

外科的感染症における L-105 の臨床的研究

沢田康夫・橋本伊久雄・中村 孝・三上二郎

天使病院外科

清水矩基雄・上田直紀・内山信弥

北央病院外科

新開発のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌群にも有効性を有し、グラム陰性桿菌群には第三世代に匹敵する抗菌力を有する cephalosporin 系抗生剤 L-105 の静注剤を使用して、外科的感染症に対する治療を試みた。症例は急性虫垂炎による限局性、汎発性腹膜炎11例、皮膚・軟部組織感染症、胆道系感染症各2例、計15例で、L-105 2g 1日1回点滴静注を6例に、他は1g 1日2回の静注、点滴静注を4~12日間施行し、著効4例、有効10例、無効1例、有効率93.3%を認めた。起炎菌として13例より22株を得、*E. coli* 12株、*K. pneumoniae* 4株、*B. fragilis* 2株、*E. faecalis*、*E. cloacae*、*S. xylosum*、*H. alvei* で各1株であった。1株の *E. coli* は *B. fragilis* に菌交代を認め、6例は投与後の菌検索ができなかったが、他は全株が除菌された。1例の皮疹を除いて副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。症例中9例で手術時採取試料によりL-105 体液、組織内濃度を *E. coli* NIHJ を検定菌とする bioassay 法にて測定した。膿性腹水は1g 静注後20~80分で4.60~21.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の値を示し、虫垂壁は0.025~11.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、痔瘻、膿瘍壁は15.5~23.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ を認め、総胆管胆汁は2,350.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、胆嚢壁は255.0~720.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ の値を認めた。

L-105 は胆汁移行が良好である他に、炎症病巣への移行も良好であり、広い抗菌スペクトラムと低い MIC により、外科領域の感染症に対しきわめて有用な薬剤であるといえる。

近年の感染症は、グラム陰性桿菌群の複数によるものが増加しており、しかも現在主として使用されている β -lactam 系抗生剤に耐性を有する β -lactamase 産生菌の増加が指摘されてきている¹⁻³⁾。したがって、現在、抗生剤開発の主力をなしている cephem 系抗生剤は、ブドウ球菌などのグラム陽性菌から大腸菌、肺炎桿炎などのグラム陰性菌にも抗菌力を有する第一世代の cephem 剤から第二世代の cepehm 剤が開発され、さらに第三世代 cephem 剤が開発されて、その一部は市販され一般に使用されるに至っている。

しかしこの強力な第三世代 cephem 剤も、反面グラム陽性菌とくにブドウ球菌などへの抗菌力が相対的に低下し、また一部の薬剤ではアルコールに対する相互作用もあり、これらの第三世代抗生剤が多用されるに伴って、主として耐性ブドウ球菌の増加が問題となってきた。この対策として一部の研究者は、アミノ配糖体系抗生剤との併用を検討しているが、アミノ配糖体は腎毒性が比較的強く、また同時併用による力価の低下の問題もある。したがって理想的な抗生剤は、グラム陽性菌から陰性菌に至る幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有

し、しかも安全性の高い特徴を一剤にて有するものということになろう。

L-105 は新しい半合成 cephalosporin の注射剤であり、好気性、嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムを示す。とくにブドウ球菌には cefazolin とほぼ同等の強い抗菌力を示し、しかもグラム陰性菌には第三世代の cephem 剤と同等の抗菌力を有し、また各種の β -lactamase に対して安定であり、強力な殺菌作用を有する特徴を供えた抗生剤である^{4,5)}。

著者らは、今回 L-105 の提供を受け、若干の感染症に対する治療を試み、さらに一部の患者の手術時に、本剤を術前または術中に投与して、術中に採取した試料より L-105 の体液および組織内濃度の検索を行う機会を得た。この結果若干の興味ある所見を得たので報告する。

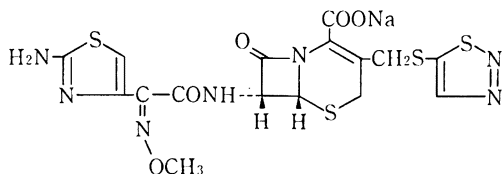
I. 研究方法

1. 使用薬剤^{4,5)}

L-105 は、7位側鎖に aminothiazolyl-methoxyimino-acetamido 基を、3位側鎖には thiadiazolyl-thiomethyl

基を導入した、化学的にきわめて安定な構造を有する。構造式は Fig. 1 に示すごとくで、化学名は 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-2-2-carboxylate で、分子式は $C_{16}H_{14}N_7O_5S_4Na$, 分子量 535.56

Fig. 1 Chemical structure of L-105



の物質であり、1981年日本レダリー株式会社研究所にて合成、開発がすすめられてきた新しい注射用 cephalosporin 剤である。白色～淡橙黄色の結晶または結晶性の粉末で、水またはメタノールに溶けやすく、エタノールに溶けにくく、アセトン、エーテルまたはヘキサンにほとんど溶けない溶解性を有する。10%水溶液の pH は 5～7 である。

L-105 の抗菌力は *S. aureus* に対しては cefazolin (CEZ) とほぼ同等の $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下でほとんどの菌の増殖を阻止し、とくに methicillin, CEZ 耐性 *S. aureus* に対しても優れた抗菌力を示す。他のグラム陽性菌に対しても CEZ より明らかに優れ、cefmenoxime (CMX) と同等もしくはそれ以上の抗菌力を示す。グラム陰性桿菌群に対しては CMX とほぼ同等で、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, インドール陽性 *Proteus*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae* では、ほとんどの株が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、*F. cloacae*, *S. marcescens* に対する MIC 50 は約 $0.4 \mu\text{g/ml}$ であった。しかし、*P. aeruginosa* に対しては抗菌力が弱く、cefoperazone (CPZ) よりも劣っている。各種菌の産生する β -lactamase に対する L-105 の安定性は oxyiminocephalosporinase でわずかに加水分解を受けるが、他のいずれの β -lactamase に対しても安定である。

L-105 1g 静注 5 分後の血中濃度は $114.5 \mu\text{g/ml}$ に達し、CMX とほぼ同等の血中濃度持続時間を示し、 $T_{1/2}(\beta)$ は 1.13 時間である。6 時間までの尿中排泄率は 54.0% で CMX よりやや低い。ヒト血清蛋白に対する結合率は $20 \mu\text{g/ml}$ で 87.0% である。

L-105 の胆汁への移行はきわめて良好で、CMX よりもはるかに高濃度に達する。

L-105 は 1g 含有の vial 剤として提供され、20ml の生理食塩液に溶解して静注に使用し、250～500ml の

5%ブドウ糖液または 500ml の Lactate Ringer 液に溶解して点滴静注に用いた。

2. 対象症例

症例は1984年8月より1985年3月まで8カ月間に、天使病院外科および北央病院外科にて入院、治療を行った症例のうち、15例を対象とした。年齢は13歳より68歳、男7例、女8例であった。疾患別では、急性虫垂炎による限局性および汎発性腹膜炎11例、皮膚および軟部組織感染症2例、胆道系感染症2例であった。

