

L-105 の内科領域感染症に対する臨床的検討

松本文夫・桜井 馨・今井健郎

児玉和也・相沢純雄

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

高橋孝行・杉浦英五郎・田浦勇二

神奈川県衛生看護専門学校附属病院中央検査科

平林哲郎

神奈川県衛生看護専門学校附属病院薬剤科

L-105 は新しく開発された cephem 系剤であり、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有している。今回われわれは、本剤の抗菌力とともに臨床効果を検討した。

L-105 の最小発育阻止濃度は、*S. aureus* (50 株)、*E. coli* (50 株)、*K. pneumoniae* (50 株)、*P. mirabilis* (50 株) で、それぞれ 1.56, 0.2, 1.56, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の成績を得た。

臨床効果の検討では細菌性肺炎 5 例、慢性気管支炎 1 例、急性腎盂腎炎 4 例、急性前立腺炎 1 例の合計 11 例を対象とした。1 日使用量は 1~4 g であり 7~13 日間にわたり点滴静注で使用した。その結果、著効 3 例、有効 6 例、やや有効 2 例の結果を得た。原因菌が判明したものは 7 例あり、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* および *E. coli* であったが、細菌学的効果は全例有効であった。一方、副作用および本剤に起因する臨床検査値の異常はみられなかった。

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 cephalosporin の注射用抗生剤である。7 位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を、3 位側鎖に thiadiazolyl-thiomethyl 基を導入することによって本剤は好気性、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獲得し、ブドウ球菌に対する抗菌力は強力であり、 β -lactamase に対して安定とされている¹⁾。

本剤は使用量に比例した血中濃度が得られ、1 g 静注時の AUC は 51.9 hr $\cdot\mu\text{g/ml}$ であり半減期は 1.07 時間と報告されている¹⁾。尿中には 50~70% が排泄され、胆汁中濃度も高い¹⁾。

今回われわれは、臨床分離菌株に対する抗菌力の測定とともに内科系諸感染症に対し臨床検討を試みたので報告する。

I. 材料ならびに研究方法

1. 抗菌力

1982 年 1 月から 1985 年 2 月の間に臨床材料から分離した *S. aureus* (50 株)、*E. coli* (50 株)、*K. pneumoniae* (50 株)、*P. mirabilis* (50 株) を対象に本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定し

た。培地には pH 7.2 の MH 寒天培地を使用し、一夜培養菌液の 100 倍希釈菌液を用い、その 1 白金耳 (内径 1 mm) を接種した。37°C で 24 時間培養後、完全に発育を阻止された最低濃度をもって MIC とした。

同時に cefazolin (CEZ)、cefotiam (CTM)、cefoperazone (CPZ)、latamoxef (LMOX)、cefmenoxime (CMX) の MIC も合わせて測定し、本剤のそれと比較した。

2. 臨床成績

1) 対象

対象患者は細菌性肺炎 5 例、慢性気管支炎 1 例、急性腎盂腎炎 4 例、急性前立腺炎 1 例の計 11 例で、性別は男 4 例、女 7 例であり、年齢は 23~77 歳に分布した。

2) 使用方法

使用量は 1 日 1~4 g と定め、1~2 回に分割使用した。

点滴静注にさいしては本剤を 5% ブドウ糖液 250 ml、または生理的食塩液 100 ml に溶解して 1 時間かけ使用した。

3) 効果判定

臨床効果は本剤使用開始 3 日以内に自他覚症状の改善

Fig. 1 *S. aureus* (50 strains)

