

外科領域における L-105 の基礎的, 臨床的検討

国松正彦・岩井重富・高井一光・佐藤 毅

佐藤好信・大塚英二・富岡一幸・堀川 明

古畑 久・佐藤いずみ・坂部 孝

日本大学医学部第三外科学教室

新しい注射用半合成セファロスポリンである L-105 について, 外科領域における基礎的, 臨床的検討を行い以下の結果を得た。

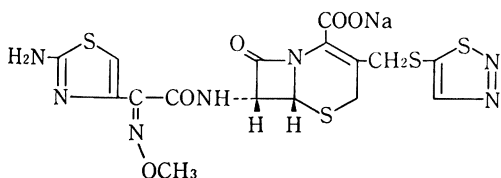
1) 抗菌力: 外科領域分離保存の *E. coli* および *K. pneumoniae* に対し強い抗菌力を示し, 原液接種で 0.8 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。*E. cloacae* および *C. freundii* はどちらも二峰性の MIC 分布を示し, 原液接種の peak は *E. cloacae* で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と 50 $\mu\text{g/ml}$, *C. freundii* で 0.4 $\mu\text{g/ml}$ と 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と比較的良好な抗菌力を示した。*S. marcescens* に対しても MIC の peak は原液接種および 100 倍希釈菌液接種ともに 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で強い抗菌力を示した。しかし *B. fragilis* に対しては希釈菌液接種では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ または 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と低い MIC 値を示すが, 原液接種では 25 $\mu\text{g/ml}$ または 50 $\mu\text{g/ml}$ となり, 接種菌量による影響が大きいように思われた。*P. aeruginosa* に対しては原液接種ではすべての株に対して 50 $\mu\text{g/ml}$ であり, 100 倍希釈菌液接種でも MIC の peak は 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Staphylococcus coagulase* 陽性菌に対する MIC は 0.8 から 100 $\mu\text{g/ml}$ と幅広く, peak は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Staphylococcus coagulase* 陰性菌に対しても MIC は 0.2 から 100 $\mu\text{g/ml}$ を示し, peak は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし *E. faecalis* に対しては希釈菌液接種でも 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC でその抗菌力は弱い。

2) 胆汁中濃度: PTCD 施行中の 2 例に 1g の L-105 を 30 分で点滴静注し, 胆汁中濃度を測定した。Peak は 2,520 $\mu\text{g/ml}$ および 1,220 $\mu\text{g/ml}$, 投与後 6 時間で 59.4 $\mu\text{g/ml}$, 171 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度であった。

3) 臨床使用成績: 胆道感染症 5 例, 腹膜炎 4 例, 呼吸器感染症 3 例など計 19 例に使用した。投与量は全例 1 回 1g, 1 日 2 回投与で 4~20 日間投与された。基礎疾患を有する難治例や重症例が多かったが, 有効 12 例, やや有効 1 例, 無効 6 例で有効率は 63.2% であった。副作用に関しては自他覚的に特記すべきことはなかった。

L-105 は日本レダリー株式会社で合成, 開発された新しい半合成セファロスポリンの注射剤である。7 位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を, 3 位側鎖には, thiazolidinyl-thiomethyl 基を導入した, 化学的に安定な構造を有する。グラム陰性菌に対しては第三世代のセフェム剤と同程度の強い抗菌力を示し, しかもブドウ球菌に対しても比較的良好な抗菌力を示すとされている。本剤は静注, 点滴静注により高い血中濃度が得

Fig. 1 Chemical structure of L-105



られ, 尿中に 50~70% が回収され, 高い胆汁中濃度が認められている。本剤の高い安全性も確認されている¹⁾。

Fig. 1 に本剤の構造式を示す。

I. 方 法

1. 抗菌力

外科系臨床分離の *Staphylococcus coagulase* 陽性菌 27 株, *coagulase* 陰性菌 26~27 株, *E. faecalis* 24 株, *E. coli* 27 株, *K. pneumoniae* 27 株, *E. cloacae* 21 株, *C. freundii* 14 株, *P. aeruginosa* 27 株, *S. marcescens* 19 株, *B. fragilis* 26 株について, L-105 の抗菌力を日本化学療法学会標準法^{2,3)}に従って, その最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定し, 同時に ticarcillin (TIPC), mezlocillin (MZPC) および cefotetan (CTT) についても測定し, 比較検討した。接種菌量は原液および 100 倍希釈菌液

