

L-105 の *in vitro*, *in vivo* における細菌学的評価

新島 瑛智子・宮崎 修一・小川 正俊・辻 明良

金子 康子・桑原 章吾

東邦大学医学部微生物学教室

新セフェム剤 L-105 の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を検討した結果、次のような成績を得た。

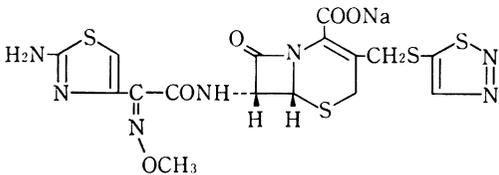
1) 本剤は一部のブドウ糖非発酵細菌を除くグラム陰性菌の各菌種に対し抗菌力を有し、グラム陽性球菌の *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対しても L-105 は優れた抗菌力を示した。

2) L-105 はグラム陰性菌の産生する各種の  $\beta$ -lactamase に対し安定であった。

3) 各種の  $\beta$ -lactamase 産生グラム陰性桿菌および methicillin 耐性の *Staphylococcus aureus* によるマウス実験感染に対し L-105 は治療効果があり、その ED<sub>50</sub> 値は *in vitro* 抗菌力とよく相関していた。

L-105 は日本レダリー研究所において、新しく合成された注射用セフェム剤で、その化学構造は Fig. 1 に示すとおりである。

Fig. 1 Chemical structure of L-105



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

本剤は好気性、嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し、強い殺菌力および各種の  $\beta$ -lactamase にきわめて安定であるといわれている<sup>1,2)</sup>。

本報告は、L-105 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌活性を cefazolin, cefotaxime, cefoperazone, cefmenoxime および latamoxef を対照薬として比較評価した成績の概要である。

## I. 材料と方法

## 1. 試験菌株

1982~1983年に臨床材料より分離したグラム陽性および陰性菌株を使用した。

## 2. 使用薬剤

L-105 (862  $\mu$ g/mg, 日本レダリー)

Penicillin G (PCG, 665  $\mu$ g/mg, 萬有製薬)

Ampicillin (ABPC, 911  $\mu$ g/mg, 藤沢薬品)

Carbenicillin (CBPC, 790  $\mu$ g/mg, 藤沢薬品)

Cephaloridine (CER, 910  $\mu$ g/mg, 塩野義製薬)

Cephalexin (CEX, 900  $\mu$ g/mg, 萬有製薬)

Cephalothin (CET, 943  $\mu$ g/mg, 新日本実業)

Cefroxadine (CXD, 881  $\mu$ g/mg, 日本チバガイギー)

Cefaclor (CCL, 960.6  $\mu$ g/mg, 塩野義製薬)

Cefazolin (CEZ, 944  $\mu$ g/mg, 藤沢薬品)

Cefamandole (CMD, 960  $\mu$ g/mg, 塩野義製薬)

Cefoxitin (CFX, 938  $\mu$ g/mg, 第一製薬)

Cefmetazole (CMZ, 953  $\mu$ g/mg, 三共)

Cefuroxime (CXM, 971  $\mu$ g/mg, 新日実業)

Cefotiam (CTM, 820  $\mu$ g/mg, 武田薬品)

Cefmenoxime (CMX, 945  $\mu$ g/mg, 武田薬品)

Cefsulodin (CFS, 904  $\mu$ g/mg, 武田薬品)

Cefotaxime (CTX, 925  $\mu$ g/mg, ヘキストジャパン)

Cefoperazone (CPZ, 947  $\mu$ g/mg, 富山化学)

Ceftizoxime (CZX, 857  $\mu$ g/mg, 藤沢薬品)

Latamoxef (LMOX, 922  $\mu$ g/mg, 塩野義製薬)

Ceftazidime (CAZ, 845  $\mu$ g/mg, 新日本実業)

## 3. 感受性測定法

日本化学療法学会標準法に従って測定した<sup>3)</sup>。

## 4. 殺菌作用測定法

*Escherichia coli* C-11 株を Mueller Hinton broth (Difco) で 37°C に静置培養して菌数が 10<sup>6</sup> cells/ml となったとき、各濃度の L-105 を添加し、1, 2, 4, 9 お

Table 1 Antibacterial spectrum of L-105 and other cepheids

Organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	L-105	Cefoperazone	Cefotaxime	Cefmenoxime	Latamoxef
<i>S. aureus</i> 209-P	0.39	0.78	1.56	1.56	3.12
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.2	0.78	1.56	0.78	3.12
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.2	0.2	0.005	0.005	0.78
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.78	0.39	0.39	6.25
<i>E. coli</i> NIHJ JC 2	0.2	0.39	0.1	0.2	0.2
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	$\leq 0.006$	0.025	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.012
<i>K. oxytoca</i> 1	0.025	0.78	0.025	0.025	0.025
<i>S. flexneri</i> 2a2	0.025	0.05	0.025	0.025	0.1
<i>S. typhi</i> S60	0.1	0.39	0.025	0.1	0.05
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.1	0.1	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.05
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	0.1	0.012	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.05
<i>M. morgani</i> IFO 3848	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.025
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	$\leq 0.006$	0.012	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.025
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	0.05	0.1	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.05
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	0.05	0.2	0.025	0.05	0.05
<i>C. freundii</i> 2	0.1	0.2	0.1	0.1	0.25
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	50	12.5	>100	100	50
<i>P. putida</i> ATCC 17464	12.5	12.5	6.25	12.5	50
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	50	>100	100	50	50
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	>100	>100	100	50	>100
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	12.5	1.56	1.56	3.12	12.5
<i>A. xylosoxidans</i> TMS 73	>100	3.12	>100	>100	100
<i>F. meningosepticum</i> TMS 466	50	25	50	25	>100

Inoculum size:  $10^6$  cells/ml

よび24時間後の生菌数を測定した。CTX, CPZ, CMX および LMOX についても同様に検討した。

5. グラム陰性桿菌の産生する  $\beta$ -lactamase に対する安定性

*Citrobacter freundii* GN 346 (Richmond type Ia), *E. coli* 35 (Ib), *Proteus vulgaris* GN 76 (Ic), *Pseudomonas aeruginosa* No. 11 (Id), *Proteus mirabilis* GN 79 (II), *E. coli* ML1410 RGN 823 (IIIa), *Klebsiella pneumoniae* GN 69 (IV), *E. coli* ML1410 RGN 238 (Va), *P. vulgaris* No. 9 (Ic) を普通ブイヨンで37°C振盪培養し、菌体を超音波で破壊した後、その遠心上清を粗酵素液として用いた<sup>4)</sup>。

L-105, CTX, CPZ, CMX, LMOX の500  $\mu\text{g/ml}$  液をそれぞれ4.5 ml の上記粗酵素液に0.5 ml を混じ、37°C で静置し経時的に残存力価をディスク法により測定した。なお L-105, CTX, CPZ は *Micrococcus luteus* ATCC 9341, CMX には *P. mirabilis* ATCC 21110, LMOX には *E. coli* 7437 をそれぞれ検定菌として用