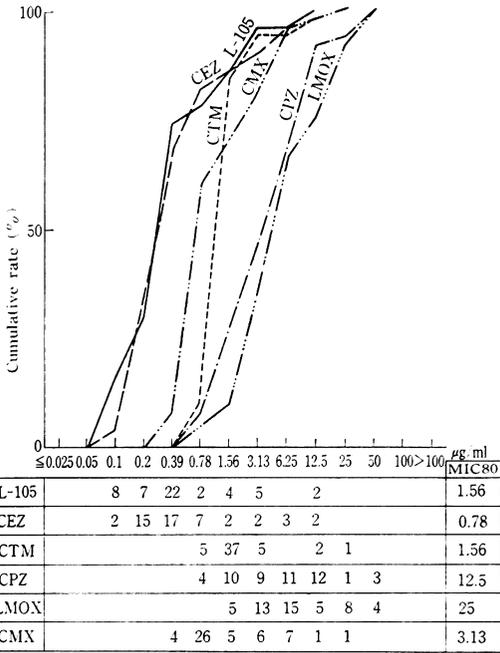
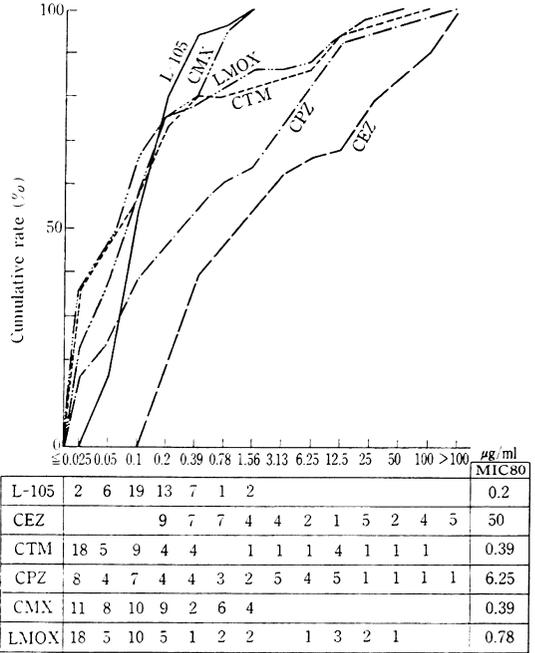


Fig. 2 *E. coli* (50 strains)



を認めたものを著効，4～7日で改善したものを有効，それ以上を要して改善がみられたものをやや有効，まったく改善が認められなかったか悪化したものを無効とした。このほか，副作用を監視するとともに，使用前後に血液一般，GOT，GPT，Al-P，BUN，creatinineなどの臨床検査を施行し，本剤に起因する異常値の有無を検討した。

II. 成績

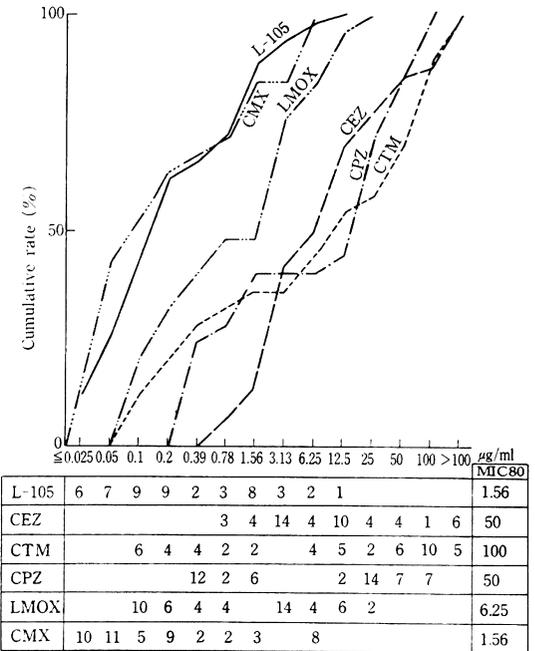
1. 抗菌力

S. aureus 50株に対する L-105 の MIC は Fig. 1 に示すように 0.1～12.5 µg/ml に分布し，MIC₈₀ 値は 1.56 µg/ml であった。この成績は CEZ より1段階劣るものの，CTM と同等で，CMX より1段階優れ，CPZ より3段階，LMOX より4段階優れていた。

E. coli 50株に対する本剤の MIC は Fig. 2 に示すように ≤0.025～1.56 µg/ml に分布し，MIC₈₀ 値は 0.2 µg/ml であった。この成績は CTM，CMX より1段階優れ，LMOX より2段階，CPZ より5段階，CEZ より8段階優れていた。

K. pneumoniae 50株に対する本剤の MIC は Fig. 3 に示すように ≤0.025～12.5 µg/ml に分布し，MIC₈₀ 値は 1.56 µg/ml であり CMX と同等であった。この成績は LMOX より2段階，CEZ，CPZ より5段階，CTM より6段階優れていた。

Fig. 3 *K. pneumoniae* (50 strains)