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus coag.* (+)

27 strains

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 100
L-105 $\times 1$					6	11	1	2	2	1	1	3	
$\times 100$		1		5	14	1	3	2	1				
TIPC $\times 1$		1			1			5	10	3		1	6
$\times 100$		1			1	1	3	13	2	1		3	2
MZPC $\times 1$							1	2		1	2	5	16
$\times 100$					1	3	7	6	3			3	4
CTT $\times 1$								1	18	1	1	3	1
$\times 100$					1			8	13	2	2		1

Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus coag.* (-)

26~27 strains

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 100
L-105 $\times 1$			1	4	7	4	5	3		1	1	1	
$\times 100$		1	6	7	9	2		1		1			
TIPC $\times 1$					3			6	2	3	4	2	6
$\times 100$					3		8	2	3	5	3		2
MZPC $\times 1$			1	2	1	2		1	5	5	2	1	7
$\times 100$			1	3	7	7	3	2	2	1	1		
CTT $\times 1$									3	10	7	3	3
$\times 100$									5	12	7	1	1

とした。

2. 胆汁中濃度

PTCD 施行中の2例に1gのL-105を30分で点滴静注し、投与後15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間後と経時的に胆汁を採取し濃度を測定した。測定はcylinder plate法によるbioassay法で行い試験菌には*E. coli* NIHJ株を使用した。またpH 7.0の0.1Mリン酸緩衝液で標準溶液を作製した。

3. 臨床的検討

外科的感染症19例にL-105を使用し、その効果および安全性について検討した。症例の内訳は胆道感染症5例、腹膜炎4例、術後の呼吸器感染症3例、尿路感染2例その他5例で全員入院症例である。投与方法は1回1g、朝夕2回点滴静注とした。投与期間は4日から20日間で、総投与量は9gから40gであった。臨床効果の判定基準は、本剤投与後5日以内に自覚所見の緩解を認めたものを有効、それ以上を経過しても不変または増悪したものを無効としたが、その他、全身状態、疾患の種

類も考慮し、主治医の判断も重視した。

II. 成績

1. 外科臨床分離菌に対する抗菌力

1) *Staphylococcus coagulase* 陽性菌 (27株)
(Table 1)

Staphylococcus coagulase 陽性菌に対し、L-105の抗菌力を検討した。またTIPC、MZPC、CTTについても検討を加えた。L-105のMICは、原液接種では0.8~100 $\mu\text{g/ml}$ と幅広いが、peakは1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり、100倍希釈菌液接種では0.1~12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、peakは0.8 $\mu\text{g/ml}$ でかなりの抗菌力を示した。これに比べTIPC、CTTは3段階ほど高いMICであった。MZPCは希釈菌液接種ではTIPC、CTTとはほぼ同程度の抗菌力と思われるが、原液接種では27株中16株が100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

2) *Staphylococcus coagulase* 陰性菌 (26~27株)
(Table 2)

Staphylococcus coagulase 陰性菌に対してもL-105は同

Table 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. faecalis*

24 strains

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 100
L-105 $\times 1$										7	12	5	
$\times 100$									2	10	11	1	
TIPC $\times 1$											20	4	
$\times 100$											21	3	
MZPC $\times 1$					3	10	3	3	4	1			
$\times 100$					3	14	2	2	3				
CTT $\times 1$													24
$\times 100$													24

Table 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli*

27 strains

	(MIC $\mu\text{g/ml}$)												
	<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 100
L-105 $\times 1$		4	11	11	1								
$\times 100$		14	12	1									
TIPC $\times 1$						1	1	8	3				14
$\times 100$							12	1	1				13
MZPC $\times 1$						1	9	3		1	1		12
$\times 100$						9	4		2		2	6	4
CTT $\times 1$			7	11		8		1					
$\times 100$		6	15	4	1			1					

