

## L-105 の基礎的・臨床的検討

山縣 元・佐藤 実・坂本智子・横瀬 節

勝 正孝・奥井津二

国立霞ヶ浦病院内科・呼吸器科

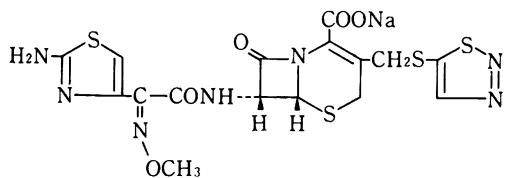
新しく開発された注射用セファロスボリン系抗生物質 L-105 について、基礎的・臨床的検討を行った。

臨床分離株 *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. cloacae*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, *B. fragilis* に対し本剤の抗菌力を測定し、cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), cefmetazole (CMZ), cefoperazone (CPZ), cefmenoxime (CMX), latamoxef (LMOX) のおのおのと比較した。L-105 は、*S. aureus*, *S. epidermidis* に対してもっとも優れた抗菌力を示した。*S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* に対しても、CMX と同様もっとも優れた抗菌力を示した。*E. cloacae*, *B. fragilis* に対しては、LMOX がもっとも優れた抗菌力を示し、L-105 と CMX がそれに次いだ。

臨床成績では、呼吸器感染症10例、尿路感染症4例、消化器感染症3例、不明熱4例の計21例に対し、本剤 1.0 g を1日1～3回、3～31日間（平均10日間）点滴静注した。このうち、マイコプラズマ肺炎2例、不明熱4例（悪性腫瘍3、膠原病1）を除き、残り15例について検討した。その結果、著効と有効は13例で、有効率は87.5%であった。副作用は21例中1例に、悪寒、発熱、発疹、消化器症状を認め投薬を中止した。臨床検査では L-105 と関係があると考えられる異常値は、1例において肝機能障害と白血球減少、他2例に GOT, GPT の軽度上昇を中心とする肝機能障害をみたが、いずれも投与中止後、または終了後正常化した。

L-105 は日本レダリーで新しく開発されたセファロスボリン系のセフェム剤であり、その化学構造上の特徴は、Fig. 1 に示すように、3位側鎖に thiadiazole-thiomethyl 基を有する点にある。また、本剤の抗菌スペクトラムは、第三世代のセフェム系抗生物質と同様、グラム陽性球菌および緑膿菌を除くグラム陰性桿菌の両方の菌に対し、幅広い抗菌スペクトラムと強い殺菌作用を有し、各種の β-ラクタマーゼに対してきわめて安定な点にある。さらに、第三世代のセフェム系抗生物質では抗菌力の弱

