

外科領域における L-105 の基礎的臨床的検討

横山 隆・三好信和・児玉 節
竹末芳生・檜山英三・渡橋和政
広島大学医学部第一外科学教室

新しい cephem 系抗生物質である 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：外科病巣分離の *S. aureus*, *S. epidermidis* に対して、cefazolin (CEZ) と同様優れた抗菌力を示した。*E. faecalis* については、cefoperazone (CPZ), latamoxef (LMOX) に比し抗菌力は強いが、MIC の peak 値は 25 $\mu\text{g/ml}$ であり、必ずしも十分な臨床効果は期待できないものと考えられた。

E. coli, *K. pneumoniae* に対しては MIC の peak 値が 0.20 $\mu\text{g/ml}$, 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下ときわめて優れた抗菌力を示した。*E. cloacae* に対しては半数以上の株が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、十分臨床効果が期待されるものと考えられた。*C. freundii* は菌株数が少数であったが、良好な抗菌力を示したが、*P. aeruginosa* に対しては MIC の peak 値も 25 $\mu\text{g/ml}$ と高く、抗菌力は弱いと考えられた。

2) 臨床成績：外科的感染症12例に L-105 を投与した。その臨床効果は著効2例、有効9例で有効率91.7%と優れた成績であった。本剤によると思われる自覚的副作用を認めず、また投与前後の臨床検査値においても、とくに本剤に基因すると思われる異常は認めなかった。

以上から、本剤は外科的感染症の治療にとって、有用でかつ安全な抗生物質であると考えられた。

L-105 は日本レダリー研究所で新しく開発された cephem 剤で、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで、幅広い抗菌力を示し、ことにいわゆる第三世代 cephem 剤の抗菌力の弱い *S. aureus*, *S. epidermidis* に対しても、優れた抗菌力を有している¹⁾。

近時、新しい cephem 剤の開発とともに、外科病棟におけるグラム陽性球菌の検出率が上昇し²⁾、なかでも methicillin resistant *S. aureus* の増加を指摘するものもある³⁾。

この点からすると、グラム陽性菌に対しても十分な抗菌力を持ち、かつグラム陰性桿菌に対して有効な cephem 剤の開発が望まれていた。今回、グラム陽性菌にも十分な抗菌力をもっている L-105 を基礎的、臨床的に検討する機会をもったので、若干の検討を加え報告する。

I. 成 績

1. L-105 の抗菌力

外科入院患者病巣から分離した *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *C. freundii* について L-105 の最小発育阻止濃度（以下 MIC と略す）を日本化学療法学会、MIC 小委員会の定めた方法⁴⁾に準拠し、寒天平板希釈法により測定した。

なお接種菌量は 10^6 cells/ml、培地は感受性ディスク用培地（栄研）を使用した。

S. aureus は4株と少数であるが、Fig. 1のごとく、L-105 では全株が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、他剤と比較すると、CEZ とほぼ同様、他の第三世代 cephem 剤である CPZ, LMOX より優れた抗菌力を示した。

S. epidermidis 15株に対する L-105 の MIC の分布は Fig. 2のごとく、やや幅広い分布を示すが、その87%が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、十分な抗菌力を有していると考えられた。

他剤と比較すると、CEZ とほぼ同等、CPZ よりやや優れ、LMOX よりはるかに優れた抗菌力を有していた。

E. faecalis 21株に対する L-105 の MIC の分布は Fig. 3のごとく、MIC の peak は 25 $\mu\text{g/ml}$ にあり、全体の76%が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示したことから、臨床的には大きな効果を期待できないと考えられる。他剤と比較すると、CEZ, CPZ とほぼ同等またはやや優れており、LMOX よりは明らかに優れた抗菌力を有していた。

