

新セフェム系抗生物質 L-105 に関する基礎的・臨床的研究
—呼吸器感染症を中心に—

那須 勝・後藤 純・後藤陽一郎・田代隆良
黒田芳信・山崎仁志・明石光伸・糸賀 敬
大分医科大学第二内科学教室
宮子 博・柿川恵子・菅原弘一・伊東盛夫
同・検査部

新しく開発されたセフェム系抗生物質 L-105 について、臨床分離菌に対する抗菌力、ヒトへ投与した場合の血中濃度および喀痰への移行濃度、呼吸器感染症例を中心とした臨床効果を検討し、以下の結果を得た。

抗菌力：最近の各種の臨床材料から分離した 902 株（グラム陽性球菌 106 株、腸内細菌 537 株、ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌 212 株、*Bacteroides fragilis* 47 株）について、日本化学療法学会規定の方法により最小発育阻止濃度（MIC）を測定し、同時に測定した latamoxef (LMOX), cefotaxime (CTX) との抗菌力と比較した。

本剤は、*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* に対して LMOX, CTX よりもやや優れ、腸内細菌に対しては、ほぼ同等の抗菌力を示した。ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌に対しては、L-105 は、LMOX, CTX とほぼ同様の抗菌力を示し、全般にやや抗菌活性は弱く、*Pseudomonas aeruginosa* にも抗菌力は低かった。*B. fragilis* に対しては LMOX がもっとも抗菌力が強く、CTX とほぼ同等の成績であった。

血中濃度、喀痰への移行濃度：慢性気道感染症 3 例に、L-105 1g を 200ml の溶液とともに 1 時間かけて点滴静注した場合の血中濃度は、点滴終了時に 38~70 $\mu\text{g/ml}$ 、以後漸減し 6 時間目に 0.2~1.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。喀痰への移行は、点滴終了時から 1 時間目の間に 0.3~0.7 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られた。

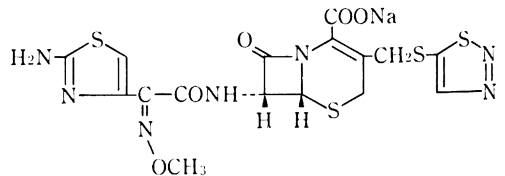
臨床評価：気管支肺炎 2 例、慢性気管支炎 2 例、気管支拡張症 2 例、盲腸部膿瘍 1 例の計 7 例に本剤 1 日 2 8 分の点滴静注を 4~10 日間行った。臨床効果は、有効 2 例、やや有効 4 例、無効 1 例と判定された。本剤投与前後における自覚的所見、血液・生化学的検査には、とくに異常は認められなかった。

近年、セファロスポリン母核 7-ACA の 3 位または 7 位の側鎖を種々の置換基に変え、新しい半合成セフェム系抗生物質が開発されている。

L-105 は、日本レグリー株式会社で合成、開発された半合成セファロスポリン剤であり、注射剤として用いられる^{1,2)}。セファロスポリン母核 7-ACA の 7 位側鎖に aminothiazolyl-methoxy-iminoacetamido 基、3 位側鎖に thiaziazolyl-thiomethyl 基を導入したもので、化学的に安定な構造であるとされる (Fig. 1)。

本剤の抗菌活性は、グラム陽性菌から陰性菌までの幅広い抗菌スペクトラムを示し、各種の β -ラクタマーゼに対し安定であり、強い殺菌作用を示すとされる^{1,2)}。

Fig. 1 Chemical structure of L-105



また、本剤の一般毒性、一般薬理などの前臨床試験、臨床第 I 相試験にて安定性はきわめて高いことが確かめられている^{1,2)}。

今回私たちは、本剤を入手する機会があったので、本剤の各種の臨床材料分離菌に対する抗菌力、ヒトへ点滴

静注した場合の体内動態および呼吸器感染症への臨床効果に検討を加えたので、その成績を報告する。

I. 実験方法ならびに実験成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

1) 実験方法

最近の臨床材料から分離した 902 株について、日本化学療法学会規定の方法³⁾に従って最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定用平板培地は、Mueller-Hinton 寒天培地 (BBC) を使用し、含有薬剤の濃度系列は 100 μ g/ml から 2 倍希釈した 12 系列を作製して用いた。接種菌量は 10⁶ cells/ml とし、マイクロプランター (佐久間製作所) で接種した。対照株は、*Staphylococcus aureus* PCI 209 P 株を用いた。