Fig. 1



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

いとされる *S. aureus* および *S. epidermidis* に対しても強い抗菌力を有する<sup>1)</sup>。

今回、われわれは本剤に関する若干の基礎的、臨床的検討を行ったので、その成績について報告する。

## I. 抗 菌 力

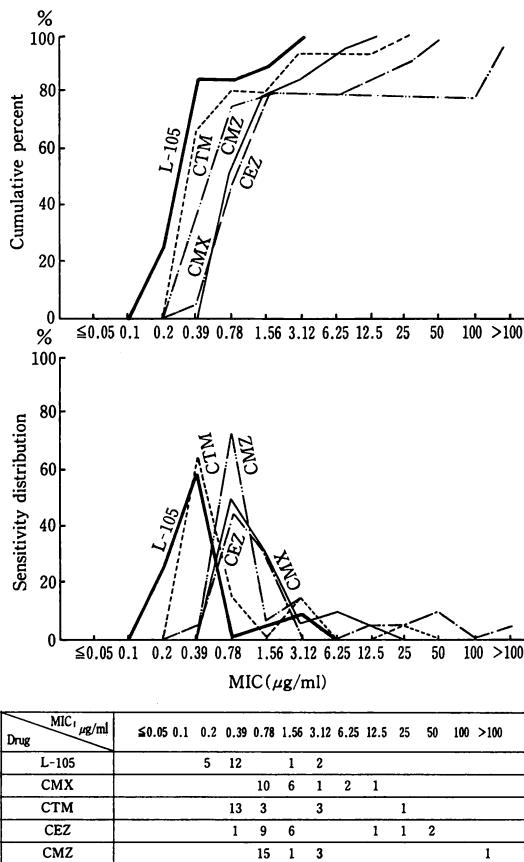
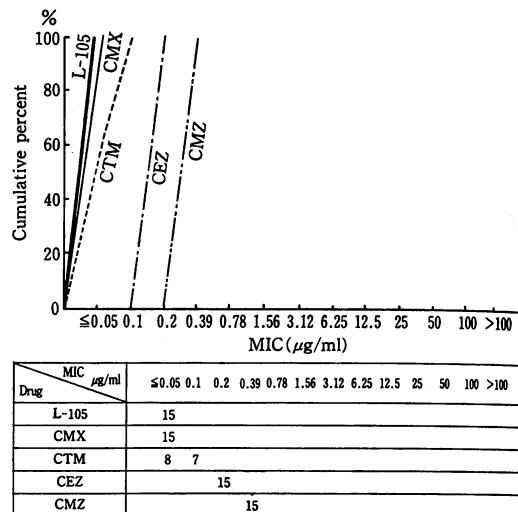
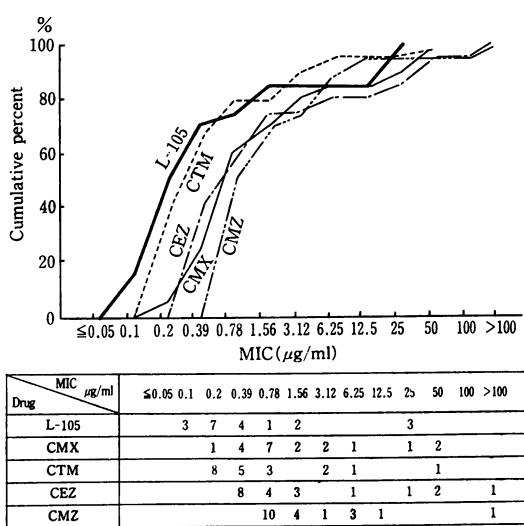
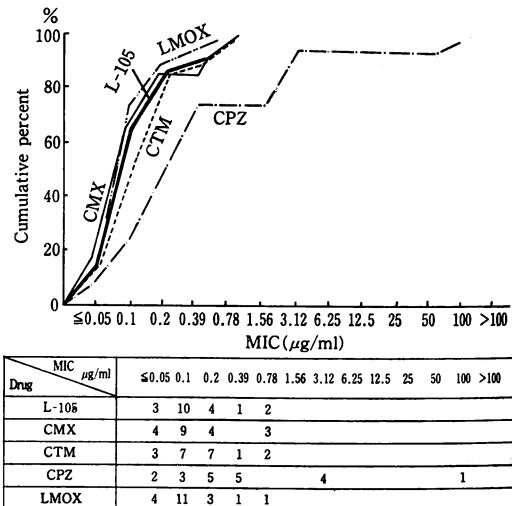
## 1. 試験方法

本院の臨分離株 *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. cloacae*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, *B. fragilis* の計10菌種について、本剤の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従い測定し、CEZ, CTM, CMZ, CPZ, CMX, LMOX のおのおのと比較検討した。