P. mirabilis に対する本剤の MIC は Fig. 4 に示すように ≤0.025～6.25 µg/ml に分布しており，MIC₈₀ 値は 0.39 µg/ml であり CMX と同等であった。この成績は

Table 1 Clinical results with L-105

Case	Name	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Administration				Causative organisms		Effects		Side effect	Laboratory findings
					Daily dose (g/day)	Route	Duration (day)	Total dose (g)			Bacteriological	Clinical		
1	H. K.	53	F	Bacterial pneumonia	2 × 1	d.i.	7	14	<i>S. pneumoniae</i>	+ → -	Eradicated	Good	-	-
2	M. K.	77	M	Bacterial pneumonia Coronary insufficiency	1 × 2	d.i.	7	14	<i>S. pneumoniae</i>	+ → -	Eradicated	Good	-	-
3	A. Y.	26	M	Bacterial pneumonia	2 × 2 1 × 2	d.i.	7 6	37	-	-	Unknown	Excellent	-	-
4	T. I.	23	M	Bacterial pneumonia	1 × 2	d.i.	8	16	-	-	Unknown	Fair	-	-
5	O. H.	40	F	Bacterial pneumonia	1 × 2	d.i.	10	18	-	-	Unknown	Fair	-	-
6	S. M.	61	F	Chronic bronchitis	1 × 1	d.i.	7	7	<i>H. influenzae</i>	+ → -	Eradicated	Good	-	-
7	N. T.	52	F	Acute pyelonephritis	1 × 1	d.i.	7	7	<i>E. coli</i>	+ → -	Eradicated	Good	-	-
8	O. Y.	52	F	Acute pyelonephritis	2 × 1	d.i.	9	18	<i>E. coli</i>	+ → -	Eradicated	Good	-	-
9	H. K.	29	F	Acute pyelonephritis	1 × 2	d.i.	5	9	<i>E. coli</i>	+ → -	Eradicated	Excellent	-	-
10	I. T.	52	F	Acute pyelonephritis	2 × 2	d.i.	8	32	<i>E. coli</i>	+ → -	Eradicated	Excellent	-	-
11	S. F.	44	M	Acute prostatism	1 × 2	d.i.	7	14	-	-	Unknown	Good	-	-

Fig. 4 *P. mirabilis* (50 strains)

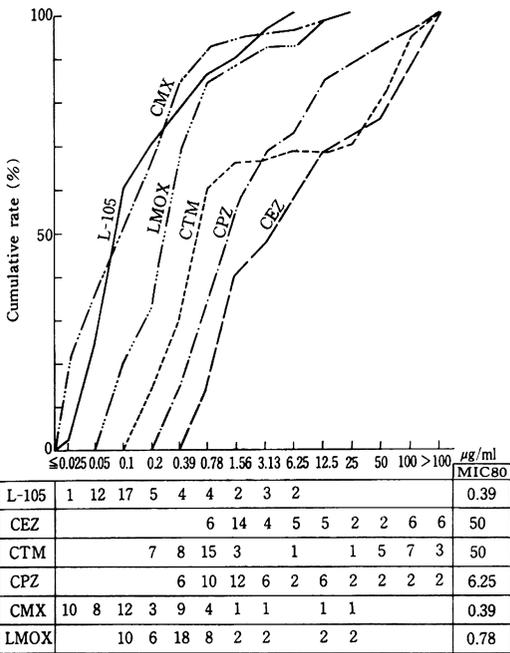


Table 2 Clinical response to L-105

	No. of cases	Response		
		Excellent	Good	Fair
Bacterial pneumonia	5	1	2	2
Chronic bronchitis	1		1	
Acute pyelonephritis	4	2	2	
Acute prostatism	1		1	
Total	11	3	6	2

Table 3 Bacteriological response to L-105

	No. of strains	Response		
		Eradicated	Persisted	Replaced
<i>S. pneumoniae</i>	2	2		
<i>H. influenzae</i>	1	1		
<i>E. coli</i>	4	4		
Total	7	7	0	0

