

## L-105 の基礎的・臨床的検討

澤江義郎・岡田 薫・熊谷幸雄

石丸敏之・仁保喜之

九州大学医学部第一内科学教室，医療技術短大部

新しく開発された注射用 cephalosporin 系抗生物質である L-105 について，基礎的・臨床的検討を行った。

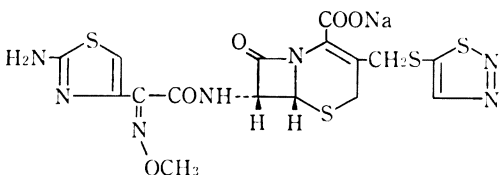
臨床分離菌に対する L-105 の抗菌力を接種菌量が  $10^6$  cells/ml のときの MIC で測定した。このときの L-105 の MIC<sub>90</sub> は *S. aureus* 6.25, *E. faecalis* 100, *E. coli* 0.10, *K. pneumoniae* 0.39, *K. oxytoca* 0.10, *E. cloacae* 100, *E. aerogenes* 12.5, *S. marcescens* 6.25, *Citrobacter* spp. 12.5, *Proteus* spp. 0.20, *M. morgani* 3.13, *P. aeruginosa* 100 µg/ml で，*E. faecalis*, *P. aeruginosa* 以外の菌種には優れた抗菌力であった。これらの抗菌力を同時に測定した cefmenoxime (CMX), ceftizoxime (CZX), cefoperazone (CPZ) と比較すると，*S. aureus* では L-105 が他の3剤よりも1～2段階優れていたが，グラム陰性桿菌では CMX, CZX とは同等か1～2段階劣るものであった。しかし，CPZ よりも *P. aeruginosa* 以外で数段階優れていた。

急性腎盂腎炎からの敗血症，肺炎，喉頭炎と肺炎合併例，扁桃炎の各1例，計4例に L-105 を1日 2～4 g，5～14日間使用したところ，著効1例，有効1例，無効1例，判定不能1例であった。副作用は何ら認められず，臨床検査成績にも L-105 によると思われる変動は認められなかった。

新しく開発された注射用 cephalosporin 系抗生物質である L-105 は，Fig. 1 に示すように，7-aminocephalosporanic acid の7位側鎖に methoxyimino 基とともに aminothiazol 基があり，3位側鎖として thiadiazol 基が導入されたもので，いわゆる第三世代 cephem 剤と同様にグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を有しているとともに，*S. aureus* などのグラム陽性菌や嫌気性菌に対しても幅広い抗菌作用のあるものといわれている。同時に，本剤の静注により高い血中濃度が得られ，その半減時間は約60分で，腎・肝への移行がよく，高い尿中および胆汁中濃度が得られるといわれている<sup>1)</sup>。

そこで，われわれは L-105 の臨床分離菌に対する抗菌力を測定するとともに，臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無について検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of L-105



## I. 材料および方法

## 1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から，主として昭和58年3月から昭和59年6月までの間に分離された *S. aureus* 27株，*E. faecalis* 25株，*E. coli* 24株，*K. pneumoniae* 22株，*K. oxytoca* 5株，*E. cloacae* 21株，*E. aerogenes* 8株，*S. marcescens* 28株，*Citrobacter* spp. 24株，*P. mirabilis* 10株，*P. vulgaris* 13株，*M. morgani* 7株，*P. aeruginosa* 27株について，日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に準じて L-105 と対照薬としての cefmenoxime (CMX), ceftizoxime (CZX), cefoperazone (CPZ) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。感受性測定用培地としては Mueller-Hinton 培地 (BBL) を使用し，接種菌液は感受性測定用ブイヨン (日水) にて一夜増菌培養したものを滅菌生食液で100倍に希釈したもの (Inoculum size:  $10^6$  cells/ml と表示) を用いた。

## 2. 臨床効果と副作用の有無の検討

九州大学第一内科および関連病院内科に入院した急性腎盂腎炎からの敗血症，肺炎，喉頭炎と肺炎の合併症，扁桃炎の各1例，計4例に L-105 を使用した。

L-105 の投与量，投与方法は，1回 1～2 g を朝夕の

2回、生理食塩液 100 ml またはソリタ T3 液 200 ml に溶解して約 1 時間かけて点滴静注した。投与期間は 5～14 日間であった。なお、L-105 の使用にあたっては皮内反応を行い、陰性であることを前もって確認した。

臨床効果の判定は自・他覚症状の改善と起炎菌の消失、臨床検査成績の正常化などによった。すなわち、自覚症状の改善とともに炎症局所所見の改善があり、起炎菌が消失し、臨床検査成績の正常化がみられたときを「有効」とし、とくに 1 週間以内の短期間に有効であったときを「著効」とした。自覚症状の改善がみられても、起炎菌が消失しなかったり、CRP や血沈値が悪化したり、臨床検査成績の改善が不十分であったときや、自覚症状の改善が十分でなかったものを「やや有効」とした。さらに、自・他覚症状の改善や起炎菌の消失、臨床検査成績の正常化がみられなかったときを「無効」とした。なお、臨床検査成績については基礎疾患による変化を差し引く必要があった。また、重篤な基礎疾患のために、これらの変動の把握が困難であったとき「判定不能」とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長について「菌消失」、「菌減少」、「菌残存」、「菌交代」と判定し、起炎菌を明らかにできなかった場合には「不明」とした。また、喀痰の喀出が止まり菌検索ができなくなったときは「菌消失」とした。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し、その成績の L-105 使用前後の変動を観察した。

## II. 成績

### 1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌株について、L-105 の MIC を測定するとともに、同時に測定した CMX, CZX, CPZ の MIC と比較検討した。

*S. aureus* 27 株では、Table 1, Fig. 2 のように、L-105 は 24 株、89% が 0.39～0.78  $\mu\text{g/ml}$  で、その大部分が 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。残りの 1 株は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  で、2 株、7% が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株であった。CMX は 89% が 1.56～3.13  $\mu\text{g/ml}$  で、残りは 25  $\mu\text{g/ml}$  と 100  $\mu\text{g/ml}$  以上で、CPZ は 1.56～6.25  $\mu\text{g/ml}$  が 89% で、そのほかは 100  $\mu\text{g/ml}$  ないしそれ以上であり、これら 2 剤より L-105 が 1～2 段階優れていた。また、CZX は 89% が 3.13～25  $\mu\text{g/ml}$  で、残りは 100  $\mu\text{g/ml}$  以上であり、L-105 のほうが 3 段階以上優れていた。しかし、これらの薬剤間に 70% の交差耐性が認められた。

*E. faecalis* 25 株では、Table 2, Fig. 3 のように、L-105 は 6.25～100  $\mu\text{g/ml}$  以上に平均して分布しており、12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下は 40% にすぎなかった。CMX, CZX は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下はなく、L-105 のほうが優れていた。CPZ は 12.5～25  $\mu\text{g/ml}$  が 72% と多かったが、L-105 と大差のないものであった。