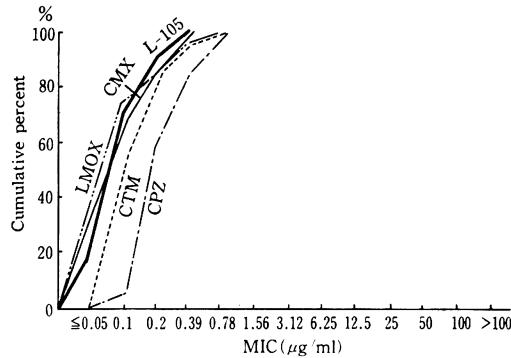
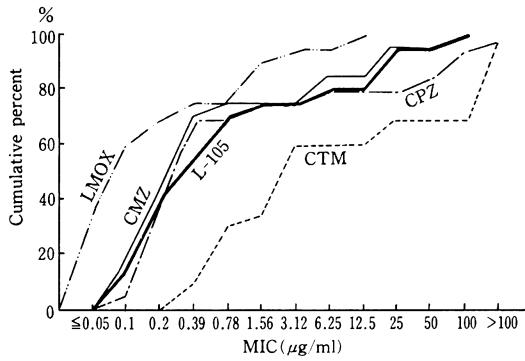
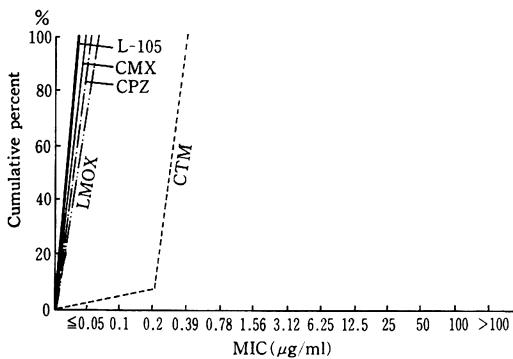
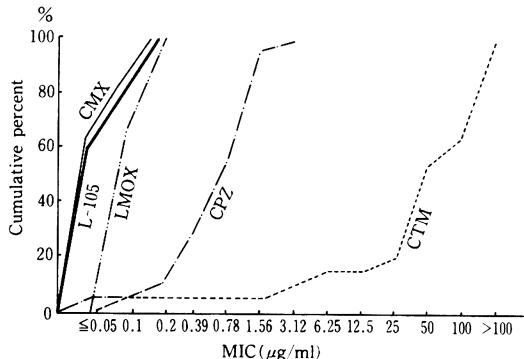
## 2. 成 績

*S. aureus* (20株)について、10<sup>6</sup> CFU/ml 接種時の MIC 累積曲線を Fig. 2 に示した。L-105 は、きわめて抗菌力が強く、CTM よりやや抗菌力が強く、CEZ, CMX, CMZ よりよい成績であった。その MIC は、0.2～3.12 μg/ml の間に分布していた。*S. epidermidis* (20株)の場合を Fig. 3 に示した。

L-105 はもっとも抗菌力が強く、CTM よりやや優

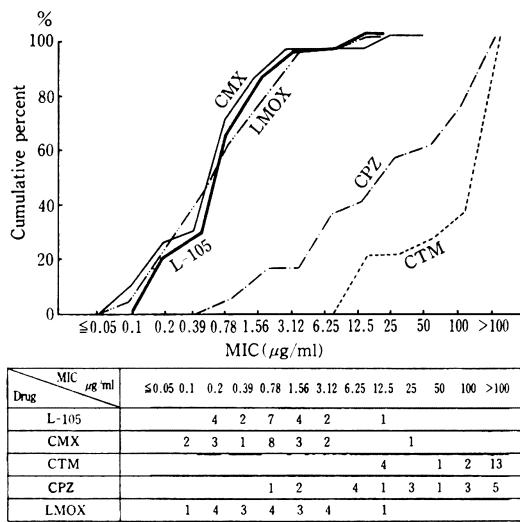
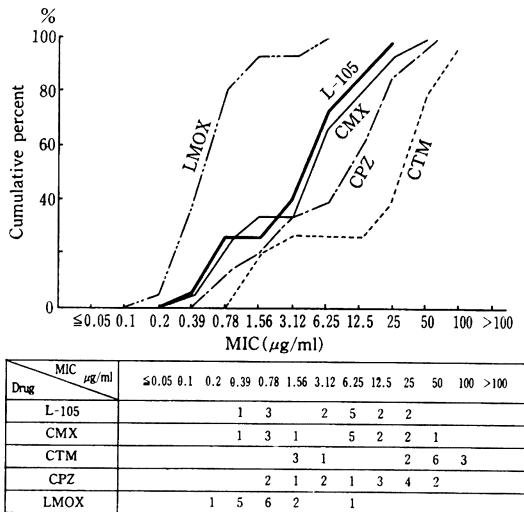
Fig. 2 *S. aureus* (n=20, 10<sup>6</sup> cells/ml)Fig. 4 *S. pneumoniae* (n=20, 10<sup>6</sup> cells/ml)Fig. 3 *S. epidermidis* (n=20, 10<sup>6</sup> cells/ml)Fig. 5 *E. coli* (n=20, 10<sup>6</sup> cells/ml)