LMOX より1段階優れ、CPZ より4段階、CEZ とCTM より7段階優れていた。

2. 臨床成績

1) 対象患者の背景

対象とした患者は昭和59年1月より昭和60年2月までの間に当院を受診した23歳より77歳までの男4例、女7例である。患者の内訳は細菌性肺炎5例、慢性気管支炎の急性増悪1例、急性腎盂腎炎4例、急性前立腺炎1例であった。

2) 臨床効果

臨床効果を Table 1 に示す。11例中、著効3例、有効6例、やや有効2例であり、有効率は81.8%であった (Table 2)。このうち、原因菌が検索できたのは7例で、*S. pneumoniae* 2例、*H. influenzae* 1例、*E. coli* 4例であったが、いずれも本剤使用終了時までには消失していた (Table 3)。

3. 副作用

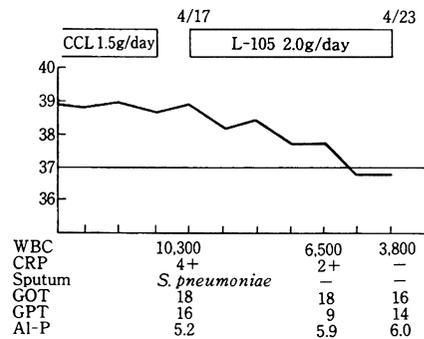
自覚的副作用は全例にみられなかった。本剤に起因すると思われる臨床検査値の異常値もみられなかった (Table 4)。

主な症例の臨床経過は次のとおりである。

[症例1] 細菌性肺炎 53歳 女

昭和59年4月10日ごろより感冒様症状を自覚したが、そのまま放置した。その後38~39°C台の発熱と咳および

Fig. 5 H.K. 53 y.o., Bacterial pneumonia



膿粘性の喀痰が続くため近医にて cefaclor 1.5g/日の経口使用を受けたが無効のため、4月17日当科を受診した。

受診時左下肺野に湿性ラ音を聴取し、また喀痰より *S. pneumoniae* を検出した。L-105 1日1回2g 点滴静注による治療を開始したところ治療開始後4日目には自覚症状が消失した。7日目には白血球数は当初の10,300より3,800と正常化し、CRPも4+より陰性となった。またX線像も改善した。副作用および臨床検査値の異常はみられなかった (Fig. 5)。

[症例2] 細菌性肺炎 77歳 男

軽度の冠不全を合併する患者で、4月21日ごろより39°Cの発熱があり、市販の感冒薬を服用していたが、

Table 4 Laboratory findings

Case	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Pt ($\times 10^4$)		s-GOT (IU)		s-GPT (IU)		Al-P (KA)		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
1. H. K.	359	392	11.3	12.7	35.5	38.4	10,300	3,800	31.2	26.8	18	16	16	14	5.2	6.0	21.0	19.7	0.9	0.9
2. M. K.	438	381	13.7	12.3	42.7	37.2	29,500	7,500	29.7	30.5	14	34	6	12	6.9	6.0	25.6	12.9	1.0	1.0
3. A. Y.	434	465	12.8	14.3	40.8	43.8	9,700	6,400	31.2	25.4	19.8	32	91	51	9.3	6.9	15.5	13.0	1.0	1.0
4. T. I.	494	449	15.5	14.1	45.9	41.8	—	—	55.4	28.7	12	27	19	36	5.5	6.1	15.8	15.3	0.9	—
5. O. H.	356	365	10.7	11.6	33.0	33.4	6,700	—	35.0	38.0	19	30	42	27	13.6	7.4	7.9	11.0	0.6	0.6
6. S. M.	394	418	11.1	12.2	33.3	36.0	10,200	—	—	—	24	17	14	11	10.5	8.5	20.9	17.7	0.9	0.8
7. N. T.	448	442	12.6	12.4	39.5	38.8	9,600	7,200	23.7	30.1	12	25	11	17	7.1	8.0	—	—	—	—
8. O. Y.	354	370	11.3	11.4	34.1	35.5	10,000	5,600	22.4	42.2	64	30	46	14	8.0	8.0	—	—	0.9	1.0
9. H. K.	448	451	13.9	14.0	41.3	41.7	8,900	6,200	30.1	31.2	40	30	38	27	7.0	6.8	18.0	13.2	0.6	0.6
10. I. T.	461	373	13.1	10.7	39.6	32.0	10,700	4,800	—	55.6	19	22	19	16	5.5	5.4	20.2	15.2	—	—
11. S. F.	438	490	14.3	16.1	14.3	16.1	10,600	—	68.7	45.0	—	18	—	6	—	7.6	—	12.0	—	0.9