様の傾向を示し、原液接種では 0.2~100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC ではほとんどが 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。100 倍希釈菌液接種でも 0.1~25 $\mu\text{g/ml}$ を示しほとんどが 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。TIPC, CTT と比べても高い抗菌力であり、とくに CTT はすべての株に対して 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。MZPC は比較的、抗菌力を示したが、本剤に比べ一段階ほど劣っていた。

3) *E. faecalis* (24株) (Table 3)

E. faecalis に対しては本剤はあまり強い抗菌力を示さなかった。原液接種ですべての株に対して 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、100 倍希釈菌液接種でも 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。TIPC も同程度の抗菌力で原液接種、希釈菌液接種ともに 50~100 $\mu\text{g/ml}$ であった。CTT に対してはすべての株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上にあり、全く感受性を示さなかった。

4) *E. coli* (27株) (Table 4)

E. coli に対する本剤の抗菌力は非常に優れていて、原液接種でも 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下、100 倍希釈菌液接種で

は 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 以下ですべての菌株が発育阻止された。CTT は本剤に近い抗菌力を示すが、一部の菌株の感受性が劣っていた。TIPC および MZPC に対しては本剤に比べ 3~4 段階以上高い MIC を示し、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株も多かった。

5) *K. pneumoniae* (27株) (Table 5)

K. pneumoniae に対しても本剤は、*E. coli* に対すると同様の優れた抗菌力を示した。MIC は原液接種で 0.1~0.8 $\mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈菌液接種で 0.05~0.2 $\mu\text{g/ml}$ で、CTT との比較でも希釈菌液接種ではほぼ同じ、原液接種ではやはり L-105 のほうが一段階ほど低い MIC を示した。TIPC, MZPC の抗菌力は弱く、とくに原液接種ではどちらもほとんどの株に対して 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。

6) *E. cloacae* (21株) (Table 6)

E. cloacae は、L-105 に対し二峰性を示し、原液接種で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と 50 $\mu\text{g/ml}$ に、希釈菌液接種で 0.4 $\mu\text{g/ml}$ と 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に peak を有する。TIPC,

Table 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae*

27 strains

		MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 100
L-105	$\times 1$		2	19	5	1								
	$\times 100$	1	20	6										
TIPC	$\times 1$												2	25
	$\times 100$										3	4	20	
MZPC	$\times 1$												7	20
	$\times 100$							14	6		2	1	4	
CTT	$\times 1$			12	12	2	1							
	$\times 100$		22	5										

Table 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae*

21 strains

		MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 100
L-105	$\times 1$					2	6	1	1		2	6	3	
	$\times 100$		1	2	6	2	3			6	1			
TIPC	$\times 1$								2	6	2		2	9
	$\times 100$							4	3	3	2	1	1	7
MZPC	$\times 1$							1	1	7	3	2	2	5
	$\times 100$						1	5	8	2	4			1
CTT	$\times 1$				1	1			2	1	1	5	2	8
	$\times 100$		1		1	1	1			2	3	2	3	7

Table 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *C. freundii*

14 strains

		MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 100
L-105	$\times 1$			2	4	1	3		1	2	1			
	$\times 100$	2	2	7	2				1					
TIPC	$\times 1$						1		2	3	4	1	1	2
	$\times 100$				1	1	5	2	4					1
MZPC	$\times 1$							3	7	1	1	1	1	
	$\times 100$					1		7	6					
CTT	$\times 1$								2	3	5	3		1
	$\times 100$		1		1	3		2	3	2	1		1	

MZPC は同程度の抗菌力で TIPC は原液接種時に 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上, 希釈菌液接種時に 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株もそれぞれ 9 株, 7 株認めた。MZPC も原液接種で 3.13 $\mu\text{g/ml}$

以上, 希釈菌液接種で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。CTT は本剤と同様に二峰性を示すが, ほとんどの株に対し高い MIC を示し, L-105 に比べ劣っている。

Table 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens*

19 strains

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 100
L-105 $\times 1$					4	6	3	3	1	1			1
$\times 100$				6	2	6	3	2					
TIPC $\times 1$											5		14
$\times 100$								4	1				14
MZPC $\times 1$									2		2	1	14
$\times 100$							1	4		4			10
CTT $\times 1$							3		4	4	4	3	1
$\times 100$				1	2		3	4	2	4	1	2	