*E. coli* 24 株では、Table 3, Fig. 4 のように、L-105 はすべて 0.20  $\mu\text{g/ml}$  以下で、その多くが 0.10  $\mu\text{g/ml}$  と優れていた。しかし、CMX はすべて 0.10  $\mu\text{g/ml}$  で、CZX も 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下が 79% と多く、これら 2 剤より L-105 のほうがやや劣っていた。CPZ は 25  $\mu\text{g/ml}$  の 1 株のほかは 3.13  $\mu\text{g/ml}$  で、0.20～0.39  $\mu\text{g/ml}$  が多く、L-105 のほうが数段階優れていた。

*K. pneumoniae* 22 株では、Table 4, Fig. 5 のように、L-105 は 18 株、82% が 0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下で、残りは 6.25  $\mu\text{g/ml}$  と 100  $\mu\text{g/ml}$  以上が 2 株ずつで、耐性株が 9% に認められた。CMX は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下が 27% とやや多かったが、L-105 とほぼ同等であった。CZX は 0.10  $\mu\text{g/ml}$  以下が 82% と多く、L-105 より 1 段階優れていたが、耐性株は同頻度に認められた。CPZ は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下が 82% で、0.20～0.39  $\mu\text{g/ml}$  が多く、L-105 のほうが 3 段階優れていた。

*K. oxytoca* 5 株では、Table 5, Fig. 6 のように、L-105 は 4 株、80% が 0.10  $\mu\text{g/ml}$  以下で、1 株が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。CMX, CZX はすべて 0.10  $\mu\text{g/ml}$  以下で、L-105 とは 1 株を除くと大差のないものであった。CPZ は 0.39～6.25  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、多くは 3.13  $\mu\text{g/ml}$  で、L-105 のほうが優れていた。

*E. cloacae* 21 株では、Table 6, Fig. 7 のように、L-105 は 15 株、71% が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下で、しかも 0.20～0.39  $\mu\text{g/ml}$  が 52% と多かったが、6 株、29% は 100  $\mu\text{g/ml}$  ないしそれ以上の耐性株であった。CMX は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下が 76% で、残りも 25～100  $\mu\text{g/ml}$  であり、L-105 のほうがやや劣っていた。CZX, CPZ は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下が 67% であり、L-105 のほうがわずかに優れていた。

*E. aerogenes* 8 株では、Table 7, Fig. 8 のように、L-105 は 7 株、88% が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下であったが、0.10～0.20  $\mu\text{g/ml}$  と 6.25～12.5  $\mu\text{g/ml}$  の 2 群に分かれており、1 株が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株であった。CMX は 88% が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下で、L-105 よりわずかに優れていたが、CZX, CPZ は感受性株の MIC が L-105 よりやや大きくなっていった。

*S. marcescens* 28 株では、Table 8, Fig. 9 のように、L-105 は 0.10～6.25  $\mu\text{g/ml}$  に 23 株、82% があり、0.39

Table 1 Susceptibility of *S. aureus* (27 strains) to L-105, CMX, CZX and CPZ

Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

| Antibiotic | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |      |           |            |            |            |           |           |           |    |           |            |
|------------|--------------------------|------|------|-----------|------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|----|-----------|------------|
|            | $\leq 0.05$              | 0.10 | 0.20 | 0.39      | 0.78       | 1.56       | 3.13       | 6.25      | 12.5      | 25        | 50 | 100       | $>100$     |
| L-105      |                          |      |      | 3<br>(11) | 21<br>(89) |            |            |           | 1<br>(93) |           |    |           | 2<br>(100) |
| CMX        |                          |      |      |           |            | 19<br>(70) | 5<br>(89)  |           |           | 1<br>(93) |    |           | 2<br>(100) |
| CZX        |                          |      |      |           |            |            | 11<br>(41) | 8<br>(70) | 4<br>(85) | 1<br>(89) |    |           | 3<br>(100) |
| CPZ        |                          |      |      |           |            | 3<br>(11)  | 19<br>(81) | 2<br>(89) |           |           |    | 1<br>(93) | 2<br>(100) |

( ) : Cumulative percent

Fig. 2 Cumulative percent of MICs of *S. aureus*

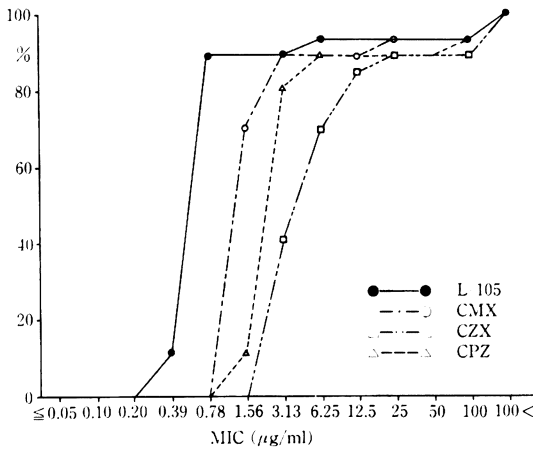


Fig. 3 Cumulative percent of MICs of *E. faecalis*

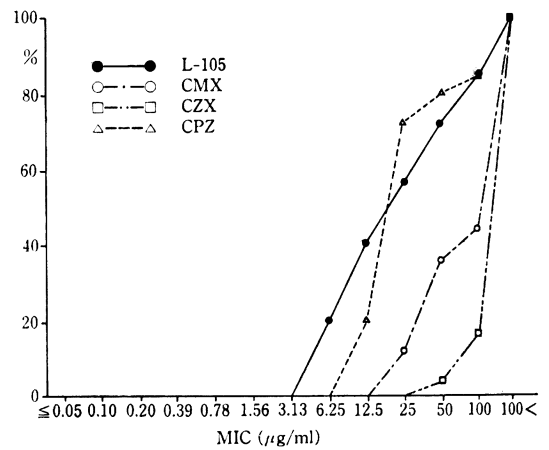


Table 2 Susceptibility of *E. faecalis* (25 strains) to L-105, CMX, CZX and CPZ

Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

| Antibiotic | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |      |      |      |      |      |           |           |            |           |           |             |
|------------|--------------------------|------|------|------|------|------|------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-------------|
|            | $\leq 0.05$              | 0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25      | 12.5      | 25         | 50        | 100       | $>100$      |
| L-105      |                          |      |      |      |      |      |      | 5<br>(20) | 5<br>(40) | 4<br>(56)  | 4<br>(72) | 3<br>(84) | 4<br>(100)  |
| CMX        |                          |      |      |      |      |      |      |           |           | 3<br>(12)  | 6<br>(36) | 2<br>(44) | 14<br>(100) |
| CZX        |                          |      |      |      |      |      |      |           |           |            | 1<br>(4)  | 3<br>(16) | 21<br>(100) |
| CPZ        |                          |      |      |      |      |      |      |           | 5<br>(20) | 13<br>(72) | 2<br>(80) | 1<br>(84) | 4<br>(100)  |

( ) : Cumulative percent

$\mu\text{g/ml}$  以下が46%であった。また、残りの5株は25~50  $\mu\text{g/ml}$  であった。CMX は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下が82%であったが、残りは 25~100  $\mu\text{g/ml}$  であり、L-105 と同

