

L-105 の細菌学的評価

岡田 淳・大野義明・駒瀬登志子

関東通信病院微生物学検査科

L-105 の臨床試験に先立って、1983年に各種臨床材料から分離された *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, hemolytic *Streptococcus*, *E. faecalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis* 計 427 株を用いた L-105 の細菌学的評価を行い、他のセフェム剤と比較検討した。L-105 はグラム陽性菌に対して他の第三世代セフェム剤より比較的強い抗菌力を示した。とくに *S. aureus* に対する抗菌力は第一世代の cefazolin, 第二世代の cefotiam と同等の優れたものであった。*P. aeruginosa* を除くグラム陰性菌に対しても既存の第三世代セフェム剤とはほぼ同等の強い抗菌活性を有していた。このことから L-105 は、従来のセフェム剤に比べグラム陽性菌群、グラム陰性菌群に幅広い抗菌スペクトラムと優れた抗菌力を有するセフェム剤である。

L-105 は日本レダリー株式会社において合成された新しいセフェム系抗生物質である。化学構造上 7 位側鎖には aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を有し、3 位側鎖には新しい (1,2,3-thiadiazole-5-yl)thiomethyl 基を有する。今回われわれは臨床試験の実施に先立って L-105 の基礎的評価の一環として臨床分離株に対する *in vitro* の抗菌力を調べ、他のセフェム剤と比較検討したので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用菌株

被検菌株には関東通信病院微生物学検査科において 1983年に各種臨床材料から分離されたグラム陽性菌、グラム陰性菌計 14 菌種を用いた。

内訳は *S. aureus* 49 株 (一部の薬剤に対しては 75 株), *S. epidermidis* 27 株, *S. pneumoniae* 8 株, hemolytic *Streptococcus* 16 株 (一部の薬剤に対しては 18 株), *E. faecalis* 27 株, *H. influenzae* 26 株, *E. coli* 54 株, *K. pneumoniae* 27 株, *C. freundii* 16 株, *E. cloacae* 26 株, *S. marcescens* 27 株, *P. mirabilis* 20 株, *P. aeruginosa* 27 株, *B. fragilis* 49 株である。

2. 使用薬剤

L-105 (日本レダリー)

cefmenoxime (CMX, 武田薬品)

cefotiam (CTM, 武田薬品)

ceftizoxime (CZX, 藤沢薬品)

cefazolin (CEZ, 藤沢薬品)

cefotaxime (CTX, ヘキストジャパン)

cefoperazone (CPZ, 台糖ファイザー)

latamoxef (LMOX, 塩野義製薬)

3. MIC 測定

MIC の測定は原則として日本化学療法学会標準法である寒天平板希釈法¹⁾ に準じて行ったが、*S. pneumoniae* については 5% フィルデス消化血液加 Mueller-Hinton (MH) 寒天培地を、hemolytic *Streptococcus* には 5% ウマ血液寒天培地を、また *H. influenzae* にはチョコレート寒天培地を、さらに *P. mirabilis* に対しては遊走阻止を目的として 3% 寒天加 MH 培地を、その他の菌には MH 寒天培地を用いて実施した。また *B. fragilis* に対しては嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会での方法²⁾ に準じて行った。薬剤は倍数希釈で 100~0.006 $\mu\text{g/ml}$ の 15 段階系列とし、接種菌量は 10^6 CFU/ml とした。判定は好気性菌、嫌気性菌ともに 24 時間培養後に行い、MIC を求めた。

II. 実験結果

結果は 10^6 CFU/ml 接種における各菌種の累積百分率ならびに感受性分布として、Fig. 1~14 に示した。また各菌種に対する各薬剤に対する MIC₈₀ 値を Table 1 に示した。

1. *S. aureus*

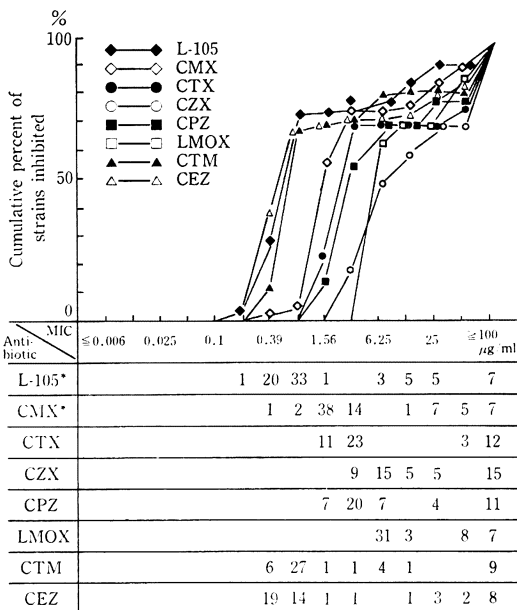
L-105, CTM, CEZ における MIC 分布のピークはそれぞれ 0.78, 0.78, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり、CEZ がもっとも低かった。しかし本剤は他の第三世代セフェム剤に比べて明らかに優れた抗菌活性を示した。また、50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株の出現率についてみると、L-105 に