いた。

6. マウスの実験感染に対する感染防御効果

1群6匹のマウス (ICR 系, 雄,  $19 \pm 1$  g) を用い、各種の  $\beta$ -lactamase 産生菌 (*E. coli* 3株, *K. pneumoniae* 1株, *P. vulgaris* 1株, *C. freundii* 1株) と *S. aureus* 2株合計8株をそれぞれ腹腔内に接種し、1時間後に L-105, CTX, CPZ, CMX, LMOX をそれぞれ皮下投与した。感染後5日間観察し、生存マウス数から ED<sub>50</sub> を算出した。

7. マウスの血清中濃度

上記のマウス1群10匹に L-105 および対照抗菌薬をそれぞれ1 mg/mouse, 0.5 mg/mouse 皮下投与し、5分, 15分, 30分, 1時間, 2時間後にそれぞれ採血し、各群の血清をプールした。各薬剤の血清中濃度は材料と方法の項5に記載した検定菌をそれぞれ用い、ディスク法で測定した。

## II. 実験成績

### 1. 抗菌スペクトラム

Table 2 Antibacterial spectrum of L-105 and other cepheids

Organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	L-105	Cefoperazone	Cefotaxime	Cefmenoxime	Latamoxef
<i>S. aureus</i> 209-P	0.39	1.56	3.12	1.56	3.12
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.2	0.78	1.56	0.78	3.12
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	1.56	3.12	1.56	3.12	12.5
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	3.12	12.5	12.5	6.25	12.5
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	25	50	6.25	50	0.78
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	100	100	$\leq 0.006$	50	0.05
<i>K. oxytoca</i> 1	100	>100	6.25	50	3.12
<i>S. flexneri</i> 2a2	1.56	0.78	1.56	0.025	3.12
<i>S. typhi</i> S 60	1.56	100	1.56	0.78	0.78
<i>P. mirabilis</i> 1287	25	>100	12.5	>100	>100
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	1.56	>100	100	>100	>100
<i>M. morgani</i> IFO 3848	1.56	25	3.12	1.56	6.25
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	50	25	0.39	0.78	3.12
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	50	>100	12.5	25	50
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	12.5	>100	>100	>100	50
<i>C. freundii</i> 2	0.78	100	6.25	25	3.12
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	>100	100	>100	50	50
<i>P. putida</i> ATCC 17464	12.5	50	50	25	100
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	>100	>100	>100	50	>100
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	>100	>100	>100	50	>100
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	6.25	>100	>100	50	>100
<i>A. xylosoxidans</i> TMS 73	>100	>100	>100	>100	>100
<i>F. meningosepticum</i> TMS 466	100	>100	6.25	50	>100

Inoculum size:  $10^8$  cells/ml

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* 30 strains

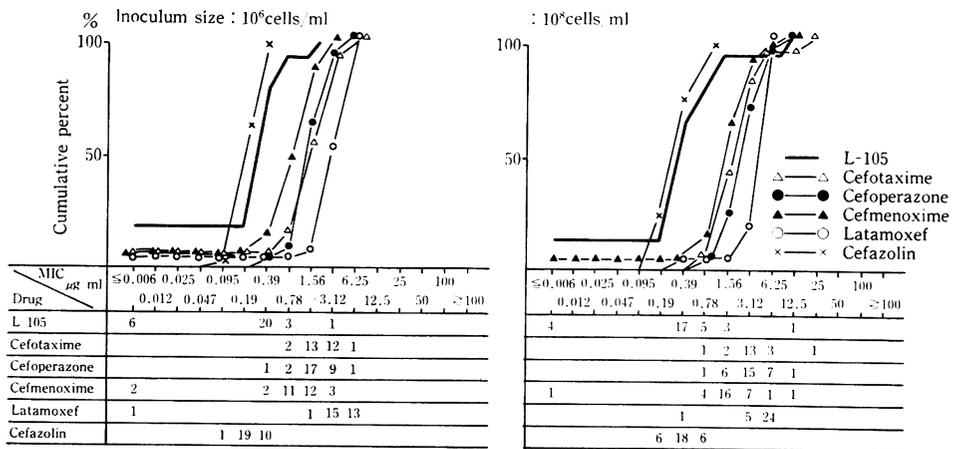


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates  
Methicillin resistant *S. aureus* 72 strains

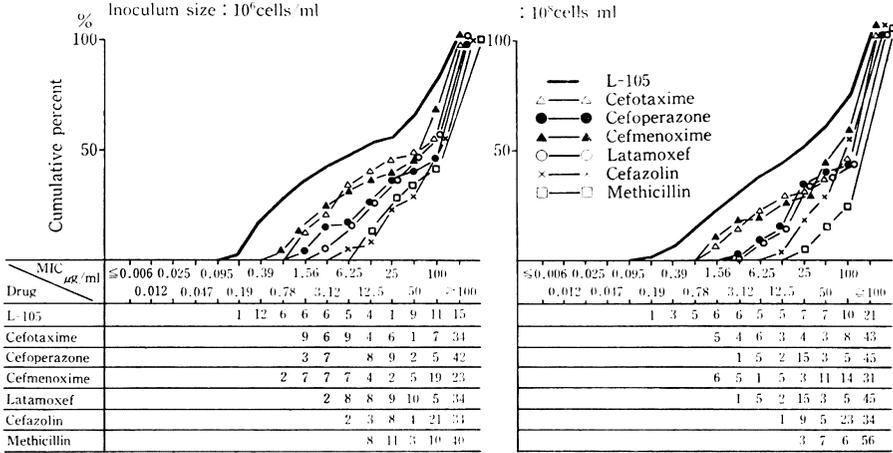
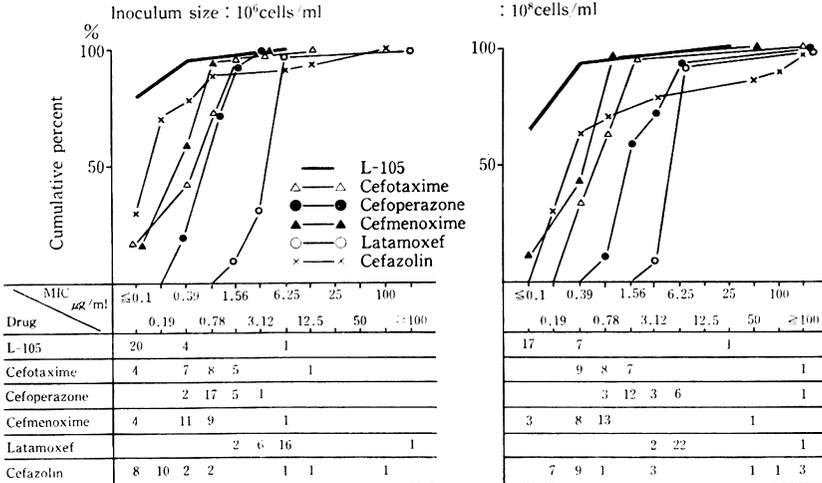