等の抗菌力であった。CZX は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下が57%で、12.5  $\mu\text{g/ml}$  までに24株、86%があり、L-105 のほうが1段階劣っていたが、残りの4株は 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の

Table 3 Susceptibility of *E. coli* (24 strains) to L-105, CMX, CZX and CPZ

Inoculum size : 10<sup>8</sup> cells/ml

| Antibiotic | MIC (μg/ml) |             |            |           |           |           |           |      |      |            |    |     |      |
|------------|-------------|-------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------|------|------------|----|-----|------|
|            | ≤0.05       | 0.10        | 0.20       | 0.39      | 0.78      | 1.56      | 3.13      | 6.25 | 12.5 | 25         | 50 | 100 | >100 |
| L-105      | 6<br>(25)   | 11<br>(96)  | 1<br>(100) |           |           |           |           |      |      |            |    |     |      |
| CMX        | 11<br>(46)  | 13<br>(100) |            |           |           |           |           |      |      |            |    |     |      |
| CZX        | 19<br>(79)  | 4<br>(96)   | 1<br>(100) |           |           |           |           |      |      |            |    |     |      |
| CPZ        | 5<br>(21)   | 2<br>(29)   | 7<br>(58)  | 4<br>(75) | 1<br>(79) | 1<br>(83) | 3<br>(96) |      |      | 1<br>(100) |    |     |      |

( ) : Cumulative percent

Fig. 4 Cumulative percent of MICs of *E. coli*

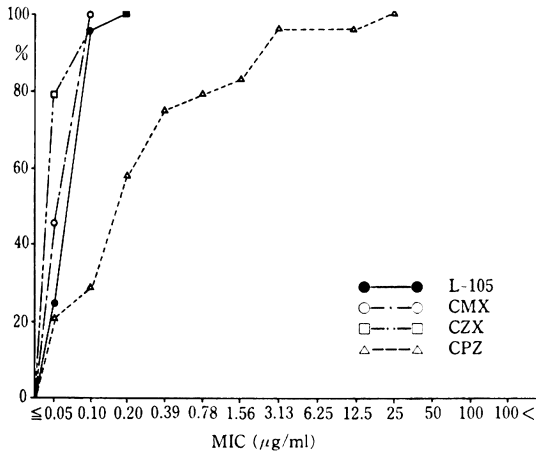


Fig. 5 Cumulative percent of MICs of *K. pneumoniae*

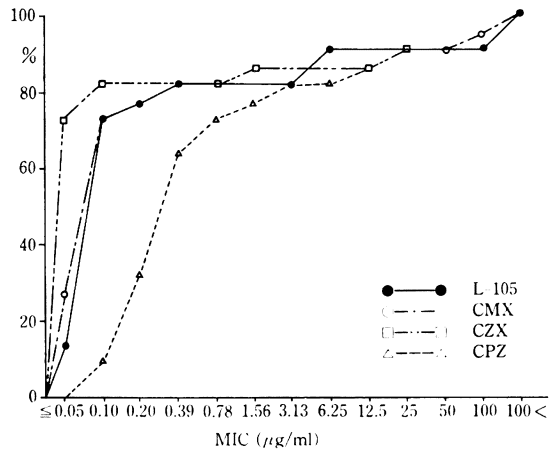


Table 4 Susceptibility of *K. pneumoniae* (22 strains) to L-105, CMX, CZX and CPZ

Inoculum size : 10<sup>8</sup> cells/ml

| Antibiotic | MIC (μg/ml) |            |           |           |           |           |           |           |           |           |    |           |            |
|------------|-------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----|-----------|------------|
|            | ≤0.05       | 0.10       | 0.20      | 0.39      | 0.78      | 1.56      | 3.13      | 6.25      | 12.5      | 25        | 50 | 100       | >100       |
| L-105      | 3<br>(14)   | 13<br>(73) | 1<br>(77) | 1<br>(82) |           |           |           | 2<br>(91) |           |           |    |           | 2<br>(100) |
| CMX        | 6<br>(27)   | 10<br>(73) | 1<br>(77) | 1<br>(82) |           |           |           | 2<br>(91) |           |           |    | 1<br>(95) | 1<br>(100) |
| CZX        | 16<br>(73)  | 2<br>(82)  |           |           |           | 1<br>(86) |           |           |           | 1<br>(91) |    |           | 2<br>(100) |
| CPZ        |             | 2<br>(9)   | 5<br>(32) | 7<br>(64) | 2<br>(73) | 1<br>(77) | 1<br>(82) |           | 1<br>(86) | 1<br>(91) |    |           | 2<br>(100) |

( ) : Cumulative percent

高度耐性株であった。CPZは12.5 μg/ml以下は17株、61%と少なく、L-105のほうが3段階以上優れていた。

*Citrobacter* spp. 24株では、Table 9, Fig. 10のよう

に、L-105は0.10~25 μg/mlに幅広く分布していたが、0.10~0.39 μg/mlと12.5 μg/mlが比較的多く、12.5 μg/ml以下が92%と優れていた。CMXもすべて

Table 5 Susceptibility of *K. oxytoca* (5 strains) to L-105, CMX, CZX and CPZ

Inoculum size :  $10^8$  cells/ml

| Antibiotic | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |            |      |           |      |      |           |            |            |    |    |     |      |
|------------|--------------------------|------------|------|-----------|------|------|-----------|------------|------------|----|----|-----|------|
|            | $\leq 0.05$              | 0.10       | 0.20 | 0.39      | 0.78 | 1.56 | 3.13      | 6.25       | 12.5       | 25 | 50 | 100 | >100 |
| L-105      | 2<br>(40)                | 2<br>(80)  |      |           |      |      |           |            | 1<br>(100) |    |    |     |      |
| CMX        | 1<br>(20)                | 4<br>(100) |      |           |      |      |           |            |            |    |    |     |      |
| CZX        | 4<br>(80)                | 1<br>(100) |      |           |      |      |           |            |            |    |    |     |      |
| CPZ        |                          |            |      | 1<br>(20) |      |      | 3<br>(80) | 1<br>(100) |            |    |    |     |      |