れ、立ち上がりが急峻であった。また、CEZ, CMZ より優れていた。*S. pneumoniae* (15株)の場合を Fig. 4 に示した。L-105 は CMX と同様きわめて抗菌力が強く、MIC 分布もすべて  $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下であり、CEZ, CMZ, CTM よりも優れていた。*E. coli* (20株)の場合を Fig. 5 に示した。L-105 は CMX, LMOX と同様きわめて抗菌力が強く立ち上がりも急峻で良好であった。その MIC 分布は  $\leq 0.05 \sim 0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。*K. pneumoniae* (20株)の場合を Fig. 6 に示した。

Fig. 6 *K. pneumoniae* (n=20, 10<sup>6</sup> cells/ml)Fig. 8 *E. cloacae* (n=20, 10<sup>6</sup> cells/ml)Fig. 7 *H. influenzae* (n=15, 10<sup>6</sup> cells/ml)Fig. 9 *P. vulgaris* (n=20, 10<sup>6</sup> cells/ml)

*E. coli* の場合と同様、L-105 は CMX, LMOX に匹敵するきわめて強い抗菌力を示し、CTM, CPZ よりも優れていた。MIC の分布は  $\leq 0.05 \sim 0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。*H. influenzae* (15株) の場合を Fig. 7 に示したが、L-105, CMX, CPZ, LMOX いずれも MIC  $\leq 0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$  ときわめて強い抗菌力であった。*E. cloacae* (20株) の場合を Fig. 8 に示した。LMOX がもっとも抗菌力が強く、L-105 と CPZ, CMX がそれに次いだ。*P. vulgaris* (20株) の場合を Fig. 9 に示した。L-105 は

CMX と同様きわめて強い抗菌力を示し、LMOX がこれに次ぎ、CPZ よりかなり優れ、CTM には耐性菌が多かった。MIC 分布は  $\leq 0.05 \sim 0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。*S. marcescens* (20株) の場合を Fig. 10 に示したが、L-105 は CMX, LMOX と同様かなり強い抗菌力を示し、CPZ, CTM よりも優れていた。*B. fragilis* (15株) の場合を Fig. 11 に示した。LMOX がもっとも抗菌力が強く、L-105 と CMX がそれに次いだ。

Fig. 10 *S. marcescens* (n=20, 10<sup>6</sup> cells/ml)Fig. 11 *B. fragilis* (n=15, 10<sup>6</sup> cells/ml)

## II. 臨床的検討

### 1. 対象

21例に本剤を投与した。内訳は男性10例、女性11例、年齢は15～88歳（平均53.6歳）であった。疾患別には、急性肺炎6例（うちマイコプラズマ肺炎2例）、急性気管支炎2例、慢性気管支炎、肺膿瘍各1例、急性腎孟腎炎4例、急性胆囊炎3例、不明熱4例であった。