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*S. epidermidis* 25 strains



グラム陽性菌, グラム陰性菌について抗菌力を検討した結果を Table 1, 2 に示した。

10<sup>6</sup> cells/ml 接種において, L-105 は *Staphylococcus* 属に対し CTX, CPZ, CMX および LMOX よりも強い抗菌力を示した。ブドウ糖非醗酵菌を除くグラム陰性桿菌に対し, L-105 は比較薬剤と同等の優れた抗菌力を示した。また 10<sup>3</sup> cells/ml の接種条件においても L-105 の *S. aureus* 209-P および *S. epidermidis* ATCC 12228 に対する優れた活性が認められた。しかし各種のグラム陰性菌に対しては 10<sup>6</sup> cells/ml の条件と比較して, 全般に大きな MIC 値を示した。

2. 臨床分離株の感受性分布

1) 各菌種の感受性分布

臨床分離の *S. aureus* 102株, *S. epidermidis* 25株, *Enterococcus faecalis* 31株, *E. coli* 33株, *K. pneumoniae* 30株, *Salmonella* spp. 23株, *Shigella* spp. 21株, *P. mirabilis* 23株, *P. vulgaris* 25株, *Morgenella morgani* 22株, *Providencia rettgeri* 25株, *Proteus inconstans* 26株, *Serratia marcescens* 19株, *Enterobacter cloacae* 25株, *C. freundii* 16株, *P. aeruginosa* 27株の L-105, CEZ, CTX, CPZ, CMX および LMOX に対する感受性分布を比較した結果を Fig. 2~18 に示した。

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*E. faecalis* 31 strains

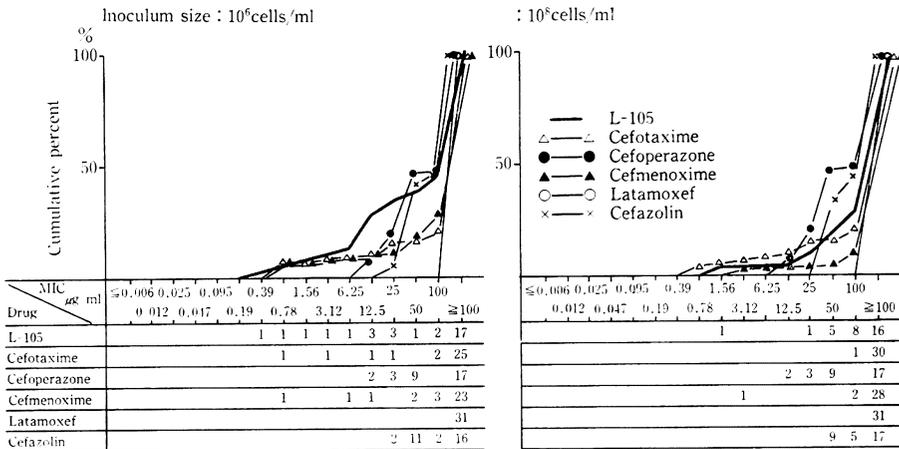
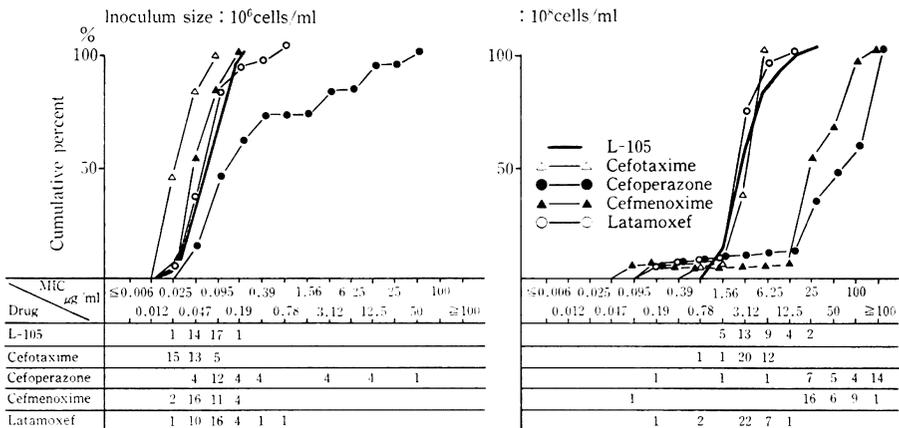


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*E. coli* 33 strains



*S. aureus* に対する L-105 の 35°C における MIC のピーク値は 10<sup>8</sup> cells/ml および 10<sup>6</sup> cells/ml 接種においてともに 0.39 μg/ml であり、CEZ と同等の活性を示した。また L-105 は CTX, CPZ, CMX, LMOX より強い抗菌力を示した (Fig. 2)。

Methicillin 耐性 *S. aureus* に対する L-105 の 35°C における MIC は、10<sup>5</sup> および 10<sup>6</sup> cells/ml 接種条件下で 0.19~100 μg/ml 以上と広範囲に分布した。同様の傾向は対照薬剤でも認められ、他の 5 薬剤中では L-105 がもっとも強い抗菌力を示した。なお試験菌株の methicillin に対する MIC は 12.5 μg/ml 以上であった (Fig. 3)。

*S. epidermidis* に対する L-105 の抗菌力は *S. aureus* 同様強く、10<sup>8</sup> および 10<sup>6</sup> cells/ml 接種条件下で、全試験

菌株の MIC は 0.1 μg/ml またはそれ以下に 68% および 80% 分布した。本剤の抗菌力は対照とした 5 薬剤に比べ明らかに強かった (Fig. 4)。

*E. faecalis* に対する L-105 の MIC は 10<sup>6</sup> cells/ml 接種で 0.39~100 μg/ml 以上の広い範囲に分布し、他の薬剤と同様抗菌力は弱い (Fig. 5)。

*E. coli* の 10<sup>6</sup> cells/ml 接種時の L-105 の抗菌力は 0.19 μg/ml 以下で試験菌株すべての発育を阻止し、CTX よりやや弱く、CMX, LMOX と同等で、CPZ より強かった。10<sup>8</sup> cells/ml 接種では L-105 の MIC は 1.56~25 μg/ml に分布し、接種菌量の MIC に対する影響が明らかに認められた。同様の成績は比較に用いた 4 薬剤にもみられた (Fig. 6)。

