

## 皮膚科領域における L-105 の基礎的・臨床的検討

池田政身・山本康生・荒田次郎

高知医科大学皮膚科学教室

新しいセファロsporin系抗生剤である L-105 を皮膚科学的に検討した。

1) 皮膚感染病巣より分離の黄色ブ菌に対する L-105, cephaloridine (CER), cefazolin (CEZ), cefoperazone (CPZ) の MIC を測定した。L-105 のピークは 0.78 付近, CER は 2 管ほど小さく, CEZ はほぼ同等, CPZ は 2 管ほど大きかった。

2) ラットに L-105 を単回静脈内投与し血清内および皮膚内濃度を検討した。15分後, 30分後, 1 時間後の血清内, 皮膚内濃度はおおよそ 43.7, 13.9, 8.4  $\mu\text{g/ml}$ , 10, 5.8, 0.6  $\mu\text{g/g}$  (湿重量) ( $n=3$ ) であった。2 時間以降ではともに検出されなかった。

3) 臨床応用として丹毒の 1 例に使用し著効であった。副作用は認めなかった。

L-105 は新規に開発された半合成セファロsporinの注射剤である。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。とくにブドウ球菌には CEZ とほぼ同等の抗菌力を示すとされている<sup>1)</sup>。

今回, われわれは皮膚科領域において本剤の基礎的・臨床的検討を行ったので, 以下に報告する。

## I. 材料と方法

1. 皮膚感染病巣より分離された黄色ブ菌に対する L-105, CER, CEZ および CPZ の MIC の分布

高知医科大学皮膚科外来, 入院患者の皮膚感染病巣から採取した黄色ブ菌 50 株を使用し, 日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>により MIC を測定した。増菌用培地として Mueller-Hinton broth (Difco), 測定用培地として Mueller-Hinton agar (BBL) を用いた。接種菌量は  $10^6$  cells/ml で実施した。

2. ラットにおける L-105 の血清内, 皮膚内濃度  
250 g 前後のウィスター系雄ラットの陰茎背静脈に L-105 を 20 mg/kg の投与量で単回静脈内投与を行い経時的に血清内, 皮膚内濃度を測定した。投薬後 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間後に各時間 3 匹を 1 群としてエーテル麻酔下に頸動脈より採血し, 同時に剃毛した背皮を採取した。血清は分離採取し被験液とした。皮膚は皮下組織をはさみで除去後細切し, 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) 2 倍量 (v/w) を加えて Polytron 高速ホモジナイザーによりホモジナイズし, 1 時間静置後  $4^\circ\text{C}$ , 10,000 rpm, 10 分間遠沈しその上清を被験液とした。試料は  $-70^\circ\text{C}$  に保存し 1 週間以内に濃度測定を行った。

L-105 の濃度測定にはハートインフュージョン寒天培地を用い *Escherichia coli* NIHJ 株を検定菌とし, 円筒平板法にて測定した。標準液の原液は L-105 標準品を 1% phosphate buffer solution (pH 6.0) に溶解し 1,000  $\mu\text{g}$ (力価)/ml 溶液とし, これを 0.1 M phosphate buffer solution (pH 7.0) にて希釈した。皮膚内濃度は材料とした皮膚の単位湿重量あたりに換算した。

## 3. 臨床成績

高知医科大学皮膚科にて経験した丹毒の 1 例に L-105 を使用した。投与方法は L-105 500 mg を生食 100 ml に溶解し, 朝・夕 2 回, 計 5 日間点滴静注した。効果判定は発赤, 腫脹, 疼痛, 熱感を基準とし, 5 日目までに著

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus* (50 strains) ( $10^6$ /ml)