Table 1 Comparative activities of L-105 and other cephalosporins

Organism	MIC ₈₀ *							
	L-105	CMX	CTX	CZX	CPZ	LMOX	CTM	CEZ
<i>S. aureus</i>	12.5	25	100	>100	100	50	12.5	50
<i>S. epidermidis</i>	50	100	>100	>100	25	>100	25	25
<i>S. pneumoniae</i>	0.013	0.025	0.025	0.05	0.05	1.56	0.1	0.1
hemolytic <i>Streptococcus</i>	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	6.25	0.2	0.1
<i>E. faecalis</i>	100	>100	>100	>100	50	>100	100	25
<i>H. influenzae</i>	0.025	0.025	0.025	0.025	0.1	0.1	1.56	25
<i>E. coli</i>	0.1	0.1	0.1	0.1	0.78	0.2	0.2	1.56
<i>K. pneumoniae</i>	0.1	0.1	0.1	0.025	3.13	0.2	0.39	3.13
<i>C. freundii</i>	50	25	100	100	100	25	>100	>100
<i>E. cloacae</i>	25	25	50	50	12.5	6.25	>100	>100
<i>S. marcescens</i>	6.25	12.5	25	12.5	>100	25	>100	>100
<i>P. mirabilis</i>	0.2	0.05	0.025	0.006	1.56	0.1	0.39	6.25
<i>P. aeruginosa</i>	100	50	100	100	25	50	>100	>100
<i>B. fragilis</i>	3.13	3.13	3.13	3.13	12.5	1.56	50	25

* Concentration (μg/ml) required to inhibit 80% of strains

Fig. 1 Antibacterial activities of L-105 and other cephalosporins against clinically isolated *Staphylococcus aureus*



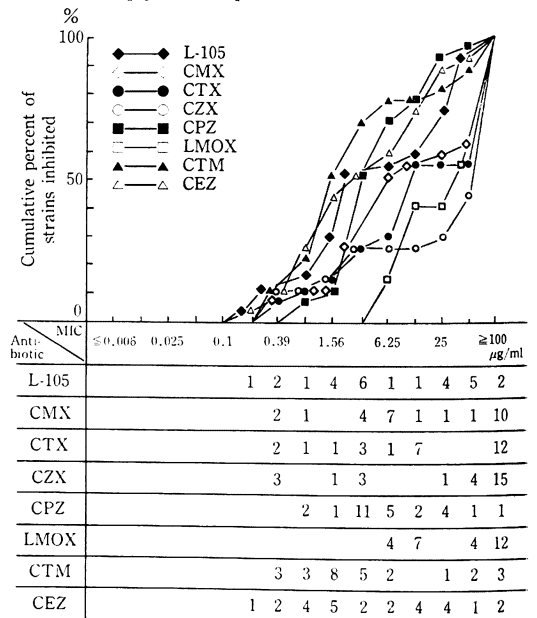
* 75 strains

において75株中7株(9%)認められ、8薬剤中もっとも低い値であった(Fig. 1)。

2. *S. epidermidis*

L-105はCEZと類似の感受性分布を示し、他の第三

Fig. 2 Antibacterial activities of L-105 and other cephalosporins against clinically isolated *Staphylococcus epidermidis*



世代セフェム剤より、やや優れた抗菌力を示した(Fig. 2)。

3. *S. pneumoniae*

わずかに8株の成績であるが L-105, CMX, CTX は

Fig. 3 Antibacterial activities of L-105 and other cephalosporins against clinically isolated *Streptococcus pneumoniae*

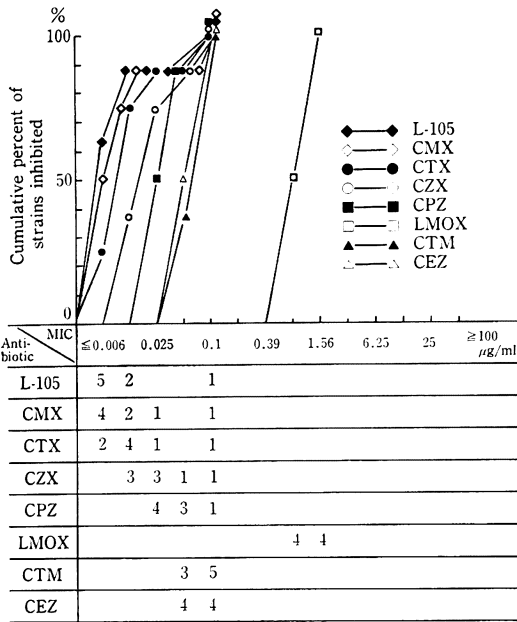


Fig. 5 Antibacterial activities of L-105 and other cephalosporins against clinically isolated *Enterococcus faecalis*