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*K. pneumoniae* 30 strains

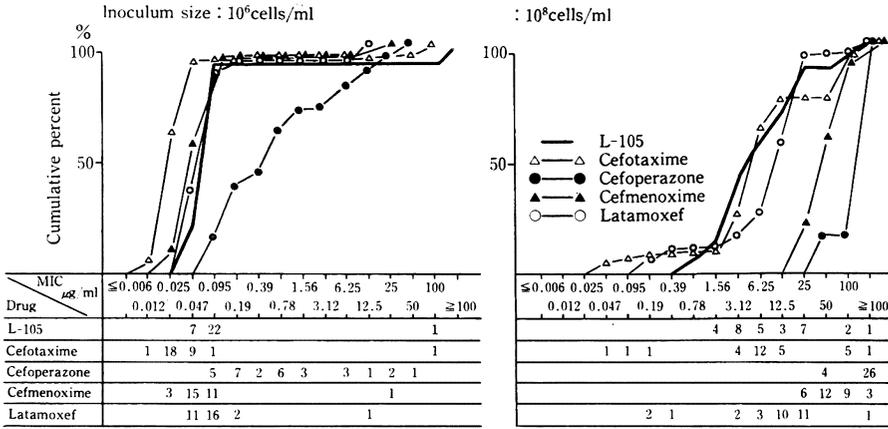


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Salmonella* spp. 23 strains

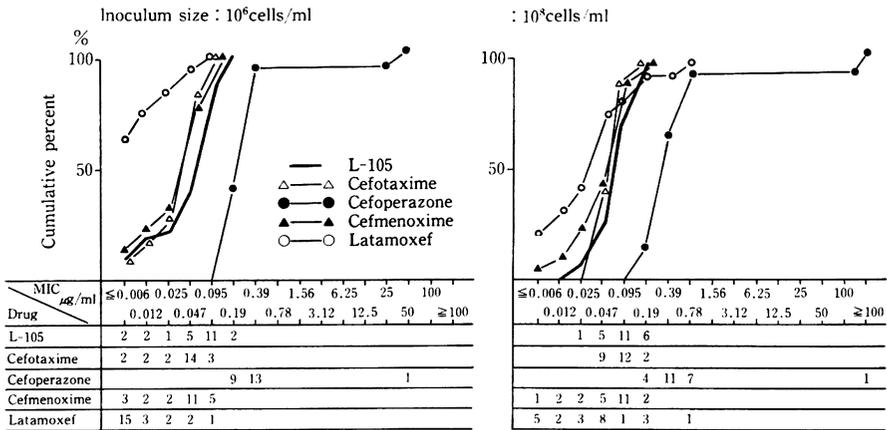


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Shigella* spp. 21 strains

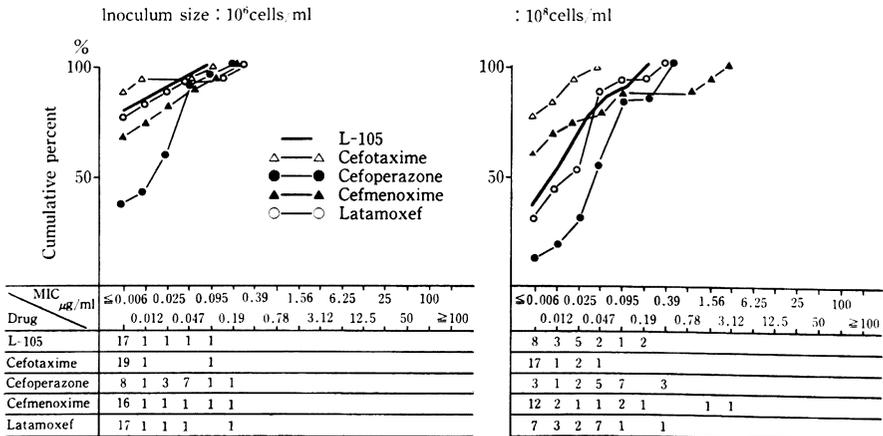






Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*E. cloacae* 25 strains

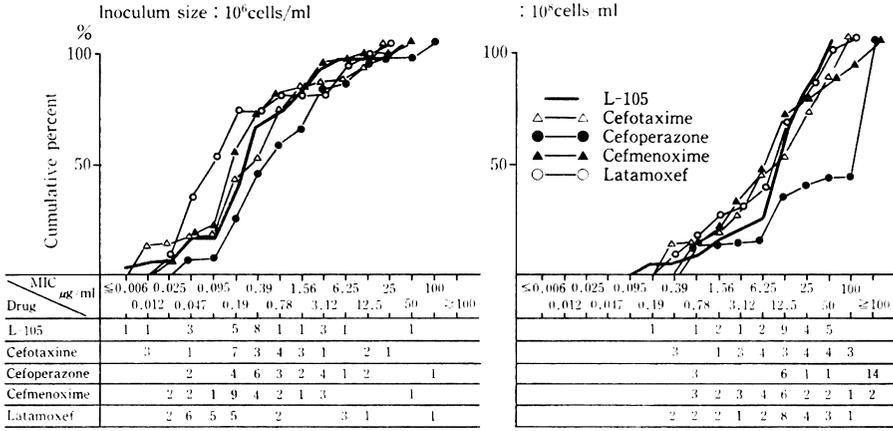


Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*C. freundii* 16 strains

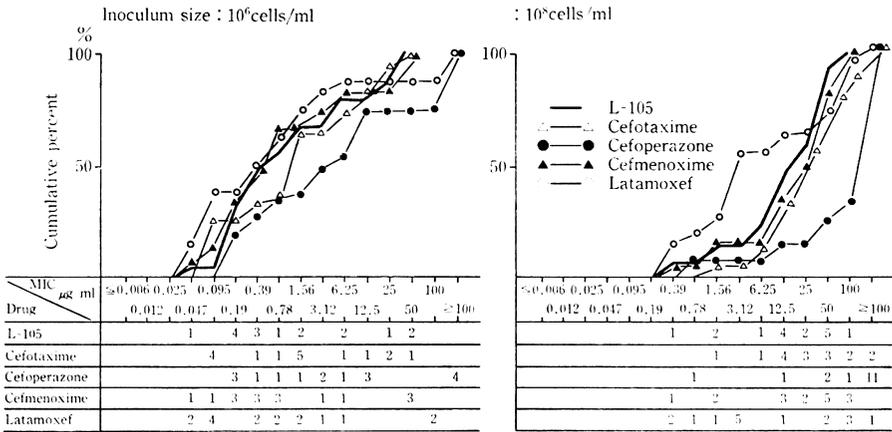


Fig. 18 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*P. aeruginosa* 27 strains