症例のうち9例で、手術時採取試料により L-105 の体液および組織内濃度の検索を施行した。疾患別では急性虫垂炎に合併せる急性腹膜炎5例、皮膚・軟部組織感染症2例、胆石を伴う胆道系感染症2例である。

3. 臨床効果の判定

治療効果の判定は、自・他覚症状を主体にして、著効、有効、やや有効、無効の4区分とし、おのおの次の基準によった。

著効(excellent)：投与3日以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌の消失したもの。

有効(good)：4～5日以内に症状の半数以上が消滅または軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失または減少が著明のもの。

やや有効(fair)：6～7日以内に症状の一部が消滅または軽快したもの。起炎菌が減少したもの。

無効(poor)：7日以上経過しても症状が改善しないか悪化したもの、起炎菌の減少しないもの。

これらの基準により各症例についての検討を行って臨床効果の判定を施行した。

病巣より得た試料の培養により分離された細菌のうち、常在菌と考えられ、かつ量の少ないものを除いて起炎菌とし、その L-105 に対する MIC を日本化学療法学会標準法⁶⁾により測定した。

4. 体液・組織内濃度試料の採取、測定法

L-105 の胆汁、腹水、組織などの濃度測定のための試料採取は次のように行った。手術前に L-105 1g を静注にて投与し、術中に試料を採取した。L-105 静注後より試料採取までの時間、または臓器の血行遮断時の時間をチェックし、腹水などはなるべく経時的に採取することを心掛けた。胆嚢、虫垂は内腔を開き、表面に付着した血液、胆汁、膿汁などをぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗浄し、なるべく速やかに -20°C にて凍結保存した。試料は凍結状態のまま、日本レダリー株式会社研究所に送付して測定に供した。なお、術前に抗生剤を投与されていた患者では、十分な排泄時間をおいたことを

Table 1 Clinical efficacy of L-105 after intravenous administration on acute peritonitis

Case No. Age (yr) Sex and Body Weight	Diagnosis, remarks	L-105	Isolated organisms MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect	Clinical and adverse effect
		Daily dose duration (days) total dosis		
1. T. K. 18 F 55kg	Acute localized peritonitis with phlegmonous appendicitis appendectomy	2 g (1 × 2) i. v., i. v. d., 1 day 2 g (1 × 2) i. v. d. 4 days 10 g	Before L-105 treatment <i>K. pneumoniae</i> (++) 0.1 not tested after L-105 treatment, unknown	Good None
2. S.S. 29M 59kg	Acute localized peritonitis with gangrenous appendicitis appendectomy	2 g (2 × 1) i. c. d. 5 days 10 g	Before L-105 treatment <i>E. coli</i> (+) 0.05 <i>S. xylosum</i> (+) 0.78 <i>H. alvei</i> (+) 0.2 <i>B. fragilis</i> (++) 6.25 not tested after L-105 treatment, unknown	Good None
3. K.T. 31M 70kg	Acute localized peritonitis with gangrenous appendicitis appendectomy	2 g (2 × 1) i. v. d. 5 days 10 g	Before L-105 treatment <i>E. faecalis</i> (++) 25.0 <i>K. pneumoniae</i> (++) 0.05 <i>E. coli</i> (++) 0.1 not tested after L-105 treatment, unknown	Good None
4. M.T. 53M 71.5kg	Acute localized peritonitis with gangrenous appendicitis appendectomy	2 g (2 × 1) i. v. d. 5 days 10 g	Before L-105 treatment <i>E. coli</i> (++) 0.1 not tested after L-105 treatment, unknown	Good None
5. C.O. 29 F 50kg	Acute localized peritonitis with gangrenous appendicitis appendectomy	2 g (2 × 1) i. v. d. 5 days 10 g	Not tested before and after L-105 treatment, unknown	Good None
6. K.H. 20M 70kg	Acute localized peritonitis with gangrenous appendicitis appendectomy	2 g (2 × 1) i. v. d. 5 days 10 g	Before L-105 treatment <i>E. coli</i> (++) 0.1 <i>B. fragilis</i> (++) 6.25 not tested after L-105 treatment, unknown	Good Eruption

確かめて実施した。

試料はゆっくり融解後、血清はそのまま、胆汁、膿汁などは 3,000 rpm 15 分間の遠心沈澱後の上清を測定に供した。組織は秤量後、その重量の 4 倍量以上の 0.1M phosphate buffer solution (PBS, pH 7.0) を加え、polytron homogenizer にて homogenate を作製、3,000 rpm 15 分間の遠心沈澱後、その上清を測定に供した。

L-105 濃度測定は *E. coli* NIHJ を検定菌とする

円筒平板法にて施行した。定量用培地として heart infusion 寒天培地を使用した。標準液系列は血中濃度に新鮮血清および 0.1 M PBS (pH 7.0) を使用、胆汁、腹水、組織には 0.1 M PBS (pH 7.0) にて作製使用した。本測定法の検出限界は、0.025 μ g/ml であった。

II. 検討成績

L-105 の検討結果を Table 1 から 7 に示した。Table 1~4 には L-105 の臨床効果の検討成績を示し、Table

Table 2 Clinical efficacy of L-105 after intravenous administration on acute peritonitis

Case No. Age (yr) Sex and Body weight	Diagnosis, remarks	L-105	Isolated organisms MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect	Clinical and adverse effect
		Daily dose, duration(days), total dosis,		
7. N.E. 19 F 42kg	Acute localized peritonitis with phlegmonous appendicitis appendectomy with drainage	2 g (1 × 2), i. v., i. v. d. 1 day, 2 g (1 × 2) i. v. d., 3 days 8 g	Before L-105 treatment <i>E. coli</i> (卅) 6.25 <i>K. pneumoniae</i> (卅) 0.1 <i>E. cloacae</i> (卅) 25.0 no growth during and after L-105 treatment, eradicated	Excellent None
8. M.Y. 61M 58kg	Acute localized peritonitis with phlegmonous appendicitis appendectomy with drainage ABPC 1.5 g administered orally for 4 days treated before L-105 treatment, clinical effect was poor	2 g (1 × 2) i. v., i. v. d., 1 day, 2 g (1 × 2) i. v. d., 6 days 14 g	Before L-105 treatment <i>E. coli</i> (卅) 0.2 no growth during and after L-105 treatment, eradicated	Good None
9. S.M. 54M 72kg	Acute localized peritonitis with phlegmonous appendicitis appendectomy with drainage	2 g (1 × 2) i. v., i. v. d., 1 day 2 g (1 × 2) i. v. d., 3 days 8 g	Before L-105 treatment <i>E. coli</i> (卅) 0.1 no growth during and after L-105 treatment, eradicated	Excellent None
10. Y.S. 13 F 53kg	Acute localized peritonitis with gangrenous appendicitis appendectomy with drainage	2 g (1 × 2) i. v., i. v. d. 1 day 2 g (1 × 2) i. v. d., 3 days 8 g	Before L-105 treatment <i>E. coli</i> (卅) 0.1 <i>K. pneumoniae</i> (卅) 0.1 no growth during and after L-105 treatment, eradicated	Excellent None
11. K.N. 50 F 54.5kg	Acute diffuse peritonitis with gangrenous perforative appendicitis, appendectomy with drainage, on 5 days after operation, subcutaneous abscess, incision with drainage	2 g (2 × 1) i. v. d. 12 days 24 g	Before L-105 treatment <i>E. coli</i> (卅) 0.1 5 days after operation, during L-105 treatment <i>B. fragilis</i> (卅) 25.0 appearing after L-105 treatment, persisted	Poor None

