirable symptoms and signs were observed during the course of drug administration.

The sensitivity distribution of L-105 against *H. influenzae* and *B. catarrhalis*, both of which were thought to be the most important causative organisms in the acute exacerbation of the chronic respiratory tract infections, was compared with that of CMX, ABPC, and PIPC. The data revealed that L-105 was extremely sensitive to *H. influenzae*, in which MICs of the drug were as low as 0.05 $\mu\text{g/ml}$. On the other hand, the sensitivity of L-105 against *B. catarrhalis* was distributed from 0.05 to 1.56 $\mu\text{g/ml}$ which was not as good as the level of CMX.