

L-105 の抗菌力および呼吸器感染症に関する臨床的検討

渡辺 彰・大泉耕太郎・佐々木昌子・青沼清一

大沼菊夫・小野玲子・本田芳宏

大谷紀子・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

中井祐之

東北厚生年金病院呼吸器科

長井弘策

古川市立病院内科

西村茂樹・海塩毅一

由利組合総合病院第二内科

セファロスポリン系抗生物質の L-105 の *in vitro* 抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床効果、細菌学的効果、副作用を検討した。

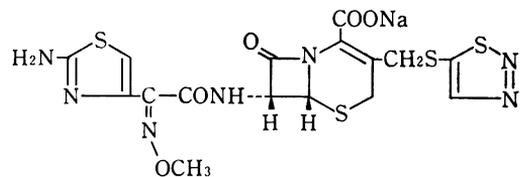
黄色ブドウ球菌に対する本剤の抗菌力は、比較した latamoxef, ceftizoxime, cefmenoxime, cefmetazole, cefazolin, ampicillin のいずれよりも優れ、表皮ブドウ球菌に対しては cefazolin とほぼ同等だった。肺炎球菌に対しては cefmenoxime とほぼ同等であり、化膿性連鎖球菌に対してはもっとも優れていた。インフルエンザ菌に対しては cefmenoxime よりやや優れていた。大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクターおよびセラチアに対しては ceftizoxime より劣るが、latamoxef より優れていた。緑膿菌に対しては latamoxef とほぼ同等だった。各菌種に対する本剤の MIC と MBC の較差は小さかった。

呼吸器感染症35例（肺炎25例、肺化膿症5例、DPB 1例、肺結核混合感染1例、肺癌二次感染3例）に対して本剤を1回1g、1日2回あるいは3回、点滴静注投与した。臨床効果は、著効8例、有効15例、やや有効3例、無効3例でありマイコプラズマ肺炎の6例は判定から除外した。起炎菌として13菌種、計18株を分離し、効果判定可能な16株中12株が本剤の投与により消失した。発疹1例、発熱1例、トランスアミナーゼ値の上昇7例、LDHの上昇1例、白血球数減少1例、好酸球数増多1例を認めたが、いずれも軽度で投与終了後には正常化した。

L-105 は日本レダリー株式会社で開発された新しい注射用の半合成セファロスポリン系抗生物質であり、Fig.1に示す化学構造式を有する。L-105 はいわゆる第三世代のセフェム系抗生物質の弱点とされるブドウ球菌に対しても cefazolin とほぼ同等の強い抗菌力を有し、グラム陰性菌に対しても第三世代セフェム系抗生物質とほぼ同等の強い抗菌力を示すとされる¹⁻³⁾。各種の β -lactamase に対して安定¹⁻³⁾であり、殺菌力や感染防御効果も強く^{1,3)}、また、アルコールとの相互作用 (disulfiram 様作用) は認められないとされる。

今回私どもは、種々の臨床分離病原細菌に対する L-105 の MIC を測定して、ceftizoxime およびその他の薬剤と比較検討し、一部の株については MBC をも測

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

定した。さらに呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討して臨床における本

剤の位置づけを考察したので以下に報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

MIC の測定にはダイナテック MIC 2000 システム (Dynatech Laboratories Inc.) による液体培地希釈法を用いた。MIC を測定した薬剤は L-105, ceftizoxime, cefmenoxime, latamoxef, cefmetazole, cefazolin, ampicillin の 7 薬剤である。MIC 測定の対象とした菌は東北大学抗酸菌病研究所付属病院および仙台厚生病院において分離された以下の計 239 株である。

<i>Staphylococcus aureus</i>	20株
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20株
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25株
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9株
<i>Haemophilus influenzae</i>	65株
<i>Escherichia coli</i>	20株
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20株
<i>Enterobacter cloacae</i>	20株
<i>Serratia marcescens</i>	20株
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20株

各薬剤の倍数希釈系列を Mueller-Hinton broth (Difco) を用いて作成し、これをダイナテック MIC 2000 システムのディスペンサーにより 96 個 (8 × 12) のウェルを有するマイクロタイター・プレートの各ウェルに無菌的に 0.1 ml ずつ分注した。一方、上記の 239 株を、Mueller-Hinton broth (Difco) で 37°C, 20 時間培養し、その 10 倍希釈液を同システムのインキュレーターにより各ウェルに 0.0015 ml ずつ接種した。この方法での接種菌量はグラム陰性桿菌の場合ほぼ 10⁸ CFU/ml となる。菌液を接種した後、37°C, 20 時間培養して各ウェル内の混濁を肉眼的に観察して感受性を判定した。

S. aureus, *P. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* の全株についてはさらに MBC をも測定した。すなわち、ディスペンサーを用いて薬剤を含まない Mueller-Hinton broth のプレートを作成しておき、これに MIC を測定したプレートからインキュレーターを用いて各ウェルに菌液を接種した。37°C, 20 時間培養した後同じように判定を行って MBC とした。

2. 成績

1) *Staphylococcus aureus* に対する各薬剤の MIC の分布と累積曲線を Fig. 2 に示し、Fig. 3 には本剤の MIC と MBC の分布および累積曲線と各薬剤の MIC と MBC の平均較差を示した。本剤の MIC がもっとも優れ、1.56 µg/ml までで全株の発育を阻止した。本剤の MIC と MBC の較差は 0.95 段階であった。

Fig. 2 Distribution and cumulative curve of MICs of L-105 and other cepheids against 20 strains of clinically isolated *Staphylococcus aureus*

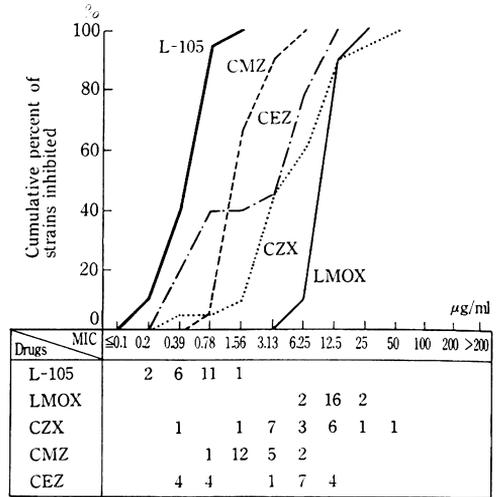
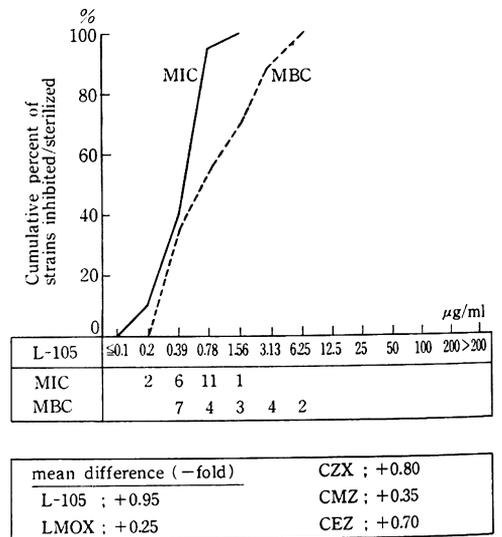


Fig. 3 Difference between MICs and MBCs of L-105 and other cepheids against 20 strains of clinically isolated *Staphylococcus aureus*



2) *Staphylococcus epidermidis* に関する成績を Fig. 4 と Fig. 5 に示した。低濃度では本剤の抗菌力がもっとも優れているが、高濃度では cefazolin のほうが優れていた。本剤の MIC と MBC の較差は 1.37 段階と比較的大きかった。

3) *Streptococcus pneumoniae* に関する成績を Fig. 6 に

Fig. 4 Distribution and cumulative curve of MICs of L-105 and other cepheims against 20 strains of clinically isolated *Staphylococcus epidermidis*

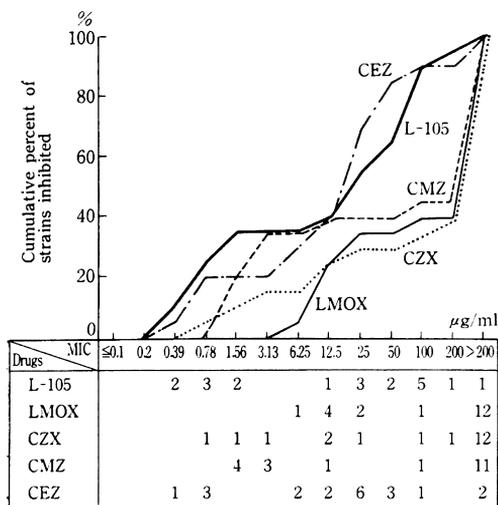
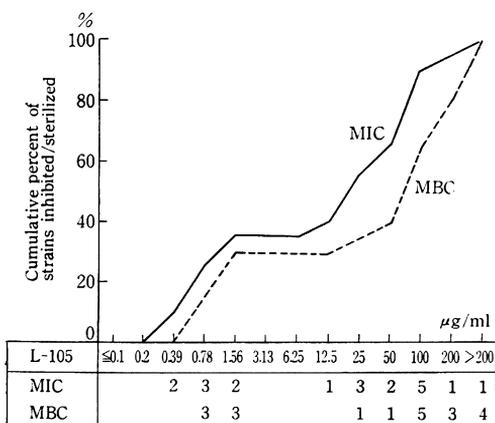