5, 6 には L-105 の体液および組織内濃度の検索結果を, Table 7 には L-105 投与前後の臨床検査値を示した。以下項目別に成績を示す。

1. 臨床効果成績

種々の程度の急性虫垂炎に併発した限局性および汎発性腹膜炎11例, 腹壁膿瘍および痔瘻各1例, 胆石に合併した急性胆嚢炎および胆嚢, 胆管炎各1例, 計15例に

L-105 の治療を試みた。L-105 の投与は, 静注では20 ml の生理食塩液に溶解して3~5分間にて施行し, 点滴静注例では, 250~500ml の5%ブドウ糖液または500 ml の Lactate Ringer 液に溶解して1~2時間にて投与した。急性腹膜炎のうち6例は, 2g, 1日1回の点滴静注により, 他は1g, 1日2回の静注または点滴静注により投与した。投与期間は1例は12日間, 他は4

Table 3 Clinical efficacy of L-105 after intravenous administration on skin and soft tissue infection

Case No. Age (yr) Sex and Body weight	Diagnosis, remarks	L-105	Isolated organisms MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect	Clinical and adverse effect
		Daily dose duration (days) total dosis		
12. Y.H. 39 F 48kg	Abscess of abdominal wall after appendectomy before 20 years removed abscess wall with drainage, CCL 1,500 mg administered orally for 2 days treated before L-105 therapy, clinical effect, was poor	2 g (1 × 2) i. v., i. v. d. 1 day, 2 g (1 × 2) i. v. d., 3 days, 8 g	Before L-105 treatment <i>E. coli</i> (###) 0.1 no growth during and after L-105 treatment, eradicated	Excellent None
13. S.N. 54 M 61kg	Fistula ani with abscess, fistulectomy with drainage BAPC 1,500 mg administered orally for 22 days treated before L-105 therapy, clinical effect was recurred	2 g (1 × 2) i. v., i. v. d. 1 day, 2 g (1 × 2) i. v. d., 5 days 12 g	Before L-105 treatment, <i>E. coli</i> (++) 0.1 no growth during and after L-105 treatment eradicated	Good None

Table 4 Clinical efficacy of L-105 after intravenous administration on biliary tract infectious disease

Case No. Age (yr) Sex and Body weight	Diagnosis, remarks	L-105	Isolated organisms MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect	Clinical and adverse effect
		Daily dose duration(days) total dosis		
14. E.M. 36 F 43.5kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis, cholecystectomy after L-105 treatment	2 g (1 × 2) i. v. d. 6 days 12 g	No growth by ERCP bile, before L-105 treatment, no growth by gall bladder bile after L-105 treatment, unknown	Good None
15. K.F. 68 F 46.5kg	Acute cholecystitis, cholangitis with cholect-choledocholithiasis, cholecystectomy, choledochotomy with T-tube choledochal drainage after L-105 treatment	2 g (1 × 2) i. v. d. 3 days 1g (1 × 1) i. v., 1 day 7 g	Before L-105 treatment, from ERCP bile <i>E. coli</i> (+) 0.2 no growth by gall bladder bile after L-105 treatment, eradicated	Good None

～8日間であった。総投与量は7gより24gに及んでいた。

起炎菌として13例より22株を得たが、12株の *E. coli*, *K. pneumoniae* 4株, *B. fragilis* 2株, *E. faecalis*, *E. cloacae*, *S. xylosum*, *H. alvei* 各1株であった。無効例より分離された *E. coli* は耐性菌の *B. fragilis* に菌交代を示し、6例は投与後の菌検索ができなかったが、他は全例が除菌された。

臨床効果は著効4例、有効10例、無効1例、有効率93.3%であった。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

2. L-105 体液および組織内濃度

症例のうち9例で、手術前 L-105 1gを静注し、術中採取した試料中の L-105 濃度を *E. coli* NIHJ を検定菌とする bioassay 法により測定し、その結果を Table 5, 6に示した。

急性虫垂炎の6例において、膿性腹水および虫垂壁の L-105 濃度を検索した。L-105 1g 静注後20～80分の膿性腹水内濃度は4.60～21.8 μ g/ml, 平均 14.05 ± 8.36 μ g/ml の値を示した。虫垂壁は静注後25分から150分以内に採取したが、ばらつきが大きく、0.025～11.2 μ g/g, 平均 3.41 ± 4.41 μ g/g であった。虫垂内膿汁は1例で

Table 5 L-105 concentrations in serum, purulent ascites, appendix wall and pus in appendix after intravenous bolus administration of lg of L-105

Case No. Age Sex and Body weight	Diagnosis, remarks	Time after injection	Site	L-105 concentration $\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$	Laboratory findings at operation
1 T.K. 18 F 55kg	Acute localized peritonitis with phlegmonous appendicitis, appendectomy <i>K. pneumoniae</i> (H), 0.1 ($\mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml)	60 min	Appendix wall	6.00	RBC 448×10^4 Hb 14.7 g/dl Ht 42.0% WBC 15,700 GOT 35 GPT 25 Al-P 5.6 BUN 11.7
7. N.E. 19 F 42kg	Acute localized peritonitis with phlegmonous appendicitis, appendectomy with drainage <i>E. coli</i> (H) 6.25 <i>K. pneumoniae</i> (H) 0.1 <i>E. cloacae</i> (H) 25.0	60 min 70 min 80 min	Appendix wall Purulent ascites Purulent ascites	0.097 21.8 21.8	RBC 420×10^4 Hb 12.6 g/dl Ht 40.0% WBC 13,400 GOT 25 GPT 18 Al-P 6.6 BUN 15.1
8. M.Y. 61M 58kg	Acute localized peritonitis with phlegmonous appendicitis, appendectomy with drainage <i>E. coli</i> (H) 0.2	120 min 150 min	Appendix wall (Tip and body) Appendix wall (Body and radix)	1.65 1.46	RBC 480×10^4 Hb 14.3 g/dl Ht 43.0% WBC 10,400 GOT 40 GPT 30 Al-P 5.9 BUN 20.5
9. S.M. 54M 72kg	Acute localized peritonitis with phlegmonous appendicitis, appendectomy with drainage <i>E. coli</i> (H) 0.1	45 min	Appendix wall	0.025	RBC 515×10^4 Hb 14.5 g/dl Ht 42.0% WBC 11,900 GOT 18 GPT 15 Al-P 5.6 BUN 10.1
10. Y.S. 13 F 53kg	Acute localized peritonitis with gangrenous empyemic appendicitis <i>E. coli</i> (H) 0.1 <i>K. pneumoniae</i> (H) 0.1 appendectomy with drainage	20 min 25 min 25 min 30 min	Purulent ascites Appendix wall Pus in appendix Purulent ascites	4.60 11.20 0.025 8.00	RBC 456×10^4 Hb 14.3 g/dl Ht 41.0% WBC 18,300 GOT 30 GPT 20 Al-P 7.5 BUN 11.3