### 2. 投与方法および投与量

全例、1回1.0gを1日1～3回点滴静注した。投与

期間は3～31日（平均10日間）であった。

### 3. 効果判定方法

臨床症状とともに、呼吸器感染症では自他覚所見、胸部X線写真、検査成績を参考にし、尿路感染症では自他覚所見、尿所見、起炎菌の消長により臨床効果を判定した。

副作用については、臨床経過を綿密に観察し、とくにアレルギー症状、消化器症状などに留意した。また、臨床検査値では、肝機能、腎機能、血液像、検尿などの変動を、基礎疾患、併用薬剤などを考慮して本剤との関連を検討した。

### 4. 臨床成績

マイコプラズマ肺炎2例、不明熱4例（悪性腹膜炎3例、膠原病1例と判明）の計6例を除く15例（中等症10例、軽症5例）について検討した。

本剤の臨床効果をTable 1, 2に示した。

呼吸器感染症では、急性肺炎4例中著効1例、有効3例で全例有効であった。急性気管支炎2例はいずれも有効であった。慢性気管支炎1例はやや有効であった。肺膿瘍1例は有効であったが副作用を伴った。呼吸器感染症としては有効率87.5%であった。

尿路感染症では急性腎孟腎炎4例中、著効2例、有効1例、やや有効1例で有効率は75.0%であった。

消化器感染症では、急性胆囊炎3例中全例有効であった。

以上の結果、全体としては15例中13例に有効で、有効率は87.5%であった。

副作用としては1例（Case 10：肺膿瘍、男性24歳）に29～32日目にかけて、39°以上の悪寒を伴った発熱が続き、嘔気、下痢も伴い、32日目に著明な薬疹を認め投薬を中止した。中止後5～12日で副作用はすべて軽快した。

臨床検査値異常では1例（Case 10）において肝機能障害および白血球減少を認めた。投薬中止後、白血球減少は3日目、肝機能異常値は30日目に正常化した。その他2例に軽度のGOT、GPT上昇を中心とした肝機能異常を認めたが、投与終了後漸次正常化した。

## III. 考 指

L-105は、セファロスボリン系の新しいセフェム剤であり、グラム陽性球菌およびグラム陰性菌に対して広範囲のスペクトラムを有する。

一方、近年の第三世代セフェム系抗生物質の開発普及に伴い、グラム陰性桿菌、とくに難治なKlebsiella, Serratia, indole陽性Proteus属に対する治療は著しい進展を示したかの感があるが、その反面、メチシリソ耐性

Table 1 Clinical results of L-105

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Treatment		Isolated organism		Clinical effect	Side effect
					Daily dose (g × times)	Duration (days)	Before (MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	After (MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}$ )		
1	34	M	Acute pneumonia	(-)	1×2	12	N. F.	Unknown	Excellent	GOT·GPT·Al-P·LAP· $\gamma$ -GTP·LDH↑
2	73	M	Acute pneumonia	Diabetes Chronic bronchitis	1×2	20	<i>Serratia</i> ( $\leq 0.05$ )	<i>Actinobacter</i> (25)	Good	GOT·GPT Al-P·LAP↑
3	36	F	Acute pneumonia	Chronic bronchitis	1×2	10	(-)	(-)	Good	(-)
4	60	M	Acute pneumonia	Respiratory insufficiency Cor pulmonale	1×3 1×2	3 7	<i>E. coli</i> ( $\leq 0.05$ )	<i>E. coli</i> (0.10)	Good	(-)
5	51	M	Mycoplasma pneumonia	(-)	1×2	5	N. F.	N. F.	Unknown	(-)
6	15	F	Mycoplasma pneumonia	(-)	1×2	3	(-)	(-)	Unknown	(-)
7	88	M	Chronic bronchitis	(-)	1×2	14	N. F.	N. F.	Fair	(-)
8	59	F	Acute bronchitis	Myocardial infarction Cystitis	1×2	15	<i>E. cloacae</i> (0.10)	(-)	Good	(-)
9	58	M	Acute bronchitis	Heart failure	1×3	8	<i>S. pneumoniae</i> ( $\leq 0.05$ )	<i>P. aeruginosa</i>	Good	(-)
10	24	M	Lung abscess	(-)	1×2	31	(-)	(-)	Good	Anorexia, Diarrhea, Pyrexia, Chill, Rash, Leucopenia, GOT·GPT·Al-P·LAP·LDH· $\gamma$ -GTP↑
11	68	F	Pyelonephritis	Cirrhosis Diabetes	1×2	9	<i>S. aureus</i> (0.10)	<i>E. faecalis</i> (25)	Good	(-)
12	79	F	Pyelonephritis	(-)	1×2	9	<i>E. coli</i> (0.10)	(-)	Excellent	(-)
13	60	M	Pyelonephritis	(-)	1×2	9	<i>E. coli</i> ( $\leq 0.05$ )	(-)	Excellent	(-)
14	77	F	Pyelonephritis	Gastric cancer	1×2	7	<i>P. aeruginosa</i> (25)	<i>P. aeruginosa</i>	Fair	(-)