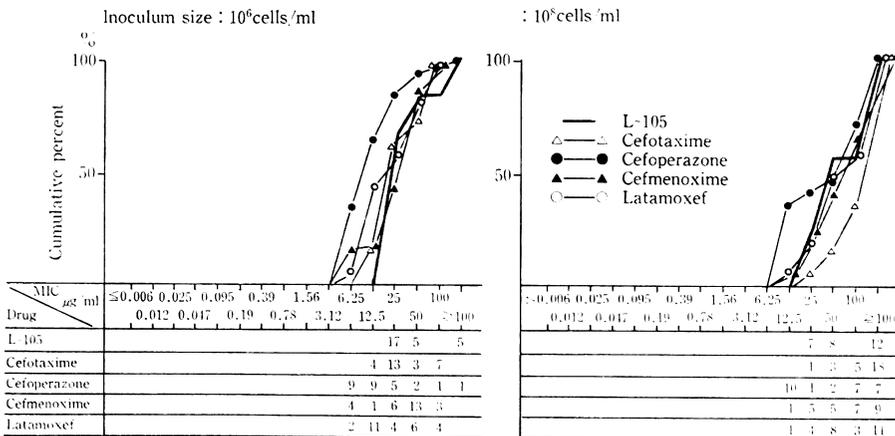
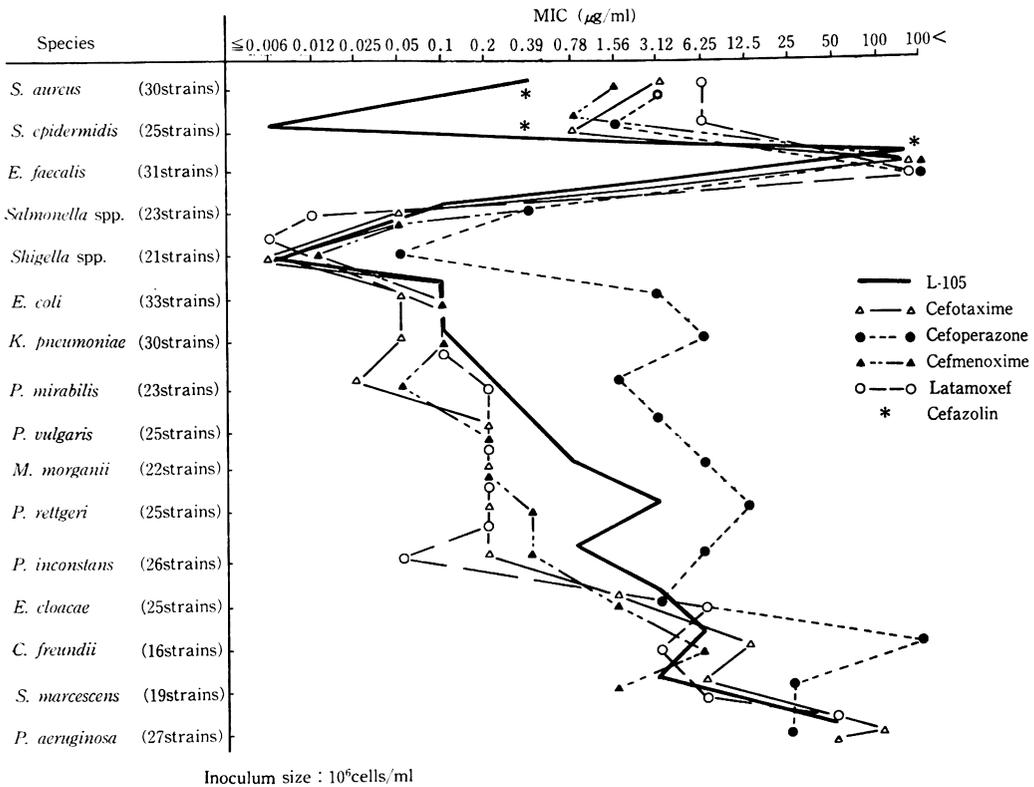


Fig. 19 MIC<sub>80</sub> of L-105 and other cepheids against clinical isolates

*K. pneumoniae* に対する L-105 および対照薬剤の抗菌力も *E. coli* と同様の傾向が認められ、接種菌量の MIC に対する影響が著明にみられた (Fig. 7)。

*Salmonella* 属に対する L-105 の 10<sup>6</sup> cells/ml 接種時の抗菌力は LMOX より明らかに弱く、CTX, CPZ, CMX と同等、CPZ より強い。この菌属においては接種菌量 10<sup>8</sup> cells/ml において MIC 値に大きな影響は認められなかった (Fig. 8)。

*Shigella* 属に対する L-105 の抗菌力は、10<sup>6</sup> および 10<sup>8</sup> cells/ml 接種の条件においても、*Salmonella* 属の場合と同様強く、CTX, CPZ, CMX, LMOX と同様に高度感受性であった (Fig. 9)。

*P. mirabilis* に対し、10<sup>6</sup> cells/ml 接種で L-105 の MIC は 0.025~0.39 µg/ml に分布し、CPZ より明らかに強い抗菌活性を示したが、CTX に比べその活性は弱かった。しかし L-105 の抗菌力は CMX および LMOX と比較して大差はなかった。10<sup>8</sup> cells/ml では各薬剤ともその MIC は耐性側に分布した (Fig. 10)。

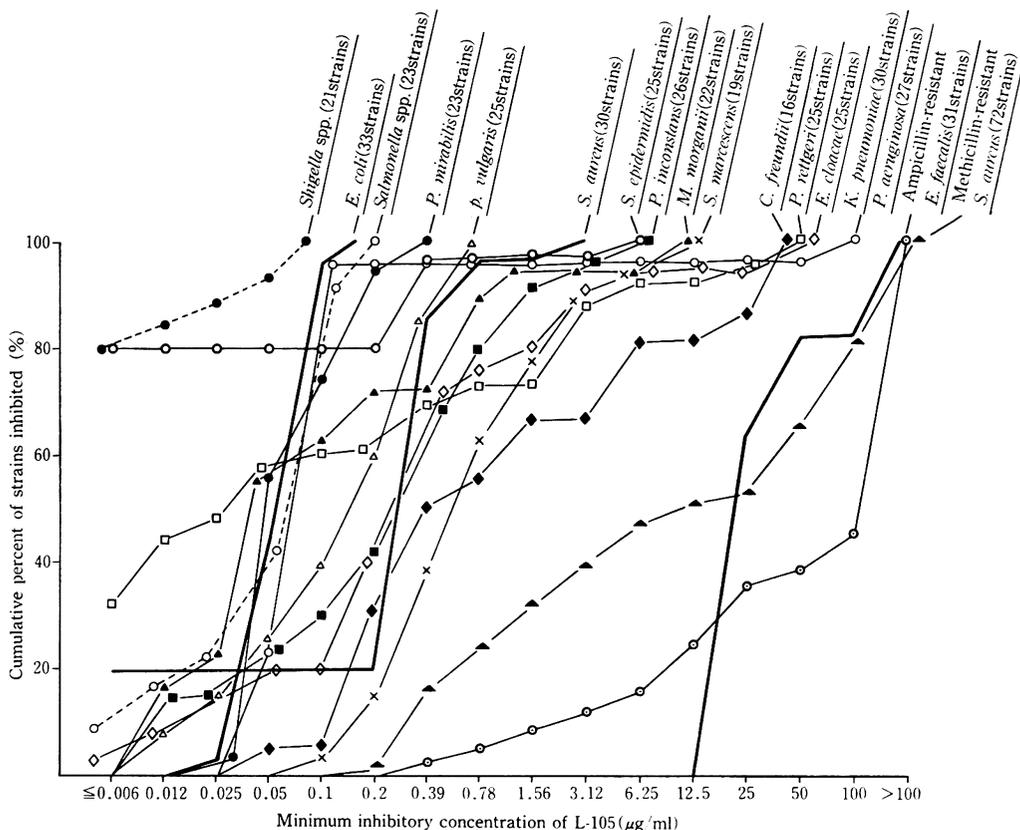
*P. vulgaris*, *M. morgani*, *P. rettgeri*, *P. inconstans* に対する L-105 の MIC は、10<sup>6</sup> cells/ml 接種でそれぞれ