Determination method was cylinder plate bioassay with *Escherichia coli* NIHJ as test organism.

Table 6 L-105 concentrations in serum, common duct bile, gall bladder wall and other infected tissues after intravenous bolus injection of lg of L-105

Case No. Age, Sex and Body weight	Diagnosis, remarks	Time after injection	Site	L-105 concentration $\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$	Laboratory findings at operation
12. Y.H. 39 F 48kg	Abscess of abdominal wall after appendectomy before 20 years, removed abscess wall with drainage <i>E. coli</i> (++) 0.1 ($\mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml)	20 min	Abscess wall	17.8	RBC 455×10^4
		30 min	Abscess wall	23.4	Hb 13.6g/dl
		30 min	Serum	38.7	Ht 39.5% WBC 9,300 GOT 25 GPT 18 Al-P 7.6 BUN 15.5
13. S.N. 54M 61kg	Fistula ani with abscess, fistulectomy with drainage <i>E. coli</i> (++) 0.1	20 min	Fistula wall	19.5	RBC 495×10^4
		30 min	Fistula wall	15.5	Hb 15.3 g/dl Ht 41.5% WBC 7,800 GOT 35 GPT 28 Al-P 7.3 BUN 15.3
14. E.M. 36 F 43.5kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis, cholecystectomy after L-105 treatment	98 min	Gall bladder wall	720.0	RBC 425×10^4 Hb 13.1 g/dl Ht 37.0% WBC 5,300 GOT 35 GPT 22 Al-P 7.1 BUN 18.1
15. K.F. 68 F 46.5kg	Acute cholecystitis, cholangitis with cholecyst- choledocholithiasis <i>E. coli</i> (+) 0.2 cholecystectomy, choledochotomy with T-tube choledochal drainage after L-105 treatment	143 min	Common duct bile	2350.0	RBC 401×10^4
		145 min	Gall bladder wall	255.0	Hb 12.5g/dl Ht 36.0% WBC 5,200 GOT 35 GPT 30 Al-P 10.1 BUN 11.3

Determination method was cylinder plate bioassay with *Escherichia coli* NIHJ as test organism.

測定しえたのみであったが、0.025 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、そのさいの虫垂壁内濃度は 11.2 $\mu\text{g/g}$ であった。また静注後 120 分の虫垂炎部、体部は 1.65 $\mu\text{g/g}$ であり、30 分後に癒着を剝離して切除した虫垂根部は 1.46 $\mu\text{g/g}$ の値を示した。

20年前に施行した穿孔性虫垂炎の創部に発生した腹壁深部膿瘍の切除した膿瘍壁は静注後 20分および30分で、

それぞれ、17.8および23.4 $\mu\text{g/g}$ を示し、30分時の血中濃度は 38.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。痔瘻手術時の瘻孔壁は、静注後 20分および30分で、19.5、15.5 $\mu\text{g/g}$ の値を認めた。

総胆管胆汁内濃度は 1例で測定しえたのみであったが、静注後 143分で 2,350.0 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度に達していた。また胆嚢壁は 2例で測定し、静注後 98分で、720.0

$\mu\text{g/g}$, 145分で $255.0 \mu\text{g/g}$ の高値を認めた。

3. 症例の検討

若干の症例について、その概要を略記する。

1) 急性腹膜炎

〔症例1〕 加○ 18歳 女 体重55kg

昭和59年10月30日、早朝より腹痛があり、入院、手術を施行した。虫垂の変化は中等度で、限局性腹膜炎を合併していたが、虫垂切除後一次的に閉腹した。術前 L-105 1g を静注後60分の虫垂壁内濃度は $6.0 \mu\text{g/g}$ を認めた。虫垂内膿汁の培養により起炎菌として中等量の *K. pneumoniae* を得たが、L-105 に対する MIC は 10^6 cells/ml にて $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。術後、手術当日は、L-105 1g を点滴静注にて追加、手術翌日より1日2回 L-105 各 1g を点滴静注にて施行した。4日にて症状は軽快し有効と判定した。細菌学的効果は、一次的閉腹のため、投与後の検索ができず、不明であったが、臨床症状よりみて、起炎菌は消失したものと推定される。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

〔症例2〕 相○ 29歳 男 体重58kg

前日早朝より右下腹部痛を訴え、昭和60年1月16日入院、手術を施行した。虫垂の変化は一部高度で、限局性腹膜炎を合併していた。虫垂切除後一次的に閉腹した。虫垂内膿汁より少量の *E. coli*, *Staphylococcus xylosum*, *Hafnia alvei* および多量の *B. fragilis* を得た。L-105 に対する MIC はそれぞれ 10^6 cells/ml にて 0.05 , 0.78 , 0.2 および $6.25 \mu\text{g/ml}$ を示した。術後 L-105 2g, 1日1回の点滴静注を5日間施行し、3日にて下熱し、有効と判定された。細菌学的効果はドレーンを使用せぬため不明であるが、臨床症状よりみて、起炎菌は消失したものと考えられる。副作用はなく、投与後一時 GPT の軽度上昇がみられたが、本患者は既往歴に肝炎があり、本剤との関係はないものと推定される。とくに治療をせずに正常値に復した。その他の臨床検査値異常は認められなかった。

〔症例3〕 高○ 31歳 男 体重70kg

前夜より腹痛があり昭和60年1月7日入院、手術を施行した。虫垂の変化は高度であったが、虫垂切除後一次的に閉腹した。虫垂内膿汁より大量の *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *E. coli* を得たが、MIC はそれぞれ 25.0 , 0.05 , $0.1 \mu\text{g/ml}$ を示した。術後 L-105 2g, 1日1回の点滴静注にて限局性腹膜炎の治療を行い、4日にて下熱し、有効と判定された。細菌学的効果は不明であるが、臨床経過よりみて、起炎菌は消失したものと推定される。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