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Treatment			Isolated organism		Clinical effect	Side effect
					Daily dose (g × times)	Duration (days)	(MIC : µg/ml)	Before (MIC : µg/ml)	After (MIC : µg/ml)		
15	81	F	Acute cholecystitis	Gallstone	1×3 1×2	9 5	Unknown	<i>E. aerogenes</i>	Good	(-)	
16	78	F	Acute cholecystitis	Gallstone	1×2	7	Unknown	Unknown	Good	(-)	
17	80	F	Acute cholecystitis & cholangitis	Choledocal cancer susp.	1×2	13	<i>S. aureus</i> (0.39)	Unknown	Good	(-)	
18	19	F	F.U.O.	SLE	1×2	5	(-)	(-)	Unknown	(-)	
19	32	M	F.U.O.	Acute lymphocytic leukemia	1×2	3	(-)	Unknown	Unknown	(-)	
20	50	F	F.U.O.	Malignant lymphoma	1×2	10	<i>S. epidermidis</i> (0.20)	(-)	Unknown	(-)	
21	74	M	F.U.O.	Lung cancer	1×2	6	(-)	(-)	Unknown	(-)	

黄色ブドウ球菌 (MRSA) を中心とするブドウ球菌の急増がみられ、重大な関心をよんでいる。なお、腸球菌、その他グラム陰性桿菌である綠膿菌、*Actinobacter* などにもややその傾向を認めている。

L-105 は、グラム陰性桿菌に対する抗菌力は第三世代セフェム系抗生物質とほぼ同等であり、*S. aureus* (MRSA を含む) を中心としたグラム陽性球菌に対しても強い抗菌力を有するといわれている。

今回われわれは、L-105 の基礎的、臨床的検討を行った。

各種臨床分離株に対し、L-105 の抗菌力を検討したが、*S. aureus*, *S. epidermidis* に対しては使用した抗生物質中もっとも優れていた。また、*S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* に対しても CMX とほぼ同様、もっとも優れた抗菌力を示した。このように、L-105 は、基礎的検討からグラム陰性桿菌はもとより、グラム陽性球菌、とくに *S. aureus* に対しても強力な抗菌力を有することが認められた。

臨床的には、呼吸器感染症 8 例（中等症 5 例、軽症 3 例）中有効以上 7 例で、有効率は 87.5% であった。なお、慢性気管支炎の 1 例が、やや有効であった。

尿路感染症 4 例（中等症 3 例、軽症 1 例）中有効以上 3 例で有効率 75.0% であった。やや有効であった 1 例は綠膿菌 ( $10^8$  cells/ml) 検出例であり、本剤の綠膿菌に対する抗菌力からみて、やむをえない結果であった。

