

L-105 に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への臨床的使用成績

重野芳輝・道津安正・山下京子・重野秀明
 長沢正夫・古賀宏延・中里博子・須山尚史
 福田義昭・森 賢治・河野 茂・鈴山洋司
 広田正毅・斉藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第二内科学教室

草野展周・賀来満夫・能田一夫・菅原和行
 餅田親子・山口恵三

長崎大学付属病院検査部

木谷崇和

国立嬉野病院

渡辺講一・林 敏明・堤 恒雄

長崎市立成人病センター

籠手田恒敏・泉川欣一

佐世保市立総合病院

富田弘志・大江宣春

北九州市立八幡病院

小田敏郎・大田迪祐

山口県立中央病院

田中 光・植田保子

国立療養所長崎病院

奥野一裕

大村市立病院

L-105 についての基礎的・臨床的研究を行い、次の結果を得た。

1) 抗菌力：教室保存の標準株29株と各種臨床分離菌17菌種 682 株の計 711 株について、本剤の MIC 値をマイクロブイヨン希釈法にて測定し、cefazolin, cefotiam, ceftizoxime, latamoxef, piperacillin と比較した。本剤の抗菌力は、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. marcescens* に対し、6 薬剤中もっとも優れた抗菌活性を示した。

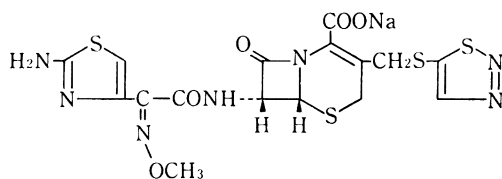
2) 体内動態：慢性気管支炎 2 例について、cross over 法により 1.0 g および 2.0 g 投与後の血中濃度および喀痰内濃度を検討した。最高血中濃度は、点滴終了時に 1.0 g 投与では 38.2, 49.5 $\mu\text{g/ml}$, 2.0 g 投与では 48.7, 72.9 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、最高喀痰内濃度は 1 例においてのみ 1.0 g 投与で 2～3 時間目に 0.15 $\mu\text{g/ml}$, 2.0 g 投与で 3～4 時間目に 1.11 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、他の 1 例では測定限界値 (0.025 $\mu\text{g/ml}$) 以下であった。

3) 臨床応用：呼吸器感染症 44 例に対し、本剤 2.0～4.0 g/日、5～8 日間の点滴静注投与を行った。臨床効果は、著効 5 例、有効 26 例、やや有効 3 例、無効 3 例、判定不能 7 例で、有効率は 83.8%であった。副作用として、2 例に嘔気、発熱、9 例に臨床検査値の異常 (肝機能異常 7、好酸球増多 1、プロトロンビン時間の延長 1) がみられたが、いずれも投与中止後改善した。

L-105 は、日本レダリー株式会社で開発された新注射用半合成セファロsporin系抗生剤である。Fig. 1 に示すような構造を有し、3 位側鎖に thiaziazolyl-thiomethyl

基を、7 位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を有し、化学的にかわめて安定な構造を有する。本剤は、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対し

Fig. 1 Chemical structure of L-105



広く抗菌活性を有し、とくにグラム陰性桿菌に対しては従来の第三世代のセフェム剤と同等の抗菌力を有し、かつ第三世代セフェム剤に低感受性であるブドウ球菌に対しては、cefazolin とほぼ同等の優れた抗菌力を示し、また各種の β -ラクタマーゼに対して安定であることが特徴とされている¹⁾。

今回、私たちは本剤の標準株および各種臨床材料分離菌に対する抗菌力を、cefazolin(CEZ), cefotiam(CTM), ceftizoxime (CZX), latamoxef (LMOX), piperacillin (PIPC) と比較しながら検討し、2例の慢性気管支炎例に投与した後の血中濃度と喀痰中濃度を測定した。また、呼吸器感染症44例に対し、本剤の点滴静注を行い、その臨床効果と副作用についても検討を行った。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験方法：教室保存の標準株29株と長崎大学医学部付属病院中央検査部において各種の臨床材料から昭和58年に分離された17菌種682株 (*Streptococcus pneumoniae* 51, *Staphylococcus aureus* 30, *Staphylococcus epidermidis* 34, *Escherichia coli* 32, *Klebsiella pneumoniae* 31, *Klebsiella oxytoca* 35, *Proteus mirabilis* 32, *Proteus vulgaris* 36, *Morganella morganii* 33, *Enterobacter cloacae* 67, *Enterobacter aerogenes* 27, *Citrobacter freundii* 34, *Serratia marcescens* 32, *Pseudomonas aeruginosa* 32, *Pseudomonas maltophilia* 36, *Acinetobacter anitratus* 35, *Haemophilus influenzae* 105) に

ついて、MIC 2000 system (ダイナテック社)を用いたマイクロブイオン希釈法にて最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。また対照薬剤として、CEZ, CTM, CZX, LMOX, PIPC を用いて MIC 値を測定し比較検討した。基礎培地としては、Mueller-Hinton broth (Difco) に Mg^{2+} および Ca^{2+} がそれぞれ 25 mg/l と 50 mg/l となるように添加し、さらにブドウ糖(終濃度1%)と指示薬としてのフェノールレッド(終濃度0.01%)を加えたものを用い、*H. influenzae* のみは Schaedler's broth 1,000 ml に対して、不活化ウマ溶血液(10 ml), Vitamin K_1 (0.5 μ l), NAD (50 mg), Fildes enrichment (15 ml), Mg^{2+} (25 mg), Ca^{2+} (50 mg) を添加したのを用いた。薬剤の培地含有濃度系列は、100 μ g/ml を最高濃度として以下倍数希釈による12系列を作製し、接種菌量は *H. influenzae* を除く菌種はすべて 10^5 CFU/ml を、*H. influenzae* のみは 10^4 CFU/ml となるように調整して行った。本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法²⁾による MIC 値の相関性については、すでに報告³⁾したように、本法の成績は寒天平板希釈法の 10^6 CFU/ml 接種時のものときわめて良好な相関性が認められている。

2) 実験成績：標準株に対する6薬剤の MIC 測定成績を Table 1 および 2 に示した。グラム陽性菌に対する抗菌力は、L-105 が6薬剤中もっとも優れた MIC 値を示し、グラム陰性菌に対しては、全般に CZX・LMOX とほぼ同等の優れた抗菌力を示した。

各種の臨床材料分離株に対する6薬剤の MIC 測定成績を、Fig. 2~18 に示した。

S. pneumoniae に対する抗菌力は (Fig. 2), L-105 が6薬剤中もっとも優れ、いずれも 0.025 μ g/ml 以下の MIC 値を示し、次いで PIPC, CZX, CEZ, CTM, LMOX の順で、LMOX は 0.78 μ g/ml に MIC のピークを有していた。

Table 1 Antibacterial activity of L-105 against standard strain of bacteria (G⁺)

Organisms	MIC (μ g/ml)					
	L-105	CEZ	CTM	CZX	LMOX	PIPC
<i>S. aureus</i> SMITH	0.10	0.20	0.20	0.78	1.56	0.39
<i>S. aureus</i> TERASHIMA	0.20	0.10	0.20	0.78	1.56	0.20
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0.20	0.20	0.78	0.39	6.25	0.39
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.20	0.39	0.78	0.78	12.5	12.5
<i>M. luteus</i> PCI 1001	≤ 0.05	0.78	0.20	0.10	0.39	≤ 0.05
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	≤ 0.05	1.56	0.39	0.20	0.78	≤ 0.05
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.20	0.78	6.25	6.25	0.39

Inoculum size 10^6 CFU/ml (Microbroth dilution methods)

Table 2 Antibacterial activity of L-105 against standard strain of bacteria (G⁻)

Organisms	MIC (μg/ml)					
	L-105	CEZ	CTM	CZX	LMOX	PIPC
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.10	1.56	0.20	≤0.05	0.10	1.56
<i>E. coli</i> BHN	≤0.05	0.10	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05
<i>E. coli</i> Kp	≤0.05	0.10	≤0.05	≤0.05	≤0.05	0.10
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0.20	1.56	0.20	0.10	0.20	3.13
<i>S. dysenteriae</i> EW 3	≤0.05	0.10	≤0.05	≤0.05	0.10	0.20
<i>S. flexneri</i> 2a EW 10	≤0.05	0.39	0.10	≤0.05	0.10	0.39
<i>S. flexneri</i> 3a EW 14	≤0.05	0.20	≤0.05	≤0.05	≤0.05	0.20
<i>S. boydii</i> EW 29	≤0.05	0.10	0.10	≤0.05	≤0.05	≤0.05
<i>S. sonnei</i> EW 35	≤0.05	0.10	≤0.05	≤0.05	0.10	0.20
<i>S. typhi</i> H 901	0.20	1.56	0.20	≤0.05	0.10	1.56
<i>S. typhimurium</i> ATCC 14028	0.10	1.56	0.20	≤0.05	0.10	3.13
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	≤0.05	0.10	≤0.05	≤0.55	0.10	0.20
<i>K. pneumoniae</i> DENKEN	≤0.05	0.20	≤0.05	≤0.05	0.10	0.20
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	0.10	1.56	0.20	≤0.05	0.10	3.13
<i>E. cloacae</i> ATCC 23355	0.39	100	3.13	0.39	0.20	3.13
<i>S. marcescens</i> ATCC 8100	3.13	>100	>100	3.13	12.5	25
<i>P. vulgaris</i> ATCC 21100-1	≤0.05	0.10	0.10	≤0.05	0.10	≤0.10
<i>A. liquefaciens</i> Y-62	0.10	12.5	0.10	≤0.05	≤0.05	3.13
<i>P. aeruginosa</i> KOBAYASHI	100	>100	>100	100	50	25
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	1.56	>100	100	3.13	12.5	1.56
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	3.13	>100	100	1.56	12.5	1.56
<i>P. stutzeri</i>	0.78	>100	25	3.13	6.25	0.78