( ) : Cumulative percent

Fig. 6 Cumulative percent of MICs of *K. oxytoca*

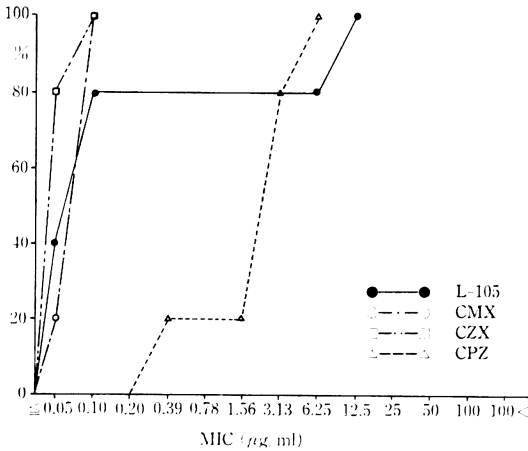


Fig. 7 Cumulative percent of MICs of *E. cloacae*

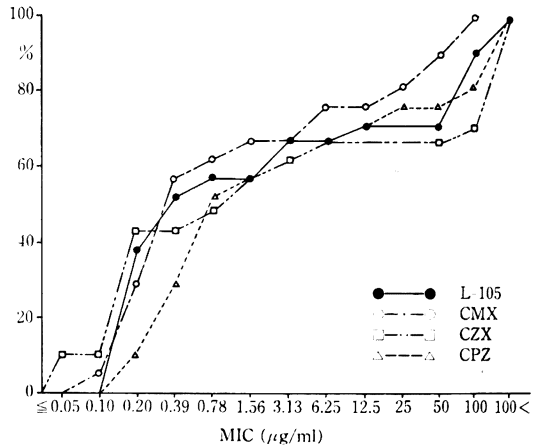


Table 6 Susceptibility of *E. cloacae* (21 strains) to L-105, CMX, CZX and CPZ

Inoculum size :  $10^8$  cells/ml

| Antibiotic | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |          |           |           |           |           |           |           |           |           |           |            |            |
|------------|--------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
|            | $\leq 0.05$              | 0.10     | 0.20      | 0.39      | 0.78      | 1.56      | 3.13      | 6.25      | 12.5      | 25        | 50        | 100        | >100       |
| L-105      |                          |          | 8<br>(38) | 3<br>(52) | 1<br>(57) |           | 2<br>(67) |           | 1<br>(71) |           |           | 4<br>(90)  | 2<br>(100) |
| CMX        |                          | 1<br>(5) | 5<br>(29) | 6<br>(57) | 1<br>(62) | 1<br>(67) |           | 2<br>(76) |           | 1<br>(81) | 2<br>(90) | 2<br>(100) |            |
| CZX        | 2<br>(10)                |          | 7<br>(43) |           | 1<br>(48) | 2<br>(57) | 1<br>(62) | 1<br>(67) |           |           |           | 1<br>(71)  | 6<br>(100) |
| CPZ        |                          |          | 2<br>(10) | 4<br>(29) | 5<br>(52) | 1<br>(57) | 2<br>(67) |           | 1<br>(71) | 1<br>(76) |           | 1<br>(81)  | 4<br>(100) |

( ) : Cumulative percent

50  $\mu\text{g/ml}$  以下で L-105 とよく一致した成績であった。CZX は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下が 63% で、CPZ は 42% と少なく、L-105 より 1 ないし 3 段階劣るものであった。

*P. mirabilis* 10 株では、Table 10, Fig. 11 のように、L-105 はすべて 0.20  $\mu\text{g/ml}$  以下で、0.10~0.20  $\mu\text{g/ml}$  が大部分であった。CMX, CZX はすべて 0.10 と 0.05

Table 7 Susceptibility of *E. aerogenes* (8 strains) to L-105, CMX, CZX and CPZ

Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

| Antibiotic | MIC (μg/ml) |           |           |           |           |      |           |           |           |           |    |     |            |
|------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------|-----------|-----------|-----------|-----------|----|-----|------------|
|            | ≤0.05       | 0.10      | 0.20      | 0.39      | 0.78      | 1.56 | 3.13      | 6.25      | 12.5      | 25        | 50 | 100 | >100       |
| L-105      |             | 1<br>(13) | 2<br>(38) |           |           |      |           | 1<br>(50) | 3<br>(88) |           |    |     | 1<br>(100) |
| CMX        |             | 1<br>(13) |           | 2<br>(38) |           |      | 3<br>(75) | 1<br>(88) |           |           |    |     | 1<br>(100) |
| CZX        |             | 1<br>(13) |           | 2<br>(38) |           |      |           | 1<br>(50) | 1<br>(63) | 2<br>(88) |    |     | 1<br>(100) |
| CPZ        |             |           |           | 1<br>(13) | 1<br>(25) |      | 1<br>(38) | 1<br>(50) | 3<br>(88) |           |    |     | 1<br>(100) |

( ) : Cumulative percent

Fig. 8 Cumulative percent of MICs of *E. aerogenes*

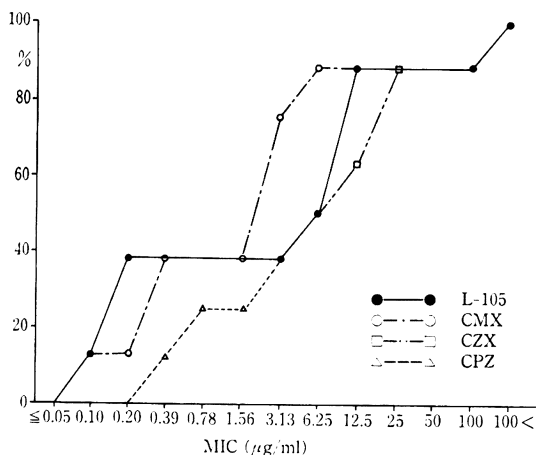


Fig. 9 Cumulative percent of MICs of *S. marcescens*

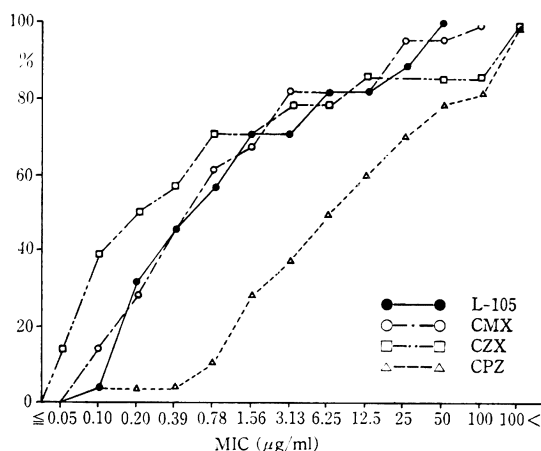


Table 8 Susceptibility of *S. marcescens* (28 strains) to L-105, CMX, CZX and CPZ

Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

| Antibiotic | MIC (μg/ml) |           |           |           |           |           |           |           |           |           |            |            |            |
|------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|
|            | ≤0.05       | 0.10      | 0.20      | 0.39      | 0.78      | 1.56      | 3.13      | 6.25      | 12.5      | 25        | 50         | 100        | >100       |
| L-105      |             | 1<br>(4)  | 8<br>(32) | 4<br>(46) | 3<br>(57) | 4<br>(71) |           | 3<br>(82) |           | 2<br>(89) | 3<br>(100) |            |            |
| CMX        |             | 4<br>(14) | 4<br>(29) | 5<br>(46) | 4<br>(61) | 2<br>(68) | 4<br>(82) |           |           | 4<br>(96) |            | 1<br>(100) |            |
| CZX        |             | 4<br>(14) | 7<br>(39) | 3<br>(50) | 2<br>(57) | 4<br>(71) |           | 2<br>(79) | 2<br>(86) |           |            |            | 4<br>(100) |
| CPZ        |             | 1<br>(4)  |           |           | 2<br>(11) | 5<br>(29) | 3<br>(38) | 3<br>(50) | 3<br>(61) | 3<br>(71) | 2<br>(79)  | 1<br>(82)  | 5<br>(100) |