Table 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa*

27 strains

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 100
L-105 $\times 1$											7	6	14
$\times 100$								2		21	2	2	
TIPC $\times 1$										4	8	14	1
$\times 100$						1			5	17	2	2	
MZPC $\times 1$											2	8	17
$\times 100$								1	2	17	5	2	
$\times 1$													27
CTT $\times 100$									1				26

7) *C. freundii* (14株) (Table 7)

C. freundii の L-105 に対する MIC の peak 値は、原液接種で 0.4 $\mu\text{g/ml}$ で、14株中10株に対し 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。希釈菌液接種では1株を除き、0.4 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であった。TIPC, MZPC, CTT は、いずれも本剤に比べ抗菌力が劣り、原液接種でそれぞれ 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上、希釈菌液接種で 0.4 $\mu\text{g/ml}$, 0.8 $\mu\text{g/ml}$, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した。

8) *S. marcescens* (19株) (Table 8)

S. marcescens は、L-105 に対し感受性を示し原液接種で、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC に1株があるが、ほとんどが 0.8~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり、希釈菌液接種ではすべての株が 0.4~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。TIPC, MZPC に対する感受性は低く、原液接種、希釈菌液接種ともに 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 分布を示した。CTT は L-105 に比べ2~4段階ほど抗菌力が劣っていた。

9) *P. aeruginosa* (27株) (Table 9)

P. aeruginosa に対する L-105 の MIC は原液接種で 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上、希釈菌液接種でもほとんどの株に対して 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し、抗菌力は期待できない。

10) *B. fragilis* (26株) (Table 10)

B. fragilis に対して L-105 は原液接種で 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上、希釈菌液接種では2段階ほど低く 3.13~50 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、あまりよい抗菌力とはいえず、また接種菌量の影響が大きいに思われる。

2. 胆汁中濃度

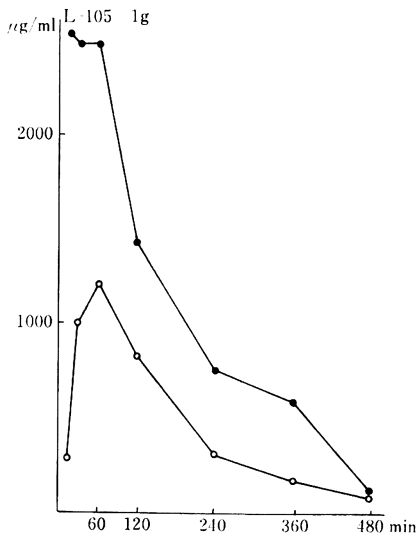
PTCD 施行中の2例、いずれも膵癌に1gの L-105 を30分で点滴静注し、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間と経時的に胆汁を採取し、L-105 の胆汁中への移行を検討した。Fig. 2 に示すごとく、胆汁中濃度はそれぞれ、15分後に 307 $\mu\text{g/ml}$, 2,520 $\mu\text{g/ml}$, 30分後に 1,010 $\mu\text{g/ml}$, 2,470 $\mu\text{g/ml}$, 1時間後に 1,220 $\mu\text{g/ml}$, 2,470 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後に 836 $\mu\text{g/ml}$,

Table 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *B. fragilis*

26 strains

		MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 100
L-105	$\times 1$								2	10	10	1	3	
	$\times 100$							11	10	1	3	1		
TIPC	$\times 1$								1	4	5	9	3	4
	$\times 100$						1	2	5	8	5	1	1	3
MZPC	$\times 1$										5	17		4
	$\times 100$							11	10	1		3	1	
CTT	$\times 1$								2	14	7	2	1	
	$\times 100$								16	7	2	1		

Fig. 2 Concentration of L-105 in bile (drip infusion 1g/30min)



1,420 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後に 317 $\mu\text{g/ml}$, 745 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後に 171 $\mu\text{g/ml}$, 59.4 $\mu\text{g/ml}$, 8時間後に 71.5 $\mu\text{g/ml}$, 11.8 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 本剤の胆汁への移行は良好であった。なお, 総量計測は行っておらず, 胆汁への回収率は不明である。

3. 臨床使用成績 (Table 11, Fig. 3, 4)