Fig. 5 Difference between MICs and MBCs of L-105 and other cepheims against 20 strains of clinically isolated *Staphylococcus epidermidis*



mean difference (-fold)	CZX : +1.0
L-105 : +1.37	CMZ : +1.22
LMOX : +0.75	CEZ : +0.83

示した。本剤の抗菌力は ampicillin よりわずかに劣るが cefmenoxime とほぼ同等だった。

4) *Streptococcus pyogenes* に関する成績を Fig. 7 に示した。本剤の抗菌力は ampicillin や cefmenoxime よりやや優れ、0.05 µg/ml 以下で全株の発育を阻止した。

5) *Haemophilus influenzae* に関する成績を Fig. 8 に示した。本剤の抗菌力は cefmenoxime よりやや優れ、

Fig. 6 Distribution and cumulative curve of MICs of L-105 and other β-lactams against 25 strains of clinically isolated *Streptococcus pneumoniae*

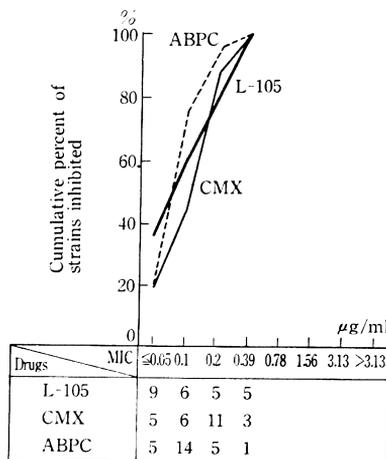
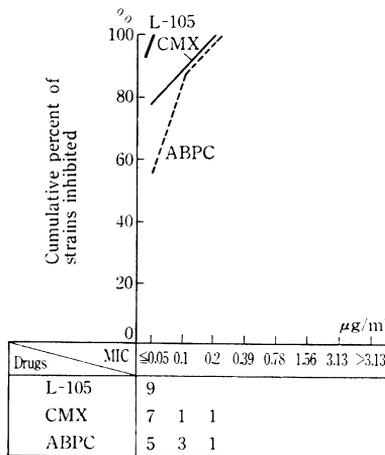


Fig. 7 Distribution and cumulative curve of MICs of L-105 and other β-lactams against 9 strains of clinically isolated *Streptococcus pyogenes*

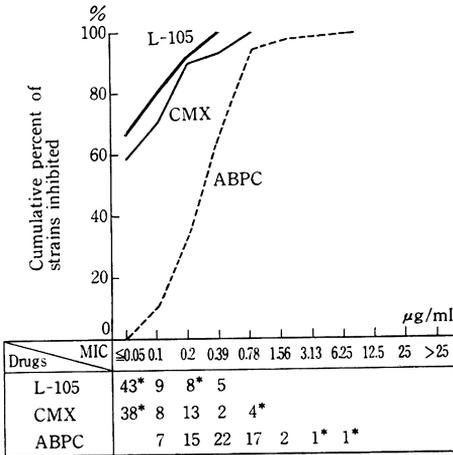


ampicillin より3~4段階優れていた。65株のうち*印で示した2株が β-lactamase 産生株である。

6) *Escherichia coli* に関する成績を Fig. 9 と Fig. 10 に示した。高濃度では本剤は ceftizoxime と latamoxef とほぼ同等であるが、低濃度では ceftizoxime よりやや劣り、latamoxef より優れてそれらの中間に位置する抗菌力を示した。本剤の MIC と MBC の較差は0.30段階と小さかった。

7) *Klebsiella pneumoniae* に関する成績を Fig. 11 と Fig. 12 に示した。本剤の MIC 分布のピークは 0.1

Fig. 8 Distribution and cumulative curve of MICs of L-105 and other β -lactams against 65 strains of clinically isolated *Haemophilus influenzae*



* one strain each which producing β -lactamase is included

$\mu\text{g/ml}$ にあり, ceftizoxim より劣るが latamoxef より優れた抗菌力を示した。本剤の MIC と MBC の較差は, 0.55段階であった。

8) *Enterobacter cloacae* に関する成績を Fig. 13 と Fig. 14 に示した。本剤の抗菌力は低濃度ではceftizoxime と latamoxef とほぼ同等であり, 高濃度ではそれらより優れ 50 $\mu\text{g/ml}$ までで全株の発育を阻止した。本剤の MIC と MBC の較差は 0.70 段階であった。

9) *Serratia marcescens* に関する成績を, Fig. 15 と Fig. 16 に示した。本剤の MIC 分布のピークは 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ にあり, ceftizoxime より劣るが latamoxef より優れた抗菌力を示した。本剤の MIC と MBC の較差は0.65段階であった。

10) *Pseudomonas aeruginosa* に関する成績を Fig. 17 と Fig. 18 に示した。本剤の抗菌力は latamoxef とほぼ同等であり, その MIC と MBC の較差は1.0段階であった。

II. 臨床成績

1. 対象と薬剤投与方法・量

呼吸器感染症35例に L-105 を投与してその臨床効果, 細菌学的効果および副作用について検討した。本剤の投与対象の内訳は急性肺炎25例, 肺化膿症5例, びまん性汎細気管支炎1例, 肺結核混合感染1例, 肺癌二次感染3例であった。他に, 本剤の皮内反応を実施して陽性のため投与に至らなかった急性肺炎の2例があった。

症例の年齢分布は24歳から80歳, 平均53.7歳であり,

Fig. 9 Distribution and cumulative curve of MICs of L-105 and other cepheims against 20 strains of clinically isolated *Escherichia coli*

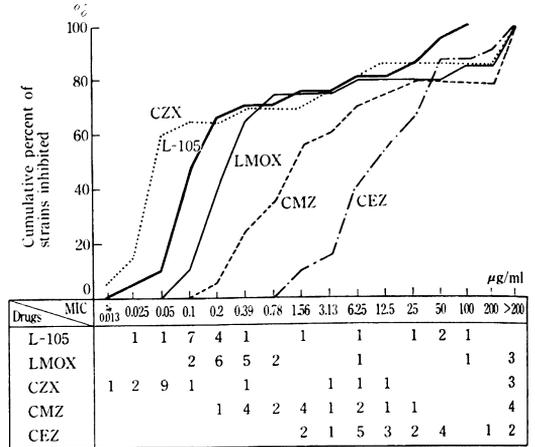
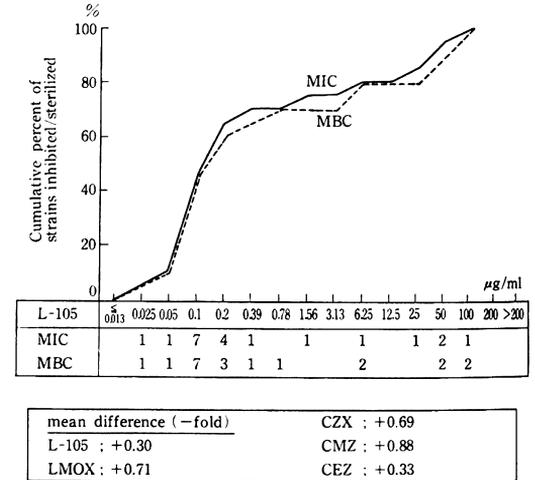


Fig. 10 Difference between MICs and MBCs of L-105 and other cepheims against 20 strains of clinically isolated *Escherichia coli*



性別は男26例, 女9例であった。体重は38kg から 80kg に分布し, 平均 56.0kg であった。薬剤は全例において 1日2回あるいは3回に分けて点滴静注したが, 1日投与量は2gが32例, 3gが2例, 2gから3gに増量した例が1例であった。投与日数は, 2日から22日にわたり, 平均10.2日であった。総投与量は3gから44gにわたり, 平均20.2gであった。

2. 臨床効果判定の基準

臨床効果の判定にさいしては, 臨床症状(咳嗽, 喀痰, 発熱, 胸痛, 呼吸困難, 胸部ラ音など)および臨床検

Fig. 11 Distribution and cumulative curve of MICs of L-105 and other cepheims against 20 strains of clinically isolated *Klebsiella pneumoniae*