消化器感染症 3 例（中等症 2 例、軽症 1 例）はいずれも胆道感染であり、このうち起炎菌の明らかなものは 1 例で *S. aureus* であった。また、臨床効果は全例有効であった。このことは、本剤の抗菌スペクトラムの広さおよび抗菌力の強さ、さらには肝、胆汁への移行性が良好であるという薬動力学的效果を裏づけたものといえる。

以上全体として有効率 87.5% と、満足のいく数値であった。

副作用を呈したものは肺膿瘍の 1 例 (Case 10: 男性、24歳) であり、本症例は右中肺野の液面形成を伴う空洞影を認め、肺膿瘍として昭和59年9月1日より L-105 の投与を開始した。投与続行中29日目ごろより、薬熱と思われる発熱を認めた。さらに30日目ごろより  $39^{\circ}\text{C}$  以上の熱が 3 日間続き、31日目には高熱とともに発疹が出現したため、投薬を中止した。また、同じく29日目ごろより下痢などの消化

Table 2 Laboratory findings before and after L-105 therapy

No.		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/ $\text{mm}^3$ )	Platelet ( $\times 10^4$ )	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	LAP (IU)	$\gamma$ -GTP (IU)	LDH (IU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B A	499 398	15.2 12.8	45.2 39.1	9800 7000	21.9 30.0	28 12 108 131	45 5 241 48	203 133 368 336	113 65 191 109	35 7 103 29	351 237 411 382	7 19 10 9	1.4 1.3 1.4 0.9
2	B A	501 453	14.4 12.2	44.2 41.7	4500 4300	29.1 30.3	35 52	15 34	87 63	101 64	12 7	796 371	5 7	1.1 0.9
4	B A	537 473	14.3 13.7	49.9 44.4	19600 3400	28.4 23.2	14 26	8 15	194 140	71 57	10 8	350 276	25 14	1.1 0.9
5	B A	418 408	12.8 13.1	37.1 40.2	5500 4100	17.2 29.3	28	22	159	74	18	393	17	1.5
6	B A	480 400	13.6 13.1	41.6 39.6	3400 4700	12.8 31.8	34 27	20 32	129 148	77 89	7 11	466 472	12 13	1.1 1.1
7	B A	456 369	14.5 11.2	44.4 36.1	8800 5300	30.4 31.0	29 35	13 16	392 305	80 70	17 9	405 377	13 10	1.4 1.1
8	B A	340 305	11.7 9.5	38.1 28.6	5200 3700	21.1 17.1	25 52	11 17	201 205	62 82	17 25	958 450	18 15	1.0 1.0
9	B A	443 402	13.4 13.0	41.4 39.4	7900 4600	23.6 21.2	27 37	11 25	681 497	233 241	198 184	368 335	14 21	1.0 1.3
10	B A	489 518	15.6 15.4	45.0 46.6	6300 1400	30.7 17.7	22 71	24 59	289 313	96 152	17 54	305 630	15 13	1.4 1.5
11	B A	313 303	6.4 6.1	25.5 23.4	3000 2200	11.9 14.4	22 31	22 15	453 439	106 104	52 51	322 310	8 11	1.4 1.3
12	B A	378 277	12.3 9.0	40.7 27.6	11600 4400	21.6 42.2	23 24	8 6	237 166	78 57	9 9	506 454	20 6	1.2 0.9
13	B A	459 422	14.9 13.0	44.6 39.5	11300 4700	21.0	43 96	46 87	181 172	87 76	32 28	431 351	21 13	1.5 1.5
14	B A	292 264	9.3 8.8	28.0 26.6	6000	12.5 15.1	29 24	17 2	217 228	79 82	20 40	694 684	8 10	0.9 0.9
15	B A	342 299	10.0 9.0	32.5 31.8	7900 5200	29.7 35.4	91 27	66 6	272 131	134 80	71 28	380 392	23 13	1.1 0.9
16	B A	417 358	12.6 11.3	37.7 34.6	4400	15.4	14 21	8 5	223 204	85 84	30 30	342 331	15 11	1.1 1.1
17	B A	380 392	11.9 11.7	33.8 36.2	7200 6300	22.2 28.3	150 35	157 20	567 360	236 155	168 35	632 409	9 7	0.7 0.9
18	B A	294	8.2	28.3	11500	14.8	9	8	125	72	24	860	18	1.6
19	B A	506 401	15.0 12.0	46.9 37.9	8500 4800	13.8 29.5	41 45	134 60	292 207	161 118	161 52	536 511	10 7	1.1 0.9
20	B A	372 353	9.5 9.1	31.0 29.0	1700 2700	15.6 14.9	21 23	16 9	121 120	64 70	15 14	899 1048	12 15	1.1 1.0
21	B A	360 335	11.6 10.5	36.4 34.1	8200 8300	27.3 24.3	46 56	25 3	211 219	52 62	27 32	733 824	19 16	1.8 1.8