Inoculum size 10⁵ CFU/ml (Microbroth dilution methods)

Fig. 2 MICs of L-105 and other antibiotics to *S. pneumoniae* (51 strains)

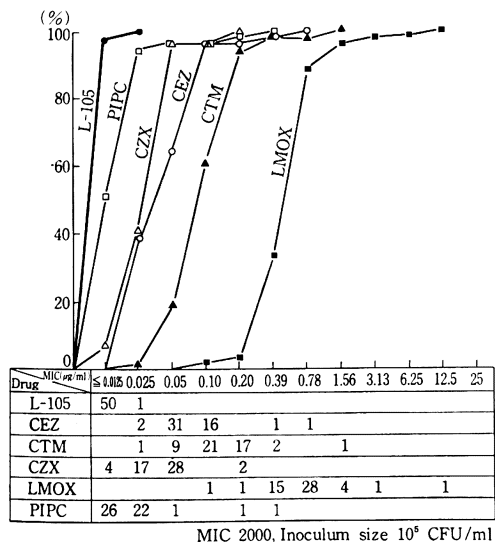


Fig. 3 MICs of L-105 and other antibiotics to *S. aureus* (30 strains)

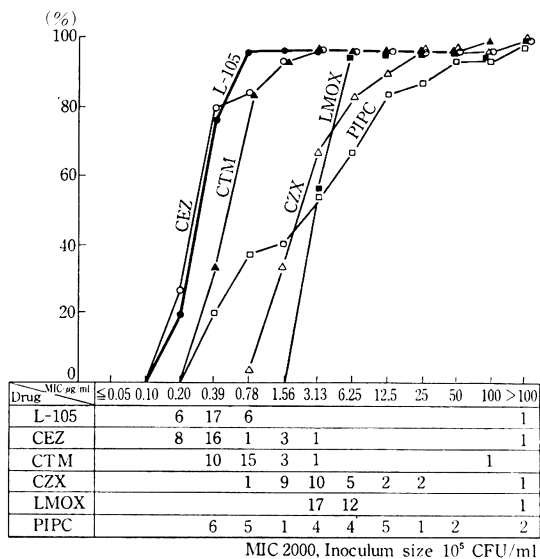


Fig. 4 MICs of L-105 and other antibiotics to *S. epidermidis* (34 strains)

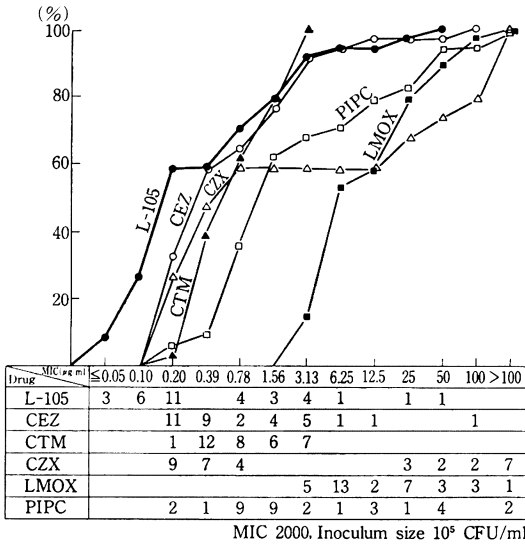


Fig. 6 MICs of L-105 and other antibiotics to *K. pneumoniae* (31 strains)

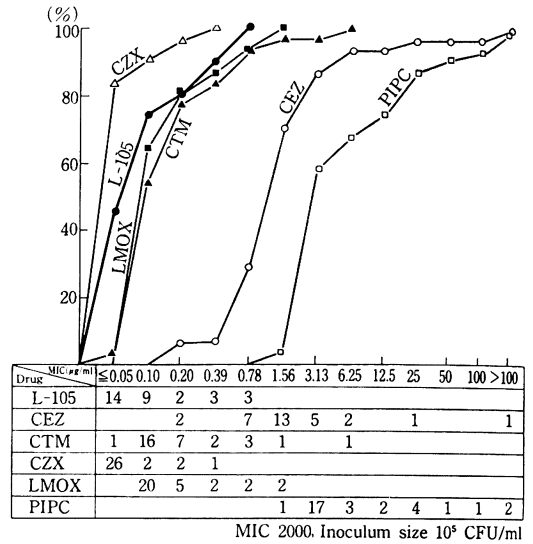


Fig. 5 MICs of L-105 and other antibiotics to *E. coli* (32 strains)

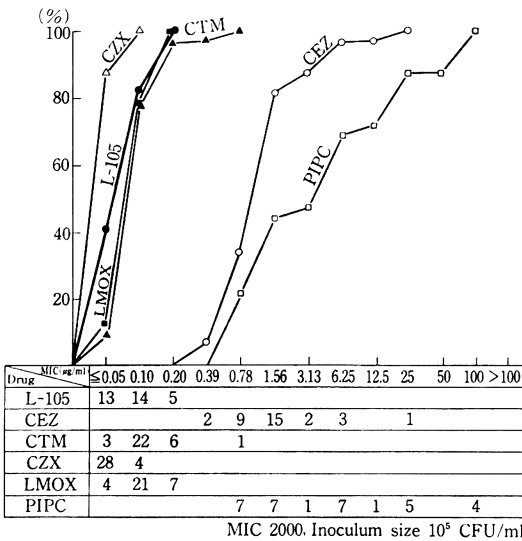
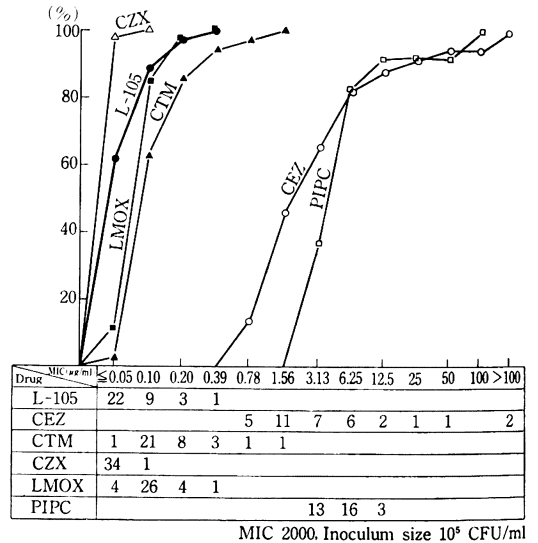


Fig. 7 MICs of L-105 and other antibiotics to *K. oxytoca* (35 strains)



S. aureus に対しては (Fig. 3), L-105 がもっとも優れ、CEZ とともに 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークを有し、次いで CTM が1管劣り、さらに CZX, LMOX は CTM よりも2管劣る成績であり、一方 PIPC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に幅広く分布していた。また、いずれのセフェム剤に対しても1株のみ 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株が存在した。

S. epidermidis に対しては (Fig. 4), いずれの薬剤も幅

広い分布を示したが、L-105 がもっとも優れ、0.20 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークを有していた。

E. coli に対しては (Fig. 5), CZX がもっとも優れすべて 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 値を示したが、L-105, LMOX, CTM の3剤も 0.10 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークを有し、優れた抗菌力を示した。

K. pneumoniae に対しては (Fig. 6), *E. coli* と同様 CZX, L-105, LMOX, CTM の順に優れた抗菌力を示

Fig. 8 MICs of L-105 and other antibiotics to *P. mirabilis* (32 strains)

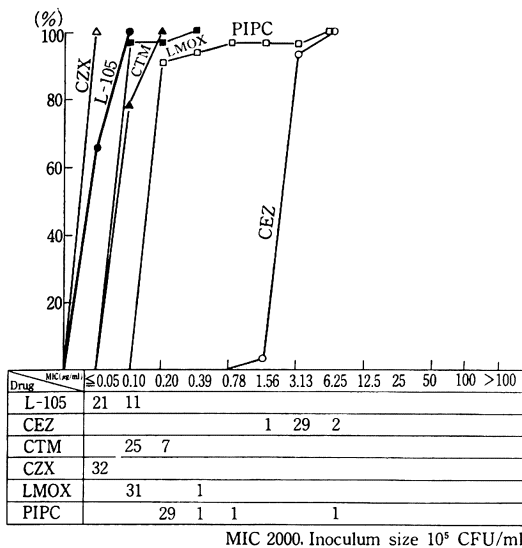


Fig. 10 MICs of L-105 and other antibiotics to *M. morgani* (33 strains)