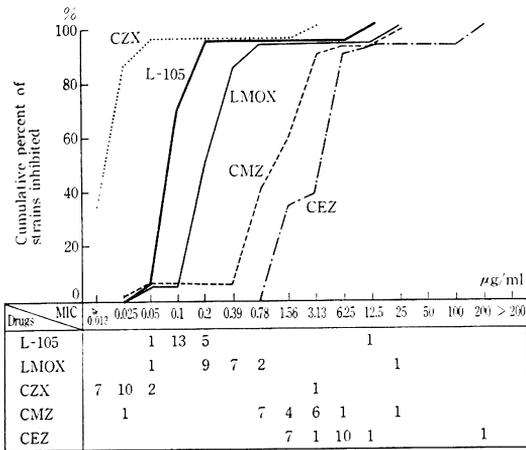


Fig. 12 Difference between MICs and MBCs of L-105 and other cepheims against 20 strains of clinically isolated *Klebsiella pneumoniae*

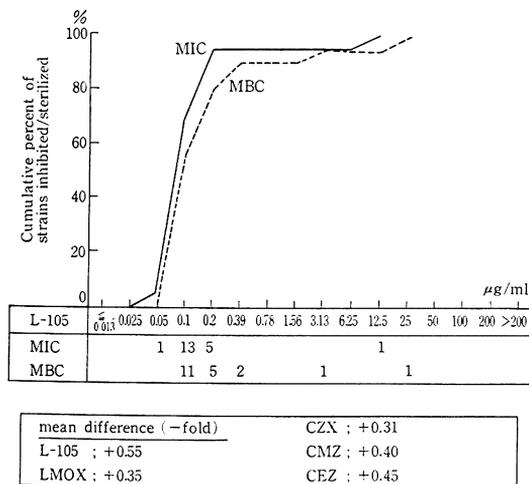


Fig. 13 Distribution and cumulative curve of MICs of L-105 and other cepheims against 20 strains of clinically isolated *Enterobacter cloacae*

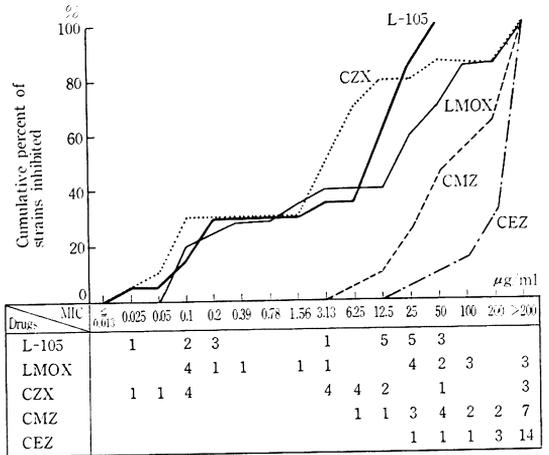
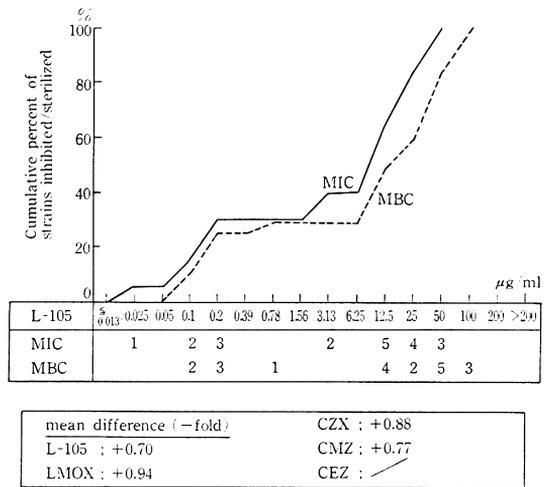


Fig. 14 Difference between MICs and MBCs of L-105 and other cepheims against 20 strains of clinically isolated *Enterobacter cloacae*



査成績 (細菌学的所見, 赤沈値, 白血球数, CRP, α₂-グロブリン, 胸部X線写真所見など) の改善を目標としたが, 従来から私どもは細菌学的効果を重視して呼吸器感染症の判定基準を次のように設定している。

著効: 喀痰中から病原細菌が消失し, 臨床症状の改善が速やかにかつ著しく, 投与開始3日以内に改善傾向が強く認められたもの, およびほぼこれに準ずるもの。

有効: 喀痰中から病原細菌が消失あるいは著明に減少し, 臨床症状の改善が投与開始5日以内に認められたもの, およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効: 細菌学効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの, または細菌学的効果はなかったが投与開始1週間以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効: 細菌学的にも臨床的にも改善の認められないも

Fig. 15 Distribution and cumulative curve of MICs of L-105 and other cepheids against 20 strains of clinically isolated *Serratia marcescens*

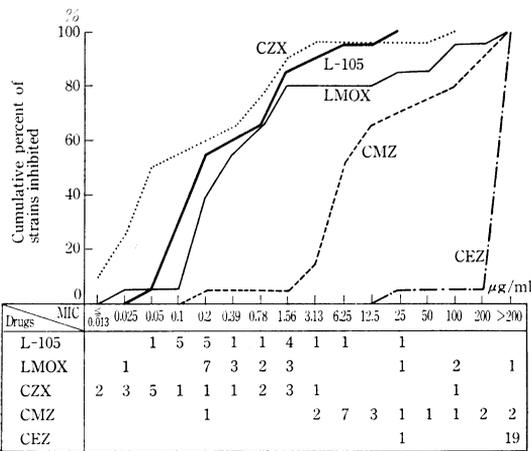


Fig. 17 Distribution and cumulative curve of MICs of L-105 and other cepheids against 20 strains of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa*

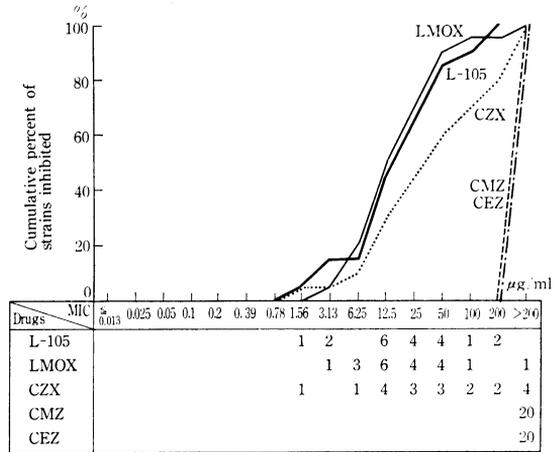
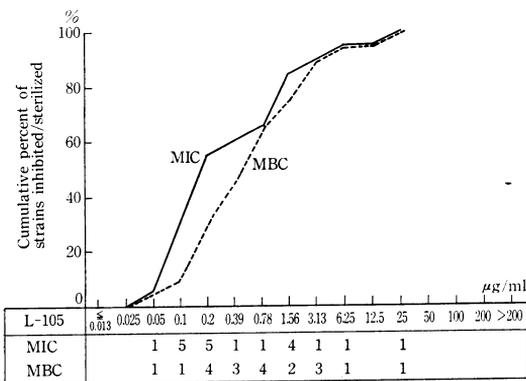
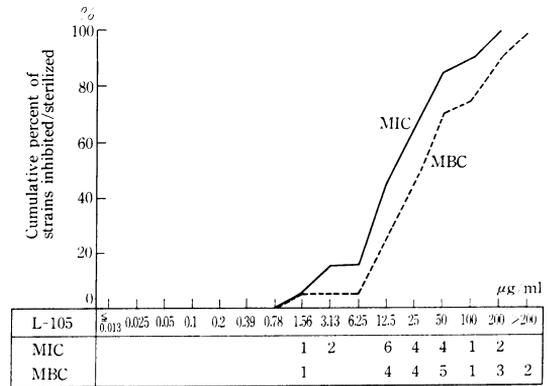


Fig. 16 Difference between MICs and MBCs of L-105 and other cepheids against 20 strains of clinically isolated *Serratia marcescens*



mean difference (-fold)	CZX ; +0.95
L-105 ; +0.65	CMZ ; +1.06
LMOX ; +0.95	CEZ ; —

Fig. 18 Difference between MICs and MBCs of L-105 and other cepheids against 20 strains of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa*



mean difference (-fold)	CZX ; +1.13
L-105 ; +1.0	CMZ ; —
LMOX ; +2.11	CEZ ; —

の、あるいは悪化したもの。

3. 成績

Table 1 に症例の一覧を示し、Table 2 に疾患別の総合臨床効果を示した。35例のうちマイコプラズマ肺炎と診断された6例は効果判定から除外した。効果判定が可能であった29例に対する L-105 の臨床効果の内訳は著効8例、有効15例、やや有効3例、無効3例であり、有効以上の有効率は79.3% (23/29) であった。なお、Table 1 に示したように、本剤を投与しようとして皮内

