

皮膚科領域における L-105 の基礎的・臨床的研究

梅村茂夫・野原 望

岡山大学医学部皮膚科学教室

新しいセフェム系抗生剤である L-105 の、皮膚科領域における有用性および安全性を検討するために、基礎的検討および臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1) 皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 47株に対する L-105 の MIC は、cephaloridine(CER) よりもやや劣っていたが、flucloxacillin (MFIPC) とほぼ同等で、latamoxef (LMOX), cefmetazole (CMZ), cephalixin (CEX) よりも優れていた。なお、ピーク値は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml) であった。

2) ラットに L-105 を 20 mg/kg 静注し、血清中および皮膚内濃度を測定したところ、静注後 30分で血清中濃度は 18 $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚内濃度は 3 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以下漸減した。

3) 5例の皮膚感染症患者に L-105 を1日量 1gあるいは2g投与治療し、著効1例、有効2例、やや有効2例の臨床効果を得た。副作用は全例に認められなかった。

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sporinの注射剤である。7位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetamido 基を、3位側鎖には thiazolyl-thiomethyl 基を導入した、化学的にきわめて安定な構造を有する¹⁾。

本剤は好気性、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。また、各種の β -ラクタマーゼに対して安定であり、強力な殺菌作用を有する¹⁾。

今回、本剤の皮膚科領域における有用性および安全性を検討するために、以下の検討を行った。

I. 対象および方法

1. 基礎的検討

1) 抗菌力の測定

岡山大学皮膚科において皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 47株を用いて、日本化学療法学会標準法²⁾に基づき、L-105 の最小発育阻止濃度 (MIC) の測定を行った。接種菌量は 10^6 cells/ml とした。対照薬剤として CER, LMOX, CMZ, CEX, MFIPC を用いた。

2) ラット血清中および皮膚内濃度の測定

体重 200 g 前後の雄の Wistar 系ラットを、1群2匹、計8匹用いた。尾静脈より L-105 を体重 1 kg あたり 20 mg 力価静注し、30分後、60分後、120分後および240分後に断頭した。血液は室温に30分静置し、3,000回転20分間遠沈して血清を得た。

パリカンおよび電気カミソリを用いて、ラットの毛を除き、背皮を採り、ハサミを用いて皮下にある筋層、脂

肪織を丁寧に取り除いた。この皮膚の標品を 3.00 g 秤量し、ハサミで細切後、9 ml の 0.1M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を加えて、ポリトロンホモジナイザーでホモジナイズした。6,000回転で30分間遠沈した上清を、皮膚内濃度測定用試料とした。

E. coli NIHJ を検定菌に用い、カップ法により L-105 の濃度を測定した。

2. 臨床的検討

5例の皮膚感染症を有する入院患者に、L-105 を1回 0.5 g あるいは1g力価、1日2回投与し臨床的検討を行った。投与方法は、20 ml の5%ブドウ糖液に L-105 を溶解し、2~3分間かけて静脈注射した。他の抗菌剤や、本治療の目的に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は行わなかった。効果判定は自覚所見の改善の程度により、主治医の判定基準により行った。また副作用の発現は、注意深く観察した。

II. 結 果

1. 基礎的検討

1) 抗菌力の測定

臨床分離 *S. aureus* 47株に対する MIC (接種菌量 10^6 cells/ml) を Fig. 1 に示した。L-105 の MIC のピーク値は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり、約89%の株が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育が阻止された。これは CER よりはやや劣るものの、MFIPC とほぼ同等であり、また CMZ より1~2管程度優れ、LMOX および CEX よりは3~4管程度優れていた。

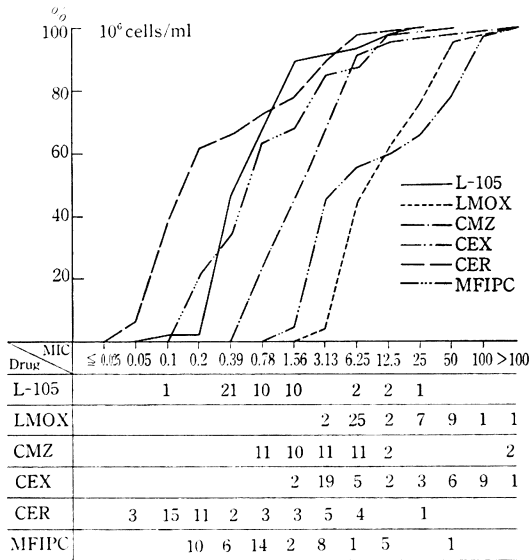
2) ラット血清中および皮膚内濃度の測定

L-105 のラット血清中および皮膚内濃度の推移を Fig. 2 に示した。血清中濃度および皮膚内濃度とも30分値がもっとも高く、血清中で 18 $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚内で 3 $\mu\text{g/ml}$ であった。60分値は血清中で 9.7 $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚内で 1.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。以後、血清中、皮膚内とも漸減した。

2. 臨床的検討

L-105 を投与した 5 症例の一覧を Table 1 に示した。

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* 47 strains



患者は18歳から59歳で、男性 1 例、女性 4 例であった。疾患名は、毛嚢炎（多発）1 例、癬 1 例、癬腫症 1 例、二次感染 2 例であった。臨床効果は、著効 1 例、有効 2 例、やや有効 2 例であった。自他覚的副作用および L-105 投与によると思われる臨床検査値の異常変動は全例に認められなかった。