使用した薬剤および菌株は、以下のとおりである。

使用薬剤：

L-105 (日本レダリー(株)提供)

Cefotaxime (CTX, ヘキストジャパン(株)提供)

Latamoxef (LMOX, 塩野義製薬(株)提供)

使用菌株：

グラム陽性球菌

Staphylococcus aureus 53株

Enterococcus faecalis 53株

グラム陰性桿菌

腸内細菌

Escherichia coli 53株

Citrobacter freundii 54株

Klebsiella pneumoniae 54株

Serratia marcescens 54株

Enterobacter aerogenes 35株

Enterobacter cloacae 54株

Enterobacter agglomerans 18株

Proteus mirabilis 53株

Proteus vulgaris 54株

Providencia rettgeri 27株

Providencia stuartii 27株

Morganella morganii 54株

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌

Pseudomonas aeruginosa 52株

Pseudomonas fluorescens 27株

Pseudomonas maltophilia 27株

Pseudomonas putida 26株

Acinetobacter calcoaceticus 54株

Flavobacterium sp. 26株

嫌気性菌

Bacteroides fragilis 47株

Fig. 2 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 53 strains of *S. aureus*

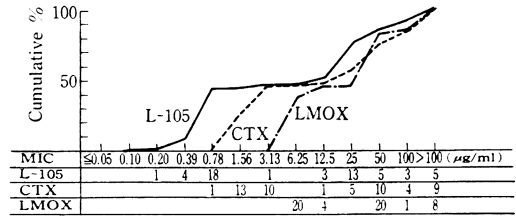


Fig. 3 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 53 strains of *E. faecalis*

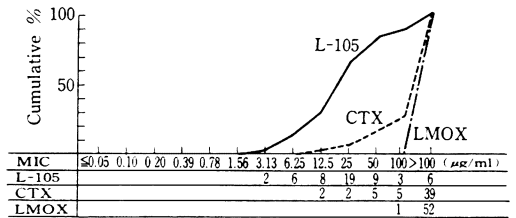


Fig. 4 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 53 strains of *E. coli*

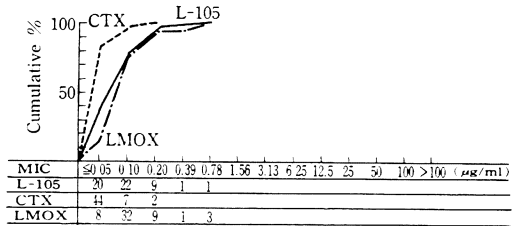


Fig. 5 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 54 strains of *C. freundii*

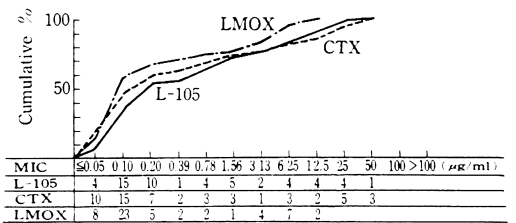


Fig. 6 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 54 strains of *K. pneumoniae*

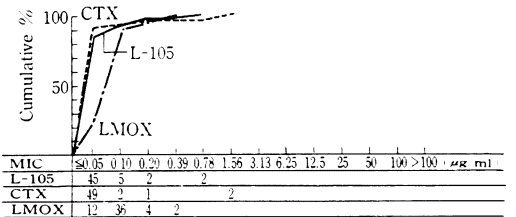


Fig. 7 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 35 strains of *E. aerogenes*

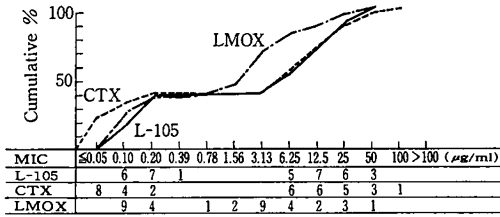


Fig. 12 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 54 strains of *P. vulgaris*

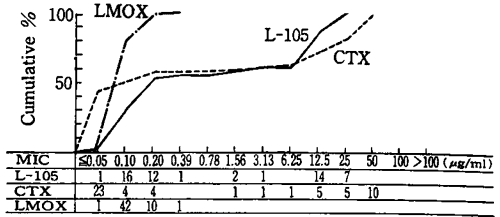


Fig. 8 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 54 strains of *E. cloacae*