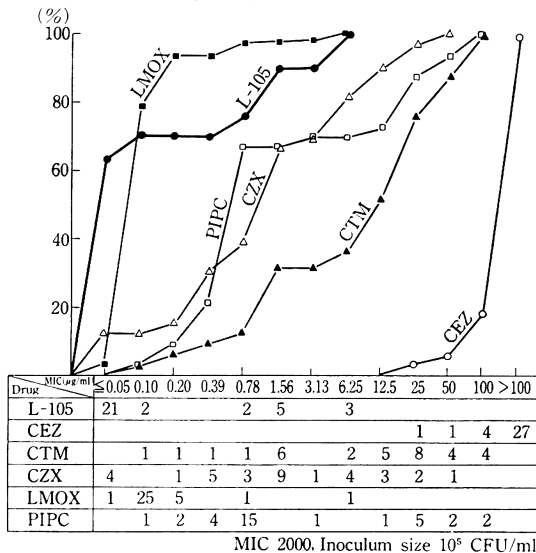


Fig. 9 MICs of L-105 and other antibiotics to *P. vulgaris* (36 strains)

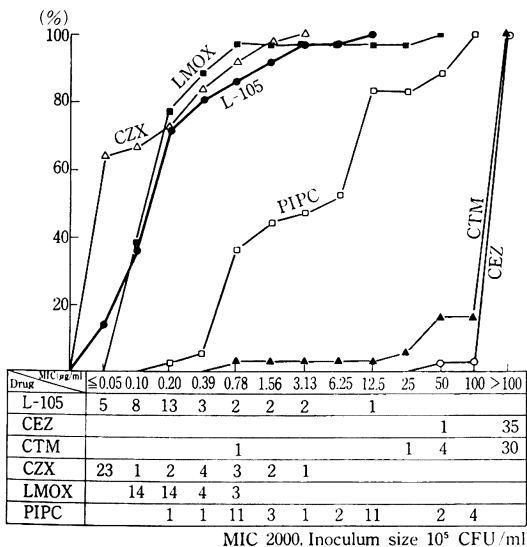
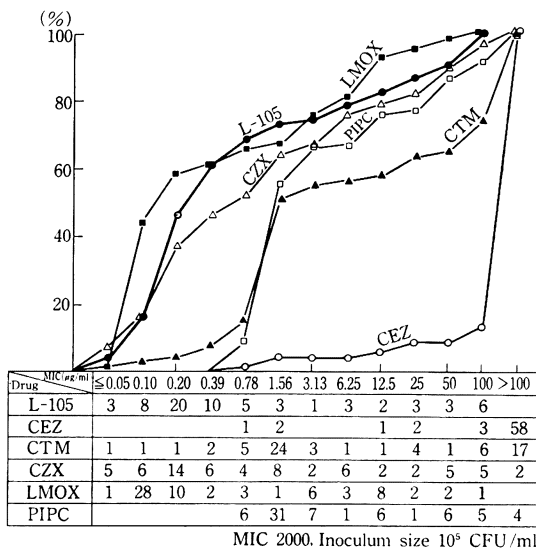


Fig. 11 MICs of L-105 and other antibiotics to *E. cloacae* (67 strains)



し、L-105 は 0.05 µg/ml 以下に MIC のピークを有したが、CEZ は 1.56 µg/ml に、PIPC は 3.13 µg/ml に MIC のピークを有していた。

K. oxytoca に対しても *K. pneumoniae* とほぼ同様の傾向を示し (Fig. 7), L-105 は 0.05 µg/ml 以下に MIC のピークを有し、CZX に次ぐ抗菌力であった。

P. mirabilis に対しては (Fig. 8), CEZ が 3.13 µg/ml に MIC のピークを有したのを除けば、他の 5 剤はいず

れも 0.20 µg/ml 以下にピークを有していたが、わずかながら CZX, L-105, LMOX, CTM, PIPC の順に優れた抗菌力を示した。

インドール (+) プロテウス群の *P. vulgaris* と *M. morgani* に対しては (Fig. 9, 10), いずれの薬剤も幅広い MIC 分布を示したが、L-105 は前者に対しては 0.20 µg/ml に MIC のピークを有し、CZX に次いで LMOX とほぼ同等の抗菌力を示し、後者に対しては 0.05 µg/ml

Fig. 12 MICs of L-105 and other antibiotics to *E. aerogenes* (27 strains)

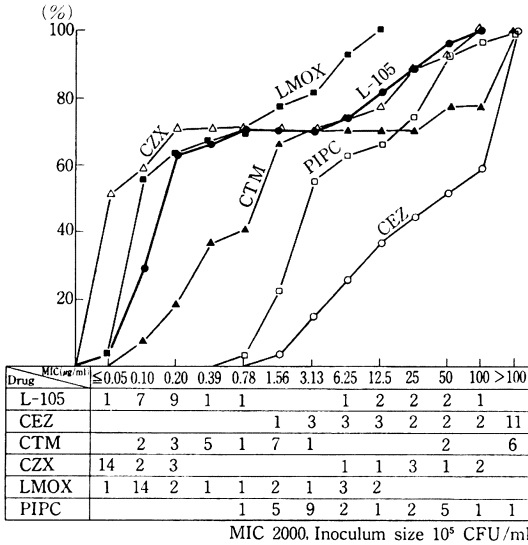


Fig. 14 MICs of L-105 and other antibiotics to *S. marcescens* (32 strains)

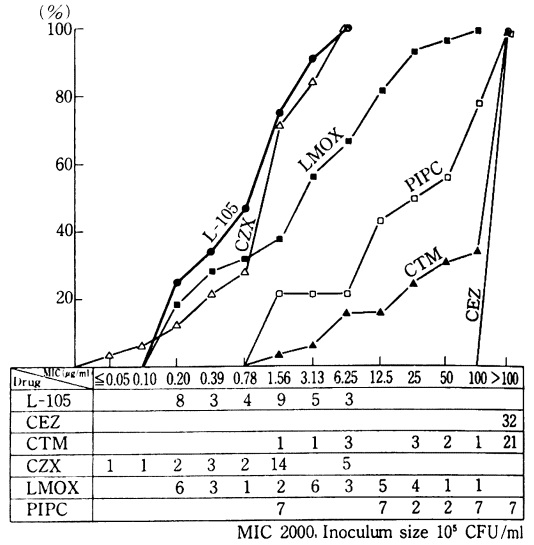


Fig. 13 MICs of L-105 and other antibiotics to *C. freundii* (34 strains)

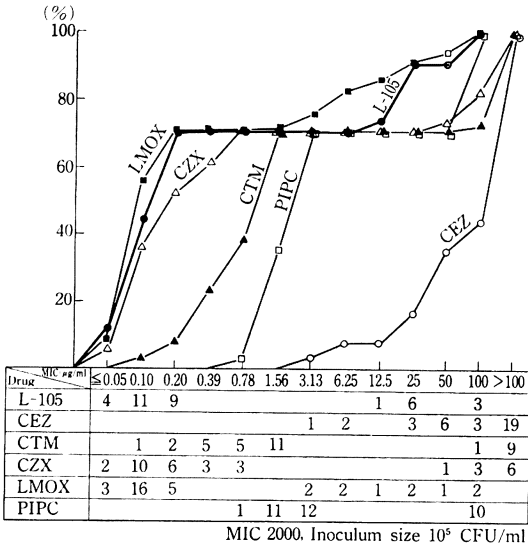
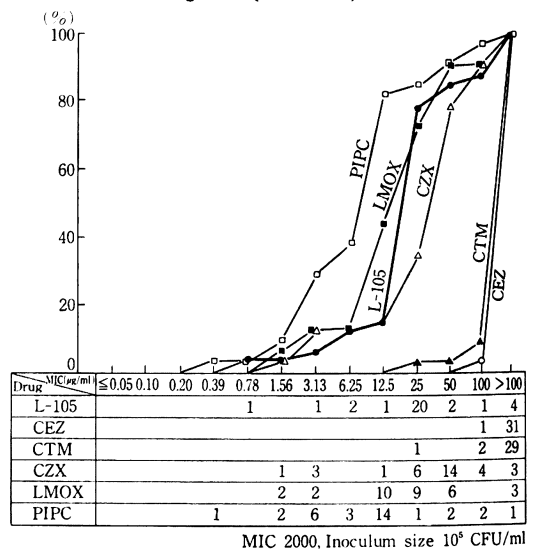


Fig. 15 MICs of L-105 and other antibiotics to *P. aeruginosa* (32 strains)



以下に MIC のピークを有していた。

E. cloacae に対しては (Fig. 11), いずれの薬剤も幅広い MIC の分布を示し, L-105 は 0.20 µg/ml に MIC のピークを有し, LMOX に次ぐ抗菌力であった。

E. aerogenes に対しては (Fig. 12), *E. cloacae* とよく似た傾向を示し, いずれの薬剤も幅広い MIC の分布を示したが, L-105 は 0.20 µg/ml に MIC のピークを有し, CZX, LMOX に次ぐ抗菌力であった。

