

## L-105 の研究

### —主として呼吸器感染症に対する臨床的有用性の検討—

二木芳人・角 優・梅木茂宣・中川義久

日野二郎・渡辺正俊・川西正泰

川根博司・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科学教室

新しい注射用セフェム系抗生物質 L-105 について、各種臨床分離株に対する MIC を測定し、CTM, CZX, LMOX および PIPC のそれと比較した。また、呼吸器感染症 12 例、*Campylobacter* 腸炎 1 例の計 13 例を対象に本剤を 1 回 1～2 g 1 日 2 回点滴で 3～15 日間使用して、臨床効果および副作用の有無の検討を行い以下の成績を得た。

1) 抗菌力：本剤の *S. aureus* に対する MIC のピークは 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、CTM, CZX, LMOX, PIPC のいずれにも勝る成績であった。*E. coli*, *S. marcescens*, *Proteus* sp. については CZX には若干劣るが、CTM, LMOX には勝る成績であった。*K. pneumoniae* では LMOX と同等の抗菌力を示した。*P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Acinetobacter* sp. ではおのおの 200 $\leq$ , 6.25, 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に MIC のピークを認めた。

2) 臨床的検討：本剤は *S. aureus* が起炎菌と考えられた呼吸器感染症 2 例を含む、13 例すべてに有効、優れた成績を示し、臨床的副作用を全く認められなかった。臨床検査成績では、eosinophilia を 3 例に、GPT 上昇、Al-P, LDH の上昇を各 1 例に認めたが、いずれも軽度・一過性であった。

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セフェム系抗生物質であり、その抗菌スペクトルはグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広く、とくに *S. aureus* に対しては優れた抗菌活性を示すとされている。さらにグラム陰性菌群に対して、ceftizoxime (CZX) や latamoxef (LMOX) などの既存の注射用 cepham 剤と同等と考えられ、各種  $\beta$ -lactamase に対する安定性も高いとされている<sup>1)</sup>。

ヒトに本剤を静注あるいは点滴投与した場合、投与量に比例して高い血中濃度が得られ、その半減期は約 60 分と考えられている<sup>1)</sup>。安全性についても、臨床第 I 相試験までの成績において問題はないようであり<sup>1)</sup>、これらの基礎的検討結果からも十分臨床的有用性が期待しうる薬剤であると考えられる。

今回われわれは、各種臨床分離株に対する L-105 の MIC を測定すると同時に、呼吸器感染症を主体とする 13 例に本剤の投与を行い、臨床効果ならびに副作用の有無について検討した。

#### I. 研究方法

##### 1. 抗菌力

使用菌株は *S. aureus* 209 PJC-1 株、*S. aureus* Teraji-

ma 株、*E. coli* NIHJ JC-2 株、*K. pneumoniae* ATCC 27736 株および患者由来の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* 各 50 株、*P. vulgaris* 17 株、*M. morganii* 8 株、*P. aeruginosa* 49 株、*P. cepacia* 29 株、*Acinetobacter* sp. 40 株であり、日本化学療法学会標準法に従い、pH 7.0 の Mueller-Hinton agar を用いた平板希釈法にて MIC を測定し、同時に cefotiam (CTM), ceftizoxime (CZX), latamoxef (LMOX), piperacillin (PIPC) のそれを測定し比較した。

##### 2. 臨床的検討

昭和 59 年 6 月から昭和 60 年 4 月までに当川崎医科大学呼吸器内科に入院した呼吸器感染症 12 例、感染性腸炎 1 例の計 13 例を対象とした。呼吸器感染症例の内訳は肺炎 4 例、肺化膿症 1 例、肺気腫の二次感染増悪 2 例、感染性気管支喘息、気管支拡張症の二次感染増悪各 1 例および肺癌、肺結核の混合下気道感染例 3 例である。13 例の性別は女性 1 例、男性 12 例、年齢分布は 20～75 歳、平均 57.8 歳であった。

これらに対し本剤 1 回 1～2.0 g を生食 100 ml に溶解して 1 日 2 回 1 時間の点滴投与で 3～15 日間使用して、臨床効果ならびに副作用の有無を検討した。

Table 1 Distribution of susceptibility of clinical isolates to L-105 and related antibiotics