反応試験で陽性のため本剤を投与しなかった例が2例みられた。

Table 3 は細菌学的効果についてのまとめである。35例中18例から有意の病原細菌を分離し、その内容は少数ずつ多彩な菌種に分布した。細菌学的効果の判定が可能で16株中12株が本剤の投与により消失し、3株では菌数の著明な減少が得られた。菌消失の得られなかった1株は緑膿菌以外の *Pseudomonas* 属であった。投与後出現菌は少なく、*K. pneumoniae* の1株のみであった。

Table 1 Therapeutic effects of L-105 on respiratory tract infection

No.	Age (yrs)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Administration of L-105		Bacteriological response	Clinical responses				Overall effect	Side effect
					Route	Daily dose (days)		Fever (C)	ESR (mm/hr)	CRP	WBC (/mm ³)		
1	59	M	55	Acute pneumonia (-)	d.i.	1g x 2 10	Normal flora ↓ Normal flora	36.6 ↓ 36.6	34 ↓ 18	2+ ↓ 1+	8500 ↓ 6400	Good	GOT ↑ GPT ↓
2	50	F	45	Acute pneumonia (-)	d.i.	1g x 2 15	<i>H. influenzae</i> ††† ↓ (-)	36.7 ↓ 36.4	87 ↓ 20	2+ ↓ -	5700 ↓ 3300	Good	(-)
3	76	F	41	Acute pneumonia (-)	d.i.	1g x 2 8	Normal flora ↓ <i>K. pneumoniae</i>	37.0 ↓ 36.7	65 ↓ 23	2+ ↓ -	5500 ↓ 4700	Good	(-)
4	36	M	62	Acute pneumonia (-)	d.i.	1g x 2 14	Normal flora ↓ Normal flora	36.7 ↓ 36.5	18 ↓ 14	2+ ↓ -	7000 ↓ 5600	Good	(-)
5	55	M	56	Acute pneumonia (-)	d.i.	1g x 2 7	Normal flora ↓ N.D.*	36.6 ↓ 36.6	N.D.* ↓ 30	6+ ↓ N.D.*	14200 ↓ 5500	Excellent	(-)
6	66	M	57	Acute pneumonia (-)	d.i.	1g x 2 13	Normal flora ↓ Normal flora	37.7 ↓ 37.0	65 ↓ 59	6+ ↓ ±	14500 ↓ 5200	Good	Skin rash
7	35	M	73	Acute pneumonia (-)	d.i.	1g x 3 6	N.D.* ↓ N.D.*	38.2 ↓ 37.0	N.D.* ↓ N.D.*	N.D.* ↓ N.D.*	7300 ↓ 7400	Fair	GOT ↑ GPT ↓
8	42	M	71	Acute pneumonia Secondary pleuritis	d.i.	1g x 3 8	N.D.* ↓ N.D.*	38.3 ↓ 36.9	45 ↓ 2	> 6+ ↓ 1+	11500 ↓ 5500	Excellent	Eosinophilia
9	65	F	55	Acute pneumonia (DM)	d.i.	1g x 2 11	Normal flora ↓ Normal flora	37.0 ↓ 36.7	45 ↓ 32	6+ ↓ ±	14100 ↓ 11900	Excellent	(-)
10	80	F	58	Acute pneumonia (DM)	d.i.	1g x 2 8	<i>K. pneumoniae</i> ††† ↓ <i>K. pneumoniae</i> †	38.5 ↓ 36.6	60 ↓ 28	6+ ↓ 1+	7500 ↓ 6400	Good	(-)
11	67	M	53	Acute pneumonia (DM, MSI)	d.i.	1g x 2 7	<i>S. pneumoniae</i> †† ↓ (-)	37.5 ↓ 37.2	100 ↓ 107	4+ ↓ 4+	7100 ↓ 7200	Fair	(-)

Table 1 (Continued)

No.	Age (yrs)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Administration of L-105		Bacteriological response	Clinical responses				Overall effect	Side effect	
					Route	Daily dose		Duration (days)	Fever (C)	ESR (mm/hr)	CRP (/mm ³)			WBC (/mm ³)
12	52	F	55	Acute pneumonia (Old pulm. tbc.)	d.i.	1g×2	4	Normal flora ↓ N. D.*	36.3 ↓ 35.8	66 ↓ 87	5+ ↓ 3+	4800 ↓ 2300	Good	Leucopenia
13	56	M	67	Acute pneumonia (Old pulm. tbc.)	d.i.	1g×2	14	<i>H. influenzae</i> ††† ↓ (-)	36.6 ↓ 36.6	34 ↓ 5	1+ ↓ -	9400 ↓ 7800	Excellent	GOT ↑
14	71	M	55	Acute pneumonia (Old pulm. tbc.)	d.i.	1g×2	9	N. D.* ↓ N. D.*	37.5 ↓ 36.8	78 ↓ 40	7+ ↓ 2+	23700 ↓ 12000	Good	(-)
15	40	M	57	Acute pneumonia (Middle lobe syndrome)	d.i.	1g×2	7	N. D.* ↓ <i>S. liquefaciens</i>	37.0 ↓ 36.8	16 ↓ 4	2+ ↓ ±	12300 ↓ 3400	Good	(-)
16	60	F	50	Acute pneumonia (Bronchiectasis)	d.i.	1g×2	14	<i>S. aureus</i> ††† ↓ (-)	37.1 ↓ 36.8	33 ↓ 26	2+ ↓ ±	7200 ↓ 4300	Good	(-)
17	72	M	62	Acute pneumonia (Bronchial asthma)	d.i.	1g×2	10	<i>Pseudomonas</i> sp. ↓ <i>Pseudomonas</i> sp.	36.3 ↓ 36.6	47 ↓ 62	1+ ↓ N. D.*	10500 ↓ 8800	Poor	(-)
18	61	M	55	Acute pneumonia (Chr. pulm. emphysema) (Apoplexy)	d.i.	1g×2	8	<i>C. freundii</i> 10 ⁵ /ml ↓ <i>C. freundii</i> 10 ³ /ml	36.2 ↓ 36.2	46 ↓ 36	2+ ↓ ±	10700 ↓ 8000	Good	GOT ↑
19	55	M	64	Acute pneumonia (Lung cancer)	d.i.	1g×2	5	N. D.* ↓ N. D.*	37.8 ↓ 36.5	27 ↓ 17	2+ ↓ ±	8000 ↓ 3800	Excellent	(-)
20	66	M	56	Lung abscess (-)	d.i.	1g×2	22	<i>P. aeruginosa</i> ††† ↓ <i>P. aeruginosa</i> +	37.4 ↓ 36.8	59 ↓ 71	2+ ↓ 1+	9800 ↓ 8200	Fair	(-)
21	25	M	61	Lung abscess (-)	d.i.	1g×2	14	Normal flora ↓ N. D.*	38.2 ↓ 36.6	38 ↓ 2	4+ ↓ -	12300 ↓ 5900	Excellent	GOT ↑ GPT ↑
22	35	M	52	Lung abscess (Bronchiectasis)	d.i.	1g×2	21	<i>Peptococcus</i> ††† ↓ (-)	38.1 ↓ 36.7	64 ↓ 37	6+ ↓ 1+	10900 ↓ 6600	Excellent	(-)