C. freundii に対しては (Fig. 13), CEZ を除きいずれの薬剤も 2 峰性の MIC 分布を示したが, L-105 は LMOX, CZX とほぼ同等でもっとも優れ 0.10 µg/ml に MIC のピークを有し, 34 株中 24 株 (70.6%) が 0.20 µg/ml 以下, 10 株 (29.4%) が 12.5 µg/ml 以上の値を示した。

S. marcescens に対しては (Fig. 14), L-105 がもっとも優れた抗菌力を示したが, MIC 値は 0.20 µg/ml か

Fig. 16 MICs of L-105 and other antibiotics to *P. maltophilia* (36 strains)

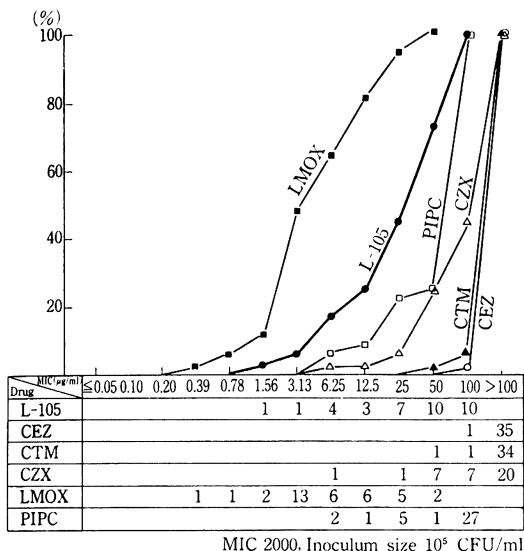
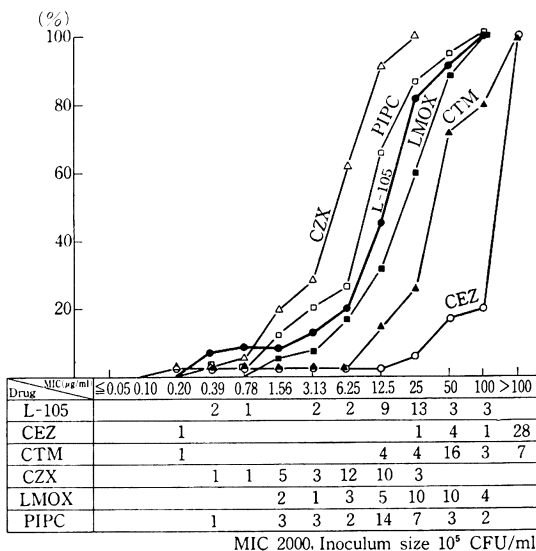


Fig. 17 MICs of L-105 and other antibiotics to *A. anitratus* (35 strains)



ら 6.25 µg/ml に分布し、1.56 µg/ml にピークを有していた。

P. aeruginosa に対しては (Fig. 15), いずれの薬剤も高い MIC 値を示した。そのなかでは PIPC がもっとも優れ、次いで LMOX, L-105, CZX の順であったが、L-105 の MIC のピークは 25 µg/ml と高値であった。

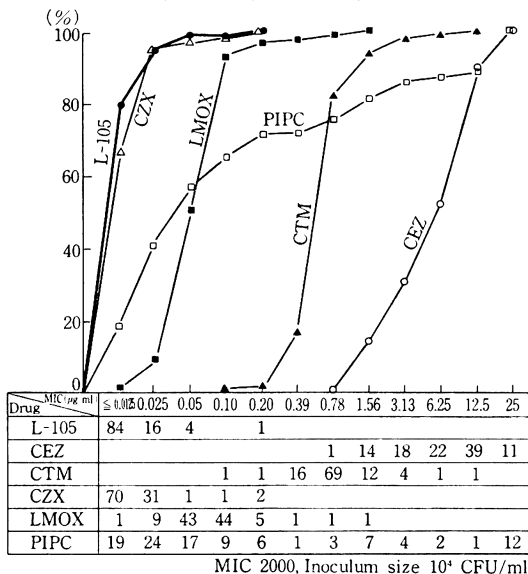
P. maltophilia に対しては (Fig. 16), *P. aeruginosa* 同様いずれも高い MIC 値を示すものが多かったが、LMOX のみが 3.13 µg/ml にピークを有しもっとも優れ、L-105 は LMOX に次ぐ抗菌力であったものの、そのピークは 50~100 µg/ml であった。

A. anitratus に対しては (Fig. 17), いずれも高い MIC 値を示したが、CZX が 6.25 µg/ml にピークを有しもっとも良好で、L-105 は 25 µg/ml にピークを有していた。

H. influenzae に対しては (Fig. 18), L-105 がもっとも優れ、0.0125 µg/ml 以下に MIC のピークを有し、CZX もほぼ同等の成績であった。LMOX はこれらに約 2~3 管劣り、CTM は約 6 管劣った。PIPC は 0.025 µg/ml に MIC のピークを有したものの幅広く分布し、耐性株もかなりの頻度で存在し 3.13 µg/ml 以上の株が約 18% にみられた。CEZ は 12.5 µg/ml に MIC のピークを有していた。

総括すると、グラム陽性球菌に対しては、L-105 は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* のいずれに対してももっとも優れており、またグラム陰性桿菌に対しては、*H. influenzae*, *S. marcescens* など 6 薬剤中でもっと

Fig. 18 MICs of L-105 and other antibiotics to *H. influenzae* (105 strains)



も優れた抗菌力を示し、また他のグラム陰性桿菌についても第三世代セフェム剤とほぼ同等の優れた抗菌力を示した。

2. 慢性気道感染症における血中濃度および喀痰内濃度

1) 実験方法：腎機能に著変をみない膿性痰を喀出する慢性気管支炎の 2 例を対象とし、いずれも本剤 1.0g および 2.0g の cross over 法による血中および喀痰内移

Table 3 Clinical and bacteriological effect of L-105

No.	Name Age Sex BW	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	† Effect	Side effect Remarks
1	S. H. 61 M 48	Pneumonia	1g×2 (14) 28 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.8 ↓ 36.5	7800 ↓ 4500	6(+) ↓ 2(+)	123 ↓ 95	Remarkably improved	(#)	(-)
2	T. M. 49 M 52	Pneumonia (C.R.F.)	1g×2 (13) 26 g	<i>S. marcescens</i> , a few <i>K. pneumoniae</i> , a few <i>A. antitratu</i> s, a few	37.6 ↓ 36.3	5200 ↓ 4200	2(+) ↓ 3(+)	27 ↓ 14	Not changed	(?)	(-)
3	H. Y. 26 M 69	Mycoplasma pneumonia	1g×2 (7) 14 g	Normal flora ↓ No sputum	37.3 ↓ 36.8	7000 ↓ 4100	(+) ↓ (-)	6 ↓ 3	Remarkably improved	(?)	Nausea Eosino 210→806→164
4	H. O. 65 M	D.P.B.	1g×2 (7) 14 g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora	38.5 ↓ 36.9	6700 ↓ 8300	2(+) ↓ 2(+)	68 ↓ 96	Not changed	(+)	(-)
5	Y. M. 59 M 57	Pneumonia	1g×2 (10) 20 g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	37.0 ↓ 36.0	5700 ↓ 5300	4(+) ↓ (-)	70 ↓ 27	Remarkably improved	(#)	(-)
6	T. U. 64 F 51	Pneumonia	1g×2 (14) 28 g	<i>A. antitratu</i> s, a few ↓ Normal flora	37.6 ↓ 36.4	17700 ↓ 4500	6(+) ↓ (-)		Remarkably improved	(#)	(-)
7	K. T. 83 M 54	Pneumonia	1g×2 (14) 28 g	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ Normal flora	37.6 ↓ 36.6	11200 ↓ 5200	5(+) ↓ 2(+)	48 ↓ 45	Moderately improved	(#)	GOT 13→54
8	T. H. 69 F 54	Pneumonia	1g×2 (8) 16 g	Normal flora ↓ Normal flora	36.6 ↓ 40.0	9700 ↓ 9400	6(+) ↓ 5(+)	138 ↓ 154	Moderately improved	(+)	Fever Al-P 243→314→285
9	T. M. 57 M 50	Pneumonia (Cystic- bronchiectasis)	1g×2 (14) 28 g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ <i>H. influenzae</i> (#)	39.3 ↓ 36.7	15900 ↓ 4800	3(+) ↓ (-)	35 ↓ 15	Remarkably improved	(#)	(-)
10	Y. N. 58 M 65	Pneumonia (Bronchiectasis)	1g×2 (9) 18 g	Normal flora ↓ No sputum	40.2 ↓ 36.3	11400 ↓ 7700	6(+) ↓ (-)	40 ↓ 43	Remarkably improved	(#)	GOT 16→52 GPT 15→80
11	K. K. 29 F 52	Lung abscess	1g×2 (5) 8 g	Normal flora ↓ Normal flora	38.6 ↓ 39.4	13000 ↓ 21100	6(+) ↓ 6(+)	118 ↓ 139	Exacerbated	(-)	GOT 19→45→20 LAP 94→125→123