E. coli 19株に対する L-105 の MIC の分布は Fig. 4

Fig. 1 Susceptibility of *S. aureus*

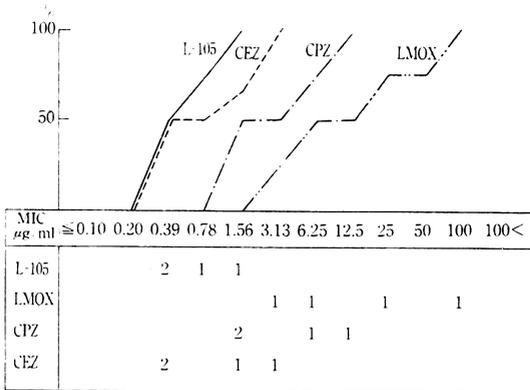


Fig. 4 Susceptibility of *E. coli*

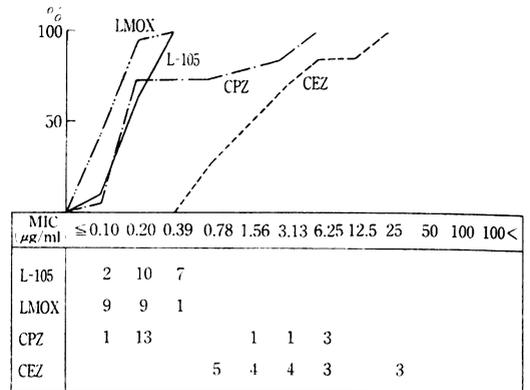


Fig. 2 Susceptibility of *S. epidermidis*

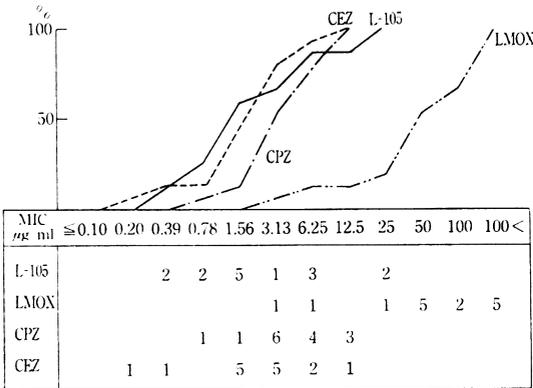


Fig. 5 Susceptibility of *K. pneumoniae*

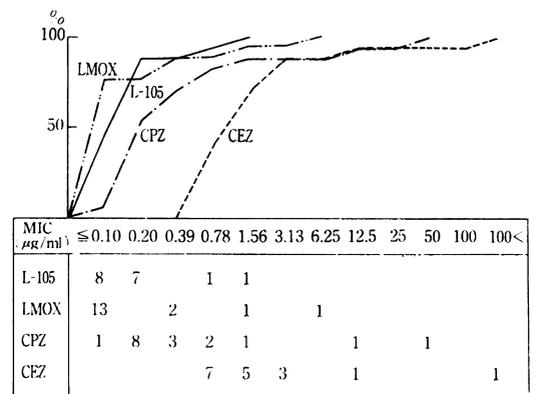


Fig. 3 Susceptibility of *E. faecalis*

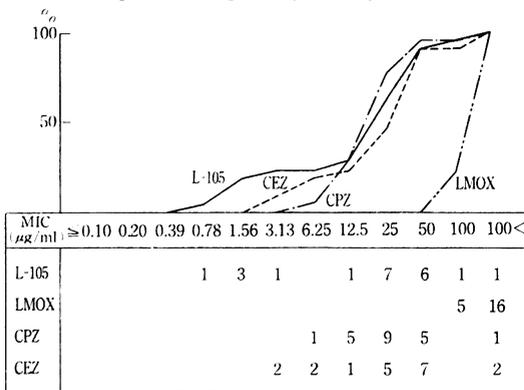
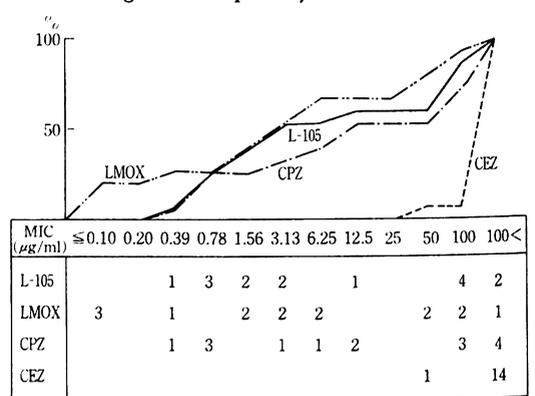