B : Before A : After

器症状を認めた。また、これら副作用に対する処置を行ったところ、本剤投与中止3日後に発熱と消化器症状が消失し、12日後には発疹を含め副作用はすべて消失した。

なお、治療開始20日目の胸部X線上、膿瘍陰影の明らかな縮小を認めたので、臨床効果は有効と判定した。また、29日目（投与中止3日前）の胸部X線上陰影はさらに縮小、投与中止後11日目の胸部X線では、また一段と陰影の縮小を認めた。

臨床検査値異常は3例に認められたが、このうち1例(Case 10)は副作用を伴っており、数種の肝機能障害お

よび白血球減少を認めた。投薬中止後、白血球減少は3日目に、また肝機能異常は30日に正常化した。また、他の2例は、軽度のGOT, GPT上昇を中心とした肝機能異常を認めた症例であるが、いずれの場合も投与終了後漸次正常に復した。

以上のように、本剤に関する基礎的、臨床的データに基づいて、総合的に検討した結果、本剤は上記の各種感染症の治療上有用な薬剤であると思われた。

## 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

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON L-105

HAJIME YAMAGATA, MINORU SATO, TOMOKO SAKAMOTO, TAKASHI YOKOSE,  
MASATAKA KATSU and SHINJI OKUI

Department of Internal Medicine and Pulmonary Medicine,  
Kasumigaura National Hospital

Basic and clinical examinations were made on L-105 which is a new semisynthetic cephalosporin antibiotic for intravenous use.

The MICs of L-105 against clinically isolated organisms such as *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. cloacae*, *B. fragilis*, *P. vulgaris* and *S. marcescens* were determined and compared with those of CEZ, CTM, CMZ, CPZ, CMX and LMOX. L-105 was most active against *S. aureus* and *S. epidermidis*. Also, L-105 was most active against *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. vulgaris* and *S. marcescens* as well as CMX. Against *E. cloacae* and *B. fragilis*, LMOX was most active, followed by L-105 and CMX.

In the clinical studies, daily doses of 1.0~2.0 g of L-105 were administered by intravenous drip infusion for 3~31 days (mean: 10 days) to 21 patients including 10 cases with respiratory tract infections, 4 cases with urinary tract infections, 3 cases with gastrointestinal infections and 4 cases with fever of undetermined origin. Clinical efficacy rate was 87.5% on 15 patients excluding 2 cases with mycoplasma pneumonia and 4 cases with fever of undetermined origin.

As side effects, chill, pyrexia, anorexia, diarrhea and rash were observed in 1 case.

As abnormal laboratory findings related to L-105, abnormal liver function tests and leukopenia were observed in 1 case, and slightly elevated s-GOT and s-GPT were observed in 2 cases. However, all of them returned to normal after administration of L-105 was discontinued or finished.