23	35	M	54	Lung abscess (Bronchiectasis)	d.i.	1g × 2	12	<i>K. oxyloca</i> ### ↓ <i>K. pneumoniae</i> ###	38.6 ↓ 36.8	89 ↓ 33	> 6 + ↓ 2 +	16200 ↓ 7400	Good	(-)
24	70	M	43	Lung abscess (Old pulm. tbc.)	d.i.	1g × 2	5	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml ↓ (-)	37.1 ↓ 37.8	120 ↓ 123	4 + ↓ 4 +	10400 ↓ 11900	Poor	(-)
25	72	F	38	Diffuse panbronchiolitis (-)	d.i.	1g × 2	7	N. D. * ↓ N. D. *	36.6 ↓ 38.1	34 ↓ 40	4 + ↓ 4 +	9400 ↓ 5100	Poor	(-)
26	57	M	47	Mixed infection with pulm. tbc. (Active pulm. tbc.)	d.i.	1g × 2	14	<i>K. oxyloca</i> ### ↓ (-)	36.8 ↓ 36.6	37 ↓ 31	1 + ↓ ±	3900 ↓ 4300	Good	GOT ↑ GPT ↓
27	73	M	50	Secondary infection with lung cancer (lung cancer)	d.i.	1g × 2	18	<i>H. influenzae</i> ## ↓ (-)	37.3 ↓ 36.6	65 ↓ 22	4 + ↓ 1 +	12500 ↓ 6100	Excellent	(-)
28	74	M	59	Secondary infection with lung cancer (lung cancer, pulm. cyst)	d.i.	1g × 2	14	<i>S. epidermidis</i> ### ↓ (-)	37.2 ↓ 38.5	48 ↓ 25	3 + ↓ 2 +	10200 ↓ 7400	Good	Drug fever GOT ↑ LDH ↓
29	63	M	60	Secondary infection with lung cancer (lung cancer pulmonary fibrosis)	d.i.	1g × 2	7	<i>B. catarrhalis</i> 10 ⁷ /ml ↓ (-)	37.2 ↓ 36.7	27 ↓ 10	4 + ↓ 2 +	11300 ↓ 6800	Good	(-)
30	26	M	53	Mycoplasma pneu- moniae pneumonia (-)	d.i.	1g × 2	2	N. D. * ↓ N. D. *	37.5 ↓ 37.2	30 ↓ N. D. *	2 + ↓ N. D. *	11400 ↓ N. D. *	Excluded from evaluation	(-)
31	59	F	52	Mycoplasma pneu- moniae pneumonia (-)	d.i.	1g × 2	15	Normal flora ↓ Normal flora	37.4 ↓ 36.8	105 ↓ 22	5 + ↓ -	8400 ↓ 5100	Excluded from evaluation	(-)
32	24	M	61	Mycoplasma pneu- moniae pneumonia (-)	d.i.	1g × 2	8	<i>S. liquefaciens</i> ↓ N. D. *	38.4 ↓ 36.8	14 ↓ 14	4 + ↓ 4 +	8600 ↓ 5800	Excluded from evaluation	Eosino- philia
33	31	M	80	Mycoplasma pneu- moniae pneumonia (-)	d.i.	1g × 2 ↓ 1g × 3	2 ↓ 9	<i>A. faecalis</i> ↓ N. D. *	38.0 ↓ 37.0	10 ↓ N. D. *	N. D. * ↓ N. D. *	7600 ↓ 5100	Excluded from evaluation	(-)
34	40	M	49	Mycoplasma pneu- moniae pneumonia (-)	d.i.	1g × 2	4	N. D. * ↓ N. D. *	38.1 ↓ 39.3	81 ↓ N. D. *	3 + ↓ N. D. *	8900 ↓ N. D. *	Excluded from evaluation	(-)

Table 1 (Continued)

No.	Age (yrs)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Administration of L-105		Bacteriological response	Clinical responses				Overall effect	Side effect
					Route	Daily dose		Duration (days)	Fever (C)	ESR (mm/hr)	CRP		
35	32	F	52	Mycoplasma pneumoniae pneumonia (-)	d.i.	1g x 2	4	39.2 ↓ 38.3	3 ↓ 35	4+ ↓ N.D.*	5000 ↓ 5800	Excluded from evaluation	(-)
☆	44	F	54	Acute pneumonia				<i>S. epidermidis</i> ↓ (-)					Skin test positive
☆	75	F	48	Acute pneumonia (Bronchiectasis chronic bronchitis)									Skin test positive

*N.D.=not determined

Fig. 19 Case No. 8 42 y.o., Male, 71kg
(Acute pneumonia
Secondary pleuritis)

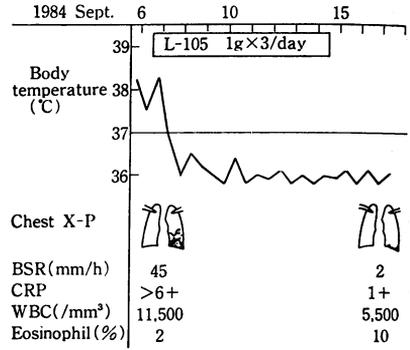


Fig. 20 Case No. 22 35 y.o., Male, 54kg
Lung abscess

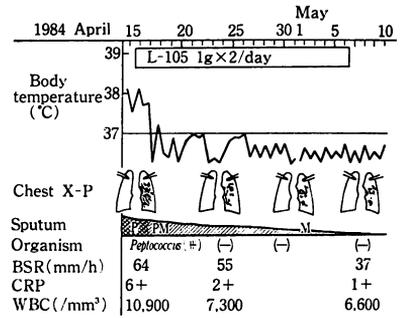
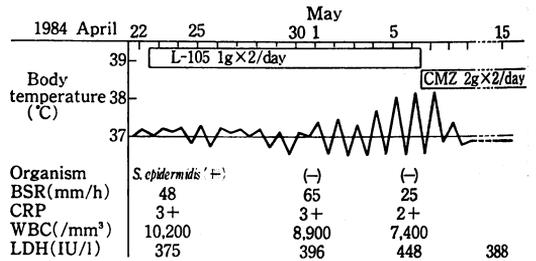


Fig. 21 Case No. 28 74 y.o., Male, 59kg
Secondary infection with lung cancer



以下に代表的な症例の経過概要と臨床効果を簡単に記す。

〔症例2〕 50歳 女 45kg 急性肺炎

昭和59年7月6日から咳嗽、微熱、倦怠感が出現し、近医に通院したが改善は得られなかった。7月14日から38°Cの発熱と膿性痰および胸痛が出現し、同18日当科外来を受診した。胸部X線写真にて右下肺野に浸潤影を認め、急性肺炎の診断で同20日入院した。喀痰から *H. influenzae* を分離した。本剤の1回1g、1日2回の投

Table 2 Summary of clinical effects of L-105

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Pneumonia (without underlying disease)	2	5	1		8
Pneumonia (with underlying disease)	3	6	1	1	11
Lung abscess	2	1	1	1	5
Diffuse panbronchiolitis				1	1
Mixed infection with pulmonary tuberculosis		1			1
Secondary infection with lung cancer	1	2			3
Total	8	15	3	3	29

(6 cases of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia were excluded from clinical evaluation.)

Table 3 Bacteriological effects of L-105

Isolated organisms	Eliminated	Suppressed	Unchanged	Unknown	Total
<i>S. aureus</i>	1				1
<i>S. epidermidis</i>	2				2
<i>S. pneumoniae</i>	1				1
<i>B. catarrhalis</i>	1				1
<i>H. influenzae</i>	4				4
<i>K. pneumoniae</i>		1			1
<i>K. oxytoca</i>	2(1)*				2
<i>C. freundii</i>		1			1
<i>S. liquefaciens</i>				1	1
<i>P. aeruginosa</i>		1			1
<i>Pseudomonas</i> sp.			1		1
<i>A. faecalis</i>				1	1
<i>Peptococcus</i>	1				1
Total	12(1)*	3	1	2	18

() *.....colonization

与により投与初日から平熱化して他の症状も順調な改善が得られた。菌の消失と胸部X線陰影の改善も得られて有効と判定した。

〔症例8〕 42歳 男 71kg 急性肺炎、二次性胸膜炎 Fig. 19に臨床経過を示した。

昭和59年8月25日から咳嗽と胸痛および38°C台の発熱が出現した。9月1日近医を受診して胸部X線陰影を指摘され、当科に紹介された。胸部X線写真では左下肺野に浸潤性陰影と胸水貯留を認めた。喀痰からは有意の病原細菌を分離しえなかったが、入院時にみられた38.3°Cの発熱は本剤の1回1g、1日3回の投与を開始して2日目には平熱化した。胸部X線陰影の改善と臨床検査成績の著明な改善も得られて著効と判定した。

〔症例13〕 56歳 男 67kg 急性肺炎、陈旧性肺結核 昭和59年7月下旬ころから咳嗽、膿性痰がみられた

が、とくに治療を受けなかった。9月7日血痰が出現したため、翌8日当科を受診し、胸部X線写真にて右下肺野に陰影を認め、肺炎の診断で同10日入院した。入院時に喀痰から *H. influenzae* を分離した。本剤の1日量2gを投与して、臨床症状の著明な改善と臨床検査成績の改善および菌の消失が得られて著効と判定した。

〔症例16〕 60歳 女 50kg 急性肺炎（吸引性）、気管支拡張症、胃潰瘍

以前から胃潰瘍があり、吐血などで計4回の入院歴がある。昭和59年3月28日朝、少量の吐血があり、その夜から咳嗽、喀痰、38°C台発熱および右胸痛が出現し、近医に入院した。吐血はすぐ消失したが、呼吸器症状および胸部X線写真の異常陰影が改善しないため、当科を紹介されて5月14日入院した。入院時の喀痰から *S. aureus* を分離した。本剤の1回1g、1日2回の投与を開始し