III. 考 按

皮膚感染症の主たる原因菌は、*S. aureus* である^{3,4)}。今回、L-105 の抗菌力を評価するために、*S. aureus* 47 株を用いて MIC の測定を行ったが、L-105 は CER よりはやや劣るものの、MFIPC とほぼ同等の抗菌力を有した。CER および MFIPC は、以前より *S. aureus* に対して常に良好な抗菌力を示していた薬剤であるが、L-105 はこれらに匹敵する抗菌力を有している。

Fig. 2 L-105 20 mg/kg i.v., Male Wistar rats (n=2)

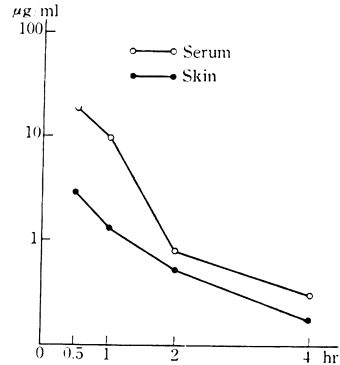


Table 1 Clinical summary of L-105

| Case No. | Name | Age | Sex | Diagnosis Complication | Dose (g \times /day) | Duration | Clinical effect | Side effect |
|----------|-------|-----|-----|--|------------------------|----------|-----------------|-------------|
| 1 | I. K. | 44 | F | Folliculitis (multiple) Prurigo chronica | 0.5 \times 2 | 5 days | Fair | (-) |
| 2 | K. Y. | 59 | M | Furunculosis Squamous cell carcinoma | 0.5 \times 2 | 5 days | Fair | (-) |
| 3 | M. T. | 47 | F | Secondary infection Pemphigus vulgaris | 1.0 \times 2 | 6 days | Good | (-) |
| 4 | Y. T. | 18 | F | Furuncle Prurigo chronica | 0.5 \times 2 | 5 days | Excellent | (-) |
| 5 | M. S. | 58 | F | Secondary infection Diabetes Dermatomyositis | 1.0 \times 2 | 6 days | Good | (-) |

抗菌力を測定した *S. aureus* の89%の株が L-105 の濃度 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、発育が阻止された。またラットでの L-105 の皮膚内移行は、血清中の約15% (30分では17%, 60分では13%) であった。ヒトの血清中濃度は、0.5g 投与時30分で 22.5 $\mu\text{g/ml}$, 60分で 8.7 $\mu\text{g/ml}$ であり、1g 投与時30分で 32.6 $\mu\text{g/ml}$, 60分で 14.5 $\mu\text{g/ml}$ であるので¹⁾、ヒトでの皮膚内への移行がラットとほぼ同等であるとすれば、L-105 は皮膚内で十分 *S. aureus* の MIC をカバーできる。

5例の皮膚感染症入院患者に L-105 を用いたが、著効1例、有効2例、やや有効2例であった。やや有効であった2例のうち、症例1は、以前より毛嚢炎を繰り返して生じている患者であり、各種薬剤に抵抗性であった。症例2は癬を繰り返して生じている患者で、しかも合併症 (squamous cell carcinoma) のために免疫力の低下を伴っていた。これらのことが、症例1と2で有効以上の成績が得られなかった原因になっているのかも知れない。症例3は、合併症 (pemphigus vulgaris) のため

にステロイド剤内服中であったが、L-105 の1回1g投与にて有効であった。症例5は、糖尿病を合併していたが、やはり L-105 の1回1g投与にて有効であった。症例4は著効であった。

自他覚的副作用は全例に認められず、また L-105 投与によると思われる臨床検査値の異常変動もみられなかった。以上より、L-105 は皮膚科領域の感染症に有効、かつ安全な薬剤といえる。

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) 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
- 3) 荒田次郎：細菌性皮膚感染症と化学療法。感染症 9(3): 104~108, 1979
- 4) 野原 望、他：皮膚科領域の感染症。研修医のための細菌感染症治療の実際、第6版、1985

BASIC AND CLINICAL INVESTIGATION OF L-105 IN THE DERMATOLOGICAL FIELD

SHIGEO UMEMURA and NOZOMI NOHARA

Department of Dermatology, Okayama University Medical School

We investigated a new antibiotic, L-105, basically and clinically, in order to evaluate its efficacy and safety. Then, we obtained following results.

1) Minimum inhibitory concentration of L-105 against 47 strains of *S. aureus* isolated from the lesions of skin infection, was slightly inferior to CER, same to MFIPC, and superior to LMOX, CMZ and CEX. And, L-105 had peak value at 0.39 $\mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml).

2) We calculated concentrations of L-105 in serum and skin. After intravenous injection of 20 mg/kg/rat of L-105, its concentrations showed 18 $\mu\text{g/ml}$ in serum and 3 $\mu\text{g/ml}$ in skin at 30 min.

3) We treated 5 patients suffering from skin infection with L-105, administrated 1 g/day or 2 g/day. Clinical efficacy was that one was excellent, two were good and two were fair. No adverse reactions were obtained.