( ) : Cumulative percent

μg/ml 以下で、L-105 より優れていた。CPZ はすべて 0.39~1.56 μg/ml で、L-105 のほうが3段階優れていた。

*P. vulgaris* 13株では、Table 11, Fig. 12 のように、L-105 はすべて 1.56 μg/ml 以下で、その多くが 0.20 μg/ml 以下であった。CMX, CZX は 0.20 μg/ml 以下

Table 9 Susceptibility of *Citrobacter* spp. (24 strains) to L-105, CMX, CZX and CPZ

Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

| Antibiotic | MIC (μg/ml) |           |           |           |           |           |           |           |           |            |           |            |            |
|------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|------------|------------|
|            | ≤0.05       | 0.10      | 0.20      | 0.39      | 0.78      | 1.56      | 3.13      | 6.25      | 12.5      | 25         | 50        | 100        | >100       |
| L-105      |             | 4<br>(17) | 2<br>(25) | 4<br>(42) | 2<br>(50) | 1<br>(54) | 2<br>(63) | 2<br>(71) | 5<br>(92) | 2<br>(100) |           |            |            |
| CMX        | 1<br>(4)    | 3<br>(17) | 3<br>(29) | 3<br>(42) | 1<br>(46) | 2<br>(54) | 2<br>(63) | 2<br>(71) | 5<br>(92) | 2<br>(100) |           |            |            |
| CZX        | 1<br>(4)    | 1<br>(8)  | 3<br>(21) | 3<br>(33) | 1<br>(38) | 2<br>(46) |           | 4<br>(63) |           | 5<br>(83)  | 2<br>(92) | 2<br>(100) |            |
| CPZ        |             |           | 1<br>(4)  | 1<br>(8)  | 3<br>(21) | 3<br>(33) | 1<br>(38) | 1<br>(42) | 1<br>(46) | 2<br>(54)  | 6<br>(79) | 3<br>(92)  | 2<br>(100) |

( ) : Cumulative percent

Fig. 10 Cumulative percent of MICs of *Citrobacter* spp.

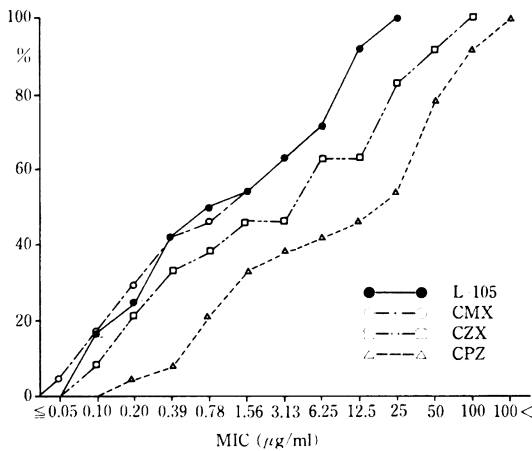


Fig. 11 Cumulative percent of MICs of *P. mirabilis*

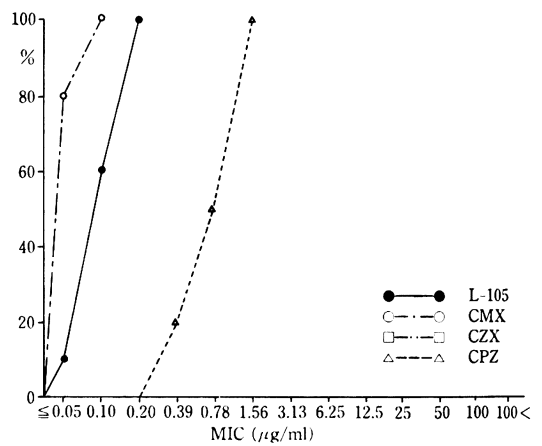


Table 10 Susceptibility of *P. mirabilis* (10 strains) to L-105, CMX, CZX and CPZ

Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

| Antibiotic | MIC (μg/ml) |            |            |           |           |            |      |      |      |    |    |     |      |
|------------|-------------|------------|------------|-----------|-----------|------------|------|------|------|----|----|-----|------|
|            | ≤0.05       | 0.10       | 0.20       | 0.39      | 0.78      | 1.56       | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| L-105      | 1<br>(10)   | 5<br>(60)  | 4<br>(100) |           |           |            |      |      |      |    |    |     |      |
| CMX        | 8<br>(80)   | 2<br>(100) |            |           |           |            |      |      |      |    |    |     |      |
| CZX        | 10<br>(100) |            |            |           |           |            |      |      |      |    |    |     |      |
| CPZ        |             |            |            | 2<br>(20) | 3<br>(50) | 5<br>(100) |      |      |      |    |    |     |      |

( ) : Cumulative percent

下が85~92%で、L-105より1段階優れていた。CPZは多くが0.39~6.25 μg/mlであり、L-105のほうが3段階以上優れていた。

*M. morgani* 7株では、Table 12, Fig. 13のように、L-105はすべて6.25 μg/ml以下で、3.13 μg/mlが多かった。CMXはすべて3.13 μg/ml以下で、L-105より

Table 11 Susceptibility of *P. vulgaris* (13 strains) to L-105, CMX, CZX and CPZ  
Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

| Antibiotic | MIC (μg/ml) |           |           |           |           |            |      |            |      |            |    |     |      |
|------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------|------------|------|------------|----|-----|------|
|            | ≤0.05       | 0.10      | 0.20      | 0.39      | 0.78      | 1.56       | 3.13 | 6.25       | 12.5 | 25         | 50 | 100 | >100 |
| L-105      | 3<br>(23)   | 4<br>(54) | 4<br>(85) | 1<br>(92) |           | 1<br>(100) |      |            |      |            |    |     |      |
| CMX        | 7<br>(54)   | 3<br>(77) | 1<br>(85) |           | 1<br>(92) | 1<br>(100) |      |            |      |            |    |     |      |
| CZX        | 7<br>(54)   | 4<br>(85) | 1<br>(92) |           |           |            |      | 1<br>(100) |      |            |    |     |      |
| CPZ        |             |           | 1<br>(8)  | 3<br>(31) | 2<br>(46) | 2<br>(62)  |      | 4<br>(92)  |      | 1<br>(100) |    |     |      |