〔症例7〕 越○ 19歳 女 体重42kg

昭和59年8月22日、早朝より腹痛、嘔吐があり、入院、手術を施行した。虫垂の変化は中等度であったが、やや大量の混濁した膿性腹水があり、限局性腹膜炎を合併していた。膿性腹水の培養により大量の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* を得たが、その L-105 に対する MIC は 10^6 cells/ml にて 6.25 , 0.1 , $25.0 \mu\text{g/ml}$ を示した。虫垂切除後、ペンローズドレーンによるドレナージを施行した。手術前に、L-105 1g を静注し、60分後の虫垂壁内濃度は $0.097 \mu\text{g/g}$, 70分および80分後の膿性腹水内濃度はともに $21.8 \mu\text{g/ml}$ を示した。術後4日間、L-105 1g, 1日2回の点滴静注(第1日目の手術日のみ、濃度測定のため1回静注、1回点滴静注)を施行したが、2日にて下熱、3日にて排膿は著明に減少し、著効と判定した。4日目にドレーンを抜去し、順調な経過を示した。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

〔症例8〕 山○ 61歳 男 体重58kg

心不全にて治療中、昭和59年8月12日より上腹部痛があり、急性胃腸炎として ABPC 1.5g 内服を4日間受けていたが軽快せず、8月16日入院、急性虫垂炎として手術を施行した。虫垂の変化は中等度であったが、癒着が強く虫垂は盲腸の後壁にて埋没していた。膿性腹水がやや多く限局性腹膜炎を合併していた。膿性腹水の培養により MIC $0.2 \mu\text{g/ml}$ の *E. coli* 多数を得た。L-105 1g を術前に静注し、120分後の虫垂炎、虫垂体内濃度は $1.65 \mu\text{g/g}$, 150分後の虫垂根部、体部濃度は $1.46 \mu\text{g/g}$ を得た。虫垂切除後ペンローズドレーンによりドレナージを施行し、術後7日間 L-105 1g, 1日2回点滴静注(第1回目のみ濃度測定のための静注施行)投与を施行した。4日にて下熱し、排膿も減少、7日目にドレーンを抜去したので、有効と判定した。投与後2日目、7日目の分泌液培養は陰性で、細菌学的効果は消失と認められた。副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

〔症例9〕 森○ 54歳 男 体重72kg

前夜より腹痛があり、昭和59年9月14日、入院手術を施行した。虫垂の変化は中等度にて、膿性腹水が少量あり、限局性腹膜炎を合併していた。腹水の培養により MIC $0.1 \mu\text{g/ml}$ の *E. coli* 多量を得た。L-105 1g 静注後45分の虫垂壁内濃度は $0.025 \mu\text{g/g}$ を認めた。虫垂切除後ドレナージを施行、術後4日間 1g, 1日2回の点滴静注(1回のみ静注)にて腹膜炎の治療を施行した。3日にて下熱、起炎菌も消失し、著効と判定した。副作用、臨床検査値の異常は認められなかった。

〔症例10〕 佐○ 13歳 女 体重53kg

前夜より腹痛があり、昭和59年9月26日、入院、手術を施行した。虫垂の変化は一部高度で壊疽性を呈し膿腫状となり、やや大量の膿性腹水があり、限局性腹膜炎を合併していた。膿性腹水の培養により、MIC 0.1 μ g/mlの多量の *E. coli* および *K. pneumoniae* を得た。L-105 1g 静注後20分および30分の膿性腹水内濃度は、4.60 および 8.00 μ g/ml を示し、静注後25分の虫垂壁内濃度は 11.2 μ g/g、虫垂内胆汁への移行は 0.025 μ g/ml を示した。虫垂切除後ドレナージを施行、術後4日間1g、1日2回の点滴静注（1回のみ静注）にて腹膜炎の治療を施行した。2日にて下熱、3日に菌培養陰性となり、4日に排膿停止し、ドレーンを抜去したので著効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

〔症例11〕 中○ 50歳 女 体重54.5kg

早朝より腹痛があり、昭和60年2月11日、入院手術を施行した。虫垂は壊疽性となり根部付近にて穿孔し、膿性腹水が多量にあり、汎発性腹膜炎を合併していた。膿性腹水の培養により多量の *E. coli* を得たが、L-105 に対する MIC は 10^6 cells/ml にて 0.1 μ g/ml であった。術後 L-105 2g、1日1回点滴静注にて12日間治療を行ったが、虫垂切除ドレナージ後4日目にドレーン抜去、5日目に皮下膿瘍を形成し、切開排膿を施行、*E. coli* は消失せず、L-105 投与後にも排膿が続き、膿の培養により MIC 25.0 μ g/ml の *B. fragilis* が大量に認められ菌交代したものと考えられる。以上の経過により L-105 は無効と判定された。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

2) 皮膚・軟部組織感染症

〔症例12〕 堀○ 39歳 女 体重48kg

20年前、穿孔性虫垂炎にて、虫垂切除ドレナージ手術を受けた。その後とくに異常は認められなかったが、昭和59年8月10日、虫垂切除創部の腫瘍、圧痛、発赤があり、腹壁膿瘍として cefaclor 1.5g 内服を2日間受けるも軽快せず、8月14日入院、15日、膿瘍壁切除、ドレナージを施行した。術前 L-105 1g を静注し、20分後の膿瘍壁濃度は 17.8 μ g/g、静注後30分では 23.4 μ g/g と上昇を認めた。30分時の血中濃度は 38.7 μ g/ml であった。胆汁の培養により MIC 0.1 μ g/ml の *E. coli* を大量に得た。術後 L-105 1g、1日2回の点滴静注（1回のみ濃度測定のための静注）を4日間施行した。1日にて下熱、4日目にドレーンを抜去、菌も消失し著効と判定された。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

〔症例13〕 中○ 54歳 男 体重61kg

昭和58年9月ごろより、肛門周囲の発赤、腫脹、排膿があり、軽快、悪化を繰り返していた。59年8月27日より bacampicillin 1.5g 内服を22日間受け、一時軽快したが再発し、9月18日入院、19日痔瘻根治切除、ドレナージを施行した。胆汁の培養により MIC 0.1 μ g/ml の *E. coli* を大量に得た。術前 L-105 1g を静注後20分の痔瘻壁濃度 19.5 μ g/g、静注30分後には 15.5 μ g/g を認めた。術後6日間、L-105 1g、1日2回の点滴静注（初回のみ静注）治療を施行した。3日にて排膿は停止し、4日目にドレーン抜去し、有効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