Fig. 6 Susceptibility of *E. cloacae*

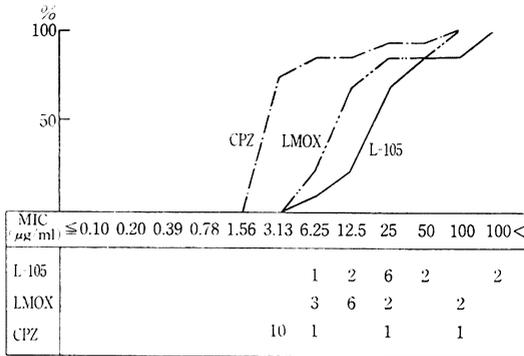
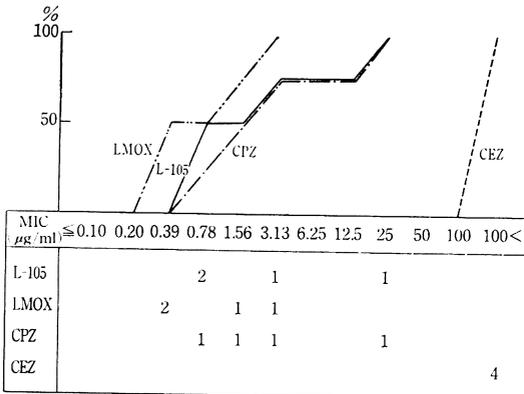


のごとく、その peak は 0.20 μg/ml であり、全株が 0.39 μg/ml 以下ときわめて優れた抗菌力を有していた。他剤と比較すると L.MOX よりやや劣り、CPZ, CEZ より優れていた。

K. pneumoniae 17株に対する L-105 の MIC の分布は Fig. 5のごとく、MIC の peak は 0.10 μg/ml 以下に分布し、全株が 1.56 μg/ml 以下ときわめて良好な抗菌力を示した。他剤と比較すると、L.MOX とほぼ同等、

Table 1 Clinical results of L-105 administration

No.	Age & Sex	Infectious disease	Basic disease	Causative organisms		L-105 Administration			Clinical course	Clinical effect	Side effect
				Before or during	After	Daily dose	Days	Total dose			
1	72 ♀	Sepsis (catheter)	Cancer of the colon	Not detected		1 g × 2 i.v.	6 days	11 g	Fever dropped WBC improved	(+)	(-)
2	75 ♂	Sepsis (catheter)	Cancer of the stomach	<i>S. epidermidis</i>	(-)	1 g × 2 d.i.	8	16 g	Fever dropped General condition improved	(+)	(-)
3	65 ♂	Sepsis (catheter)	Cancer of the stomach	Not detected		1 g × 2 i.v.	5	10 g	Fever dropped General condition improved	(+)	(-)
4	65 ♂	Intraabdominal abscess	Cancer of the stomach	<i>Acinetobacter</i>	(-)	1 g × 2 i.v.	8	16 g	Pus discharge decreased General condition improved	(+)	(-)
5	49 ♀	Cholangitis	Cancer of the Pancreas head	Not detected		1 g × 3 i.v.	11	31 g	Fever dropped CRP improved	(+)	(-)
6	16 ♂	Infectious lymphangioma		Unknown		0.5 g × 3 i.v.	7	9.5 g	Fever dropped Local finding improved	(+)	(-)
7	50 ♂	Panperitonitis acuta	Idiopathic rectum perforation	<i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>	(-)	1 g × 2 d.i.	7	13 g	Fever dropped Inflammation sign disappeared	(+)	(-)
8	16 ♀	Peritonitis	Appendicitis	<i>E. coli</i>	(-)	0.5 g × 2 i.v.	6	5.5 g	Inflammation sign disappeared	(+)	(-)
9	31 ♂	Periproctal abscess	Crohn's disease	<i>P. vulgaris</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i>	(-)	0.5 g × 2 i.v.	5	5 g	Local findings improved	(+)	(-)
10	72 ♀	Sepsis (catheter)	Cancer of the stomach	Not detected		0.5 g × 2 d.i.	6	5 g	Fever dropped General condition improved	(+)	(-)
11	48 ♂	Intraabdominal abscess	Rupture of the Pancreas	<i>Enterococcus</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>		0.5 g × 3 i.v.	5	6.5 g	Inflammation sign continued	(-)	(-)
12	62 ♂	Intraabdominal abscess	Cancer of the stomach	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	1 g × 2 d.i.	7	14 g	Pus discharge gradually disappeared	(+)	(-)

Fig. 7 Susceptibility of *P. aeruginosa*Fig. 8 Susceptibility of *C. freundii*

CPZ, CEZ より優れていた。

E. cloacae 15株に対する L-105 の MIC の分布は Fig. 6 のごとく、3.13 μg/ml 以下に分布するものが 53.3%、12.5 μg/ml 以上に分布するものが 46.7%であり、L-105 の血中濃度¹⁾から推定して、半数以上の場合に十分効果が期待できるものとする。他剤と比較すると LMOX よりやや劣り、CPZ よりやや優れており、CEZ よりはるかに優れていた。