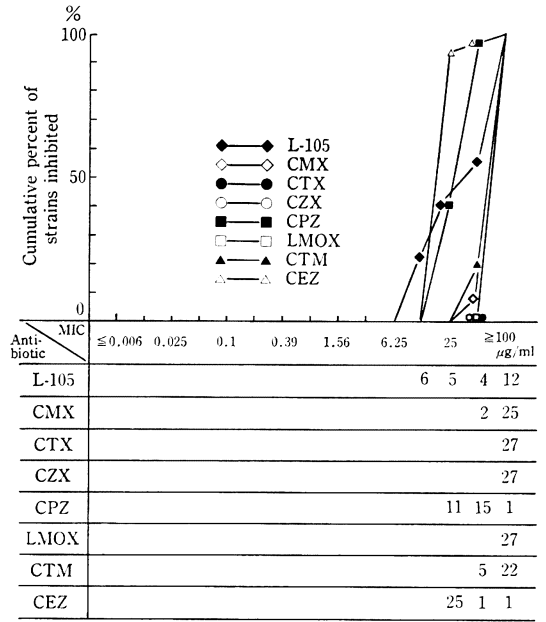


Fig. 4 Antibacterial activities of L-105 and other cephalosporins against clinically isolated hemolytic *Streptococcus*

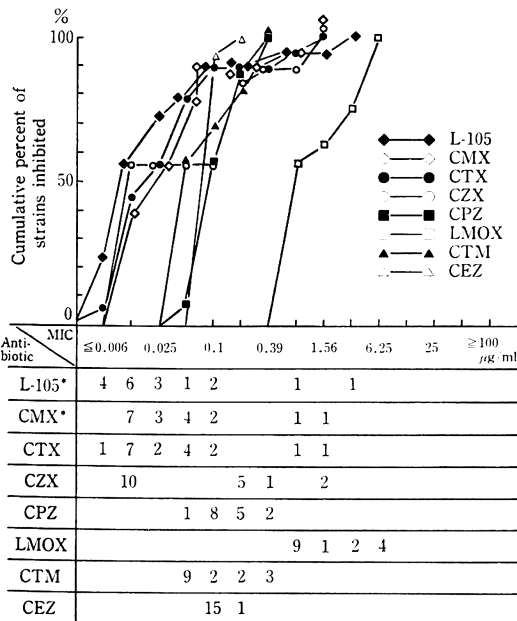
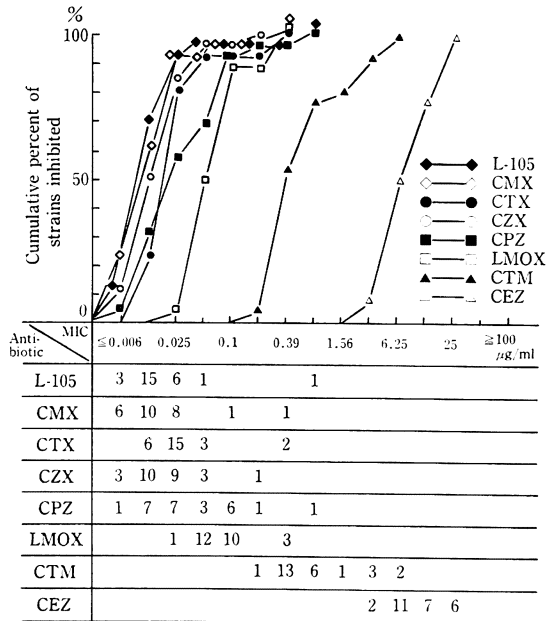


Fig. 6 Antibacterial activities of L-105 and other cephalosporins against clinically isolated *Haemophilus influenzae*



* 18 strains

0.006 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度でそれぞれ63, 50, 25%の菌株の発育を阻止する、きわめて優れた抗菌活性を示した (Fig. 3)。

4. hemolytic *Streptococcus*

MIC₈₀ をみると、L-105, CMX, CTX, CEZ はいずれも、0.1 $\mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力を示した。ついで CZX, CPZ, CTM の順であった (Fig. 4)。

5. *E. faecalis*

MIC 分布は L-105 で 12.5~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に、CPZ, CEZ では 25~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。他剤においては大部分の菌株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示した (Fig. 5)。

6. *H. influenzae*

L-105, CMX, CZX, CTX の MIC₈₀ はいずれも 0.025 $\mu\text{g/ml}$ で、この4薬剤はきわめて優れた抗菌活性を有していた。また LMOX, CPZ, CTM, CEZ の MIC₈₀ はそれぞれ 0.1, 0.1, 1.56, 25 $\mu\text{g/ml}$ で他の薬剤に比べて高い値を示した (Fig. 6)。