外科的感染症19例に対し, L-105 を投与し有効12例, やや有効1例, 無効6例で, 有効率は63.2%であった。有効率はそれほど高くないが, 対象症例には大腸癌再発に伴う感染瘻孔 (No. 13) など悪性疾患を基礎に有する症例や, DM に合併した尿路感染 (No. 12) など難治例, 重症例が多かったためと思われる。No. 18, 19 は長期にわたり PTCD 施行中の難治例であるにもかかわらず,

ならず, 有効, またはやや有効を示し, このことは, 本剤の胆道感染症に対する有用性を示唆するものと考えられる。本剤によると思われる自己覚所見の異常や, 検査値の異常は認められなかった。以下に無効症例について簡単に説明を加える。

〔症例2〕 K. S. 66歳 男性 肺炎 (前立腺癌骨転移, 胸腰椎後方固定術後)

昭和58年前立腺癌に対し除去術を施行した。昭和59年5月下旬より腰痛が出現した。第十二胸椎に転移を認め後方固定術を行った。7月30日より発熱し, 胸部X線像にて肺炎の所見を認めた。他剤を投与していたが軽快せず, 本剤に変更, 8月18日より20日間使用したが臨床症状など, 改善されず無効と判定した。

〔症例4〕 S. O. 58歳 女性 胆管炎 (膵臓癌の疑い)

膵臓癌の疑いで入院, 精査中であつたが, 4月下旬より38度以上の発熱が出現し同時に胆道系の酵素の上昇を認めた。胆管炎と診断し, 本剤の投与を開始した。6日間使用したが下熱せず, 検査所見も改善されないため無効と判定した。

〔症例8〕 T. T. 70歳 男性 皮下膿瘍 (食道癌術後)

食道癌に対し胸壁前食道回結腸吻合による bypass 手術を施行した。術後7日目より吻合部皮下の発赤出現, 縫合不全と診断された。PIPC より本剤に変更したが局所所見は改善されず無効とした。その後, LMOX, AMK など使用したが軽快せず, 呼吸器感染を合併, 8月21日に死亡した。

〔症例12〕 S. Y. 57歳 女性 尿路感染 (DM)

コントロールされていなかった DM の症例で外科へは下腿に潰瘍を形成して入院した。入院後, 肺炎より septic shock となった。Shock 状態より離脱したが, そ

Table 11

Name	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	Dosage	Adjuvant therapy	Efficacy	Side effect
1	K. T.	67 M	Pneumonia Post op. (Gastric Ca.)	<i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i>	1.0g × 2 × 15ds	—	Good	—
2	K. S.	66 M	Pneumonia (Prostate, gl Ca.)	<i>S. aureus</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>Candida</i>	1.0g × 2 × 20ds	—	Poor	—
3	M. N.	50 F	Cholecystitis	<i>E. cloacae</i> <i>B. capillosus</i>	1.0g × 2 × 6ds	—	Good	—
4	S. O.	58 F	Cholangitis (Pancreatic Ca.)	N. G.	1.0g × 2 × 6ds	—	Poor	—
5	S. I.	79 F	Cholecystitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i>	1.0g × 2 × 14ds	Drainage	Excellent	—
6	K. S.	24 M	Peritonitis (Perforation of duodenal ulcer)	N. G.	1.0g × 2 × 11ds	—	Good	—
7	H. C.	55 M	Peritonitis Post op. (Esophageal varices)	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecium</i>	1.0g × 2 × 7ds	—	Good	—
8	T. T.	70 M	Subcutaneous abscess Post op. (Esophageal Ca.)	<i>S. avium</i> <i>C. freundii</i> <i>A. anitratus</i> <i>E. cloacae</i>	1.0g × 2 × 12ds	Incision	Poor	—
9	T. C.	43 M	Lymphangitis	N. T.	1.0g × 2 × 6ds	—	Good	—
10	M. N.	80 F	Urinary tract infection (Hepatoma)	<i>K. ozaenae</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	1.0g × 2 × 5ds	—	Excellent	—
11	H. Y.	74 M	Pneumonia (Gastric Ca.)	N. T.	1.0g × 2 × 4ds	—	Good	—
12	S. Y.	57 F	Urinary tract infection (D.M.)	N. T.	1.0g × 2 × 12ds	—	Poor	—
13	M. T.	47 M	Infected fistel (Rectal Ca.)	X	1.0g × 2 × 8ds	—	Poor	—
14	M. K.	31 M	Wound abscess	<i>E. coli</i>	1.0g × 2 × 6ds	—	Good	—
15	Y. M.	63 M	Peritonitis Ileus susp. (Gastric Ca.)	N. T.	1.0g × 2 × 8ds	—	Good	—
16	S. S.	36 F	Peritonitis (Perforation of duodenal ulcer)	N. G.	1.0g × 2 × 10ds	Gastrectomy	Good	—
17	S. U.	29 F	Peritonitis (Perforation of ileum) (Ovarial Ca.)	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> <i>Bacteroides</i> sp.	1.0g × 2 × 7ds	Resection/ Drainage	Poor	—
18	I. T.	67 M	Biliary tract infection (Pancreatic Ca.)	<i>P. maltophilia</i> <i>C. freundii</i>	1.0g × 2 × 17ds	—	Good	—
19	U. T.	67 F	Biliary tract infection (Ca. of gall bladder)	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	1.0g × 2 × 12ds	—	Fair	—