Organisms	Anti-biotics	No. of strains tested	MIC (μg/ml)												
			0.025	0.05	0.1	0.18	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
<i>S. aureus</i>	L-105	50		1		3	30	12	3	1					
	CTM		1			6	39	3	1						
	CZX		1				2	11	25	7	1	1			
	LMOX						21	25	4						
	PIPC			1		4	13	27	2						
<i>E. coli</i>	L-105	50	3	18	22	5	1				1				
	CTM			15	26	6	2				1				
	CZX		43	3	1		1	1							1
	LMOX		1	6	29	9	1			2	1	1			
<i>K. pneumoniae</i>	L-105	50	13	5	7	7	3	1	1	2					1
	CTM		1	5	23	8	6	2	1	2	1				1
	CZX		24	16	8	1									
	LMOX		13	19	13	3	1								
<i>S. marcescens</i>	L-105	50	5	19	15	7	2	1	6	15	13	5	1		
	CTM		3	20	17	6	2	1	1	1	2	1	4		
	CZX				12	22	9	2	1	2	1				3
	LMOX														
<i>P. mirabilis</i>	L-105	50	7	9	27	7									
	CTM				13	33	4								
	CZX				12	35	3								
	LMOX														
<i>P. vulgaris</i>	L-105	17		4	5	6	1	1	3	2	2	1	1	1	3
	CTM		1	10	5	1									
	CZX		2	13	2										
	LMOX														
<i>M. morganii</i>	L-105	8	3	1	1										
	CTM				3	2	3	2	2	1					
	CZX		4	3											1
	LMOX														
<i>P. aeruginosa</i>	L-105	50													49
	CTM														49
	CZX														10
	LMOX														1
	PIPC														
<i>P. cepacia</i>	L-105	29		1		3	4	1	1	6	5	5	2		1
	CTM				4	3	1	1	2	1	2	1	1		13
	CZX				3	4	3	7	1	1	2	2	1		7
	LMOX					1		1	8	5	6	7	1		
<i>Acinetobacter</i>	L-105	40							1	1	7	6	16	8	1
	CTM									1	3	7	16	4	9
	CZX								11	10	11	4			
	LMOX								1	3	6	10	15	5	

Organism	MIC (μg/ml)
<i>S. aureus</i> 209P JC-1	0.18
<i>S. aureus</i> Terajima	0.1
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.1
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 27736	0.05

Table 2 Clinical efficacy of L-105

Case	Age Sex	Dianosis	Underlying dis. or complication	Isolated organisms	Daily dose of Duration	Evaluation		Side effect
						Bact.	Clinical	
1 Y. M.	61 M	Pneumonia	P. emphysema	N.F.	1.0g × 2 × 15	Unevaluable	Good	—
2 R. M.	67 M	Pneumonia	P. emphysema Heart failure	<i>S. pneumoniae</i>	1.0g × 2 × 6	Eradicated	Good	—
3 A. M.	56 M	Pneumonia	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> <i>B. catarrhalis</i>	2.0g × 2 × 10	Eradicated	Good	—
4 T. H.	57 F	Pneumonia	Bronchial asthma	N.F.	1.0g × 2 × 8	Unevaluable	Good	—
5 H. T.	53 M	Pulmonary abscess	None	<i>S. aureus</i>	1.0g × 2 × 14	Eradicated	Good	—
6 H. A.	70 M	Pulmonary emphysema	Respiratory failure	<i>S. aureus</i>	1.0g × 2 × 11	Eradicated	Good	—
7 K. T.	73 M	Pulmonary emphysema	Respiratory failure	N.F.	1.0g × 2 × 8	Eradicated	Good	—
8 M. U.	34 M	Bronchial asthma with infection	None	<i>K. pneumoniae</i>	1.0g × 2 × 7	Persisted	Good	—
9 K. O.	62 M	Bronchiectasis	Pneumothorax Respir. failure	<i>X. maltophilia</i>	1.0g × 2 × 14	Persisted	Good	—
10 J. O.	75 M	Mixed infection of lung cancer	Lung cancer	<i>H. influenzae</i>	1.0g × 2 × 7	→ <i>S. aureus</i>	Good	—
11 T. M.	51 M	Mixed infection of lung cancer	Lung cancer	N.F.	1.0g × 2 × 10	→ <i>S. aureus</i>	Good	—
12 I. T.	72 M	Mixed infection of P. tuberculosis	P. tuberculosis Laryngial ca.	<i>K. pneumoniae</i>	1.0g × 2 × 7	Eradicated	Good	—
13 M. M.	20 M	<i>Campylobacter</i> entero-colitis	None	<i>Campylobacter</i> <i>jejuni</i>	1.0g × 2 × 3	Eradicated	Good	—