3) 胆道感染症

〔症例14〕 三○ 36歳 女 体重43.5kg

昭和59年12月10日、右上腹部痛があり、胆石を発見された。12月13日、急性胆嚢炎として ENX 600mg 内服を7日間施行して軽快する。12月18日、ERCP を施行し、胆汁の培養は陰性で起炎菌は不明であった。60年1月4日手術の予定で入院、軽度の圧痛、筋性防禦があり、急性胆嚢炎として L-105 1g、1日2回の点滴静注を6日間施行する。3日にて症状は消失、有効と判定する。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。60年1月10日、胆嚢摘出術を施行した。胆嚢胆汁の培養は陰性で起炎菌は不明であったが、少量の白血球を認めた。術前 L-105 1g を静注後98分の胆嚢壁内濃度は 720.0 μ g/g の高濃度を示した。術後は cefotiam2g、1日2回の点滴静注を施行した。

〔症例15〕 福○ 68歳 女 体重46.5kg

昭和59年12月18日、右上腹部痛があり、内科医院に入院、胆石を認められ、12月24日、ERCP にて総胆管拡張、結石を認め、胆汁の培養により少量の *E. coli* を得、MIC は 0.1 μ g/ml を示した。急性胆嚢炎、胆管炎として、昭和60年1月7日入院、L-105 1g 1日2回の点滴静注を3日間施行、2日にて症状は軽快し有効と判定した。1月10日、胆嚢摘出、総胆管切開、胆石摘出、T-tube 総胆管ドレナージを施行した。胆嚢胆汁の培養は陰性で、菌は消失したものと認められたが、胆汁内の中等度量の白血球を認めた。手術前 L-105 1g を静注後143分の総胆管胆汁内 L-105 濃度は 2,350.0 μ g/ml に達し、静注後145分の胆嚢壁内濃度は 255.0 μ g/g を認めた。L-105 の副作用は認められず、臨床検査値の異常も認めなかった。

Ⅲ. 考 按

幅広い抗菌スペクトラムと副作用および毒性の少ない安全性により β -lactam 系抗生剤は、今日、注射用抗生

剤の主力となっている。とくに cephem 系抗生剤の発達、普及はめざましく、感染症原因菌の主力を占めるブドウ球菌、連鎖球菌などのグラム陽性菌群、大腸菌、肺炎桿菌などのグラム陰性菌群に対する第一世代の cephem 系注射剤、内服剤が広く用いられ、耐性菌の増加に伴って、抗菌力を飛躍的に高めるか、または耐性菌に対する抗 β -lactamase 性を有している第二世代の cephem 系抗生剤が現われ、これは抗菌スペクトラムがさらに拡大されていることもあり、次第に抗菌抗生剤の主力となりつつある。さらに cephem 剤の開発、進歩は抗 β -lactamase 性と、とくにグラム陰性桿菌群に対する抗菌力を高めた第三世代となり、その一部はすでに市販され、主として重症感染症、難治性感染症に偉力を発揮しつつある²⁾。

一方、感染症起炎菌の様相も大きく変化し、グラム陰性桿菌群、とくに弱毒菌あるいは常在菌と目されていた *Proteus* 属、*Citrobacter* 属などの菌による感染症が指摘され、しかも一種の菌ではなく、多種の複数菌による感染が多くなり、多数菌感染症への対応が必要となり、第三世代 cephem 剤に対する期待が増大してきた。しかし、第三世代 cephem 剤は、グラム陽性菌に対する抗菌力が相対的に弱くなり、逆にグラム陽性菌、とくに耐性ブドウ球菌による感染が問題となってきた³⁾。そこでアミノ配糖体などとの併用が検討されてきているが、一方、cephem 系抗生剤としては、第三世代の特徴を有するとともに、耐性ブドウ球菌などのグラム陽性菌に対しても、強い抗菌力を有する薬剤の開発に期待が向けられてきた。

L-105 は昭和56年、日本レダリー株式会社で合成、開発が進められてきた新しい注射用 cephalosporin 剤である。各種標準菌および臨床分離株に対して広い抗菌スペクトラムを示し、グラム陽性好気性菌に対しては CEZ とほぼ同等の抗菌力を示し、グラム陰性好気性菌および嫌気性菌に対しては CMX とほぼ同等の良好な抗菌力を示す。またほとんどすべての β -lactamase に対して安定である。多くの細菌に対して L-105 は MIC と MBC の差が少なく、殺菌効果の優れている薬剤である。ペニシリン結合蛋白に高い親和性を示し、I, II, III に強く、とくに III に強い親和性を示す。マウス実験的感染で *in vitro* 抗菌力に対応した良好な抗感染力を示している。

L-105 の静注、点滴静注時の血中濃度は、明瞭な dose-response を示し、CMX とほぼ類似の血中濃度曲線を示す。T 1/2 (β) は 1g 静注時 1.13 時間であり、尿中排泄率は CMX よりやや低い。

L-105 の胆汁への移行は CMX の 1.4~5.7 倍で 1g 静注時 2,550 μ g/ml に達している。胆嚢壁への移行もきわめて良好である。喀痰、腹腔内浸出液、皮膚組織、扁桃、上顎洞粘膜などへの移行も、大多数が起炎菌の MIC を上回る良好な移行を示している。

ジスルフィラム様作用のラットを用いた検討で、対照の CPZ、メチルトetraゾールなどに比べて、エタノール投与後の血中アセトアルデヒド濃度が低く、L-105 は tetraゾール基を有するが、ジスルフィラム様作用はないものと推定されている^{4,5)}。

著者らの今回の L-105 臨床効果検索例は、急性虫垂炎による限局性および汎発性腹膜炎 11 例、腹壁膿瘍および痔瘻の皮膚、軟部組織感染症 2 例、急性胆嚢炎および胆嚢、胆管炎の胆道系感染症 2 例、計 15 例であるが、2g 1日1回を 6 例、他は 1g 1日2回を原則として点滴静注により投与し、1例は 12 日間投与であったが、他は 4~8 日間の治療にて、著効 4 例、有効 10 例、無効 1 例、有効率 93.3% の成績を認めた。

起炎菌の分離された症例は 13 例であったが、他の 2 例のうち 1 例は、L-105 投与前後の検索ができず、また 1 例は投与前後も培養が陰性であって、細菌学的効果は不明であった。また 6 例の急性虫垂炎に合併した限局性腹膜炎では、手術時に起炎菌の検索は可能であり、1 例を除いて、起炎菌を検索しえたが、虫垂切除後ドレナージを施行せず、一次的に閉腹したので、術後の菌の検索は不可能であり、細菌学的効果は不明であったが、L-105 投与後の臨床経過よりみて、これらの起炎菌は消失したものと推定される。無効例の 1 例では L-105 投与前 *E. coli* が大量に分離され、投与中も減少せず、投与後には MIC 25.0 μ g/ml の *B. fragilis* が大量に分離され、菌交代を起こしたものと考えられ、臨床の効果も無効と判定された。その他の症例では、起炎菌は全株が投与後消失し、細菌学的効果は消失であった。