7. *E. coli*

L-105, CMX, CTX, CZX の4剤はほぼ類似した感受性分布を示し MIC₈₀ はいずれも 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、他剤より優れていた (Fig. 7)。

8. *K. pneumoniae*

MIC₈₀ で比較すると CZX の抗菌力がもっとも強く L-105 は CMX, CTX とともにこれに次いでいた (Fig. 8)。

9. *C. freundii*

いずれの第三世代セフェム剤においても 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示す耐性株が 6~7 株認められた。感受性株に対しては、L-105 は LMOX, CMX, CZX, CTX と同程度の強い抗菌力を示した (Fig. 9)。

10. *E. cloacae*

L-105 の抗菌力は *C. freundii* と同様の傾向を示した。MIC₈₀ で比較すると LMOX > CPZ > L-105, CMX > CTX, CZX > CTM, CEZ の順に低い値を示した (Fig. 10)。

11. *S. marcescens*

L-105 の MIC 分布は 0.2~25 $\mu\text{g/ml}$ と比較的幅広い分布を示したが、MIC₈₀ でみると本剤がもっとも優れた抗菌活性を示していた (Fig. 11)。

12. *P. mirabilis*

L-105, LMOX とともに 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ですべての菌株の発育が阻止され、ほぼ同等の優れた抗菌力を示したが、これらの活性は CZX, CTX より明らかに劣ったものであった (Fig. 12)。

13. *P. aeruginosa*

L-105 の感受性分布は 50 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し CPZ を除く他の6薬剤とともに弱い抗菌作用を示した (Fig. 13)。

14. *B. fragilis*

L-105 の抗菌力は CMX とほぼ同程度であり、MIC₈₀ で LMOX (1.56 $\mu\text{g/ml}$) > L-105, CMX, CTX, CZX (3.13 $\mu\text{g/ml}$) > CPZ (12.5 $\mu\text{g/ml}$) > CEZ (25 $\mu\text{g/ml}$) > CTM (50 $\mu\text{g/ml}$) の順であった (Fig. 14)。

Ⅲ. 考 察

われわれは臨床試験の実施に先立って臨床材料分離菌について L-105 の細菌学的評価をするために他のセフェム剤との抗菌力を比較検討した。供試菌種はグラム陽性菌5種、グラム陰性菌9種であるが、本剤の抗菌力を他の第三世代セフェム剤 CMX, CTX, CZX, CPZ, LMOX と比較するとグラム陽性菌に対して本剤はこれらの薬剤より比較的優れた抗菌力を示し、第二世代、第一世代セフェム剤である CTM, CEZ とほぼ同程度であった。グラム陽性菌のうち、*S. aureus* に対して本剤は他の第三世代セフェム剤より強い抗菌力を示したが、*E. faecalis* ではいずれのセフェム剤に対してもほとんどの菌株が耐性を示し本剤の活性も弱かった。一方、グラム陰性菌に対しては L-105 は他の第三世代セフェム剤とほぼ同等の抗菌力を示した。

H. influenzae, *E. coli*, *K. pneumoniae* では、*K. pneumoniae* の1株に耐性菌がみられたが、L-105 は他の第三世代セフェム剤と同様これらの菌種に対し優れた抗菌活性を有していた。*C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens* では感性株と耐性株が画然と分かれ、感性株のほうが多かった。

ブドウ糖非醗酵菌である *P. aeruginosa* に対し、本剤の抗菌力は CPZ を除く他のセフェム剤と同様に弱いものであった。*B. fragilis* は嫌気性菌のなかで各種抗生剤にもっとも耐性であるが、本菌に対する L-105 の抗菌力は比較的弱く、耐性株も若干認められた。供試した薬剤のなかでは LMOX が比較的強い抗菌力を示したが、耐性株が1株だけみられた。

これらの結果から、L-105 はグラム陽性菌群、グラム陰性菌群による各種感染症の治療剤とし有用性が期待される。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23: 1~2, 1975
- 2) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979

BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF L-105

JUN OKADA, YOSHIKI OHNO and TOSHIKO KOMASE
Department of Microbiology, Kanto Teishin Hospital

L-105 was compared in the antibacterial activities with other cepheids, using a total of 427 strains of various bacteria isolated from clinical materials in 1983, such as *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, hemolytic *Streptococcus*, *E. faecalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, and *B. fragilis*. L-105 was more potent than other third-generation cepheids against gram-positive bacteria. Especially against *S. aureus*, it was almost equal in potency to CEZ and CTM. Its spectrum against gram-negative bacteria except for *P. aeruginosa* was similar to those of other third-generation cepheids.