の間、長期に尿カテーテルを留置していた。尿路感染をきたし、CEZを投与していたが無効なため本剤に変更した。12日間使用したが、軽快せず、ofloxacinに変更後、速やかに下熱した。

〔症例13〕 M. T. 47歳 男性 会陰部腸瘻（直腸癌再発）

昭和58年4月に直腸切断術を施行、59年11月より左右の臀部に膿瘍出現、その後腸内容の流出が続いた。60年2月4日 ileocolostomy 施行した。腸内容の流出は減少したが、発熱が持続するため、PIPCより本剤に変更したが、熱型および局所の炎症所見改善せず無効とした。

Fig. 3 Laboratory findings before and after administration of L-105

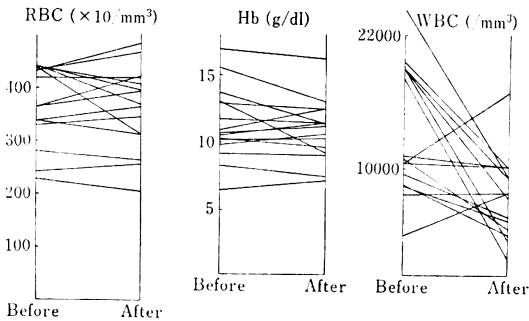
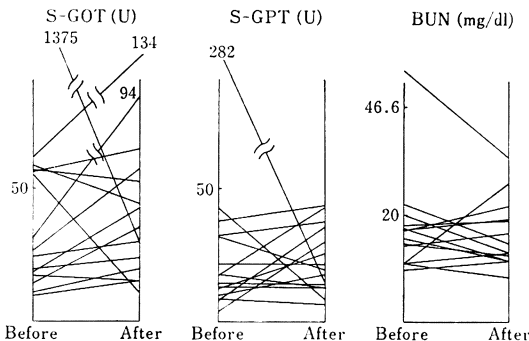


Fig. 4 Laboratory findings before and after administration of L-105



〔症例17〕 S. U. 29歳 女性 穿孔性腹膜炎（子宮肉腫術後）

昭和60年1月31日婦人科にて子宮全摘術施行，術後，腹腔内に挿入した drain より抗癌剤を投与していた。術後，drain に一致した回腸に穿孔を認め同部の切除を行った。術後に本剤を投与していたが，発熱持続するため他剤に変更，下熱した。

Ⅲ. 考 案

L-105 は日本レダリー株式会社で合成，開発された新しい半合成セファロsporinの注射剤である。本剤はグラム陰性桿菌に対しては，第三世代のセフェム剤と同程度の抗菌力を示し，しかもブドウ球菌に対しても比較的強い抗菌力を有するとされている。本剤について臨床分離菌に対する抗菌力を検討したが *E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては非常に強い抗菌力を示した。また本剤は *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens* に対しても優れた抗菌力を有している。*Staphylococcus* は本剤に対して coagulase の陽性，陰性を問わず幅広い MIC 分布を示