B: Before administration of L-105 A: After administration of L-105

咳、喀痰が増悪したため、近医を受診、当科へ細菌性肺炎の診断のもとに紹介された。来院時には白血球数 29,500、赤沈 81、CRP 7+、体温 38.8°C で、X線にて肺炎像を認め、喀痰より *S. pneumoniae* を分離した。入院して L-105 1回 1g 1日2回の治療を開始した。治療開始後3日目には解熱し、4日目で白血球 8,800、CRP 5+、喀痰の性状が改善し、5日目には自覚症状は消失した。6日目の喀痰より菌の分離がみられなかったことにより7日目で治療を中止した。有効と判定した。

〔症例3〕 細菌性肺炎 26歳 男

1月11日より感冒様症状出現、翌日より右背部痛と湿性咳嗽が加わり、1月15日ごろより 39°C の発熱がみられた。翌日当科受診し、胸部X線像にて右上肺から中肺野にかけ肺炎像を認めたため入院した。PIPC 1日2.0g 点滴で治療を開始したが、副作用（発疹）がみられたため1月18日より L-105 2g を1日2回計 4g による治療に切り替えた。なお L-105 開始前日の検査では白血球数 9,700、赤沈 103、CRP 7+。咳嗽、喀痰、胸痛、胸部ラ音、呼吸困難などの症状がみられた。L-105 使用後約1週間で白血球、CRP、胸部X線像が改善した。その後は L-105 を1回 1g、1日2回に減量し14日目で治療を打ち切り、著効と判定した。なお s-GOT 198、s-GPT 91 と L-105 使用開始時に異常値がみられたが、PIPC 使用後に上昇傾向がみられ、L-105 使用後は、GOT、GPT とも低下傾向がみられたことから本剤による異常値とは考えられなかった。

〔症例6〕 慢性気管支炎 61歳 女

4年ほど前より冬期に咳、喀痰が続き慢性気管支炎と診断されていた患者で、3月13日ごろより感冒に罹患し、放置していたが、軽快することなく、咳、喀痰の増強と、37.8°C の発熱がみられたために3月19日当科を受診した。

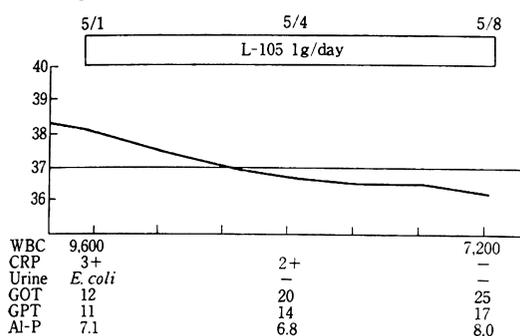
受診時、左背部下肺野に湿性ラ音を聴取、喀痰より *H. influenzae* を検出した。白血球数は10,200、赤沈30、CRP 3+であった。L-105 1回 1g、1日1回による治療を開始した。開始後5日目で自覚症状は消失したが、喀痰より *H. influenzae* がみられるため治療を継続し、7日目に消失を確認し、L-105 の使用を中止した。有効と判定した。また副作用および臨床検査値の異常はみられなかった。

〔症例7〕 急性腎盂腎炎 52歳 女

受診3日前より頭痛、発熱、戦慄があり、感冒薬を服用していたが、軽快しないため5月1日受診した。

受診時に膿尿がみられ、尿より *E. coli* を検出し、体

Fig. 6 N.T. 52 y.o., Acute pyelonephritis



温 38.0°C, 白血球数 9,600, CRP 3+ により急性腎盂腎炎と診断し, L-105 1回 1g, 1日1回による治療を開始した。4日目には解熱し, 尿よりの *E. coli* の消失をみたため7日目で治療を終了し, 有効と判定した。副作用, 臨床検査値の異常はみられなかった (Fig. 6)。

〔症例8〕急性腎盂腎炎 52歳 女

受診4日前より発熱があり, 翌日より戦慄を伴うため近医を受診し, 感冒と診断され, 内服薬の使用を受けたが, さらに 40°C の発熱をきたしたため当科を8月14日受診した。