( ) : Cumulative percent

Fig. 12 Cumulative percent of MICs of *P. vulgaris*

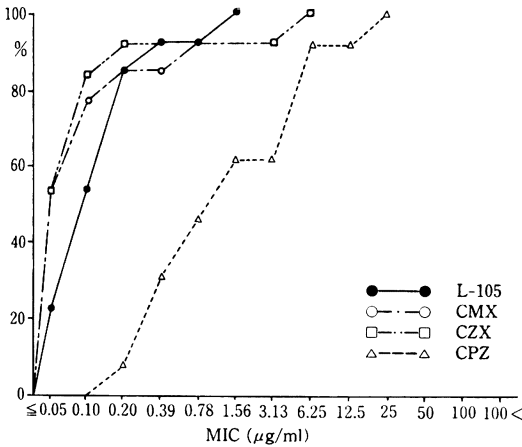


Fig. 13 Cumulative percent of MICs of *M. morganii*

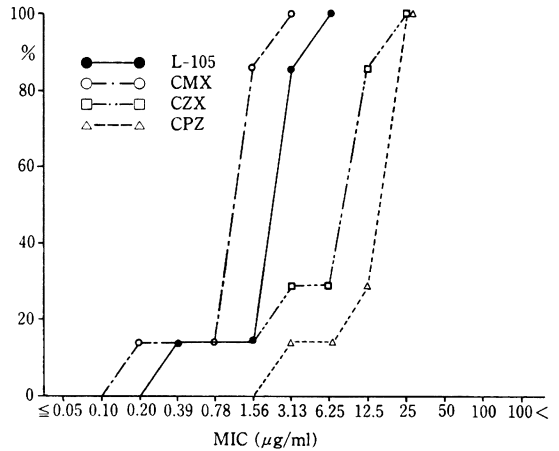


Table 12 Susceptibility of *M. morganii* (7 strains) to L-105, CMX, CZX and CPZ  
Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

| Antibiotic | MIC (μg/ml) |      |           |           |      |           |            |            |            |    |    |     |      |
|------------|-------------|------|-----------|-----------|------|-----------|------------|------------|------------|----|----|-----|------|
|            | ≤0.05       | 0.10 | 0.20      | 0.39      | 0.78 | 1.56      | 3.13       | 6.25       | 12.5       | 25 | 50 | 100 | >100 |
| L-105      |             |      |           | 1<br>(14) |      |           | 5<br>(86)  | 1<br>(100) |            |    |    |     |      |
| CMX        |             |      | 1<br>(14) |           |      | 5<br>(86) | 1<br>(100) |            |            |    |    |     |      |
| CZX        |             |      |           | 1<br>(14) |      |           | 1<br>(29)  | 4<br>(86)  | 1<br>(100) |    |    |     |      |
| CPZ        |             |      |           |           |      |           | 1<br>(14)  | 1<br>(29)  | 5<br>(100) |    |    |     |      |

( ) : Cumulative percent

り1段階優れていた。CZX および CPZ の多くは 12.5 μg/ml で、L-105 のほうが 2~3 段階優れていた。

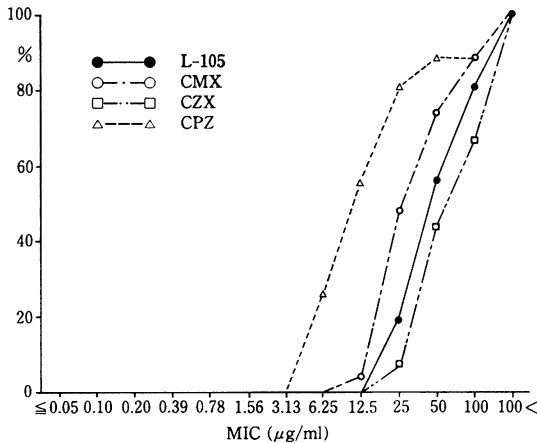
*P. aeruginosa* 27株では、Table 13, Fig. 14 のように、L-105 はすべて 25 μg/ml 以上で、50~100 μg/ml が多かった。CPZ が 6.25~25 μg/ml に81%と L-105 より



Table 13 Susceptibility of *P. aeruginosa* (27 strains) to L-105, CMX, CZX and CPZInoculum size :  $10^6$  cells/ml

| Antibiotic | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |      |      |      |      |      |           |           |            |            |           |            |
|------------|--------------------------|------|------|------|------|------|------|-----------|-----------|------------|------------|-----------|------------|
|            | $\leq 0.05$              | 0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25      | 12.5      | 25         | 50         | 100       | $>100$     |
| L-105      |                          |      |      |      |      |      |      |           |           | 5<br>(19)  | 10<br>(56) | 7<br>(81) | 5<br>(100) |
| CMX        |                          |      |      |      |      |      |      |           | 1<br>(4)  | 12<br>(48) | 7<br>(74)  | 4<br>(89) | 3<br>(100) |
| CZX        |                          |      |      |      |      |      |      |           |           | 2<br>(7)   | 10<br>(44) | 6<br>(67) | 9<br>(100) |
| CPZ        |                          |      |      |      |      |      |      | 7<br>(26) | 8<br>(56) | 7<br>(81)  | 2<br>(89)  |           | 3<br>(100) |

( ) : Cumulative percent

Fig. 14 Cumulative percent of MICs of *P. aeruginosa*

2段階優れたものであったが、あまり強力なものとはいえない。CMXはL-105よりも1段階優れているとはいえ、たいした抗菌力でなく、CZXはL-105よりも劣っていた。

これらの菌種ごとの  $\text{MIC}_{80}$  を図示したのが Fig. 15 であるが、L-105は *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. に非常に優れた抗菌力があり、その他のグラム陰性桿菌でも *E. cloacae*, *P. aeruginosa* 以外は、 $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下であり、CMXやCZXとはほぼ同様か、1~2段階劣るものであった。しかし、CPZよりは *P. aeruginosa* 以外で数段階優れていた。

## 2. 臨床効果と副作用の有無

九州大学第一内科および関連病院内科に入院した急性腎盂腎炎に併発した敗血症、肺炎、喉頭炎と肺炎の合併例、扁桃炎の各1例、計4例にL-105を使用した。Table 14のように症例の年齢は35歳から63歳までで、男子2名、女子2名であった。肺炎例以外はいずれも重篤な基礎疾患を有していた。起炎菌と考えられたものは、敗血症例では *E. coli*、喉頭炎、肺炎合併例では *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Candida* の複数菌、扁桃炎例では *S. aureus* であり、肺炎例では不明であった。L-105の使用量は1日2~4g、5~14日間であった。

臨床効果は起炎菌が明らかでなかった肺炎で著効し、敗血症例では Fig. 16 に示すような臨床経過から有効で

Table 14 Clinical results of cases treated with L-105

| Case  | Age | Sex | BW | Diagnosis                       | Underlying diseases                  | Causative organisms  | Dose of L-105 (g $\times$ days) | Clinical effect | Bacterial effect | Side effect |
|-------|-----|-----|----|---------------------------------|--------------------------------------|--|---------------------------------|-----------------|------------------|-------------|
| H. O. | 53  | M   | 60 | Sepsis<br>Pylonephritis         | Liver cirrhosis<br>Diabetes mellitus | <i>E. coli</i>   | $4.0 \times 14$                 | Good            | Eradicated       | —           |
| Y. N. | 33  | M   | 63 | Pneumonia                       | —                                    | Normal flora   | $2.0 \times 11$                 | Excellent       | Unknown          | —           |
| H. K. | 56  | F   | 35 | Chronic laryngitis<br>Pneumonia | Apoplexia<br>Sjögren's synd.         | <i>S. aureus</i><br><i>K. pneumoniae</i><br><i>Candida</i> | $4.0 \times 5$                  | Unknown         | Unknown          | —           |
| F. A. | 16  | F   | 51 | Acute tonsillitis               | AML                                  | <i>S. aureus</i>   | $4.0 \times 5$                  | Poor            | Unknown          | —           |