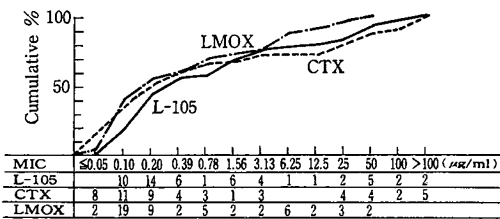


Fig. 13 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 27 strains of *P. stuartii*

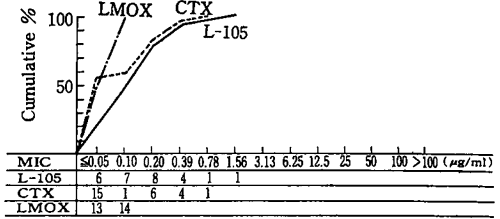


Fig. 9 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 18 strains of *E. agglomerans*

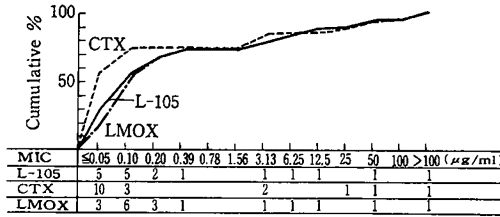


Fig. 14 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 27 strains of *P. rettgeri*

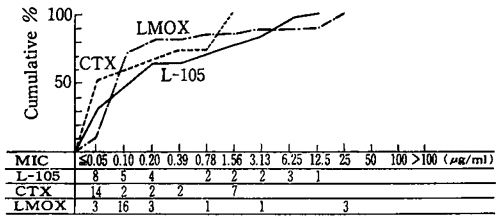


Fig. 10 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 54 strains of *S. marcescens*

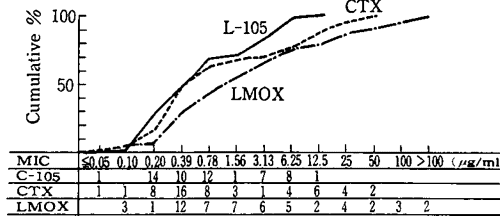


Fig. 15 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 27 strains of *M. morgani*

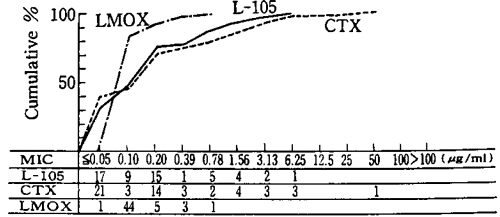


Fig. 11 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 53 strains of *P. mirabilis*

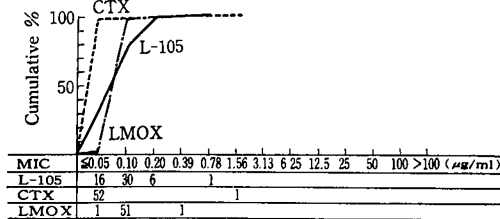


Fig. 16 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 52 strains of *P. aeruginosa*

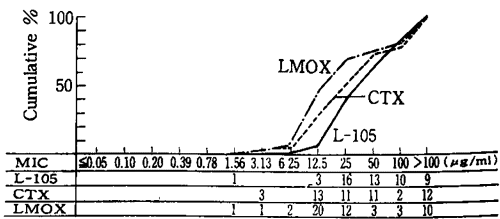


Fig. 17 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 27 strains of *P. maltophilia*

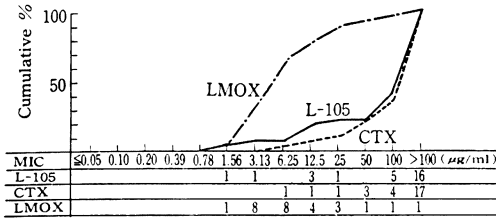


Fig. 18 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 26 strains of *P. putida*

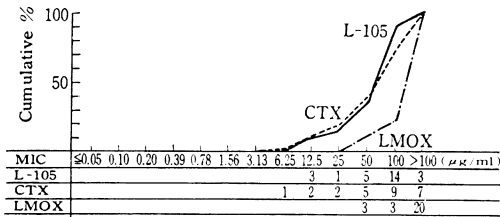


Fig. 19 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 27 strains of *P. fluorescens*

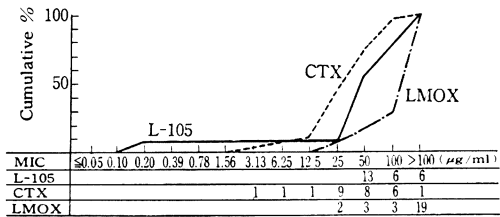


Fig. 20 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 54 of *A. calcoaceticus*

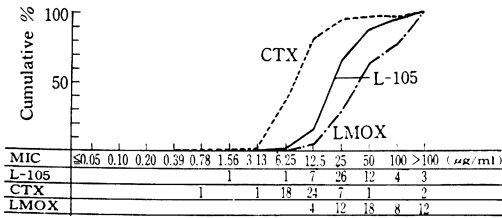


Fig. 21 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 26 strains of *Flavobacterium* sp.