12	K. S. 30 F 41	D.P.B.	1g × 2 (7) 14 g	<i>S. pneumoniae</i> (+) ↓ Normal flora	38.8 ↓ 36.8	14300 ↓ 11100	2(+) ↓ (-)	18 ↓ 14	Not changed	(#)	(-)
13	H. N. 50 F 55	Pneumonia	1g × 2 (14) 27 g	Normal flora ↓ No sputum	38.0 ↓ 36.5	6900 ↓ 4900	6(+) ↓ 2(+)	118 ↓ 90	Remarkably improved	(#)	(-)
14	K. M. 47 M 62	Chronic bronchitis	1g × 2 (7) 14 g	<i>K. ozanae</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##) <i>P. maltophilia</i> (##)	39.3 ↓ 36.3	7900 ↓ 3900	3(+) ↓ 2(+)	58 ↓ 35	Not examined	(#)	(-)
15	T. M. 75 M 44	Pneumonia	1g × 2 (14) 28 g	<i>S. pneumoniae</i> (##) <i>H. influenzae</i> (##) <i>K. pneumoniae</i> (+) ↓ Normal flora	37.5 ↓ 36.6	17400 ↓ 5800	3(+) ↓ (-)	88 ↓ 35	Remarkably improved	(#)	(-)
16	K. O. 76 M 41	Chronic bronchitis	1g × 2 (14) 28 g	Normal flora ↓ Normal flora	38.4 ↓ 36.4	15700 ↓ 4700	6(+) ↓ 2(+)	86 ↓ 30	Not examined	(#)	(-)
17	K. H. 35 M 60	Mycoplasma pneumonia	1g × 2 (10) 19 g	Normal flora ↓ Normal flora	39.8 ↓ 36.5	8300 ↓ 5800	6(+) ↓ 2(+)	19 ↓ 14	Remarkably improved	(?)	(-)
18	T. K. 78 M 49	Pneumonia	1g × 2 (14) 28 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.8 ↓ 86.8	12400 ↓ 7800	6(+) ↓ (+)	116 ↓ 90	Moderately improved	(#)	(-)
19	Y. O. 27 F 33	D.P.B.	1g × 2 (7) 14 g	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	37.3 ↓ 37.5	8800 ↓ 8400			Not changed	(-)	(-)
20	I. I. 54 M 51	Lung cancer	1g × 2 (11) 22 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.3 ↓ 37.7	9000 ↓ 7500	(-) ↓ 3(+)	41 ↓ 70	Exacerbated	(?)	(-)
21	K. K. 35 F 39	Pneumonia	1g × 2 (14) 28 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.2 ↓ 36.5	12900 ↓ 4300	5(+) ↓ (-)	111 ↓ 58	Remarkably improved	(#)	(-)
22	H. T. 35 M 73	Pneumonia	1g × 2 (6) 12 g	Normal flora ↓ No sputum	37.0 ↓ 36.2	9400 ↓ 11700	(+) ↓ (-)	38 ↓ 20	Remarkably improved	(#)	PT 13.6→17.2 sec
23	M. H. 51 M 57	Chlamydial pneumonia	1g × 2 (6) 12 g	Normal flora	38.5 ↓ 38.5	9000 ↓ 7400	3(+) ↓ 2.5(+)	124 ↓ 83	Slightly improved	(?)	(-)

Table 3 (Continued)

No.	Name Age Sex BW	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	*Effect	Side effect Remarks
24	S. M. 47 F 41	Chronic bronchitis	1g x 2 (11) 22 g	<i>S. pneumoniae</i> (H) <i>P. maltophilia</i> (H) ↓ <i>P. maltophilia</i> (+)	37.1 ↓ 37.1	5700 ↓ 5600	(±) ↓ (-)	45 ↓ 23	Not examined	(H)	(-)
25	K. M. 48 M 62	Chronic bronchitis	1g x 2 (10) 20 g	<i>K. ozaenae</i> (H) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (H)	37.5 ↓ 36.8	6600 ↓ 3500	(+) ↓ (-)	45 ↓ 23	Moderately improved	(H)	(-)
26	S. K. 60 F 32	Chronic bronchitis	1g x 2 (9) 18 g	Not examined ↓ Normal flora	37.6 ↓ 37.3	7400 ↓ 5100	(+) ↓ 2(+)	45 ↓ 40	Not changed	(+)	(-)
27	M. M. 43 M 65	Pneumonia	1g x 2 (17) 34 g	No sputum ↓ No sputum	36.9 ↓ 36.5	5700 ↓ 5700	(±) ↓ (-)	9	Moderately improved	(?)	(-)
28	Y. I. 67 F 45	Pneumonia (D.P.B.)	1g x 2 (6) 12 g	<i>K. ozaenae</i> (H) ↓ Normal flora	37.0 ↓ 36.7	4200 ↓ 4200	2(+) ↓ (+)	132 ↓ 103	Moderately improved	(H)	(-)
29	F. B. 80 M 45	Pneumonia (Lung cancer)	1g x 2 (10) 20 g	Normal flora ↓ No sputum	37.1 ↓ 36.4	3200 ↓ 3200	5(+) ↓ 3(+)	50 ↓ 95	Moderately improved	(H)	(-)
30	M. K. 34 F 42	Mycoplasma pneumonia	1g x 2 (14) 28 g	Normal flora ↓ Normal flora	38.2 ↓ 36.6	2500 ↓ 4200	5(+) ↓ (-)	60 ↓ 23	Remarkably improved	(?)	(-)
31	T. N. 51 M 60	Pneumonia	1g x 2 (10) 20 g	Normal flora ↓ Normal flora	38.0 ↓ 36.8	12200 ↓ 6600	6(+) ↓ 2(+)	126 ↓ 72	Moderately improved	(H)	(-)
32	N. S. 77 F 45	Pneumonia	1g x 2 (16) 32 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.8 ↓ 36.7	8100 ↓ 5300	6(+) ↓ 2(+)	118 ↓ 96	Remarkably improved	(H)	(-)
33	H. O. 34 M 58	Pneumonia	1g x 2 (18) 36 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.4 ↓ 36.5	11900 ↓ 7800	4(+) ↓ (-)	83 ↓ 9	Remarkably improved	(H)	(-)

34	Y. Y. 36 F 48	Pneumonia	1g×2 (11) 20 g	Normal flora ↓ Normal flora	39.3 ↓ 36.8	12500 ↓ 5800	4(+) ↓ (-)	18 ↓ 28	Remarkably improved	(#)	(-)
35	M. M. 57 M 50	Pneumonia + Pleuritis	1g×2 (13) 25 g	Normal flora ↓ Normal flora	39.8 ↓ 36.8	12300 ↓ 7100	5(+) ↓ 1.5(+)	81 ↓ 64	Remarkably improved	(#)	7-GTP 24→44
36	S. U. 36 F 40	Pneumonia	1g×2 (14) 27 g	Normal flora ↓ Normal flora	39.2 ↓ 36.7	21300 ↓ 4500	4.5(+) ↓ (±)	70 ↓ 35	Remarkably improved	(#)	GOT 21→117→92→32 GPT 25→66→87→28
37	K. M. 36 M 74	Pneumonia	1g×2 (14) 28 g	Normal flora ↓ No sputum	37.4 ↓ 36.4	8000 ↓ 6300	2(+) ↓ (-)	60	Remarkably improved	(#)	(-)
38	M. K. 18 M 55	Pneumonia	1g×2 (11) 22 g	Normal flora ↓ No sputum	38.8 ↓ 36.0	18100 ↓ 5700	3.5(+) ↓ (±)	74	Remarkably improved	(#)	GOT 32→41
39	K. S. 45 M 45	Obstructive pneumonia (Lung cancer)	1g×2 (5) 9 g	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ Not examined	37.3 ↓ 38.5	3000 ↓ 3900	2(+) ↓ 6(+)	24 ↓ 80	Exacerbated	(-)	(-)
40	H. K. 68 M 44	Pneumonia	1g×2 (9) 18 g	Normal flora		10700 ↓ 3900	5(+) ↓ 2(+)	15 ↓ 56	Remarkably improved	(#)	(-)
41	K. S. 35 M 65	Pneumonia	1g×2 (7) 14 g	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ Normal flora	37.5 ↓ 36.6	9600 ↓ 7400	5(+) ↓ (-)	107 ↓ 34	Remarkably improved	(#)	(-)
42	S. O. 67 F 39	Chronic bronchitis	1g×2 (11) 22 g	Normal flora ↓ Normal flora	36.9 ↓ 36.7	7100 ↓ 7100	2(+) ↓ (-)	28 ↓ 6	Not changed	(#)	(-)
43	O. N. 69 F 48	Pneumonia	1g×2 (14) 27 g	<i>S. pneumoniae</i> (#) <i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora	37.8 ↓ 36.7	12400 ↓ 3800	6(+) ↓ (-)	66 ↓ 47	Remarkably improved	(#)	(-)
44	S. K. 67 F 40	Pneumonia (Bronchiectasis, ITP)	1g×2 (11) 22 g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora	37.3 ↓ 37.7	5800 ↓ 5400	(±) ↓ (-)	72 ↓ 60	Moderately improved	(#)	(-)