Table 4 Laboratory findings before and after administration of L-105

No.	Age (yrs)	Sex	Body weight (kg)	Administration of L-105		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino-phil (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT **	GPT **	Al-P **	BUN **	S-Cr **
				Daily dose	Total dose										
1	59	M	55	1g x 2	18	452 ↓ 419	14.6 ↓ 13.6	8500 ↓ 6400	1.5 ↓ 6.5	23.1 ↓ 19.3	18 ↓ 57	24 ↓ 73	259 ↓ 213	15.0 ↓ 20.0	0.8 ↓ 0.7
2	50	F	45	1g x 2	30	387 ↓ 378	12.3 ↓ 11.8	5700 ↓ 3300	0.5 ↓ 6.5	26.9 ↓ 21.9	13 ↓ 15	13 ↓ 10	102 ↓ 88	14.4 ↓ 16.5	0.7 ↓ 0.6
3	76	F	41	1g x 2	8	365 ↓ 385	11.1 ↓ 12.2	5500 ↓ 4700	2 ↓ 0	35.0 ↓ 30.3	17 ↓ 33	10 ↓ 13	11.2 ↓ 10.0	N.D.* ↓ 12.2	N.D.* ↓ 0.9
4	36	M	62	1g x 2	28	480 ↓ 459	14.9 ↓ 14.1	7000 ↓ 5600	0 ↓ 1	35.9 ↓ N.D.*	22 ↓ 27	45 ↓ 22	9.4 ↓ 10.5	6.5 ↓ 7.0	1.3 ↓ 1.3
5	55	M	56	1g x 2	13	456 ↓ 461	15.6 ↓ 15.4	14200 ↓ 5500	0 ↓ 1	18.6 ↓ 36.4	17 ↓ 22	13 ↓ 25	20.5 ↓ 13.8	31.3 ↓ 15.3	1.4 ↓ 1.2
6	66	M	57	1g x 2	24	420 ↓ 410	12.8 ↓ 12.6	14500 ↓ 5200	2.5 ↓ 9	19.8 ↓ 29.7	32 ↓ 23	33 ↓ 21	146 ↓ 201	28.9 ↓ 22.6	1.3 ↓ 1.1
7	35	M	73	1g x 3	18	465 ↓ 516	13.7 ↓ 14.6	7300 ↓ 7400	1 ↓ 1	25.6 ↓ 27.0	19 ↓ 40	31 ↓ 54	178 ↓ 200	7.1 ↓ 7.6	N.D.* ↓ 0.9
8	42	M	71	1g x 3	8	547 ↓ 517	16.9 ↓ 16.0	11500 ↓ 5500	2 ↓ 10	35.2 ↓ 40.2	50 ↓ 23	79 ↓ 33	448 ↓ 236	16.4 ↓ 12.9	0.9 ↓ N.D.*
9	65	F	55	1g x 2	21	452 ↓ 483	14.2 ↓ 15.1	14100 ↓ 11900	0 ↓ 2	25.9 ↓ 33.6	21 ↓ 18	20 ↓ 18	13.8 ↓ 13.2	10.5 ↓ 9.1	1.4 ↓ 0.7
10	80	F	58	1g x 2	16	376 ↓ 373	12.1 ↓ 12.0	7500 ↓ 6400	6 ↓ 1	27.3 ↓ 31.5	22 ↓ 17	33 ↓ 8	13.0 ↓ 8.0	13.7 ↓ N.D.*	1.5 ↓ N.D.*
11	67	M	53	1g x 2	13	394 ↓ 371	13.1 ↓ 12.1	7100 ↓ 7200	0 ↓ 3	21.5 ↓ 38.6	13 ↓ 31	9 ↓ 13	2.5 ↓ 2.3	21.6 ↓ 19.4	1.4 ↓ 1.5

12	52	F	55	1g×2	4	7	386 ↓ 382	12.3 ↓ 12.0	4800 ↓ 2300	0 ↓ 0	19.4 ↓ 21.5	31 ↓ 22	21 ↓ 11	14.5 ↓ N.D.*	8.4 ↓ 10.5	1.0 ↓ N.D.*
13	56	M	67	1g×2	14	28	469 ↓ 460	14.2 ↓ 14.0	9400 ↓ 7800	5.5 ↓ 4.5	20.3 ↓ 19.7	34 ↓ 45	29 ↓ 24	181 ↓ 187	23.0 ↓ 24.0	1.4 ↓ 1.3
14	71	M	55	1g×2	9	18	462 ↓ 360	13.7 ↓ 10.6	23700 ↓ 12000	0 ↓ 0	34.4 ↓ 23.7	21 ↓ 34	15 ↓ 15	3.5 ↓ 2.6	27.9 ↓ 17.9	1.0 ↓ 1.0
15	40	M	57	1g×2	7	14	444 ↓ 427	15.3 ↓ 14.7	12300 ↓ 3400	0.5 ↓ 1.5	21.7 ↓ 22.2	11 ↓ 14	9 ↓ 5	129 ↓ 119	9.2 ↓ 10.1	0.9 ↓ 1.0
16	60	F	50	1g×2	14	28	444 ↓ 414	13.0 ↓ 12.2	7200 ↓ 4300	3 ↓ 5	20.9 ↓ 17.0	22 ↓ 20	22 ↓ 11	172 ↓ 195	10.6 ↓ 12.8	0.6 ↓ 0.7
17	72	M	62	1g×2	10	18	394 ↓ 426	13.2 ↓ 14.1	10500 ↓ 8800	0 ↓ 5	27.5 ↓ 28.5	22 ↓ 20	12 ↓ 3	11.3 ↓ 10.1	11.0 ↓ 16.3	1.3 ↓ 1.3
18	61	M	55	1g×2	8	15	412 ↓ 366	12.9 ↓ 11.3	10700 ↓ 8000	0 ↓ 0	N.D.* ↓ N.D.*	24 ↓ 43	15 ↓ 25	1.6 ↓ 2.8	27.3 ↓ 12.6	1.1 ↓ 1.0
19	55	M	64	1g×2	5	9	363 ↓ 371	13.1 ↓ 13.2	8000 ↓ 3800	1 ↓ 0	20.7 ↓ 25.2	17 ↓ 18	11 ↓ 12	1.7 ↓ 1.6	15.1 ↓ 12.2	1.3 ↓ 1.2
20	66	M	56	1g×2	22	44	415 ↓ 408	12.1 ↓ 12.1	9800 ↓ 8200	2 ↓ 4	35.7 ↓ 34.1	17 ↓ 20	13 ↓ 7	232 ↓ 174	17.1 ↓ 17.1	0.7 ↓ 0.8
21	25	M	61	1g×2	14	27	459 ↓ 472	14.3 ↓ 14.5	12300 ↓ 5900	0.75 ↓ 0.5	35.8 ↓ 32.0	40 ↓ 122	69 ↓ 125	564 ↓ 314	11.4 ↓ 11.9	0.6 ↓ 0.8
22	35	M	54	1g×2	21	41	458 ↓ 469	12.7 ↓ 12.9	10900 ↓ 6600	1.25 ↓ 4	32.7 ↓ 30.4	36 ↓ 28	15 ↓ 6	386 ↓ 236	9.9 ↓ 13.0	0.7 ↓ 0.7
23	35	M	54	1g×2	12	24	555 ↓ 530	15.1 ↓ 14.3	16200 ↓ 7400	1.0 ↓ 2.5	27.1 ↓ 21.5	55 ↓ 19	69 ↓ 10	540 ↓ 324	15.0 ↓ 14.0	0.8 ↓ 0.6

Table 4 (Continued)