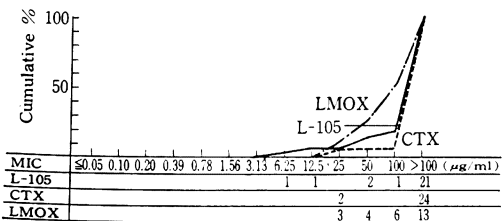
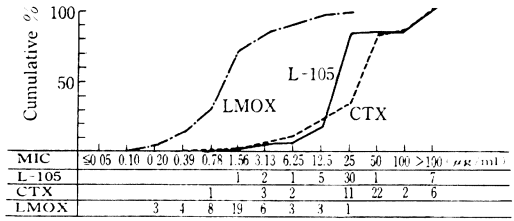


Fig. 22 MIC distribution of L-105, cefotaxime and latamoxef against 47 strains of *B. fragilis*



2) 実験成績

実験成績は、Fig. 2~22に示した。コントロール株とした *S. aureus* PCI 209 P 株に対する L-105, CTX, LMOX の MIC は、それぞれ 25µg/ml, 50 µg/ml, 12.5 µg/ml であった。

グラム陽性球菌に対する抗菌力は、3薬剤のうち L-105 はもっとも強い抗菌活性を示した。*S. aureus* に対する MIC 分布は、L-105 において 0.78µg/ml と 25 µg/ml, CTX では 1.56 µg/ml と 50µg/ml, LMOX では 6.25µg/ml と 50µg/ml にピークをもつ二峰性がみられた。*E. faecalis* に対する MIC 分布は、L-105 において 25 µg/ml にピークがあり、CTX, LMOX はいずれも 100 µg/ml にピークがみられた。

腸内細菌12菌種については、L-105 の抗菌力は供試した CTX, LMOX のそれとほとんど変わらない成績であった。すなわち、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. stuartii* に対して 0.78 µg/ml ないし 1.56 µg/ml の低い濃度で供試全株を阻止し、L-105 ≥ 100 µg/ml の高度耐性株は、*E. cloacae*, *E. agglomerans* にそれぞれ 7.4%, 5.6%に認められた。

ブドウ糖非酸酵グラム陰性桿菌6菌種については、おおむね L-105 の抗菌力は他2剤と同様であったが、*A. calcoaceticus* に対しては CTX の抗菌力が優れ、MIC 分布のピークは L-105 25µg/ml, CTX 12.5µg/ml, LMOX 50 µg/ml にあった。また、*P. maltophilia* に対しては LMOX の抗菌力が優れ、L-105 の抗菌力は CTX のそれとほぼ同等であり、≥ 100 µg/ml にピーク分布はみられた。

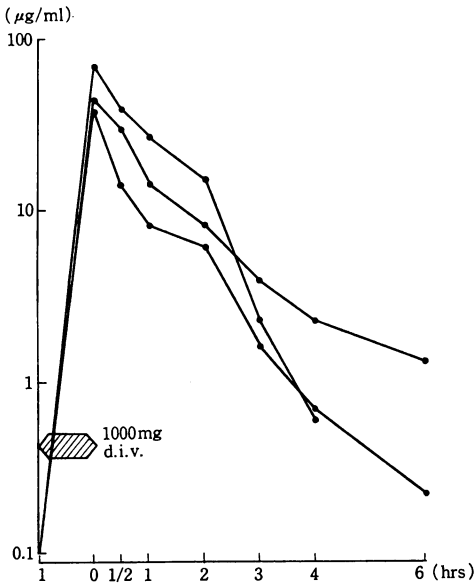
B. fragilis に対する抗菌力は、LMOX がもっとも強く、L-105 の MIC ピーク分布は 25 µg/ml, CTX のそれは 50µg/ml にあった。