Table 7 に L-105 投与前後の臨床検査値を示した。1 例の軽度の皮疹以外に L-105 によると思われるアレルギー、消化器系、循環、呼吸、泌尿器系などの副作用は全例において認められず、臨床検査値において、1 例で GPT の上昇が軽度認められたが、本症例は肝炎の既往があり、かつ一時的の上昇であるため本剤との関係はないものと推定される。

抗生剤の有用性を検討するにさいして、その抗生剤の感染病巣への移行を検索することはきわめて有意義なことといえる⁷⁻²⁷⁾。今回の L-105 臨床効果検討例のうち 9 例において、手術時の膿性腹水、胆汁、虫垂、胆嚢、膿瘍壁などの移行を検索した。術前 L-105 1g を静注

Table 7 Laboratory findings before and after L-105 treatment

Case No., Age, Sex and Weight	RBC($\times 10^4$)		Hb(g/dl)		Ht(%)		WBC		GOT		GPT		Al-P		BUN	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. T.K. 18 F, 55kg	448	455	14.7	14.1	42.0	39.5	15,700	4,000	35	25	25	15	5.6	3.8	11.7	11.3
2. S.S. 29M, 59kg	505	463	15.8	15.4	48.3	45.8	9,900	5,900	30	37	35	51	5.8	4.6	13.0	12.0
3. K.T. 31M, 70kg	618	582	17.2	16.4	52.5	49.3	22,000	8,300	16	28	51	28	7.4	6.1	13.0	11.0
4. M.T. 53M, 71.5	483	516	14.7	15.3	44.6	46.1	11,500	10,000	17	38	23	32	7.4	17.4	23.0	12.0
5. C.O. 29 F, 50kg	394	403	11.3	11.8	35.5	36.4	8,300	6,600	15	17	18	12	3.2	3.3	13.0	10.0
6. K.H. 20M, 70kg	518	496	14.7	15.5	47.4	46.5	12,200	4,600	23	22	20	13	6.5	4.9	10.0	10.0
7. N.E. 19 F, 42kg	420	430	12.6	12.5	40.3	38.5	13,400	4,000	25	18	18	10	6.6	5.3	15.1	9.8
8. M.Y. 61M, 58kg	480	485	14.3	14.1	43.0	39.0	10,400	4,100	40	30	30	25	5.9	5.5	20.5	15.5
9. S.M. 54M, 72kg	515	505	14.5	14.8	42.0	40.0	11,900	4,500	18	15	15	10	5.6	5.3	10.1	9.8
10. Y.S. 13 F, 53kg	456	450	14.3	13.9	41.0	39.5	18,300	4,300	30	20	20	18	7.5	5.5	11.3	10.1
11. K.N. 50 F, 54.5	452	482	15.9	15.3	46.3	46.6	13,000		21	19	40	18	6.7	5.8	11.0	10.0
12. Y.H. 39 F, 48kg	455	444	13.6	13.3	39.5	38.0	9,300	4,100	25	18	18	15	7.6	6.3	15.5	11.3
13. S.N. 54M, 61kg	495	505	15.3	15.5	41.5	39.5	7,800	4,400	35	25	28	18	7.3	6.3	15.3	11.3
14. E.M. 36 F, 43.5	451	425	13.8	13.1	39.0	37.0	6,900	5,300	35	35	25	22	6.3	7.1	10.1	18.1
15. K.F. 68 F, 46.5	425	401	12.0	12.5	38.5	36.0	8,100	5,200	38	35	28	30	10.5	10.1	15.7	11.3

B: Before A:After

し、手術中に採取した試料内の L-105 濃度を *E. coli* NIHJ を検定菌とする bioassay 法にて検索した。

L-105 1g 静注後20~80分の膿性腹水内濃度は 4.60~21.8 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 14.5 \pm 8.36 $\mu\text{g/ml}$ を示した。これは症例 7, 10 の 2 例より得た数値であるが、症例 7 の静注後 70, 80 分の腹水では、21.8 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度であったが、症例 10 の静注後 20, 30 分では 4.60, 8.00 $\mu\text{g/ml}$ であった。この差は、薬剤の移行にはある程度の時間が必要であることを示しているといえる。しかし、この患者の起炎菌の MIC を検討すると、症例 7 では *E. coli* が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、*E. cloacae* が 25.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、症例 10 では *E. coli*、*K. pneumoniae* とも 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

両例とも虫垂切除ドレナージを施行しているが、L-105 の臨床効果は著効であったことを考えると、十分な膿性腹水への移行があるものといえよう。また虫垂壁内濃度は静注後25分より120分にわたり測定しているが、ばらつきが大きく、0.025~11.2 $\mu\text{g/g}$ 、平均 3.41 \pm 4.41 $\mu\text{g/g}$ の値を得たが、虫垂壁の変化を検討すると、変化の強い壊疽性の症例が高濃度を示すようである。また、痔瘻および腹壁膿瘍壁への移行をみると静注後 20, 30 分で 15.5~23.4 $\mu\text{g/g}$ を示した。したがって L-105 は炎症性病巣組織への移行が良好な薬剤といえる。胆汁への移行はきわめて良好で、測定例は 1 例であるが 2,350.0 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度に達し、胆嚢壁も 2 例で測定したが

255.0, 720.0 $\mu\text{g/g}$ の高濃度を認めた。

L-105 の新薬シンポジウムの成績からも本剤の胆汁移行の良好なことは証明されており、本剤は胆道系感染症に有用なことが示唆されているが、腹膜炎あるいは皮膚、軟部組織感染症にも有用なことが認められたといえる。

以上の検討結果より、L-105 は急性腹膜炎、皮膚、軟部組織感染症、胆道感染症などの外科的感染症に使用して、きわめて有用な薬剤の一つであるといえよう。また副作用、臨床検査値の検索により安全性の高い薬剤であるといえる。

稿を終えるに当たり、L-105 組織内濃度の測定にあたられた日本レダリー株式会社研究所の諸氏に深謝する。

文 献

- 1) 上田 泰, 眞下啓明編: 今日の化学療法, 感染症原因菌の動向 (清水喜八郎)。3~13頁, ライフサイエンス社, 1980
- 2) 清水喜八郎, 嶋田甚五郎編: β -ラクタム系抗生物質の化学療法, β -ラクタム系抗生物質の細菌学的検討 (横田 健)。3~22頁, メディカル・ジャーナル社, 1981
- 3) 清水喜八郎, 嶋田甚五郎編: これからの抗生物質の使い方 (日常診療における抗生物質療法), 抗