P. aeruginosa 13株に対する L-105 の MIC の分布は Fig. 7 のごとく、全株が 6.25 μg/ml 以上に分布しており、比較的高い MIC を示すものが多く認められた。他剤と比較すると、CPZ より劣り、LMOX よりもやや MIC が高い傾向が認められ、*P. aeruginosa* に対しては臨床効果は期待できないと考える。

C. freundii に対する L-105 の MIC の分布は Fig. 8 のとおりであるが、菌株数が少なく断定できないが、3株が 3.13 μg/ml 以下に分布しており、臨床効果は期待できるものと推定された。

2. 臨床的検討

臨床効果の検討は当科に入院加療を行った外科的感染症患者12名を対象として行った。

症例は Table 1 のごとくで、投与方法は 5%ブドウ糖に溶解し、ゆっくりと 3~5 分間で静注または 30~60 分で点滴静注した。1 回投与量は 0.5~1g で 1 日 2~3 回、投与期間は 5~11 日間、最高投与量 31g、最少投与量 5g であった。臨床効果の判定は当教室の基準に従い、以下のごとく定めた。

著効(卅) 投与後 48 時間以内に著しい症状の改善をみたもの

有効(卍) 投与後次第に症状の改善をみたもの
やや有効(十) 投与後次第に症状の改善をみるも、他の因子が大きく関与し、薬剤の効果は少なかったと思われるもの

無効(一) 症状の不変もしくは増悪したもの
なお、副作用については投与中の自覚的所見、および投与前後の臨床検査値の変動により検討した。

投与症例の内訳は catheter-sepsis 4 例、術後腹腔内膿瘍 3 例、腹膜炎 2 例、胆管炎 1 例、肛門周囲膿瘍 1 例、感染性リンパ管腫 1 例であった。

これらに L-105 を投与した結果、臨床効果は著効 2 例、有効 9 例、無効 1 例で、有効率は 91.7%であった。

無効症例は症例 11 で、交通事故による脾断裂の術後腹腔内膿瘍の症例であるが、本剤投与前に胆汁から *Enterococcus* を検出した。本剤投与後白血球数は低下するも発熱が持続し、無効と判定した。