2. 血中濃度および喀痰移行濃度

1) 実験方法

血中濃度および喀痰内移行濃度は、3例の呼吸器感染症患者(後記症例 No. 1, No. 2, No. 3)について測定した。

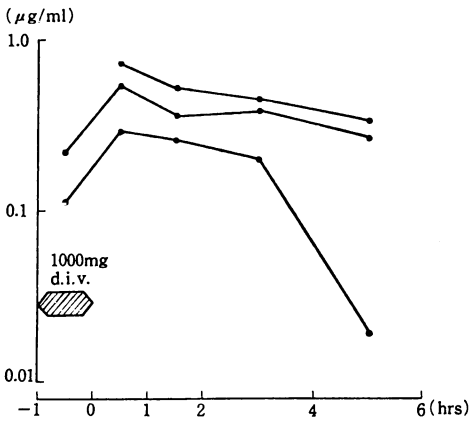
Fig. 23 Serum levels of L-105



| Case | (hrs) | 0 | 1/2 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 |
|---------------------------|-------|----|------|------|------|-----|-----|------|
| 1. T.W., 48y.o., F., 50kg | | 45 | 29 | 14.5 | 8 | 3.9 | 2.3 | 1.3 |
| 2. Y.S., 63y.o., M., 50kg | | 38 | 14.5 | 8.5 | 5.8 | 1.6 | 0.7 | 0.23 |
| 3. H.S., 78y.o., M., 50kg | | 70 | 38 | 27 | 14.6 | 0.6 | 2.3 | (-)* |

* (-) : not tested

Fig. 24 Sputum levels of L-105



| Case | (hrs) | -1 | 0 | 0~1 | 1~2 | 2~4 | 4~6 |
|---------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|
| 1. T.W., 48y.o., F., 50kg | | 0.22 | 0.53 | 0.37 | 0.38 | 0.27 | 0.02 |
| 2. Y.S., 63y.o., M., 50kg | | 0.11 | 0.30 | 0.27 | 0.19 | 0.02 | |
| 3. H.S., 78y.o., M., 54kg | | (-)* | 0.71 | 0.53 | 0.44 | 0.33 | |

* (-) : not tested

薬剤の投与方法、濃度測定法は、L-105 1g をソリタ T 3号 200 ml に溶解して1時間かけて点滴静注し、投与終了時、終了後30分、1, 2, 3, 4, 6時間目に採血し、E. coli NIHJ を検定菌としたカップ法による。喀痰

は、点滴投与中、終了後1時間以内、1~2時間目、2~4時間目、4~6時間目の5回に分けて蓄痰し、それぞれの濃度を測定した。

血中濃度測定のコントロール液はヒトプール血清を、喀痰内移行濃度は、pH 7.2, 1/15M リン酸緩衝液を用いた。

2) 実験成績

測定成績は、Fig. 23, 24に示した。

血中濃度は、点滴終了時に 38~70µg/ml のピーク値が得られ、その後下降し点滴終了後6時間目には0.23~1.3 µg/ml の濃度が得られた。

喀痰内濃度は、点滴終了後1時間以内の喀痰に 0.3~0.71 µg/ml (最高血中濃度の0.8~1.1%) の濃度が得られた。

3. 臨床応用

1) 方法

i. 対象症例

対象とした疾患は、気管支拡張症2例、慢性気管支炎2例、気管支肺炎1例、肺癌に合併した肺炎1例、盲腸部膿瘍1例の計7例で全例入院症例であった。男性5例、女性2例、年齢は37歳から78歳であった。

ii. 投与量、投与方法、投与期間

1日投与量は、全例2gとし、朝・夕2回に分けて点滴静注した。なお、本剤投与前には皮内テストを施行し、陰性であることを確かめて投与した。

投与期間は4日から10日間、総投与量は8gから20gであった。

iii. 効果判定

本剤の臨床効果判定は、主治医が行った。その基準は、呼吸器疾患では喀痰の量、性状の推移、咳嗽、胸痛などの自覚症状、胸部X線所見、体温、白血球(好中球%)、血沈値、CRP などの炎症所見、痰中起炎菌などの推移から、総合的に著効(卅)、有効(卅)、やや有効(+), 無効(-)の4段階に判定を行った。その他の感染症においても、起炎菌や炎症所見、自覚症状の推移から、同様に判定を行った。