No.	Age (yrs)	Sex	Body weight (kg)	Administration of L-105		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino-phil (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT **	GPT **	Al-P **	BUN **	S-Cr **	
				Daily dose	Duration (days)											Total dose
24	70	M	43	1g \times 2	5	9	368 ↓ 350	13.1 ↓ 12.4	10400 ↓ 11900	0 ↓ 0	29.2 ↓ 33.0	15 ↓ 12	10 ↓ 8	173 ↓ 151	12.8 ↓ 20.3	0.8 ↓ 0.8
25	72	F	38	1g \times 2	7	14	398 ↓ 415	9.5 ↓ 10.0	9400 ↓ 5100	1 ↓ 1	65.2 ↓ 59.6	30 ↓ 41	21 ↓ 13	296 ↓ N.D.*	16.5 ↓ 13.5	0.8 ↓ 0.9
26	57	M	47	1g \times 2	14	28	414 ↓ 411	12.9 ↓ 13.0	3900 ↓ 4300	2.5 ↓ 0.5	17.1 ↓ 17.7	17 ↓ 34	12 ↓ 35	145 ↓ 142	15.2 ↓ 13.3	0.9 ↓ 0.7
27	73	M	50	1g \times 2	18	36	432 ↓ 418	13.1 ↓ 12.6	12500 ↓ 6100	0.25 ↓ 2	32.3 ↓ 29.3	11 ↓ 18	11 ↓ 9	200 ↓ 261	19.5 ↓ 15.7	0.8 ↓ 0.8
28	74	M	59	1g \times 2	14	27	434 ↓ 385	14.3 ↓ 12.7	10200 ↓ 7400	0 ↓ 2.5	22.9 ↓ 22.0	17 ↓ 37	14 ↓ 17	140 ↓ 130	12.3 ↓ N.D.*	1.0 ↓ N.D.*
29	63	M	60	1g \times 2	7	14	535 ↓ 485	16.1 ↓ 14.2	11300 ↓ 6800	0 ↓ 4	24.3 ↓ 26.5	16 ↓ 23	16 ↓ 9	2.9 ↓ 2.4	16.0 ↓ 11.6	1.1 ↓ 1.2
30	26	M	53	1g \times 2	2	3	446 ↓ M.D.*	12.3 ↓ M.D.*	11400 ↓ N.D.*	0 ↓ N.D.*	51.7 ↓ N.D.*	18 ↓ N.D.*	27 ↓ N.D.*	104 ↓ N.D.*	15.3 ↓ N.D.*	1.1 ↓ N.D.*
31	59	F	52	1g \times 2	15	30	435 ↓ 382	13.1 ↓ 11.6	8400 ↓ 5100	3 ↓ 4.5	26.2 ↓ 19.8	16 ↓ 20	19 ↓ 24	178 ↓ 207	18.5 ↓ 18.0	0.9 ↓ 0.8
32	24	M	61	1g \times 2	8	14	463 ↓ 449	15.4 ↓ 14.7	8600 ↓ 5800	1 ↓ 9	23.0 ↓ 48.0	18 ↓ 15	8 ↓ 11	163 ↓ 139	13.6 ↓ 13.3	1.1 ↓ N.D.*
33	31	M	80	1g \times 2 ↓ 1g \times 3	2 ↓ 9	31	540 ↓ 485	16.5 ↓ 14.8	7600 ↓ 5100	1 ↓ 7	22.0 ↓ 41.9	64 ↓ 27	88 ↓ 45	290 ↓ 257	17.1 ↓ 14.1	0.9 ↓ 1.0

34	40	M	49	1g×2	4	6	462 ↓ N.D.*	12.8 ↓ N.D.*	8900 ↓ N.D.*	7 ↓ N.D.*	39.0 ↓ N.D.*	28 ↓ N.D.*	24 ↓ N.D.*	108 ↓ N.D.*	13.6 ↓ N.D.*	1.0 ↓ N.D.*
35	32	F	52	1g×2	4	6	442 ↓ 425	13.3 ↓ 12.8	5000 ↓ 5800	0 ↓ 2	22.9 ↓ 19.6	11 ↓ N.D.*	7 ↓ N.D.*	108 ↓ N.D.*	11.8 ↓ N.D.*	0.8 ↓ N.D.*

*N.D. = not determined Gothic.....abnormal value probably related to L-105

**Normal range of liver and kidney function

	GOT	GPT	AI-P	BUN	S-Cr	Case No.
Tohoku University	8~27IU/l	3~31IU/l	74~220IU/l	8~20mg/dl	0.5~1.2mg/dl	1, 13, 23,
Sendai Kosei Hospital	10~28IU/l	4~27IU/l	60~210IU/l	8~20mg/dl	0.7~1.8mg/dl	2, 6, 15, 16, 20, 21, 22, 24, 26, 27, 28, 31
Tohoku Kosei-Nenkin Hospital	0~37IU/l	0~40IU/l	98~279IU/l	5~23mg/dl	0.7~1.7mg/dl	7, 8, 25, 30, 32, 33, 34, 35
Furukawa Municipal Hospital	8~40K-U	5~35K-U	5~12KA-U	8~20mg/dl	0.5~1.5mg/dl	3, 4, 5, 9, 10, 12, 17
Yuri Kumiai General Hospital	8~35K-U	5~30K-U	0.5~3.0BL-U	8~20mg/dl	0.7~1.7mg/dl	11, 14, 18, 19, 29

て、臨床症状の改善と胸部X線陰影の改善、臨床検査成績の改善および菌の消失が得られて有効と判定した。

〔症例21〕 25歳 男 61kg 肺化膿症

昭和59年11月6日から咳嗽とともに悪臭膿性痰、38°C台の発熱がみられ、近医を受診して胸部X線陰影を指摘された。11月12日当科を受診し即日入院した。入院時、右上肺野に大きな空洞を有する浸潤性陰影が認められたが、喀痰からは有意の病原細菌を分離しえなかった。本剤の1回1g、1日2回の投与を開始したところ4日目にはほぼ平熱化し、その他の臨床症状、所見の急速な改善も得られた。投与開始2週間後の胸部X線写真では空洞の消失が得られて著効と判定した。

〔症例22〕 35歳 男 54kg 肺化膿症、気管支拡張症 Fig. 20 に臨床経過を示した。

以前から気管支拡張症があり、ときどき感染を繰り返すため当科に通院していた。昭和59年3月上旬から咳嗽、悪臭サビ色痰、胸痛および40°Cに及ぶ発熱が出現した。当科を受診して胸部X線写真で空洞を認め、入院を勧めたが拒否したため、外来で cefaclor、次いで bacampicillin の投与を行った。しかしほとんど改善は認められず、再度入院を勧めて4月16日入院した。喀痰から *Peptococcus* を分離した。本剤の1回1g、1日2回の投与により3日後には平熱化し、菌の消失、臨床症状、臨床検査成績の著明な改善が得られて著効と判定した。

〔症例28〕 74歳 男 59kg 肺癌二次感染

Fig. 21 に臨床経過を示した。

昭和59年3月はじめから胸痛があり、4月中旬近医を受診して胸部X線陰影を指摘された。紹介されて4月19日当科を受診し、同23日入院した。原疾患は肺癌(扁平上皮癌)と判明したが、入院時から咳嗽、喀痰および微熱が持続し、喀痰から *S. epidermidis* を分離した。感染を合併していると判断して、本剤の1回1g、1日2回の投与を開始した。菌は消失し、臨床症状および臨床検査成績の改善も得られて有効と判断したが、投与開始10日目ごろから次第に増強する発熱がみられるようになった。この発熱は、1日2回の本剤の投与のうち、夕方点滴投与の最中あるいはその後から出現し、日を追って増悪するが、炎症の増悪や検査成績の増悪を認めないという drug fever の典型例⁴⁾ に合致することから、本剤の投与を中止した。念のため、cefmetazole を投与したが、本剤の中止2日後から平熱化しており、drug fever と判断した。

〔症例29〕 63歳 男 60kg 肺癌二次感染、肺線維症

昭和53年から肺癌(扁平上皮癌)として当科に入退院を繰り返しており、今回も昭和59年9月下旬から入院し

ていた。同10月27日外泊したところ咳嗽、膿性痰、微熱および息切れが出現して29日帰院した。喀痰から *Branhamella catarrhalis* を分離して感染を合併していると判断し、翌30日から本剤の1回1g、1日2回の投与を開始した。菌は消失し、臨床症状および臨床検査成績の改善も得られて有効と判定した。

4. 副作用

本剤投与に伴う副作用および臨床検査成績に与える影響について検討した。Table 4には臨床検査成績の推移を示したが、施設により正常値の範囲が異なるので、Table 4には各施設の肝・腎機能の正常値を付記するとともに、本剤の投与に起因すると考えられる異常値についてはそれを太字で示した。

本剤が投与された35例のうち1例(症例No. 6)において発疹がみられた。この例では本剤投与後13日目以前胸部および上腕部に発疹が出現したため、本剤の投与を中止したところ発疹は3~4日後にはほぼ消退した。本剤投与に起因する症状である可能性が大きいと考える。症例 No. 28では先に述べたように drug fever がみられた。この例では GOT と LDH の一過性の上昇もみられた。

臨床検査成績の異常として GOT と GPT の上昇を4例(症例 No. 1, 7, 21, 26), GOT のみの上昇を2例(症例 No. 13, 18), GOT と LDH の上昇を1例(症例No.28), 白血球数減少を1例(症例No.12), 好酸球数増多を2例(症例 No. 8, 32)に認めたが、いずれも一過性であり、投与終了後には正常化した。これらの異常については本剤投与に起因するものである可能性が考えられる。

なお、先に述べたように皮内反応陽性の2例が認められた。

Ⅲ. 考 察

近年のβ-ラクタム系抗生物質、とくにセフェム系抗生物質の目覚ましい開発のなかで特筆すべきことは、1970年代に临床上の問題とされていた種々のグラム陰性桿菌に対する抗菌活性が飛躍的に強化されたいわゆる第二、第三世代の薬剤が1970年代後半から1980年代はじめに実用化されたことである。これらの薬剤は、従来の第一世代セフェム系抗生物質の抗菌力が不十分だったインフルエンザ菌や種々の腸内細菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)が0.1μg/mlあるいはそれ以下のレベルで強力かつ殺菌的に作用し、しかもその大多数の薬剤で種々のβ-ラクタマーゼに対する強い安定性が獲得された。このため、それまで臨床的に問題となっていた難治性感染症のほとんどをほぼ解決するかに思われた。しか