N.F.: Normal flora

臨床効果は発熱、咳嗽、喀痰量の性状、胸部ラ音など臨床症状の改善の程度ならびに胸部X線所見、赤沈値、白血球数、CRP値などの臨床検査所見の改善の程度および起炎菌の消失の有無により、著効、有効、やや有効、無効の4段階に評価した。なお本剤投与前後の末梢血液像、肝・腎機能についても検索した。

## II. 成 績

### 1. 抗菌力

Table 1下段に示すごとく、*S. aureus* 209P JC-1株、*S. aureus* Terajima株、*E. coli* NIHJ JC-2株、*K. pneumoniae* ATCC 27736株に対するL-105のMICはそれぞれ0.18、0.1、0.1、0.05μg/mlであった。

臨床分離の*S. aureus*に対する本剤のMICは、0.39μg/mlにピークを示し1.56μg/ml以下で50株中49株、98%が発育を阻止された。CTMには1段階、CZX、

LMOXには3段階以上勝る結果であり、PIPCに25μg/mlのMICを示した4株についても本剤のMICは0.78～3.13μg/mlであった。

*E. coli*、*K. pneumoniae*、*S. marcescens*については、L-105のMICのピークは各0.1、0.05、0.18μg/mlであり、それぞれCZXには1～2段階劣るがLMOXには*K. pneumoniae*は同等で他は1～2段階勝る結果であった。

*P. mirabilis*、*P. vulgaris*でも本剤はCZXに次いで強い抗菌活性を示し、*M. morganii*では本剤がもっとも低いMIC値を示していた。

*P. aeruginosa*では全株が200μg/ml以上の耐性を示し、*P. cepacia*、*Acinetobacter* sp.に対しても本剤のMICは6.25、25μg/mlにピークを示し、CTMにはやや勝るがCZX、LMOXとは著差は認められなかった。

Table 3 Bacteriological effect of L-105

Organisms	Number of strain	Eradicated			Persisted			Changed		
<i>S. pneumoniae</i>	1		1							
<i>S. aureus</i>	2		2							
<i>H. influenzae</i>	2		1							1
<i>K. pneumoniae</i>	2		1							1
<i>X. malophilia</i>	1									1
<i>B. catarrhalis</i>	1		1							
Total	9		6					2		1

Eradication rate 88.9%

Table 4 Laboratory findings of patients treated with L-105

Case	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC (10 <sup>12</sup> /mm <sup>3</sup> )		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Eosino. (%)		S-GPT (IU)		S-GOT (IU)		Al-P (IU)		LDH		BUN (mg/dl)		Creatinine (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 Y. M.	37.1	36.2	12.2	11.9	413	403	8,100	7,900	3	2	22	15	22	16	64	63	83	83	13	12	1.1	0.9
2 R. M.	37.5	36.2	11.4	10.4	399	382	6,400	4,100	0	0	15	4	15	67	48	53	97	97	26	17	0.8	0.9
3 A. M.	41.0	34.8	13.4	11.2	424	349	10,300	4,400	1	7	7	7	11	15	56	47	83	85	16	15	0.8	0.9
4 T. H.	44.0	35.1	—	11.4	451	384	8,800	8,900	0	1	18	12	17	18	79	56	109	137	10	10	0.6	0.5
5 H. T.	33.5	35.3	10.8	11.2	366	381	4,700	4,200	1	7	8	21	10	19	47	57	57	72	15	17	0.9	1.2
6 H. A.	44.6	—	14.7	—	506	—	5,500	8,400	0	2	6	13	8	12	70	48	82	96	14	12	0.9	0.7
7 K. T.	35.1	31.6	11.0	10.3	408	381	9,600	5,600	5	0	8	4	12	17	44	41	77	80	16	9	0.7	0.8
8 M. U.	44.1	41.3	15.3	13.9	502	453	5,800	4,900	0	16	10	5	11	8	75	61	99	86	10	8	0.9	1.0
9 K. O.	44.9	38.8	13.7	11.9	496	419	9,300	6,800	0	4	6	5	8	11	61	44	98	77	21	17	0.8	0.7
10 J. O.	34.6	33.7	11.5	11.3	368	363	10,700	11,300	5	2	13	12	15	4	38	36	92	84	32	32	1.2	1.5
11 T. M.	27.8	25.1	9.1	8.0	276	246	5,800	4,300	6	2	14	20	9	9	58	84	90	114	13	—	0.7	—
12 I. T.	28.0	25.3	9.3	8.3	268	243	4,000	3,300	2	1	28	5	24	18	66	68	95	90	13	10	0.8	0.9
13 M. M.	39.2	37.4	13.6	12.8	424	401	10,200	6,000	0	3	9	—	10	—	48	—	103	—	13	—	1.0	—