iv. 副作用の判定

本剤投与前後の自覚症状、臨床検査値の変動を検討した。

2) 臨床成績

本剤を投与した7例の一覧を Table 1, 本剤使用前後の主な臨床検査値を Table 2 に示した。

i. 臨床効果

臨床効果は、総合的に有効(卅)2例、やや有効(+)4例、無効(-)1例と判定された。(卅)以上を有効とし

Table 1 Clinical effect of L-105 on respiratory tract infection

| No. | Name Age. Sex | Clinical diagnosis | Dosis(g) | | | Bacteria in sputum | Lab. data | | | Chest X-ray | Response | Side effect |
|----------------|---------------------|---|----------------|------|----------------|--|------------|-----------|----------|----------------------|----------|----------------|
| | | | Daily dosis | Days | Total dosis | | WBC | CRP | E.S.R. | | | |
| 1 | T. W. 48. F | Cystic bronchiectasis | 2 | 8 | 16 | Normal flora | 6380 | 0.4 | 4 | Unchanged | (+) | (-) |
| | | | | | | Normal flora | ↓ 5490 | ↓ 0.0 | ↓ 8 | | | |
| 2 | Y. S. 63. M | Chronic bronchitis | 2 | 7 | 14 | <i>P. aeruginosa</i> (++) | 7530 | 2.5 | 25 | Unchanged | (+) | (-) |
| | | | | | | <i>E. coli</i> (++) | ↓ | ↓ | ↓ | | | |
| 3 | H. S. 78. M | Chronic bronchitis | 2 | 7 | 14 | <i>K. pneumonia</i> (++) | 6700 | 3.6 | 27 | Slightly improved | (++) | (-) |
| | | | | | | Normal flora | ↓ 6140 | ↓ 1.1 | ↓ 18 | | | |
| 4 | T. M. 37. F | Obstructive pneumonia (Pulmonary cancer) | 2 | 7 | 14 | Normal flora | 4060 | 2(+) | 26 | Unchanged | (+) | (-) |
| | | | | | | Normal flora | ↓ 3490 | ↓ 3(+) | ↓ 20 | | | |
| 5 | E. Y. 50. F | Broncho- pneumonia | 2 | 7 | 14 | Normal flora | 2880 | 4(+) | 24 | Unchanged | (+) | (-) |
| | | | | | | Normal flora | ↓ 2250 | ↓ 4(+) | ↓ 142 | | | |
| 6 | S. U. 54. M | Cystic bronchiectasis | 2 | 10 | 20 | <i>K. oxytoca</i> (a few) | 8600 | 3(+) | 38 | Improved | (++) | (-) |
| | | | | | | Normal flora | ↓ 8700 | ↓ (+) | ↓ 27 | | | |
| 7 | H. T. 60. M | Ileocaecal abscess | 2 | 4 | 8 | <i>E. faecalis</i> * (++) | 12000 | 2(+) | 109 | | (-) | (-) |
| | | | | | | <i>Alteromonas putrefaciens</i> (++) | ↓ 11860 | ↓ 5(+) | ↓ 96 | | | |
| ↓ decreased | | | | | | | | | | | | |

* Isolates from abscess

Table 2 Laboratory findings before and after administration of L-105

| No. | | RBC (10 ⁴ / mm ³) | Hb (g/dl) | Pl (10 ⁴ / mm ³) | Eosin (%) | GOT (IU) | GPT (IU) | Al-P (IU/l) | BUN (mg/dl) | Creat. (mg/dl) | LAP (IU/l) | γ-GTP (IU/l) |
|-----|---|--|--------------|---|--------------|-------------|-------------|----------------|----------------|-------------------|---------------|-----------------|
| 1 | B | 501 | 13.3 | 25.9 | 3.0 | 17 | 10 | 164 | 11 | 0.8 | 47 | 13 |
| | A | 468 | 12.5 | 18.3 | 3.0 | 19 | 6 | 171 | 11 | 0.7 | 47 | 14 |
| 2 | B | 442 | 14.0 | 17.8 | 4.0 | 21 | 8 | 108 | 22 | 1.0 | 44 | 18 |
| | A | 393 | 12.4 | 16.8 | 5.2 | 19 | 0 | 102 | 13 | 0.8 | 41 | 18 |
| 3 | B | 409 | 12.8 | 24.6 | 10.6 | 18 | 7 | 182 | 14 | 1.0 | 54 | 24 |
| | A | 382 | 12.3 | 26.7 | 13.3 | 28 | 4 | 169 | 15 | 1.0 | 48 | 22 |
| 4 | B | 336 | 10.0 | 12.1 | 1.8 | 70 | 71 | 207 | 12 | 0.6 | 79 | 55 |
| | A | 312 | 9.7 | 11.5 | 0.7 | 57 | 30 | 346 | 13 | 0.6 | 85 | 75 |
| 5 | B | 269 | 8.7 | 16.1 | 2.8 | 13 | 6 | 109 | 8 | 0.6 | 40 | 9 |
| | A | 277 | 9.2 | 37.0 | 0.9 | 26 | 9 | 161 | 9 | 0.6 | 47 | 12 |
| 6 | B | 463 | 15.4 | 37.2 | 1.1 | 25 | 13 | 376 | 8 | 0.7 | 133 | 194 |
| | A | 448 | 14.8 | 29.4 | 4.0 | 22 | 11 | 299 | 9 | 0.9 | 119 | 172 |
| 7 | B | 422 | 11.4 | 43.0 | 2.0 | 38 | 37 | 164 | 11 | 0.7 | 53 | 40 |
| | A | 397 | 10.6 | 45.7 | 1.2 | 24 | 19 | 148 | 10 | 0.8 | 51 | 34 |