- 生物質の使用に際して必要な基礎知識——適切な化学療法を行うための基礎的背景——(五島健智子)。17~30頁, メディカル・ジャーナル社, 1982
- 4) L-105 の概要, 日本レダリー株式会社, 1984
 - 5) 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
 - 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 23 (8): 1~2, 1975
 - 7) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫: Doxycycline: 静注液の組織内濃度について. *Jap. J. Antibiot.* 28: 775~777, 1975
 - 8) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Dibekacin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 26: 377~378, 1978
 - 9) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Bacampicillin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 27 (S-4): 202~205, 1979
 - 10) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 佐橋佳郎: Cefmetazole の組織内濃度について とくに炎症組織内濃度の経時的变化について. *Chemotherapy* 27: 275~282, 1979
 - 11) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. NAKANISHI, Y. KASAI & Y. SAHASHI: Cefmetazole concentration in infected tissues from patients after intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. *Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proc. of the 11th ICC and the 19th ICAAC, Amer. Soc. Microbiol., Vol. 1: 236~238, 1980*
 - 12) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 加藤 博, 松田繁雄: Cefamandole の人組織内濃度について 特に炎症組織内動態について. *Chemotherapy* 27 (S-5): 348~353, 1979
 - 13) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部弘, 笠井一弘, 重栖幹夫, 藤本和巳: Cefotaxime の人組織内濃度について 特に炎症組織内動態について. *Chemotherapy* 28 (S-1): 81~88, 1980
 - 14) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 加藤 博, 松田繁雄: 6059-S の人組織内濃度について 特に筋注による組織内動態. *Chemotherapy* 28 (S-7): 263~273, 1980
 - 15) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, S. HIRASAWA, H. ABE & Y. WATANABE: Cefoperazone concentration in bile and gall bladder wall after intravenous administration. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 18: 980~982, 1980
 - 16) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 渡辺泰雄: Cefoperazone の人組織内濃度について (特に組織内動態について). *Chemotherapy* 29: 637~645, 1981
 - 17) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 阿部 弘: Cefmenoxime (SCE-1365) の炎症組織内濃度について. *Chemotherapy* 29 (S-1): 225~239, 1981
 - 18) HASHIMOTO, I.; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI: Cefmenoxime concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. *Current Chemoth. & Immunol. Proc. 12th Internat. Congr. Chemoth. Vol. 1: 358~360, July 19~24, 1981 (Florence)*
 - 19) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 八反田薫, 齊藤美知子, 加藤 博, 松田繁雄: 外科重症感染症における Latamoxef の検討. *最新医学* 37: 1991~2001, 1982
 - 20) SAWADA, Y.; I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI: Clinical pharmacokinetics of sulbactam plus cefoperazone in infected tissues following intravenous administration. *Proc. 13th Intern. Congr. Chemoth. Part 55, PS 4. 1/6~14, Aug. 28~Sept. 2, 1983 (Vienna)*
 - 21) BEKKI, E.; M. SAITOH, M. TSUJISAKI, Y. SAWADA, I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA & J. MIKAMI: Ceftazidime concentration in infected tissues and body fluids from patients following intravenous administration. *Proc. 13th Internat. Congr. Chemoth. Part 101, PS 4. 2/4~9, Aug. 28~Sept. 2, 1983 (Vienna)*
 - 22) HASHIMOTO, I.; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI, Y. KASAI, H. KATOH & S. MATSUDA: Latamoxef concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. *Proc. 13th Internat. Congr. Chemother. Part 98, PS 4. 2/10~22, Aug. 28~Sept. 2, 1983 (Vienna)*
 - 23) NAKAMURA, T.; H. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. SAITOH, E. BEKKI & M. TSUJISAKI: Tissue concentration and clinical efficacy of MT-141 on acute peritonitis and biliary tract infection following intravenous administration. *Proc. 13th Internat. Congr. Chemoth. Part 58, SE 4. 2/5~6, Aug. 28~Sept. 2, 1983 (Vienna)*
 - 24) SAWADA, Y.; I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, Y. NAKANISHI, H. NISHINDAI & Y.

- KASAI: Tissue concentration and clinical effect of TA-058 in acute peritonitis. 22nd Intersci. Conf. Antimicrob. Agents & Chemoth. Abstract 630, Oct. 4~6, 1982 (Miami Beach)
- 25) 中西昌美, 吉本正典, 西代博之, 葛西洋一, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 齊藤美知子, 戸次英一: Sulbactam/Cefoperazone 合剤の人組織内濃度について。Chemotherapy 32 (S-4): 379~391, 1984
- 26) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 齊藤美知子, 辻崎正幸, 吉本正典, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一: MT-141 のヒト組織内濃度について。Chemotherapy 32 (S-5): 87~98, 1984
- 27) 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 戸次英一, 齊藤美知子, 辻崎正幸, 吉本正典, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一: AC-1370 の基礎的・臨床的研究—臨床効果と組織内濃度について—。Chemotherapy 32 (S-9): 478~492, 1984

CLINICAL INVESTIGATION OF L-105 IN SURGICAL INFECTIONS

YASUO SAWADA, IKUO HASHIMOTO, TAKASHI NAKAMURA and JIROH MIKAMI

Department of Surgery, Tenshi General Hospital,

(Franciscan Missionaries of Mary)

KUKIO SHIMIZU and NAOKI UEDA

Hokuoh Hospital, Sapporo, Japan

L-105 with resistant to β -lactamase, has a low MIC and a broad spectrum of activity against both gram-positive and gram-negative bacteria including *Bacteroides fragilis* and *Staphylococcus aureus*. L-105 was administered by intravenous injection or drip infusion in a dose of 1 g or 2 g once or twice a day for 4 to 12 days to patients with surgical infections. These included 11 patients with acute localized or diffuse peritonitis due to appendicitis, 2 with skin and soft tissue infection and 2 with acute biliary tract infection. Clinical efficacy was excellent in 4 patients, good in 10 and poor in 1 case (an efficacy rate of 93.3%). Clinical adverse effect was not recognized.

In 9 cases of above, L-105 concentrations in body fluids and infected tissues were determined by bioassay method with *E. coli* NIHJ as test organism. Before the operation, L-105 in a dose of 1 g was administered by intravenous bolus administration. The materials of purulent ascites, infected appendix wall, abdominal abscess wall, fistula wall, common duct bile and gall bladder wall were taken during the operation.

L-105 concentrations in purulent ascites were ranged from 4.60 to 21.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 20 to 80 minutes after intravenous administration. L-105 concentrations in infected appendix wall were ranged from 0.025 to 11.2 $\mu\text{g}/\text{g}$, those in fistula wall and abdominal abscess wall were 15.5 to 23.4 $\mu\text{g}/\text{g}$, those in common duct bile was 2,350.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and those in gall bladder wall were 255.0 and 720.0 $\mu\text{g}/\text{g}$. Those levels were higher than MIC of L-105 against isolated bacteria of these cases.

Therefore, it was supported that L-105 could be used usefully by intravenous administration to infectious diseases in surgical field.