B : Before A : After

## 2. 臨床的検討

本剤使用症例の臨床効果は Table 2 に示した。

肺炎の 4 例はいずれも慢性閉塞性肺疾患を基礎にもつ中高齢者肺炎であり、起炎菌は 2 例で明らかで、*S. pneumoniae*, *H. influenzae* と *B. catarrhalis* の混合感染各 1 例であった。3 例では本剤 1 回 1.0 g, 症例 3 では、1 回 2.0 g のそれぞれ 2 回点滴にて 6~15 日間使用した結果、いずれも自・他覚症状、白血球数、CRP 値などの検査成績ならびに胸部 X 線所見の改善を得て有効であった。また起炎菌の明らかであった 2 例においては菌陰性化も認められた。

肺化膿症の症例 5 は、前医で LMOX による治療を受け解熱、白血球数も正常化していたが、X 線上の陰影不变、CRP 値、赤沈値などの異常値および胸痛、咳嗽、喀痰などの症状も持続のため、当科入院となったが、本剤 1 日 2.0 g, 14 日間の投与で症状消失、検査成績の改善、X 線上陰影の縮小を認め有効であった。治療剤の喀痰からは *S. aureus* が認められていた。

症例 6~8 の 3 例は慢性閉塞性肺疾患の二次感染増悪例であるが、症例 6 では *S. aureus*, 症例 8 では *K. pneumoniae* が起炎菌であった。3 例とも本剤 1 回 1.0 g, 1 日 2 回点滴 7~11 日間で、咳嗽、膿性痰、呼吸困難などの自覚症状軽減し、検査成績の改善、胸部ラ音の減少などが得られて有効であった。症例 6 での *S. aureus* は消失を認めたが、症例 8 の *K. pneumoniae* は投与終了後も存続した。

症例 9 の気管支拡張症の感染増悪例は、以前から軽度の慢性呼吸不全状態にあり、今回は感染ならびに気胸を合併して呼吸不全の増悪で緊急入院した。持続脱気を行うと同時に本剤 1 日 2.0 g の投与を開始したところ、喀痰量減少、呼吸困難感の軽減などが徐々に得られ、入院時 50 mmHg 以下であった  $\text{PaO}_2$  も 60 mmHg 台に改善し有効と考えられた。本剤では喀痰より、*X. maltophilia* が分離され、本剤投与後も存続した。

肺癌あるいは肺結核に併発した下気道感染症の 3 例は、うち 2 例で起炎菌が明確で、*H. influenzae*, *K. pneumoniae* 各 1 例であった。3 例とも本剤 1 回 1.0 g, 1 日 2 回、7~10 日間の治療で臨床的には有効であったが、うち 2 例（症例 10, 11）で治療後の喀痰中に *S. aureus* の出現を認めた。

症例 13 の 20 歳男子の *Campylobacter* 肺炎は、菌が同定

された入院第 4 日目から erythromycin 投与に変更したが、すでに L-105 の 1 日 2 g 3 日間の投与で解熱し、下痢は持続していたが腹痛は消失、また白血球数や CRP 値の検査成績も改善をみていたため有効と評価した。

以上、13 例での総合臨床効果は全例有効と優れた結果であった。呼吸器感染症 12 例中起炎菌が明らかであった 8 例、9 株に対する細菌学的効果を Table 3 に示した。*K. pneumoniae*, *X. maltophilia* 各 1 株が存続を示したが、*S. aureus* 2 株は除菌されている。しかし、本剤による治療後 *S. aureus* の新たに出現した症例も 2 例（症例 10, 11）認められている。

臨床的副作用は全例に認められなかったが、Table 4 に示すごとく本剤投与前後の臨床検査成績では、好酸球増加を 3 例（症例 3, 5, 8）に、GOT の上昇（症例 2）、Al-P,  $\gamma$ -GTP および LDH の上昇（症例 11）を各 1 例に認めた。これらはいずれも軽度かつ一過性で、本剤中止後速やかに正常化を認めたが、本剤による影響と考えられた。