B: Before A: After

た有効率は、7例中2例、28.6%であった。

喀痰から *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* を検出した症例3, 症例6は、いずれも菌は消失し炎症所見も改善傾向がみられ有効(++)と判定された。*P. aeruginosa* と *E. coli* を喀痰から検出した症例2は、*E. coli* は消失したが *P. aeruginosa* は存続し、炎症所見は軽度改善が認められ、やや有効(+)と判定された。盲腸部膿瘍例(症例7)は、膿汁より *E. faecalis*, *A. putrefaciens* を分離したが、本剤投与後の分離菌量はやや減少したものの炎症所見はほとんど変わらず、無効(-)と判定された。

ii. 副作用

本剤投与による自覚的な副作用、臨床検査値の異常変動は認められなかった。

II. 考 察

近年、多くの抗生物質の開発と使用頻度が高くなるにつれ、感染症の様相も変貌してきている。多剤耐性菌、弱毒性のグラム陰性桿菌感染症が多くなり、これに対応して、抗菌力や薬動学的な面において優れた抗生物質がめざましく開発されている。このうち、セフェム剤はもっとも新旧交替のげいしい抗生物質である⁴⁾。

今回検討した L-105 は、従来の第三世代セフェム剤の抗菌域に加えて、これらが及ばなかったグラム陽性球菌に抗菌活性をもつ抗生物質として注目されていた¹⁾。

私たちが今回検討した L-105 の抗菌力の成績では、グラム陽性球菌のうち *S. aureus* に対してもっとも優れ、MIC₅₀: 12.5 µg/ml, MIC₉₀: 100 µg/ml であり、CTX は MIC₅₀: 25 µg/ml, MIC₉₀: >100 µg/ml, LMOX は MIC₅₀: 50 µg/ml, MIC₉₀: >100 µg/ml であった。腸球菌に対しては、セフェム剤は一般に抗菌力は弱く、本剤においても同様の傾向がみられたが、MIC₅₀: 25 µg/ml, MIC₉₀: >100 µg/ml にあり、CTX (MIC₅₀: >100 µg/ml), LMOX (MIC₅₀: >100 µg/ml) よりも抗菌力は優れていた。

グラム陰性桿菌に対する本剤の抗菌力は、他の第三世代セフェム系抗生物質とほぼ同様の成績であり、難治性感染症の起炎菌となる頻度の高い *P. aeruginosa* に対しても CTX, LMOX の抗菌力とほぼ同様であり、活性は低かった。

嫌気性菌のうちもっとも起炎菌として重要な *B. fragilis* に対しては LMOX がもっとも抗菌力は強く、L-105 は CTX とほぼ同様であり、抗菌力の面では *B. fragilis* 感染症における臨床効果は期待しがたいものと思われる。

本剤の体内動態は、生体内では代謝を受けず、1 g を

1時間点滴静注した場合の血中濃度は90 µg/ml、血中濃度半減期は約1時間、8時間までに尿中へ約60%回収され、胆汁への移行率が高いとされる²⁾。

私たちが今回検討した血中濃度は、1 g を1時間点滴静注にて、点滴終了時に平均 51 µg/ml の濃度が得られ、6時間後には平均 0.8 µg/ml であった。喀痰への移行濃度は、1 g 点滴静注にて平均 0.5 µg/ml (血中濃度の約1%) の値が得られ、ほかのセフェム系抗生物質の喀痰移行濃度よりもやや低い傾向にあった。これは、患者の喀痰の出し方、疾患の病状、炎症の程度によって異なるものと思われる⁵⁾。