0.012~0.78 µg/ml, 0.012~12.5 µg/ml, ≤0.016~50 µg/ml, 0.012~12.5 µg/ml と広い濃度範囲に分布した。同様の成績は CTX, CPZ, CMX, LMOX でも認められた。これらの菌種に対する L-105 の抗菌力は CTX, CMX, LMOX と同等かやや弱く、CPZ より強かった。10<sup>8</sup> cells/ml 接種においては L-105 を含む各薬剤の抗菌力は *P. mirabilis* の場合と同様著しく低下し、多くの菌株の MIC は耐性側に分布した (Fig. 11, 12, 13, 14)。

*S. marcescens* では、接種菌量 10<sup>6</sup> cells/ml の場合、L-105 の抗菌力は CPZ より約 8 倍強く、CTX, CMX, LMOX とほぼ同等であった。10<sup>8</sup> cells/ml 接種では、各薬剤の MIC は耐性側に移行し、L-105 および CPZ では、すべての試験菌株の MIC は 100 µg/ml を示し、CTX で 74%、CMX で 53%、LMOX で 42% であった (Fig. 15)。

*E. cloacae* の場合、L-105 は接種菌量 10<sup>6</sup> cells/ml において、他剤と同様に広い MIC 分布を示し抗菌力はすべて同程度であった。10<sup>8</sup> cells/ml 接種において、L-105 の MIC は 50 µg/ml 以下に全菌株が分布したが、他剤の場

Fig. 20 Sensitivity distribution of gram-positive and gram-negative bacteria to L-105



合 MIC 50  $\mu\text{g/ml}$  における阻止率は CTX 88%, CPZ 44%, CMX 88%, LMOX 96% となった (Fig. 16)。

*C. freundii* の場合、L-105 は *S. marcescens* と同様の MIC 分布を示し、その抗菌力は CTX, CMX, LMOX と同等、CPZ より強かった (Fig. 17)。

*P. aeruginosa* に対する L-105 の抗菌力は他剤と同様弱く、その  $10^8$  cells/ml における MIC のピークは 25  $\mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 18)。

## 2) 臨床分離株に対する L-105 の MIC<sub>80</sub> と MIC 分布

Fig. 19 は接種菌量  $10^6$  cells/ml における各菌種の試験菌株の 80% の発育を阻止する薬剤濃度 (MIC<sub>80</sub>) を示し、Fig. 20 は L-105 の  $10^8$  cells/ml 接種時の MIC 分布を示している。

*E. faecalis*, *P. aeruginosa* を除く各菌種に対する L-105 の MIC<sub>80</sub> は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下で、*S. aureus*, *S. epidermidis* に対する本剤の抗菌力は他剤より強かった。また *M. morgani*, *P. rettgeri*, *E. cloacae*, *C. freundii* に対する

L-105 の MIC は広い濃度範囲に分布している。

## 3. 殺菌作用

*E. coli* C-11 株に対する L-105, CPZ, CTX, CMX, LMOX の殺菌作用を比較した (Fig. 21)。

L-105 はその 2 MIC および 4 MIC 濃度で著明な殺菌作用が認められ、LMOX と同様に 24 時間後にも再増殖はみられなかった。CPZ では 2 MIC, CTX, CMX では 4 MIC 濃度添加でも 24 時間目には菌の増殖が認められた。

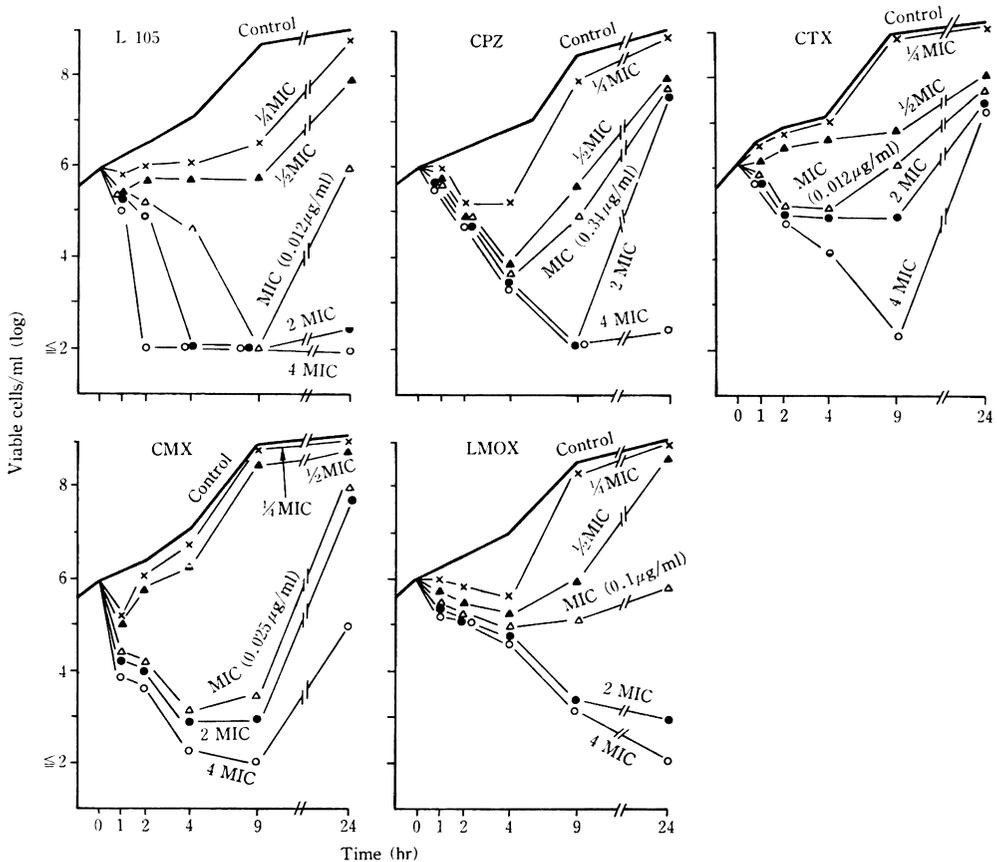
## 4. グラム陰性桿菌の産生する $\beta$ -lactamase に対する安定性

各種の type の  $\beta$ -lactamase を産生する各菌株より得られた粗酵素に対する L-105 の安定性を Fig. 22 に示した。

L-105 は検討したすべての酵素に対して LMOX, CAZ 同様、きわめて安定であった。

## 5. マウス実験感染における防御効果

各種の  $\beta$ -lactamase 産生株 (Richmond type I a, I b,

Fig. 21 Bactericidal activity of L-105, CPZ, CTX, CMX, and LMOX against *E. coli* C-11

II, III a, IV, I c) を感染菌として検討した成績を Table 3 に示した。

1) *C. freundii* GN 346 (Richmond type I a) 感染  
L-105 の  $ED_{50}$  は 0.5 mg/mouse で、CTX, CPZ, CMX より有効で、LMOX とほぼ同様の効果を示した。