## III. 考 察

いわゆる第三世代のセフェム剤は、その優れたグラム陰性桿菌群に対する抗菌活性あるいは  $\beta$ -lactamase に対する安定性がゆえに、呼吸器感染症領域においても現在広く使用されている。他方 *S. aureus* や *E. faecalis* などのグラム陽性球菌の一部に対する同系薬剤の抗菌活性はむしろ低く、その頻用に従ってこれらグラム陽性菌感染症の増加傾向が各科に共通の問題の 1 つとなっている。今回検討した L-105 は、グラム陰性桿菌群に対する強い抗菌活性や、各種細菌の産生する  $\beta$ -lactamase に対して優れた安定性を示すという従来の第三世代セフェム剤の特性はそのままに、*S. aureus* に対して cefazoline (CEZ) と同等以上の抗菌活性を示すことが大きな特徴である。全国集計成績によれば、*S. pneumoniae* や *S. pyogenes* にも既存のセフェム剤に勝る強い抗菌力を示し、おののおの MIC のピークは 0.006  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に認められる。*S. epidermidis* や *E. faecalis* については本剤は、CMX や CEZ には勝るもの、その抗菌活性はやや劣るようである。

われわれの成績においても *S. aureus* に対する L-105 の MIC は 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  にピークを示し比較した範囲内での優れた成績を示し、臨床的検討においても、*S. aureus*

が起炎菌と考えられた2症例で満足すべき臨床効果ならびに菌陰性化を得ることができた。しかし本剤投与後の喀痰で *S. aureus* の出現をみた症例も2例あった。いずれも明らかな感染症状は伴わず、単に菌交代現象と考え MIC などの検索は行わなかったが、近年 meticillin や CEZ などのセフェム剤にも耐性を示す、meticillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)<sup>2)</sup> の増加も問題であり、本剤の臨床使用にさいしてはこれらに対する配慮も必要であろう。

その他、今回のわれわれの臨床検討においては、本剤はグラム陰性桿菌群による呼吸感染症にも優れた有効性を示し、使用13症例全例に有効の、満足すべき成績であった。また、臨床的な副作用は全く認められなかった

が、本剤使用前後の臨床検査成績では、5例に好酸球増加や肝機能検査異常などを認め、その出現などは38.5%とやや高率であった。しかしいずれも軽度かつ一過性であり、さらに全国集計成績<sup>1)</sup>における検査値異常例の報告は、他の  $\beta$ -lactam 剤に比し決して多いものではないようである。

以上の結果、L-105 は呼吸器感染症領域においても有用かつ安全な薬剤であると考えられた。

#### 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
- 2) 横田 健：メチシリソ・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)。医学のあゆみ 131(13): 951~956, 1984

## STUDY ON L-105

—The Clinical Usefulness for Respiratory Infections—

YOSHIHITO NIKI, MASARU SUMI, SHIGENOBU UMEKI, YOSHIHISA NAKAGAWA,

JIRO HINO, MASATOSHI WATANABE, MASAYOSHI KAWANISHI,

HIROSHI KAWANE and RINZO SOEJIMA

Division of Respiratory Diseases, Department of  
Medicine, Kawasaki Medical School

The MIC of L-105, a new injectable cephem, was compared with those of CTM, CZX, LMOX and PIPC for clinical isolates of various kinds. Also, twelve patients with respiratory infections and one patient with *Campylobacter enteritis* were treated with 1~2 g dose of L-105 twice a day by drip infusion ranging from days, and the therapeutic effect and safety were observed. The following are the results:

1. Antibacterial activity. The peak MIC of this compound for *Staphylococcus aureus* was 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  which was higher sensitivity in antibacterial potency than those of CTM, CZX, LMOX and PIPC. Against *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, and *Proteus* spp., L-105 showed somewhat less potency than CZX, but higher sensitivity potency than CTM and LMOX. Against *Klebsiella pneumoniae* L-105 activity was equivalent to that of LMOX. L-105 MIC peaks were  $\geq 200$ , 6.25 and 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  for *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia* and *Acinetobacter* spp., respectively.

2. Clinical results. L-105 was effective in all the 13 cases, of which two cases were considered respiratory infection caused by *S. aureus*. No side effects were noted in any case. Laboratory tests showed 3 cases of eosinophilia, 1 case of GPT elevation, and 1 case of Al-P and LDH elevation, but all of them were mild and transient abnormalities.