臨床例7例に本剤を投与した成績では、2例に有効、4例にやや有効の成績が得られた。本剤の抗菌力の成績を反映しているためか、*P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *A. putrefaciens* の糖非酵糖グラム陰性桿菌、腸球菌は消失しなかったが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* は消失した。

今回は、1回1 g を1日2回点滴静注する方法にて臨床効果を検討したが、本剤の抗菌力、薬動学的な面からみて、通常の細菌感染症には1日2 g の投与方法にて臨床効果は得られるものと思われる。さらに、難治性感染症では、副作用は自覚的、他覚的に認められず臨床検査値にも異常は認められなかったのも、投与量を増やすことによって臨床効果が得られるであろうと推定される。

以上の本剤の基礎的・臨床的検討から、本剤のセフェム系抗生物質のなかでの位置づけは、第三世代セフェム剤とほぼ同様であるものと考えられるが、緑膿菌、*B. fragilis* には抗菌力は弱いものの、グラム陽性球菌には抗菌力をもっている点で従来の第三世代セフェム剤と異なる特徴を有しているものといえよう。

本論文の要旨は、第33回日本化学療法学会総会(昭和60年)にて発表した。

文 献

- 1) L-105 の概要, 日本レダリー(株)資料
- 2) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, L-105, 1985
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改定について(1968年制定, 1974年改訂). *Chemotherapy* 29(1): 76~79, 1981
- 4) 那須 勝: セフェム一注射剤一。クリニカ 12(8): 653~660, 1985
- 5) SMITH, B.R. & J.L. LEFROCK: Bronchial tree penetration of antibiotics. *Chest* 6: 904~908, 1983

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF L-105,
A NEW CEPHEM ANTIBIOTIC, ON INFECTIONS OF
RESPIRATORY TRACT AND OTHERS

MASARU NASU, JUN GOTO, YOICHIRO GOTO, TAKAYOSHI TASHIRO,
YOSHINOBU KURODA, HITOSHI YAMAZAKI,
MITSUNOBU AKASHI and TAKASHI ITOGA

Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

HIROSHI MIYAKO, KEIKO KAKIKAWA, KOICHI SUGAHARA and MORIO ITO
[Clinical Laboratory, Medical College Hospital of Oita

L-105, a newly developed cephem antibiotic, was studied of the *in vitro* activity against clinical isolates, and of the concentrations in blood and sputum when administered to patients with respiratory tract infection and other infection. Also the clinical effectiveness was evaluated. The following are the results.

Antibacterial activity. 902 strains recently isolated from clinical materials included 106 strains of gram-positive cocci, 537 strains of *Enterobacteriaceae*, 212 strains of glucose non-fermentative gram-negative bacilli, and 47 strains of *Bacteroides fragilis*. The MICs of L-105, latamoxef (LMOX), and cefotaxime (CTX) for these strains were determined with the method of the Japan Society of Chemotherapy, and their antibacterial activities were compared.

L-105 activity against *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis* was a little greater than those of LMOX and CTX, and against *Enterobacteriaceae* the compound showed similar activity to those of LMOX and CTX. Against glucose non-fermentative gram-negative bacilli, L-105 showed slightly weak activity which was similar to those of LMOX and CTX. Also, against *Pseudomonas aeruginosa*, L-105 displayed less potency. LMOX was the most potent of the three against *B. fragilis*, and CTX and L-105 were similar in the potency.

Concentration in blood and sputum. To 3 patients with chronic respiratory tract infection L-105 1g in 200 ml solution was drip infused intravenously over one hour. The concentration in blood was 38~70 $\mu\text{g/ml}$ at the end of i.v. drip, then gradually decreased and after 6 hours reached 0.2~1.3 $\mu\text{g/ml}$. L-105 concentration in sputum was 0.3~0.7 $\mu\text{g/ml}$ within one hour after the end of i.v. drip infusion.

Clinical evaluation. In 2 cases of bronchopneumonia, 2 cases of chronic bronchitis, 2 cases of bronchiectasis and 1 case of cecum abscess, 7 cases in total, L-105 2g daily, divided into two times, was i.v. drip infused for 4 to 10 days. Clinical efficacy evaluation showed 2 good cases, 4 fair cases, and 1 poor case. No noteworthy subjective side effects finding or abnormalities in hematology and blood chemistry were recorded.