2) *E. coli* 35 (Richmond type I b) 感染  
L-105 の MIC は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  と CTX と同等で、その他の薬剤よりやや大きい値を示したが、 $ED_{50}$  は 0.99 mg/mouse と CTX, CMX よりやや優れた効果を示した。CPZ と LMOX の  $ED_{50}$  は MIC に対応し、L-105 よりやや優れた効果を示した。

3) *E. coli* No. 121 (Richmond type II) 感染  
L-105 の  $ED_{50}$  は 0.02 mg/mouse であり、CTX と同等で、CPZ, CMX, LMOX より有効であった。

4) *E. coli* ML1410 RGN 823 (Richmond type III a) 感染

L-105 の  $ED_{50}$  値は 0.31 mg/mouse で、他剤との比較において *in vitro* 抗菌力と相関し、CPZ, CMX より優れ、CTX, LMOX よりやや劣るかほぼ同等であった。

5) *K. pneumoniae* GN 69 (Richmond type IV) 感染  
*K. pneumoniae* GN 69 感染マウスに対し、L-105 の  $ED_{50}$  は 15.87 mg/mouse で、他の薬剤の  $ED_{50}$  値は >20 mg/mouse であった。

6) *P. vulgaris* No. 9 (Richmond type I c) 感染  
L-105 の  $ED_{50}$  は 5.0 mg/mouse であり、他剤と比較し、その効果は劣った。しかし  $ED_{50}$  値は MIC に相関した成績が得られた。

7) *S. aureus* 感染  
*S. aureus* Smith 株と methicillin 耐性 *S. aureus* TMS 288 株による感染に対する成績は Table 4 に示した。  
*S. aureus* Smith 株を用いた場合、L-105 の  $ED_{50}$  は 0.05 mg/mouse であり、他剤と同様に有効であった。

Fig. 22 Stability of L-105 to various types of  $\beta$ -lactamases

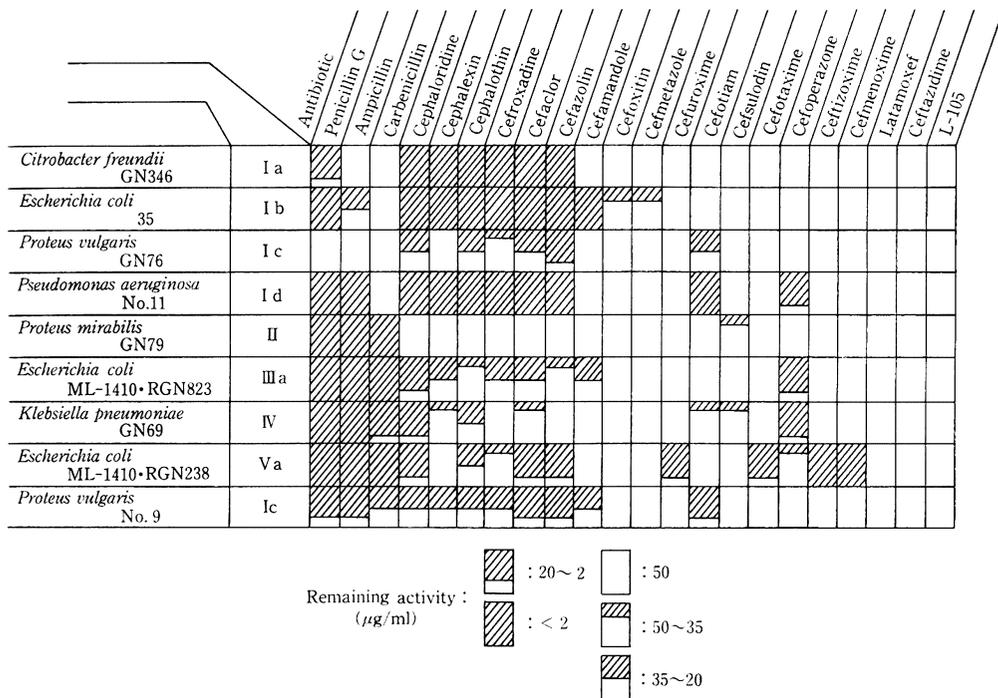


Fig. 23 Serum levels of L-105 and 4 antibiotics route: S.C.

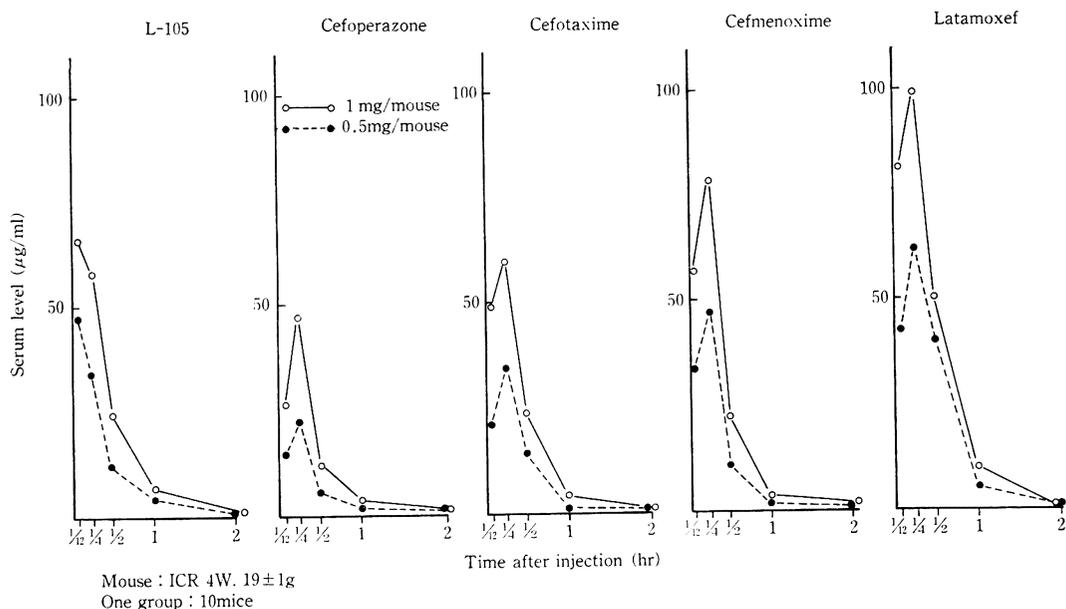


Table 3 Protecting effects of L-105 on infections with different type  $\beta$ -lactamase producing bacteria in mice