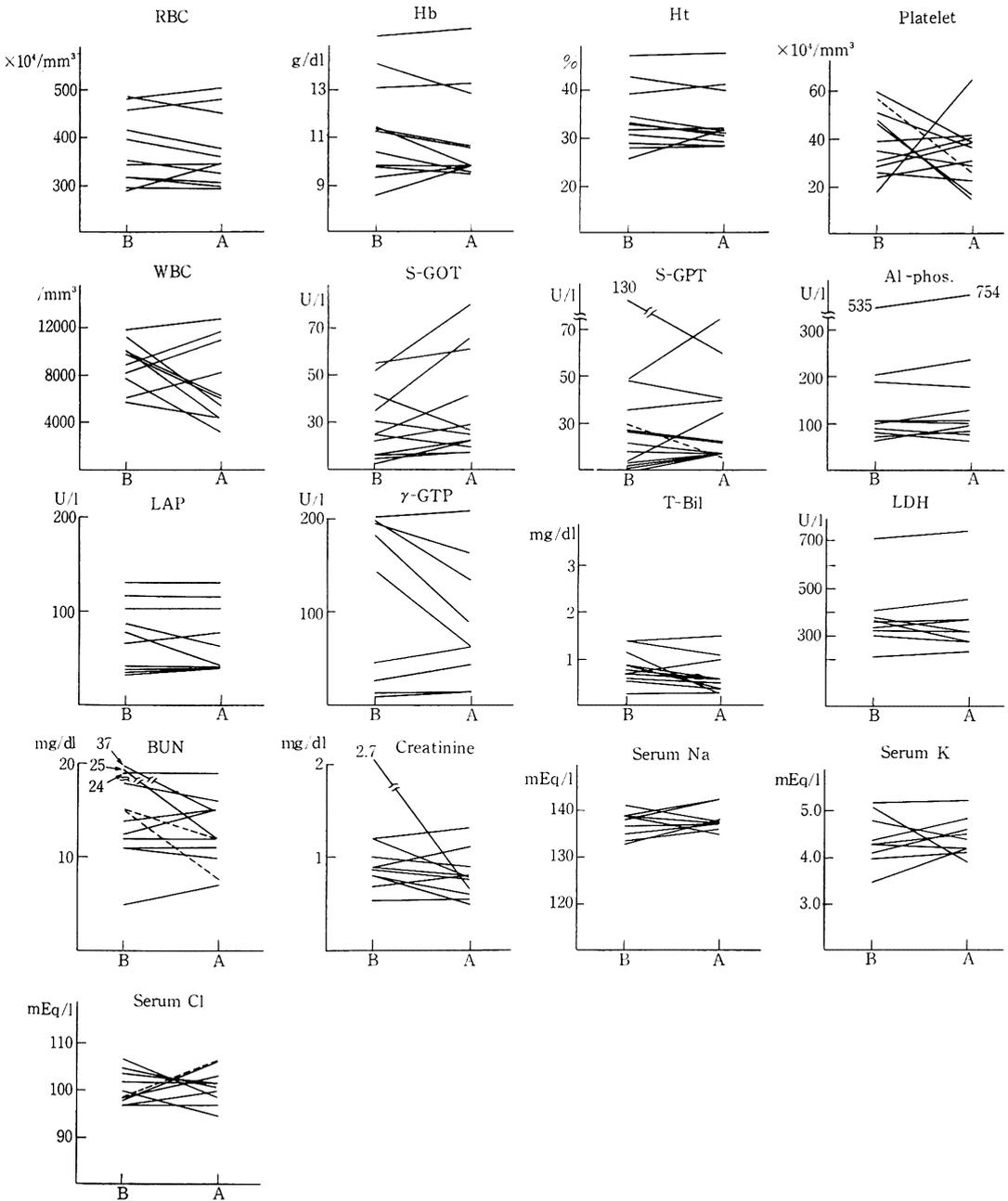
細菌学的検討は 7 例に行ったが、このうち、複数菌検出例 3 例、単独菌検出例 4 例であった。細菌学的効果は 5 例に菌消失、1 例が菌交代、1 例が存続であった。本剤投与後に検出した菌は、*E. coli*、*P. aeruginosa*、*Enterococcus* がおのおの 1 例に認められ、臨床効果無効の症例は菌交代を起こした症例であった。

副作用についてみると、自覚的所見については全例に異常を認めなかった。

臨床検査値の変動については Fig. 9 に示した。RBC, Hb, Ht, platelet については特記すべき異常所見は認めなかった。WBC については低下例が多く認められたが、これは炎症の軽減によるものであり、正常範囲内への低下であった。S-GOT の上昇を認めたものは症例 4, 5, 12 であるが、症例 4 は胃腫瘍食道浸潤に対して開胸、開腹による手術を行った症例で輸血を行っており、投与後に上昇したが、中止後も上昇、非 A 非 B 型肝炎と診断した。

症例 5 は頸頭部腫瘍術後の再発に基づく胆管炎症例で、再発転移による影響と考えられた。症例 12 は胃直全

Fig. 9 Laboratory findings before (B) and after (A) administration of L-105



摘術後の腹腔内膿瘍で、投与前より S-GOT, S-GPT が高値を示し、投与後 S-GPT は低下したが、S-GOT は軽度上昇した。

これらの点から、この S-GOT の上昇は L-105 投与によるものではないと考えられた。

S-GPT の上昇例は症例 4 で、前述のごとく、輸血に

基づく肝炎と考えられた。Al-phos, γ -GTP の上昇例は症例 5 で、前述した理由により上昇したものである。

その他の検査値において、投与前後に特記すべき異常を認めなかった。

II. 考 按

最近のめざましい抗生剤の開発は外科領域の術後感染

巢分離菌の菌種に大きな影響を与えており、ことにグラム陽性球菌である *S. aureus*, *E. faecalis* の検出率の増加が指摘されている^{2,3}。これは開発の著しい cephem 剤、ことに第三世代の cephem 剤がグラム陰性桿菌に対しては、第一、第二世代の cephem に比し著しい抗菌力の増強を認めるのに対し、逆にグラム陽性球菌に対しては抗菌力が弱まっていることに起因する可能性が大である。

なかでも *S. aureus* は以前にも院内感染の起炎菌としてクローズアップされたが⁵、その菌力の強さゆえに、その増加は大きな問題となる可能性がある。

新しく開発された L-105 は *S. aureus* に対して、第三世代 cephem 剤と異なり、抗菌力が強く、またグラム陰性桿菌に対しても同等の抗菌力を有するとされ¹、注目すべき薬剤と考えられる。