* (#) Excellent, (##) Good, (+) Fair, (-) Poor, (?) Unevaluable

Fig. 19 Sputum and serum levels of L-105

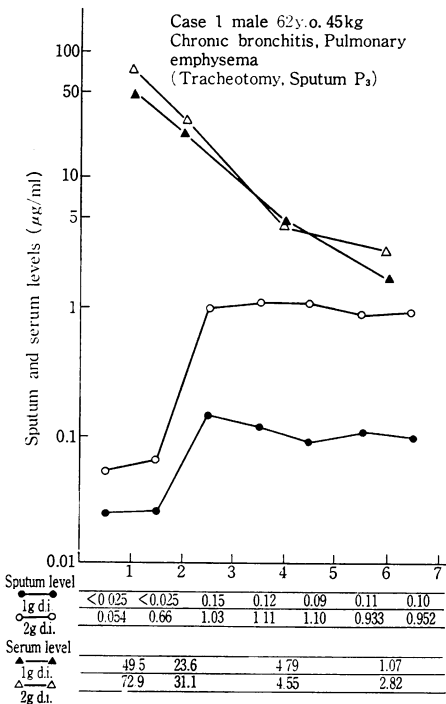
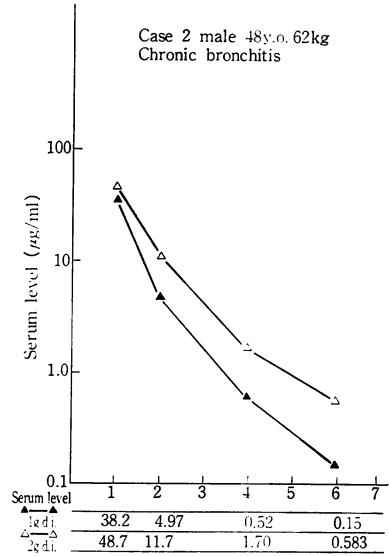


Fig. 20 Sputum and serum levels of L-105



II. 臨床的検討

1. 対象症例ならびに投与方法・投与量および投与期間

対象症例は、長崎大学第二内科学教室および関連病院（国立嬉野病院、長崎市立成人病センター、佐世保市立総合病院、北九州市立八幡病院、山口県立中央病院、国立療養所長崎病院、大村市立病院）にて治療を行った呼吸器感染症44例（肺炎28、肺炎+胸膜炎1、肺化膿症1、慢性気管支炎6、びまん性汎細気管支炎3、マイコプラズマ肺炎3、クラミディア肺炎1、肺癌1）で、年齢は18~83歳（平均52.0歳）、男性27、女性17であった。投与方法は、2例に対しては2.0g 1日2回、42例に対しては1.0g 1日2回、約1時間かけての点滴静注投与を行った。投与期間は5~18日、総投与量は8~40gであった。本剤投与中はいずれも他の抗菌剤やステロイド剤・ガンマグロブリン製剤などの併用は行わなかった。

2. 臨床効果判定

臨床効果の判定は、本剤投与前後の喀痰内細菌の消長および臨床検査成績、胸部X線像、さらに自・他覚症状などを参考として、総括的に著効(卅)、有効(卍)、やや有効(+)、無効(-)および判定不能(?)の5段階にて判定した。

3. 臨床成績

Table 3に、症例ごとの投与量、検査成績の一部、臨床成績や副作用などを一括して示し、さらにTable 4には各疾患別による臨床成績をまとめて示した。総合的には、著効5、有効26、やや有効3、無効3で、マイコプラズマ肺炎の3例、クラミディア肺炎の1例、感染症状

行濃度を測定した。250~300 mlの糖液に本剤を溶解して、約1時間かけて点滴静注を行い、投与前および投与後1、2、4、6時間目に採血し、また投与前および投与後各1時間ごとの喀出痰を全量滅菌シャーレに採取し、それぞれを測定に供した。移行濃度の測定は、*Escherichia coli* NIHJを検定菌とし、測定用培地として heart infusion 寒天培地を用いて、円筒平板法による bioassay 法にて行った。標準曲線は、血中濃度測定にはヒト血清を、喀痰内濃度測定には0.1Mリン酸塩緩衝液(pH 7.0)を用い、喀痰は等量の0.1Mリン酸塩緩衝液(pH 7.0)を加えてホモゲナイザーでよく混和したのち、冷却遠心器にて遠心し、その上清を試験に供した。

2) 実験成績：成績を Fig. 19, 20に示した。血中濃度の最高値はいずれも点滴終了時にあり、1.0g 投与時にはそれぞれ 38.2, 49.5 µg/ml を、2.0g 投与時にはそれぞれ 48.7, 72.9 µg/ml を示し、dose response の傾向が認められた。

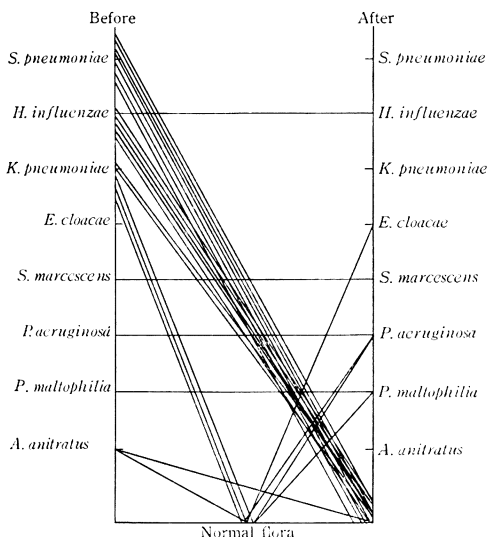
喀痰内濃度は、1例では1.0g、2.0gのいずれの投与においても測定限界値(0.025 µg/ml)以下の値であったが、他の1例では1.0g 投与で点滴後2~3時間目に0.15 µg/ml、2.0g 投与で点滴後3~4時間目に1.11 µg/mlで、6~7時間後にもそれぞれ0.10 µg/ml、0.952 µg/mlの値を示した。

Table 4 Clinical efficacy of L-105 in respiratory infections

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Total
Pneumonia	4	20	1	1	2	28
Pneumonia+Pleuritis		1				1
Lung abscess				1		1
Chronic bronchitis	1	4	1			6
D.P.B.		1	1	1		3
Mycoplasma pneumoniae pneumonia					3	3
Chlamydia pneumoniae pneumonia					1	1
Lung cancer					1	1
Total	5	26	3	3	7	44

efficacy rate 31/37 (83.8%)

Fig. 21 Bacteriological effect of L-105



が不明確と判断された肺炎の2例、その後肺癌と診断された1例の計7例は判定不能とした。有効率は全体で83.8%であった。

4. 細菌学的効果

44例について、本剤投与前後における菌の推移をFig. 21に示した。

グラム陽性球菌については、*S. pneumoniae* 7株が分離されたがいずれも消失した。

グラム陰性桿菌では、6株ともっとも多く分離された *H. influenzae* については5株が消失したが、1株は不変であった。また、*K. pneumoniae* の5株および *A. anitratus* の2株はいずれも消失し、*S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. maltophilia* の各1株は不変で、投与後の新たな出現菌として *P. aeruginosa* の2株、*E. cloacae* および *P. malto-*

philia の各1株がみられた。

5. 症例

次に Table 3 のうちから良好な経過をとった2症例を呈示する。

〔症例7〕 K.T. 83歳 男性 (Fig. 22)

臨床診断：肺炎

昭和59年4月上旬より咳嗽・喀痰が出現し続いたため、4月17日長崎市立成人病センターへ入院した。咳嗽、粘性膿性痰、37.6°Cの微熱を訴え、左上肺野に湿性ラ音を聴取し、胸部X線像にて同部に一致して浸潤影を認めた。肺炎の診断にて4月18日よりL-105, 1.0g 2回/日の点滴静注を開始した。入院時の検査では、CRP5(+)、血沈1時間値48mm、白血球数11,200、好中球71%と強い炎症反応を示し、喀痰の細菌検査では *S. pneumoniae* が10⁷ 台に検出された。本剤投与開始後自覚症状は速やかに改善し、14日後には胸部X線像も中等度の改善を認め、喀痰中の *S. pneumoniae* も消失し、有効と判定した。副作用はみられなかったが、臨床検査値において投与終了時にGOTの軽度上昇を認め、本剤中止後正常化した。

〔症例25〕 K.M. 48歳 男性 (Fig. 23)