受診時, 体温 38.8°C, 白血球 10,000, 赤沈 31, CRP 8+ で尿より *E. coli* を分離した。急性腎盂腎炎の診断のもとに L-105 1回 2g, 1日1回による治療を開始した。4日目には体温は平熱化し, 自覚症状も消失した。また5日目に細菌尿が消失したため9日目まで L-105 を使用した。有効と判定した。

Ⅲ. 考 按

L-105 はグラム陽性菌に対する抗菌力が強く, とくに *S. aureus* には CEZ と同等の抗菌力を示す。また, グラム陰性菌に対しても既存の第三世代 cephem 剤と同等の抗菌力を持ち, その広い抗菌スペクトラムが特徴である。われわれが *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, および *P. mirabilis* を対象に本剤の抗菌力 (MIC) を測定した成績では, それぞれの MIC₈₀ 値は 1.56, 0.2, 1.56,

0.39 μg/ml であって, きわめて良好な抗菌力を示し, かつ幅広い抗菌スペクトルが裏づけられた。

臨床効果については細菌性肺炎 5 例, 慢性気管支炎 1 例, 急性腎盂腎炎 4 例, 急性前立腺炎 1 例に使用した。その結果, 著効 3 例, 有効 6 例, やや有効 2 例で有効率 81.8% の成績を得た。また, 原因菌を検索できた 7 例では本剤使用中または使用終了時にはすべて菌が消失していた。なお安全性では副作用症状や臨床検査値の異常はみられなかった。

細菌学的効果は 7 例中 7 例に消失を認め, きわめて優れた成績であった。

既存の cephem 剤ではグラム陽性菌に対し, 抗菌力が強い薬剤は陰性菌に対するそれがやや劣り, 陰性菌に対し抗菌力が強いものは陽性菌に対しやや劣るという一面があったが, その基礎成績と今回われわれが得た抗菌力の結果からみると本剤はグラム陽性, 陰性菌に対し CEZ または第三世代の cephem 剤と同等の抗菌力を示していた。

今回対象とした症例のなかにはブドウ球菌感染症はみられなかったが, とくに本剤はブドウ球菌に対する強い抗菌力が特徴であるといわれている¹⁾。したがって今後は症例を重ねてブドウ球菌感染症に対する臨床検討が必要と思われた。

一方, L-105 はその 50~70% が尿中で回収されるといわれる。今回 *E. coli* による急性腎盂腎炎の 4 症例と急性前立腺炎 1 例に対し本剤を使用し満足する臨床成績が得られた。とくに 1 例では 1 日あたり 1g の使用量で症状の消失と菌の消失を比較的早く認めたことは本剤の尿路感染症に対する有用性を示唆する成績と考えた。

また副作用については, 今回われわれが試みた 11 症例では本剤に起因すると考える副作用や臨床検査値の異常はみられなかった。したがって本剤は安全性の高い薬剤と評価できるが, 今後の検討が必要であろう。

文 献

- 1) 第33回日本化学療法学会, 新薬シンポジウム, L-105, 東京, 1985

STUDY ON THE ANTIMICROBIAL ACTIVITIES AND
CLINICAL EFFECTS OF L-105

FUMIO MATSUMOTO, IWAO SAKURAI, TAKEO IMAI,

KAZUYA KODAMA and SUMIO AIZAWA

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School
Hospital

TAKAYUKI TAKAHASHI, EIGORO SUGIURA and YUJI TAURA

Central Laboratory, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

TETSUO HIRABAYASHI

Pharmacy, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

L-105 was investigated on its antimicrobial activity and clinical effects with the following results.

(1) MIC₈₀ values of L-105 against isolated pathogens *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *P. mirabilis* were 1.56, 0.2, 1.56, and 0.39 $\mu\text{g/ml}$ respectively.

(2) One or 2 grams of L-105 was intravenously injected one or 2 times daily to a total of 11 internal infection cases—bacterial pneumonia(5), chronic bronchitis (1), acute pyelonephritis(4), acute prostatitis(1), and L-105 was effective or excellent for 9 cases. The two slightly effective cases were bacterial pneumonia. No significant side effect was reported through the study.