われわれは外科領域における L-105 の基礎的、臨床的検討を行った。抗菌力についてみると、外科病巣分離の *S. aureus*, *S. epidermidis* に対しては CEZ とほぼ同等の優れた抗菌力を示した。*E. faecalis* に対しては、CPZ, LMOX などの第三世代の cephem 剤より優れた抗菌力を示すが、なお MIC は高く、必ずしも臨床効果は期待できないと考えられた。*E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては、MIC の peak 値は 0.20 µg/ml, 0.10 µg/ml 以下と第三世代 cephem 剤と同等の優れた抗菌力を示した。

E. cloacae に対しては CPZ, LMOX とほぼ同等の抗菌力を示すものの一部に MIC の高い株の存在が認められ、*C. freundii* は菌株数が少数ではあるが、臨床効果が十分期待できる MIC を示した。*P. aeruginosa* に対しては、MIC の peak 値が 25 µg/ml とやや高く、また CPZ, LMOX に比しやや劣っており、本菌に対しては

投与後注意をする必要がある。

臨床効果については外科的感染症12例に本剤を投与して検討した。その結果、著効2例、有効9例、無効1例、有効率91.7%と優れた臨床効果を示した。細菌学的検討を行った7例でも、5例が菌消失をみた。しかし投与後、*P. aeruginosa*, *Enterococcus*, *E. coli* を検出した症例があり、ことに *P. aeruginosa*, *E. faecalis* に対しては本剤の抗菌力が弱いので、投与中菌の推移に注意を払うことが必要であろう。

なお投与により、自他覚的所見に特記すべき異常を認めず、また投与前後の臨床検査値も本剤によると思われる異常を認めなかった。

以上から、本剤は外科領域の感染症に対して、有用かつ安全な抗生物質と考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) 横山 隆、三好信和、児玉 節、竹末芳生：腹腔内感染の起炎菌の推移よりみた抗生剤選択法の検討。腹部救急診療の進歩 4：153~158, 1985
- 3) 相川直樹、鈴木啓一郎、石引久弥、阿部令彦：消化器外科における感染症原因菌の変遷とその臨床的意義：グラム陽性球菌感染症の増加を中心に。日本消化器外科学会雑誌 18(6)：1148, 1985
- 4) MIC 測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29：76~79, 1981
- 5) 石井哲也：外科領域における病院内薬剤耐性ブドウ球菌交叉感染防止に関する研究。Chemotherapy 13：283~288, 373~402, 1965

PRECLINICAL AND CLINICAL STUDIES OF L-105 IN SURGERY

TAKASHI YOKOYAMA, NOBUKAZU MIYOSHI, TAKASHI KODAMA, YOSHIO TAKESUE,
EISO HIYAMA and KAZUMASA ORIHASHI

First Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine

Preclinical and clinical studies were performed in the field of surgery on L-105, a new cephem antibiotic. The following are the results.

1. Antibacterial activity. L-105 showed the activity as excellent as that of CEZ against *S. aureus* and *S. epidermidis* isolated from surgical infection lesions. Against *E. faecalis*, L-105 activity was greater than those of CPZ and LMOX, but, the peak MIC of L-105 being 25 $\mu\text{g/ml}$, fully satisfactory clinical effects would not always be expected.

Against *E. coli* and *K. pneumoniae* L-105 peak MIC values were less than 0.20 $\mu\text{g/ml}$, and 0.10 $\mu\text{g/ml}$, respectively, showing markedly excellent antibacterial potency. L-105 MIC values against *E. cloacae* were less than 3.13 $\mu\text{g/ml}$ for more than a half of the strains, indicating satisfactory clinical effectiveness. *C. freundii*, though small in number of strains, showed good susceptibility to L-105, whereas the peak MIC value of L-105 for *P. aeruginosa* was as high as 25 $\mu\text{g/ml}$ and the antibacterial activity seemed to be weak.

2. Clinical results. Twelve patients with surgical infections were treated with L-105. The clinical results were excellent in 2 cases and good in 9 cases; the effective rate was 91.7%. No subjective and objective side effects responsible to L-105 was noted. Laboratory tests before and after administration showed no abnormal values seemingly due to L-105.

In view of the above results, L-105 was thought to be a useful and safe antibiotic for the treatment of surgical infections.