Fig. 15  $Mic_{80}$  of clinical isolates

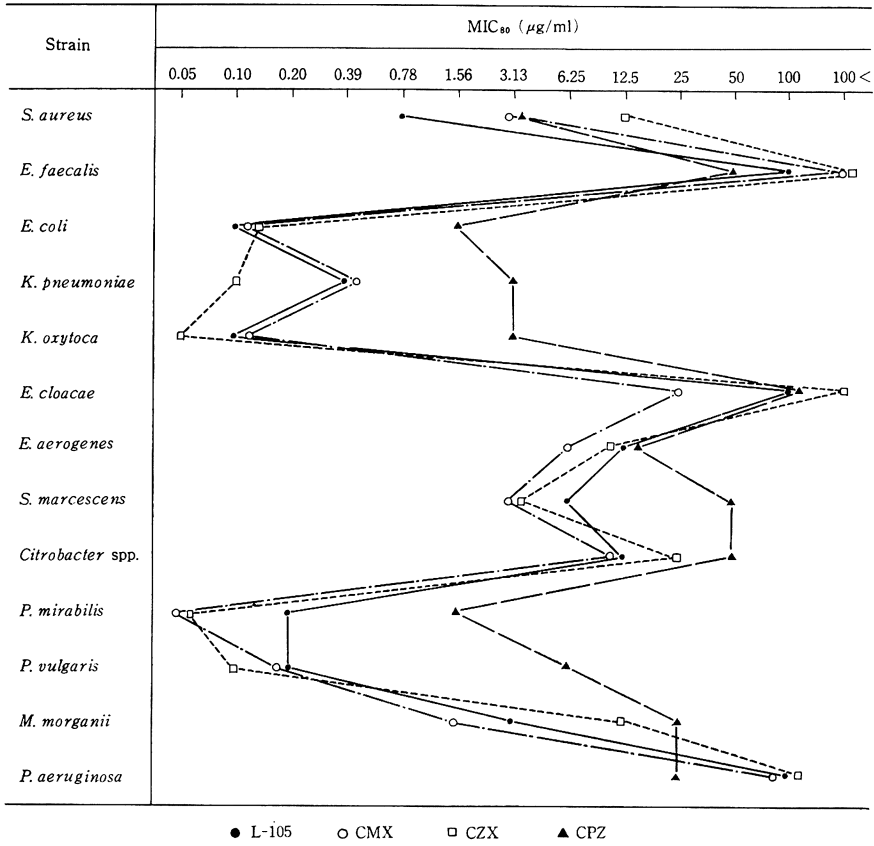


Fig. 16 Case H.O. 53 M, Sepsis and pyelonephritis (rs) with DM & LC

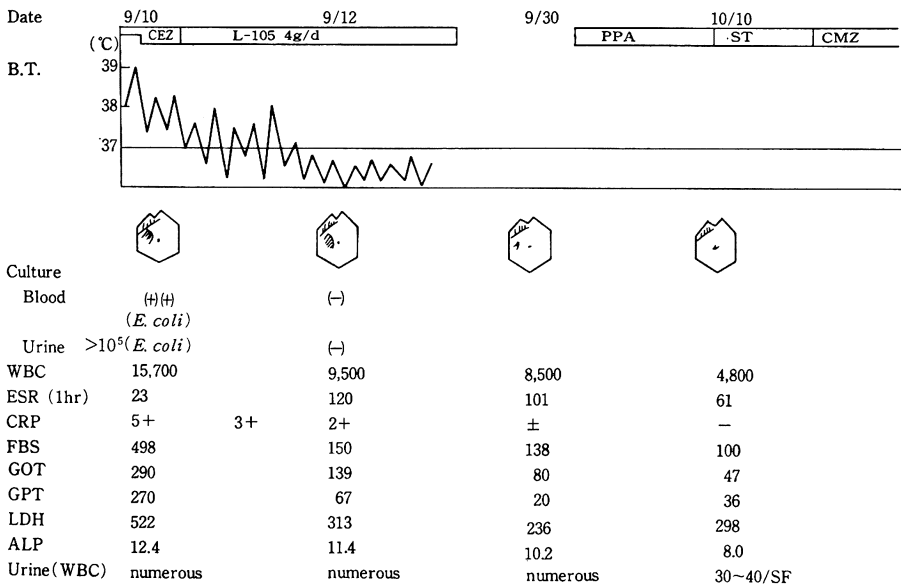


Table 15 Laboratory findings of

| Case  | Age | Sex | Hemanalysis |     |      |       |      |      |      | CRP | ESR<br>(1 h) | Ab  |     |
|-------|-----|-----|-------------|-----|------|-------|------|------|------|-----|--------------|-----|-----|
|       |     |     | Hb          | RBC | Ht   | WBC   | N(%) | E(%) | Th   |     |              | CA  | MP  |
| H. O. | 53  | M   | 16.5        | 466 | 45.3 | 15700 | 91   | 0    | 5.7  | 5+  | 23           |     |     |
|       |     |     | 9.6         | 292 | 27.1 | 5400  |      |      | 27.1 |     |              |     |     |
| Y. N. | 33  | M   | 15.6        | 365 | 39   | 4900  | 59   | 4    |      | 4+  | 24           | 47  | 40> |
|       |     |     | 13.7        | 416 | 39   | 3400  | 68   | 3    |      |     |              |     |     |
| H. K. | 56  | F   | 11.0        | 507 | 44   | 11700 | 92   | 0    | 16.6 | 3+  | 26           | 512 | 40  |
|       |     |     | 12.0        | 400 | 38   | 13100 | 89   | 0    | 5.6  |     |              |     |     |
| F. A. | 16  | F   | 11.4        | 317 | 33   | 500   | 16   | 0    | 0.8  | 6+  | 110          |     |     |
|       |     |     | 8.1         | 250 | 24   |       | 35   | 0    | 4.6  |     |              |     |     |

あった。しかし、扁桃炎では無効であり、他剤に変更したところ治癒した。また、喉頭炎・肺炎合併例では、脳梗塞による意識不明が長期間となり、結局意識が回復しなかったため臨床効果の判定も明確にできなかった。結局著効1例、有効1例、無効1例、判定不能1例であり、有効率は67%であった。

細菌学的効果は敗血症の *E. coli* が消失したのみで、他の3例では不明に終わった。

副作用は何ら認められなかった。また、L-105 使用前の臨床検査成績では、Table 15 に示すように、肝機能障害のあった敗血症例で GOT, GPT 値はむしろ改善し、赤沈値促進を残すのみであった。また、脳梗塞例で GOT, GPT, LDH がそれぞれ 965, 970, 1,600 U と上昇し、血清ビリルビン値が 1.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  となり、BUN 141  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、血清クレアチニン 5.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と非常に上昇しているのは、原疾患の増悪による危篤状態が続いたための変化と考えられた。