Infected strains	Richmond type	Antibiotics	Challenge dose (CFU/mouse)	MIC ( $10^6$ cells/ml)	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
<i>C. freundii</i> GN 346	I a	L-105	$4 \times 10^7$	12.5	0.50 (0.22~0.92)
		Cefotaxime		25	5.00
		Cefoperazone		12.5	>20
		Cefmenoxime		6.25	1.57 (0.71~3.12)
		Latamoxef		0.78	0.39 (0.22~0.72)
<i>E. coli</i> No. 35	I b	L-105	$5.2 \times 10^8$	0.78	0.99 (0.49~1.87)
		Cefotaxime		0.78	2.50
		Cefoperazone		0.2	0.31 (0.15~0.67)
		Cefmenoxime		0.2	3.97 (2.09~7.53)
		Latamoxef		0.1	0.20 (0.11~0.34)
<i>E. coli</i> No. 121	II	L-105	$4.8 \times 10^7$	0.025	0.02 (0.007~0.034)
		Cefotaxime		$\leq 0.006$	0.02 (0.007~0.034)
		Cefoperazone		3.13	>20
		Cefmenoxime		0.025	0.10 (0.06~0.15)
		Latamoxef		0.1	0.08 (0.05~0.14)
<i>E. coli</i> ML-1410 RGN 823	III a	L-105	$6.5 \times 10^8$	0.1	0.31 (0.15~0.61)
		Cefotaxime		0.025	0.25 (0.13~0.47)
		Cefoperazone		50	>20
		Cefmenoxime		0.2	0.63 (0.32~1.23)
<i>K. pneumoniae</i> GN 69	IV	L-105	$7.5 \times 10^8$	0.1	15.87 (9.02~27.92)
		Cefotaxime		0.025	>20
		Cefoperazone		3.13	>20
		Cefmenoxime		0.78	$\geq 20$
		Latamoxef		0.2	>20
<i>P. vulgaris</i> No. 9	I c	L-105	$1 \times 10^8$	0.39	5.00
		Cefotaxime		1.56	>20
		Cefoperazone		25	>20
		Cefmenoxime		0.025	1.98 (1.15~3.42)
		Latamoxef		$\leq 0.006$	1.50 (0.78~3.12)

Challenge: I.P.

Administration of antibiotic: S.C. 1 hr after challenge

( ): 95% confidential limit

Methicillin 耐性 *S. aureus* として用いた感染菌の MIC 値が大きく、ED<sub>50</sub> 値は 15.87 mg/mouse と Smith 株に対するほどの効果を得ることはできなかった。しかし対照とした各薬剤が ED<sub>50</sub> >20 mg/mouse である事実を考慮すると、本剤は methicillin 耐性 *S. aureus* に対しても有効性を示していると考えられる。

## 6. マウス血清中濃度

L-105 をマウスに 1 mg/mouse および 0.5 mg/mouse 皮下投与したときの血清中濃度を CPZ, CTX, CMX, LMOX と比較検討した成績を Fig. 23 に示した。

L-105 1 mg/mouse 投与における血清中濃度のピークは投与後 5 分で 67  $\mu$ g/ml を示し、CPZ より高く、CTX, CMX と同等、LMOX より低かった。また L-105 の血中推移は CMX と類似した血清中濃度パターン

Table 4 Protecting effects of L-105 on infections with *S. aureus* in mice

Infected strains	Antibiotics	Challenge dose (CFU/mouse)	MIC ( $10^8$ cells/ml)	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
<i>S. aureus</i> Smith	L-105	$1.2 \times 10^6$	0.78	0.05 (0.018~0.112)
	Cefazolin		0.39	0.01 (0.007~0.013)
	Cefotaxime		3.12	0.07 (0.034~0.102)
	Cefmenoxime		3.12	0.08 (0.04~0.12)
	Latamoxef		6.25	0.20 (0.12~0.36)
<i>S. aureus</i> TMS 288 (methicillin-resistant)	L-105	$3 \times 10^8$	50	15.87 (10.36~24.33)
	Cefotaxime		>100	>20
	Cefoperazone		>100	>20
	Cefmenoxime		>100	>20
	Latamoxef		>100	>20

Challenge: I.P.

Administration of antibiotic: S.C. 1 hr after challenge

( ): 95% confidential limit

ンを示した。

### Ⅲ. 考 察

近年、初期の注射用セフェム剤と比較して抗菌域が拡大したいわゆる第三世代セフェム系薬剤が多数開発され、臨床的に応用されている。周知のとおり、これらの薬剤のグラム陰性桿菌群に対する抗菌力は著しく増強されたが、グラム陽性球菌とくに *Staphylococcus* 属に対する抗菌作用は、第一世代セフェム剤より概して弱い傾向にある。Methicillin 耐性 *S. aureus* (MRSA) の臨床における分離頻度の上昇と関連して、この種の活性の増強が必要とされてきた。L-105 は cefotaxime, cefmenoxime と同様 cephalosporin 環の7位側鎖にメトキシイミノ基とアミノチアゾール基を有し、さらに3位側鎖にチアジアゾール基を有するセフェム剤である。メトキシイミノ基を有する薬剤は  $\beta$ -lactamase に安定なこと、アミノチアゾール基はグラム陰性菌に対する抗菌力の増強が知られており、本剤も  $\beta$ -lactamase 産生グラム陰性菌に強い抗菌力をもつことが認められた。さらに本剤の抗 *Staphylococcus* 活性は cefotaxime, cefmenoxime を含む他の第三世代セフェム剤より強く、MRSA に対し検討した薬剤のうちではもっとも強い作用を示した。すなわち本剤はグラム陽性および陰性の病原菌の全般にバラ

スのとれた抗菌作用を示すセフェム剤である。

また本剤は同一の7位側鎖をもつ第三世代セフェム剤、CTX, CMX などと比較して *E. coli* に対する殺菌力が強く、このような特徴はマウス実験感染に対する治療効果に反映し、優れた結果が得られた。

本報の検討成績から、L-105 は既知の第三世代セフェム剤よりも優れた抗菌性をもつ薬剤として臨床効果が期待される。

### 文 献

- 1) GOTO, S.; S. MIYAZAKI, M. OGAWA, Y. KANEKO & S. KUWAHARA: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of L-105, a new cephalosporin 24th Interscience conference on antimicrobial agents and Chemotherapy. p.217, 1984
- 2) 原 耕平, 他: 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
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 4) 吉田 勇, 小川正俊, 宮崎修一, 西勝恵子, 五島 嗟智子: グラム陰性桿菌の産生する不活化酵素に対する各種  $\beta$ -lactam 系薬剤の安定性. *Chemotherapy* 29: 865~879, 1981

*IN VITRO* AND *IN VIVO* ANTIBACTERIAL  
ACTIVITY OF L-105

SACHIKO GOTO, SHUICHI MIYAZAKI, MASATOSHI OGAWA,  
AKIYOSHI TSUJI, YASUKO KANEKO and SHOGO KUWAHARA  
Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

*In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of L-105 were investigated. The results obtained are as follows.

1. L-105 showed antibacterial activity on various gram-negative species. L-105 also showed excellent activity against gram-positive species including *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*.

2. L-105 was stable against various types of  $\beta$ -lactamases produced by gram-negative bacteria.

3. L-105 showed good efficacy in mice experimentally infected with  $\beta$ -lactamase producing gram-negative bacilli and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; the ED<sub>50</sub> values were roughly correlated with the results of the *in vitro* antibacterial activity.