し、これらの薬剤が実用化された1980年代初頭から多くの施設においてグラム陽性菌、とくにブドウ球菌の分離頻度が増加する、という現象がみられ、このことは著者らの施設においても同様であった⁵⁻⁷⁾。しかも従来のメチシリンをはじめとする耐性ブドウ球菌用の半合成ペニシリンや cefazolin などの第一世代セフェム系抗生物質に対しても強い耐性を有するいわゆるメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌(MRSA あるいは CRSA)の分離の報告が相次ぐようになった^{8,9)}。このことは、いわゆる第三世代のセフェム系抗生物質がグラム陽性菌、とくにブドウ球菌に対して第一、第二世代のセフェム系抗生物質よりも抗菌活性が低下しているためにもたらされた現象である、と考えられる。これは同時に、臨床の場における化学療法剤の使用法に大きな反省を促すものであると考える。一方、薬剤開発の側からはこれまでに達成されたグラム陰性菌に対する十分な抗菌活性を有すると同時に、強毒菌であるグラム陽性菌に対しても十分な抗菌活性を併せもつ新しい薬剤の開発が強力に進められた。L-105はその最初の薬剤の一つであり、従来の第三世代セフェム系抗生物質の弱点であるグラム陽性菌に対する抗菌活性を十分に回復飛躍させた¹⁻³⁾ 薬剤であるといえる。

今回の私どもの *in vitro* 抗菌力に関する検討においても、とくに黄色ブドウ球菌に対する本剤の抗菌力は検討薬剤のなかでもっとも優れていた。しかも、従来のβ-ラクタム系薬剤の中で MRSA に対する抗菌活性がもっともよく保たれていた cefmatazole^{8,9)} と比較しても2~4倍優れた抗菌力を示した。また他のグラム陽性菌に対しても十分に強い抗菌力を示し、同様にグラム陰性菌に対しても ceftizoxime をはじめとするオキシム型の第三世代セフェム系抗生物質に匹敵する抗菌力を示しており、これらの成績の一部についてはすでに報告している¹⁰⁾。

私どもが研究の対象としている呼吸器感染症では、その起炎菌の構成には常に変貌がみられるものの、他の部位の感染症の場合とは異なって、いまだにグラム陽性菌が起炎菌として占める比重が大きい^{6,7)}。すなわち呼吸器感染症における主要な起炎菌はグラム陽性菌では肺炎球菌と黄色ブドウ球菌であり、頻度として1/3以上を占めている。またグラム陰性菌ではインフルエンザ菌、緑膿菌、肺炎桿菌が主要な起炎菌であり、近年ではプランハメラ・カタラーリスの増加が報告されている^{11,12)}。これらの菌種が呼吸器感染症における主要な起炎菌と目され、これに対して十分な抗菌活性を有することが呼吸器感染症に対する第一選択薬剤としての適応であると考

えられる。本剤はその意味で、従来の第一、第二、第三世代のセフェム系抗生物質のいずれの弱点をも克服した薬剤であり、呼吸器感染症に対する第一次選択薬剤としての臨床的位置づけを有すると考えられる。さらに加えて、MRSA に対する本剤の強い抗菌活性は、現在増加しつつあるとみられる MRSA 感染症に対して大きな進歩をもたらしたと考えられる。臨床の場に本剤を応用するさいには、これらの優れた特徴を踏まえつつ対象を的確に選んで本剤を投与することにより、種々の呼吸器感染症に正しく対応することが可能になると考える。

文 献

- 1) HIKIDA, M.; M. INOUE & S. MITSUHASHI: *In Vitro* Antibacterial Activity of L-105, a New Cephalospolin. 24th ICAAC, Abst. 217, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 2) YOKOTA, T.; R. YOSHIDA & E. SUZUKI: L-105, A New Cephem Antibiotic Effective on Mechicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. 24th ICAAC, Abst. 217, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 3) 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
- 4) 大沼菊夫, 大泉耕太郎, 佐々木昌子, 渡辺 彰, 青沼清一, 今野 淳: 注射用抗生物質による発熱に関する臨床的研究. *Chemotherapy* 33: 562~569, 1985
- 5) 今野 淳, 青沼清一: 肺感染症の診断, 起炎菌の変遷. *現代医療* 15: 1597~1600, 1983
- 6) 渡辺 彰, 大泉耕太郎: 原因菌不明の呼吸器感染症に対する化学療法, いわゆる blind chemotherapy について. *臨床のあゆみ* 4(8): 12~17, 1984
- 7) 渡辺 彰: 呼吸器感染症における起炎菌の変貌と化学療法剤の使い方. *クリニカ* 12(10): 813~819, 1985
- 8) 横田 健: β -ラクタム剤の耐性機序とその対策. *Progress in Medicine* 3: 1251~1261, 1984
- 9) 横田 健: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA). *医学のあゆみ* 131: 951~956, 1984
- 10) WATANABE, A.; I. HAYASHI, Y. NAKAI, K. NAGAI, T. ITO, K. OIZUMI & K. KONNO: L-105; *In Vitro* Antimicrobial Activity and Therapeutic Efficacy on Lower Respiratory Infections. 14th ICC, Abst. 422, June 23~28, 1985 (Kyoto)
- 11) 宇塚良夫, 永武 毅: 呼吸器感染症, 菌側因子をめぐる最近の動向, *Branhamella catarrhalis*. *臨床と細菌* 11: 16~20, 1984
- 12) 永武 毅, 松本慶蔵, 力富直人, 渡辺貴和雄: プランハメラ感染症, 呼吸器感染症における β -lactamase 産生菌の急増とその臨床像. *医学のあゆみ* 131: 823~826, 1984

IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF L-105 AND ITS THERAPEUTIC EFFICACY ON LOWER RESPIRATORY INFECTIONS

AKIRA WATANABE, KOTARO OIZUMI, MASAKO SASAKI
SEIICHI AONUMA, KIKUO ONUMA, REIKO ONO
YOSHIHIRO HONDA, NORIKO OTANI and KIYOSHI KONNO
Department of Internal Medicine,
The Research Institute for Chest Diseases and Cancer,
Tohoku University

YUSHI NAKAI
Department of Respiratory Diseases, Tohoku Kosei-Nenkin Hospital

KOSAKU NAGAI
Department of Internal Medicine, Furukawa Municipal Hospital

SHIGEKI NISHIMURA and KIICHI KAISHIO
Second Department of Internal Medicine, Yuri Kumiai General Hospital

In vitro antimicrobial activity of L-105, a novel cephem for parenteral use, was examined by a

broth dilution method using the Dynatech MIC 2000 system, and its therapeutic effects on lower respiratory infections were evaluated.

The minimum inhibitory concentrations (MICs) and minimum bactericidal concentrations (MBCs) of L-105, latamoxef (LMOX=moxalactam), ceftizoxime (CZX), cefmenoxime (CMX), cefmetazole (CMZ), cefazolin (CEZ) and ampicillin (ABPC) against 239 clinical isolates consisting of ten species were determined. L-105 was more highly active against *S. aureus*, *S. pyogenes* and *H. influenzae* than were any other antibiotics. L-105 was almost as active as cefazolin against *S. epidermidis*, and as active as ceftizoxime or cefmenoxime against *S. pneumoniae* and *Enterobacteriaceae*. L-105 was as active as latamoxef against *P. aeruginosa*. The values of MBCs of L-105 against a wide variety of pathogens was found to be very close to those of MICs.

A daily dose of 2 to 3 grams of L-105 was given by drip infusion to a total of 35 cases which consisted of 25 patients with pneumonia, five patients with lung abscess, three patients with infection in association with lung cancer and one patient each with diffuse panbronchiolitis and infection in association with pulmonary tuberculosis. The clinical effects were excellent in eight patients, good in 15, fair in three and poor in three patients. Six patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia were excluded from clinical evaluation.

Eighteen strains were identified as causative organisms. However, as to 2 out of these 18, strains further bacteriological documents were not available for evaluation. Twelve of the remaining 16 strains were eradicated by the treatment with L-105. Three strains were markedly diminished in number, however one strain persisted.

Drug exanthema and drug fever were observed in one patient each. An elevation of values of serum transaminase was observed in seven patients. An elevation of values of LDH, leucocytopenia and eosinophilia were observed in one patient each. These adverse reactions disappeared after completion of the therapy with L-105.

From the above results, it was concluded that L-105 is one of the most useful antibiotics for the treatment of lower respiratory infections.