すが，大部分の菌株に対し本剤は優れた抗菌力を示した。しかしグラム陽性球菌でも，*E. faecalis* に対してはあまり強い抗菌力は示さない。われわれ腹部外科の領域で検出される球菌は *E. faecalis* がもっとも多いことを考えると^{4,5)}，これは本剤の大きな弱点と考える。*P. aeruginosa* に対しても抗菌力はなく，*B. fragilis* に対しても原液接種時のように菌数が多いと抗菌力は劣る。*B. fragilis* に対する抗菌力は菌数による影響が大きいようで，今後，さらに臨床での検討が望まれる。

本剤の胆汁への移行は非常に良好で，1g 30分点滴注後，peak は 2,520 $\mu\text{g/ml}$ および 1,220 $\mu\text{g/ml}$ であり，6時間後でも，それぞれ 59.4 $\mu\text{g/ml}$, 171 $\mu\text{g/ml}$ で，高濃度を長時間持続した。

本剤を外科的感染症19例に使用し，難治例，重症例が多かったが有効12例，やや有効1例，無効6例で有効率は63.2%であった。とくに長期の PTCD 施行中の難治性と思われる胆道感染の2例に対して有効あるいはやや有効の成績をおさめ，本剤の胆道感染に対する有効性をうかがわせた。

本剤は *E. faecalis*, *P. aeruginosa* に対し抗菌力が劣り，これは第33回日本化学療法学会総会における L-105 シンポジウムでの外科系集計の *E. faecalis* に対する有効率 33.3%，*P. aeruginosa* に対する有効率 62.5%にも示されている⁶⁾。しかしながら本剤の他のグラム陰性桿菌，とくに *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens* に対する抗菌力は非常に強い。外科領域における感染症でもグラム陰性菌の検出率は非常に高く，これは有用な薬剤と考える。とくに，胆汁中への移行がよいことと併せて，胆道感染に威力を発揮することが期待される。

副作用については，自他覚所見，検査値とともに異常を認めなかった。

文 献

- 1) L-105 の概要，日本レダリー株式会社
- 2) MIC 測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 3) 嫌気性菌 MIC 測定法委員会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 4) 坂部 孝：消化器外科における嫌気性感染症。消化器外科 84: 549~555, 1985
- 5) 坂部 孝，岩井重富，松下兼昭：感染症学の進歩，腹膜炎。日本臨床 43: 450~452, 1985
- 6) 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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON L-105 IN SURGICAL FIELD

MASAHIKO KUNIMATSU, SHIGETOMI IWAI, KAZUMITSU TAKAI,
TAKESHI SATOH, YOSHINOBU SATOH, EIJI OTSUKA,
KAZUYUKI TOMIOKA, AKIRA HORIKAWA, HISASHI FURUHATA,
IZUMI SATOH and TAKASHI SAKABE

Third Department of Surgery, Nippon University School of Medicine

Fundamental and clinical studies on L-105 were investigated and the following result were obtained.

Antimicrobial activities of L-105 to clinical isolates were studied with ticarcillin (TIPC), mezlocillin (MZPC) and cefotetan (CTT). On antimicrobial activities against clinical isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii* and *S. marcescens*, L-105 was more active than other β -lactams as TIPC, MZPC and CTT. L-105 also showed better activity than TIPC, MZPC and CTT against coagulase positive and negative staphylococci, but had no activity against *P. aeruginosa*. The MICs of L-105 to *P. aeruginosa* were 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or more. L-105 was also less active against *B. fragilis*, the MICs to *B. fragilis* were 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

L-105 was administered intravenously by drip infusion at a dose of 1.0g in half an hour in two cases with PTCD. The concentrations of L-105 in bile were measured. The bile levels were respectively 307 and 2520 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 15 minutes, 1010 and 2470 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 30 minutes, 1220 and 2470 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at one hour, 836 and 1420 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 2 hours, 317 and 745 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 4 hours and 171 and 59.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 6 hours after administration.

In clinical trials, it was administered intravenously to 19 patients with various infections in the field of surgery. And the response was effective in 12 cases, fair in 1 case and poor in 6 cases with efficacy rate of 62.5%.

No serious side effect was noted.