臨床診断：慢性気管支炎の急性増悪

昭和50年ごろより咳嗽・喀痰を繰り返していたが、精査のため昭和54年長崎大学第二内科を受診。慢性気管支炎の診断にて、以後頻回に急性増悪を起し入院を繰り返していたが、昭和59年8月23日ごろから再び咳嗽・喀痰が増強し、25日より38°C前後の発熱を訴え、29日に国立療養所長崎病院へ入院した。慢性気管支炎の急性増悪の診断のもとに、L-105, 1.0g 2回/日の点滴静注を開始した。入院時の検査では、CRP(+)、血沈1時間値45mm、白血球数6,600、好中球78%と軽度の炎症反

Fig. 22 Case 7 : K.T. 83 y.o. M. Clinical diagnosis : pneumonia

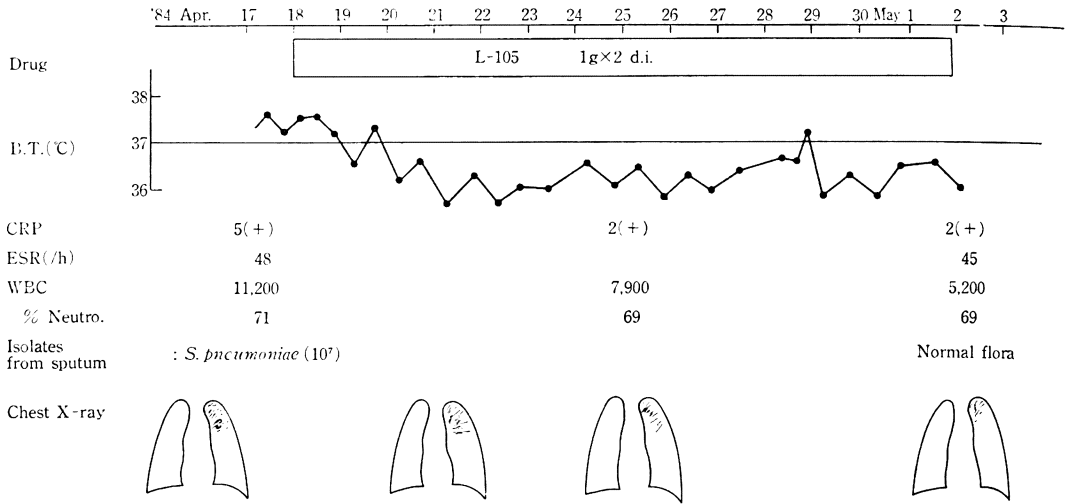
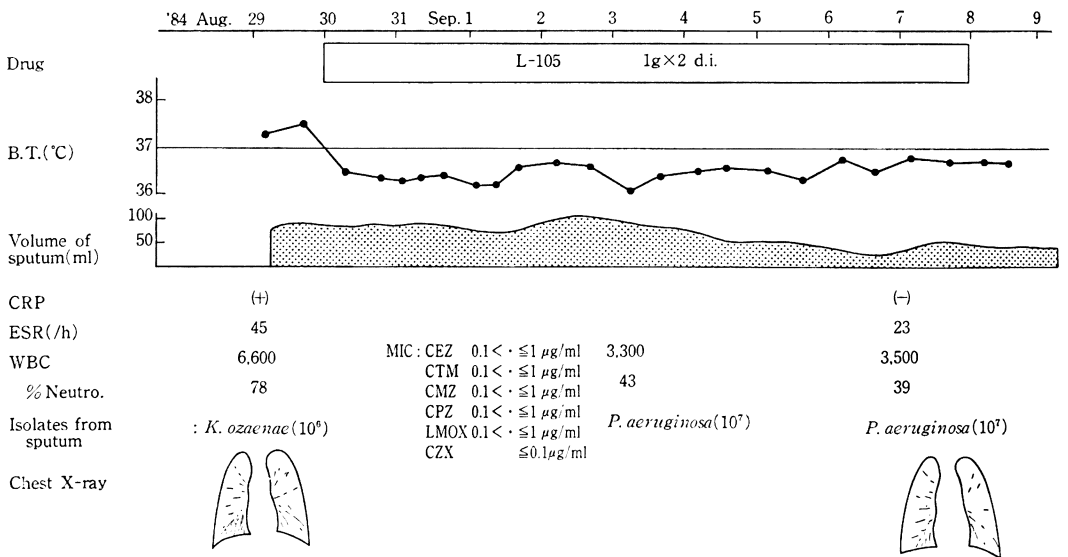


Fig. 23 Case 25 : K.M. 48 y.o. M. Clinical diagnosis : chronic bronchitis



応を認め、喀痰の細菌検査では *K. ozaenae* が 10⁶ 台に検出された。本剤投与開始後自覚症状、炎症反応の改善を認め、10日後には胸部X線像も中等度改善し、喀痰中の *K. ozaenae* は消失したが、投与後 *P. aeruginosa* が 10⁷ 台に検出された。本症例の *K. ozaenae* はムコイド型のβ-ラクタマーゼ産生株であり、本剤のMIC値は測定していないが、CEZ, CTM, CMZ, CPZ, LMOXなどのセフェム剤ではいずれも0.1~1μg/mlのMICを示し、CZXのみが≤0.1μg/mlの値であった。臨床検査値の異常および副作用は認められず、総合的に有効

と判定した。

6. 副作用

本剤投与前後における自・他覚的副作用の発現の有無を検討するとともに (Table 3)、血液検査、肝機能検査および腎機能検査を実施し、その推移を Fig. 24~26 に示した。副作用として、症例3に投与後6日目より点滴開始後5分くらいで嘔気を訴え、7日間の投与で中止したが、処置することなく中止後消失した。また症例8に投与後5日目に発熱を認め、8日目には40°Cの発熱がみられたため8日間の投与で中止したが、処置すること

Fig. 24 Laboratory data before and after administration of L-105

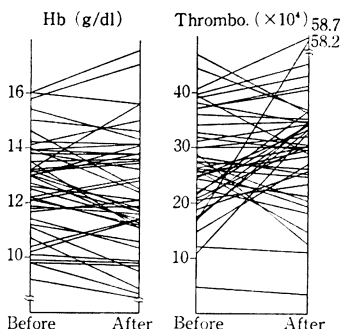


Fig. 26 Laboratory data before and after administration of L-105

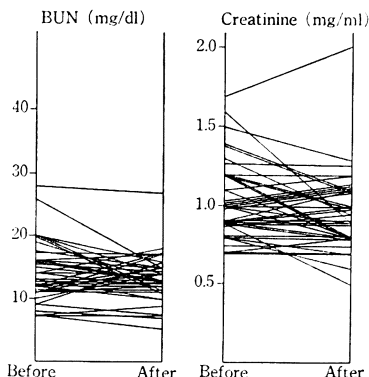
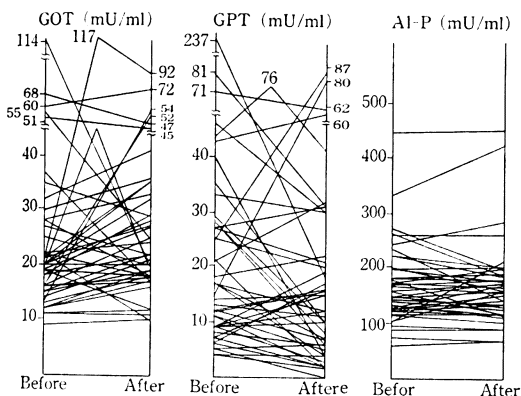


Fig. 25 Laboratory data before and after administration of L-105



なく中止後次第に解熱し、4日目には正常にもどった。臨床検査値としては、症例3に一過性の好酸球増多、7例(症例7, 8, 10, 11, 35, 36, 38)に軽度の肝機能異常、症例22にPTの延長を認めたが、いずれも本剤投与中止後には正常化した。

Ⅲ. 考 案

近年の抗生剤の開発のなかでも、とくにセフェム系抗生剤の開発はめざましいが、1970年代において感染症の主流をなしたグラム陰性桿菌群のうちでも、腸内細菌群の臨床材料からの分離頻度は、1980年代に入りこれらに優れた抗菌力を有する第三世代セフェム剤の発売とともに著明な減少傾向を示している。一方、第三世代セフェム剤の欠点として、グラム陽性菌とくにブドウ球菌に対する抗菌力はむしろ第一世代ないしは第二世代のセフェム剤よりも弱くなったことから、臨床材料からのブドウ球菌の分離頻度の増加傾向が問題となってきた⁴⁾。

今回新しく開発された注射用セフェム系抗生剤 L-105 は、グラム陰性桿菌に対しては従来の第三世代のセフェ

ム剤とはほぼ同等の抗菌力を有し、かつブドウ球菌をはじめとするグラム陽性球菌に対しても、CEZ とほぼ同等かあるいはこれより幾分優れた抗菌力を示し、各種のβ-ラクタマーゼにも安定なことが特徴とされている。

本剤の抗菌力について、標準株および各種臨床材料分離細菌を対照に、CEZ, CTM, CZX, LMOX, PIPC と比較しながら検討した。グラム陽性球菌に対しては、検討した *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* のいずれに対してももっとも優れた成績であった。また、グラム陰性桿菌に対しては、*H. influenzae* や *S. marcescens* などではもっとも優れ、他の菌種においても CZX, LMOX とほぼ同等の抗菌力を示した。とくに呼吸器感染症においては、*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* などの菌種が重要とされるが、これらに対しては *P. aeruginosa* を除きいずれに対してもきわめて優れた抗菌力であった。