### Ⅲ. 考 察

新しく開発された注射用 cephalosporin 系抗生物質である L-105 はグラム陰性桿菌に対してはいわゆる第三世代 cephem 系薬剤といわれるものとはほぼ同等の抗菌力を有し、これらの薬剤の抗菌力が低下してきている *S. aureus* に対しても優れたものがあるのが大きな特徴とされている。しかも、最近話題となっている methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) にも優れた抗菌力があるといわれている<sup>1)</sup>。われわれの臨床分離株に対する抗菌力をみても、*S. aureus* に対しては多くが 0.39~0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、同時に測定した CMX, CZX, CPZ といったいわゆる第三世代 cephem よりは優れた抗菌力であり、cefazolin などのいわゆる第一世代 cephem の抗菌力に匹敵していた<sup>3)</sup>。他方、*E. coli*, *Klebsiella* spp.,

*Proteus* spp. といったグラム陰性桿菌にはほとんどの菌株の MIC が 0.20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下と非常に優れたものであった。しかし、*Enterobacter* spp. や *S. marcescens*, *M. morgani* に対しては、0.20~0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  のものが多く、MIC のやや大きいものが多くなり、*Citrobacter* spp. ではさらに大きい MIC のものが多くなっていた。これらグラム陰性桿菌に対する抗菌力は CMX や CZX に比べるとやや劣るものであったが、CPZ よりは数段優れていた。しかしながら、これらのなかにすでに 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の耐性株が少数ながら認められており、今後耐性株の動向には十分注意する必要がある。また、*E. faecalis* や *P. aeruginosa* にはそれぞれ 3.13, 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下のものは認められず、抗菌力が劣っていることも留意しておく必要がある。これらの成績は他施設での成績ともほぼ一致しており、*H. influenzae* や *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* にも大部分が 0.025  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下と非常に優れた抗菌力が認められている<sup>1)</sup>。また、最近増加しつつある *Acinetobacter* spp. や *Pseudomonas* spp., ドウ糖非醗酵菌などに対してはあまり期待できないようである<sup>1)</sup>。

L-105 の吸収、排泄は、検討しなかったが、2g の1時間点滴静注では  $C_{\max}$  87.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $T_{1/2}(\beta)$  1.18 時間、AUC 108  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  と報告されており、そのときの尿中排泄率が8時間後までに 65.6% とされている。また、胆汁中移行も比較的良好のようであるが、喀痰中への移行はあまりよくないようである<sup>1)</sup>。

L-105 の臨床応用例は4例で、うち1例は効果判定ができないといった、ごく限られた少数例であったが、重篤な腎盂腎炎からきた敗血症例に有効であり、肺炎例に著効したことは、さらに症例を増やして検討する価値のある薬剤と思われる。全国集計の内科領域の治療成績を

cases treated with L-105

| Liver function |     |      |      |               |       | Renal function |       |     |     |     | Urinalysis |   |
|----------------|-----|------|------|---------------|-------|----------------|-------|-----|-----|-----|------------|---|
| GOT            | GPT | Al-P | LDH  | $\gamma$ -GTP | T.Bil | BUN            | Creat | Na  | K   | Cl  | P          | S |
| 290            | 270 | 12.4 | 522  | 565           | 10.3  | 31             | 2.7   | 124 | 3.9 | 79  | +          | + |
| 80             | 20  | 10.2 | 236  | 231           | 1.6   | 14             | 1.2   | 142 | 4.1 | 107 | -          | - |
| 64             | 111 | 135  | 246  | 294           | 0.4   | 12             | 1.0   | 142 | 3.8 | 105 | -          | - |
| 66             | 127 | 92   | 223  | 146           | 0.3   | 9              | 0.9   | 141 | 4.2 | 106 | -          | - |
| 47             | 47  | 481  | 545  | 81            | 0.6   | 24             | 0.7   | 133 | 4.0 | 100 |            |   |
| 965            | 970 | 378  | 1600 | 108           | 1.5   | 141            | 5.8   | 136 | 5.9 | 102 |            |   |
| 209            | 660 | 70   | 335  | 123           | 1.8   | 10             | 0.7   | 143 | 3.5 | 104 | ±          | - |
| 306            | 915 | 153  | 291  | 185           | 0.3   | 8              | 0.7   | 146 | 3.4 | 97  | -          | - |

みると、敗血症・菌血症で57%、呼吸器感染症で76%、とくに肺炎では89%、尿路感染症で87%、とくに急性腎盂腎炎で100%と比較的優れた有効率が得られている。また、肝、胆道感染症は6例と症例が少ないが67%の有効率となっている。起炎菌別臨床効果では、*E. coli* や *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌によるものと *S. pneumoniae* によるものに90%前後の有効率が得られており、*S. aureus* は65%、*P. aeruginosa* によるものは12.5%と低率であるのは、L-105の抗菌力をよく反映していて興味深い。

一方、われわれの経験では副作用は認められず、本剤によると思われる臨床検査値の異常もなかった。全国集計によると、副作用として発疹がもっとも多く経験されており、その発現率は1.3%となっている。そのほかに

下痢、発熱、痒痒感などが少数例認められているが、この種の薬剤のなかでは発現頻度が小さい。また、臨床検査値異常として GOT, GPT 上昇をきたすことがあり、好酸球増多もみられている。しかし、血清クレアチニン値上昇などはまれなようである。今後さらに症例を重ねて検討してゆく必要があろう。

#### 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) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 沢江義郎, 岡田 薫, 柳瀬敏幸: Cefpiramide (SM-1652) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 31 (S-1): 425~435, 1983

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON L-105

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA, YUKIO KUMAGAI, TOSHIYUKI ISHIMARU  
and YOSHIYUKI NIHO

The First Department of Medicine, Faculty of Medicine  
and School of Health Sciences, Kyushu University

Laboratory and clinical studies were performed on L-105, a new parenteral semisynthetic antibiotic, and results were as follows.

1) Antimicrobial activities : MICs of L-105 against various clinical isolates were determined with the inoculum size of  $10^6$  cells/ml.  $MIC_{80}$  of L-105 was 6.25  $\mu\text{g/ml}$  for *S. aureus*, 100 for *E. faecalis*, 0.10 for *E. coli*, 0.39 for *K. pneumoniae*, 0.10 for *K. oxytoca*, 100 for *E. cloacae*, 12.5 for *E. aerogenes*, 6.25 for *S. marcescens*, 12.5 for *Citrobacter* spp., 0.20 for *Proteus* spp., 3.13 for *M. morgani* and 100 for *P. aeruginosa*. L-105 was more active against *S. aureus* than CMX, CZX and CPZ, but it was equally or a little less active against gram-negative bacilli than CMX and CZX. It was more active than CPZ against gram-negative bacilli except *P. aeruginosa*.

2) Clinical efficacy : One patient with pyelonephritis and sepsis, one with pneumonia, one with laryngitis and pneumonia and one with tonsillitis were treated with L-105 daily dose of 2~4g for 5~14 days. Clinical responses were excellent in 1, good in 1, poor in 1 and unknown in a patient. No side effect was observed and no change due to L-105 was seen in laboratory findings.