慢性気管支炎の2例に、本剤 1.0g および 2.0g を cross over 法にて点滴静注した場合の血中濃度および喀痰内濃度を検討した。最高血中濃度は、いずれも点滴終了時にあり、1.0g 投与で 38.2, 49.5 μg/ml, 2.0g 投与で 48.7, 72.9 μg/ml を示し、dose response の傾向が認められた。一方、喀痰内濃度については、1例では 1.0g 投与で点滴後 2~3 時間目に 0.15 μg/ml, 2.0g 投与で点滴後 3~4 時間目に 1.11 μg/ml の値で、よく似た時間的推移を示していた。しかし、他の1例では 1.0g および 2.0g のいずれの投与でも測定限界値 (0.025 μg/ml) 以下の値であった。この原因については明らかでないが、これまで行った他の抗生剤でも症例により異なることを経験しており、抗生剤の喀痰内への移行についてなお問題⁵⁾があるものと思われるが、前者は気管切開を行った重篤な膿性痰 (P₂~P₃) 症例であり、後者は粘性膿性痰時の比較的安定した時期に行ったことも一因と考えられ

た。

肺炎28, 肺炎+胸膜炎1, 肺化膿症1, 慢性気管支炎6, びまん性汎細気管支炎3, マイコプラズマ肺炎3, クラミディア肺炎1, 肺癌1の計44例の呼吸器疾患に, 本剤 1.0~2.0g 1日2回の点滴静注投与した場合の臨床効果は, 著効5, 有効26, やや有効3, 無効3, 判定不能7で, その有効率は全体で 83.6%と高い値を示した。疾患別にみると, 急性肺感染症の肺炎, 肺炎+胸膜炎, 肺化膿症では28例中25例89.3%の有効率, 慢性気管支炎, びまん性汎細気管支炎の慢性気道感染症では9例中6例66.7%の有効率であり, 急性肺感染症において優れた成績が得られた。この原因としては, 慢性気道感染症の症例数が少なく, かつ難治性とされるびまん性汎細気管支炎の3例中2例がやや有効以下の成績であったことが原因していると思われたが, さらに急性肺感染症では起炎菌不明例が多かったものの, 従来の検討成績⁶⁾からすれば, 重篤な基礎疾患を有さないものに発症する肺炎の多くはグラム陽性球菌の関与していることから, 本剤がグラム陽性球菌に対し優れた抗菌活性を有していることが, これらの成績に反映したことも考えられた。

分離菌別にみた成績でも, *in vitro*における抗菌力の成績をよく反映し, グラム陽性球菌においては本剤の特徴である *S. aureus* の分離症例はみられなかったものの, *S. pneumoniae* の7例はいずれも菌消失し, しかも臨床的にも, *S. pneumoniae* の分離された7例は, 著効4例, 有効3例ときわめて優れた成績であった。グラム陰性桿菌においても, *H. influenzae* の6株中5株が消失したが, 菌不変の1例は臨床的には明らかに有効であった肺炎例であり, 分離された *H. influenzae* の起炎菌としての意義が不明な症例であった。*Klebsiella* sp. も5株すべてが消失した。また, *A. anitratus* の2株は, いずれも分離菌数もごく少数でありかつ真の起炎菌としての意義は不明の例であったが, いずれも消失した。一方, *P. aeruginosa* のみが分離されたびまん性汎細気管支炎の1例では不変であった。また *S. marcescens*, *P. maltophilia* のそれぞれ1株が分離され, いずれも消失しなかったが, *S. marcescens* は菌少数であり起炎菌としての意義も不明で臨床的に判定不能の症例からの分離菌であった。*P. maltophilia* は2段階の減少をみたものの菌消失には至らなかった。また投与後 *P. aeruginosa* の2株および *E. cloacae*, *P. maltophilia* のそれぞれ1株が新たに分離されたが, *P. aeruginosa*, *P. maltophilia* の分離された症例はいずれも臨床的には有

効であった例であり, *E. cloacae* の分離された症例は判定不能の例であり, いずれも起炎菌としての意義は少ないものと思われた。全体としての分離菌の消失率は, 23株中19株82.6%と良好な成績を示した。

本剤投与にても無効であった症例が3例(症例11, 19, 39)存在した。症例11は起炎菌不明の肺化膿症例で, 無効の原因については不明であったが, 本剤5日間(のべ4日)の投与で無効のためその後 clindamycin 1.2g/日と PIPC 4g/日の点滴静注による併用療法にて著明な改善をみたことから, 嫌気性菌の関与も考えられた。症例19は *P. aeruginosa* が常に分離されていたびまん性汎細気管支炎症例であり, 症状の増悪時にも *P. aeruginosa* のみしか分離されておらず, 本剤の *P. aeruginosa* に対する抗菌力と原疾患の難治性から考えると当然の結果と思われた。症例39は, 肺癌に伴う閉塞性肺炎例で, 原疾患が重篤なため全身状態が不良であったことから, やや本剤の適応に問題があったものと思われた。

副作用としては, 1例に嘔気, 1例に発熱を認めたが, いずれも本剤の投与を中止するのみでとくに処置することなく改善した。また臨床検査値としては, 1例に一過性の好酸球増多, 7例に軽度の肝機能異常, 1例にPTの延長を認めたが, いずれも本剤投与後には正常化した。全体的にみればアレルギー性の異常と肝機能異常にやや注意が必要と思われた。

以上の成績より, L-105は広く呼吸器感染症を中心としたグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌による細菌感染症に対して, 有用な薬剤と思われた。

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
- 2) 日本化学療法学会 MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) 山口恵三: ミクロブイヨン希釈法(MIC 2000)による細菌感受性試験. *Chemotherapy* 30: 1515~1516, 1982
- 4) 重野芳輝, 斉藤 厚: グラム陽性菌による肺炎. *日本臨床* 524: 359~366, 1985
- 5) 中富昌夫: 化学療法における Barrier の意義—気道—。第29回日本化学療法学会総会シンポジウム, 長崎, 1981
- 6) 原 耕平, 山口恵三: 呼吸器感染症の治療. *CURRENT THERAPY* 1: 1535~1548, 1983

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON L-105,
A NEW CEPHEM ANTIBIOTIC

YOSHITERU SHIGENO, YASUMASA DOTSU, KYOKO YAMASHITA,
HIDEAKI SHIGENO, MASAO NAGASAWA, HIRONOBU KOGA,
HIROKO NAKAZATO, NAOFUMI SUYAMA, YOSHIAKI FUKUDA,
KENJI MORI, SHIGERU KOHNO, YOJI SUZUYAMA,
MASAKI HIROTA, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA
The Second Department of Internal Medicine
Nagasaki University School of Medicine
Nagasaki, Japan

NOBUCHIKA KUSANO, MITSUO KAKU, KAZUO NODA,
KAZUYUKI SUGAWARA, CHIKAKO MOCHIDA and KEIZO YAMAGUCHI
The Department of Clinical Laboratory,
Nagasaki University Hospital

TAKAKAZU KIYA, KOICHI WATANABE, TOSHIAKI HAYASHI,
TSUNEO TSUTSUMI, TSUNETOSHI KOTEDA, KINICHI IZUMIKAWA,
HIROSHI TOMITA, NOBUHARU OHE, TOSHIRO ODA,
MICHISUKE OHTA, HIKARU TANAKA and YASUKO UEDA
Co-studied Hospital of 2nd Department of
Internal Medicine Nagasaki University
School of Medicine

Laboratory and clinical studies on L-105, a novel cephem derivative developed by Lederle (Japan) Ltd. were carried out.

1) The minimum inhibitory concentrations (MICs) of L-105 against total 711 strains consisting of 29 standard strains and 682 clinical isolates (17 species) were compared with those of cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), ceftizoxime (CZX), latamoxef (LMOX) and piperacillin (PIPC) by the serial microbroth dilution method. Antibacterial activities of L-105 were most potent among the antibiotics against *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *H. influenzae* and *S. marcescens*.

2) Serum and sputum levels of L-105 in two patients with chronic bronchitis were measured by the bioassay method. The peak serum concentrations were obtained at the end of drip infusion. The values were 38.2 and 49.5 $\mu\text{g/ml}$ after 1.0 g administration, and 48.7 and 72.9 $\mu\text{g/ml}$ after

2.0 g administration in patients. The peak sputum level was obtained between 2 and 4 hour after administration. The value was 0.15 $\mu\text{g/ml}$ after 1.0 g administration, and 1.11 $\mu\text{g/ml}$ after 2.0 g administration in patients.

3) Forty-four patients with respiratory infections were treated with 2.0 g of L-105 daily for 5 to 18 days by intravenous drip infusion. Overall clinical efficacy rate was 83.8%. Adverse reactions and abnormal laboratory findings were observed in 9 cases, but all of those were mild and transient.

Those results show the usefulness of L-105 to respiratory infections.