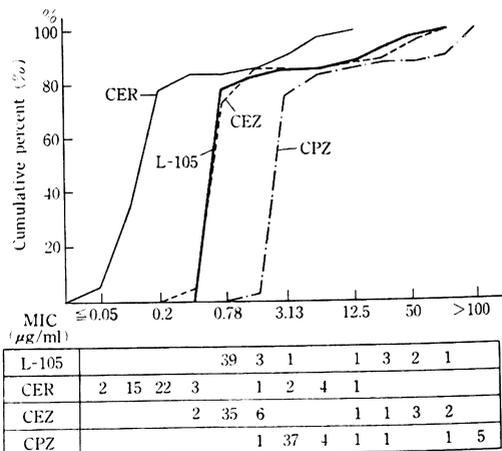


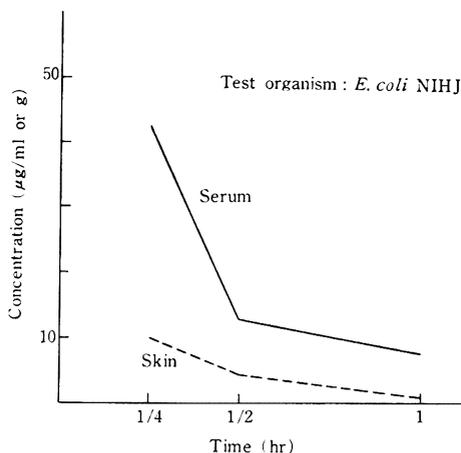
Table 1 Serum and skin levels of L-105 after intravenous injection of 20 mg/kg to rats (n=3)

Item	No.	Time (hr)				
		1/4	1/2	1	2	4
Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	1	53	22	8.6	N. D.	N. D.
	2	44	10	8.2	N. D.	N. D.
	3	34	9.8	8.4	N. D.	N. D.
	Mean	43.7 $\pm$ 9.7	13.9 $\pm$ 8.1	8.4 $\pm$ 0.2		
Skin concentration ( $\mu\text{g/g}$ )	1	10.6	13.4	0.19	N. D.	N. D.
	2	8.8	2.0	0.20	N. D.	N. D.
	3	10.6	2.0	1.34	N. D.	N. D.
	Mean	10.0 $\pm$ 1.2	5.8 $\pm$ 7.6	0.58 $\pm$ 0.76		

N.D. : Not detectable

Test organism : *E. coli* NIHJ

Fig. 2 Serum and skin levels of L-105 after intravenous injection of 20 mg/kg to rats (n=3)



2. ラットにおける L-105 の血清内濃度と皮膚内濃度

L-105 を体重あたり 20 mg/kg の投与量で静脈内投与後の血清内および皮膚内濃度について経時的に測定した結果を Table 1, Fig. 2 に示す。3 匹の平均値でみると15分, 30分, 1時間後の血清内濃度は 43.7, 13.9, 8.4  $\mu\text{g/ml}$  で, それぞれに相当する皮膚内濃度は 10, 5.8, 0.6  $\mu\text{g/g}$  であった。

### 3. 臨床成績

51歳, 男の右大腿部に生じた丹毒の 1 例に対して L-105 を使用した。L-105 500 mg を生食 100 ml に溶解し, 朝・夕 2 回計 5 日間点滴静注した。投与開始前 39.6°C あった発熱は投与 3 日目にはほぼ解熱し, 発赤, 腫脹, 疼痛, 熱感などもほとんど軽快し, 投与 5 日目には自覚症状はすべて消失し, 著効と判定した。副作用は認められず, また臨床検査値の異常も認められなかった。なお起炎菌は検出されなかった。

### Ⅲ. 考 按

近年耐性ブドウ球菌用ペニシリンであるメチシリンに耐性の黄色ブ菌 (MRSA) の増加が吹米で問題となっており<sup>2)</sup>, 本邦でも最近 MRSA に関する報告がみられるようになった<sup>4)</sup>。また一方, 第一世代セフェム剤に対する黄色ブ菌の耐性株も増加してきており MRSA を含む多剤耐性黄色ブ菌の増加が問題になっている<sup>4,5)</sup>。今回われわれはメチシリンの MIC は測定していないが, 第一世代セフェム剤に対する多剤耐性黄色ブ菌はメチシリンにも耐性である可能性が大きい。L-105 の MIC 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性黄色ブ菌は14%であり, CEZ および CPZ とはほぼ同頻度であった。また L-105 の黄

明改善のみられたものを著効とした。

### Ⅱ. 結 果

1. 皮膚感染病巣より分離された黄色ブ菌に対する L-105, CER, CEZ および CPZ の MIC の分布

Fig. 1 に MIC の累積曲線を示す。L-105 は 0.78~3.13  $\mu\text{g/ml}$  と 12.5~100  $\mu\text{g/ml}$  の 2 峰性の分布を示し, それぞれピークは 0.78  $\mu\text{g/ml}$  と 25  $\mu\text{g/ml}$  であった。12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株は14%であった。CER では 0.25  $\mu\text{g/ml}$  と 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , CEZ では 0.78  $\mu\text{g/ml}$  と 50  $\mu\text{g/ml}$ , CPZ では 3.13  $\mu\text{g/ml}$  と >100  $\mu\text{g/ml}$  にそれぞれピークをもつ 2 峰性の分布を示し, それぞれ耐性側の株は12~16%であった。

色ブ菌に対する MIC のピークは  $0.78 \mu\text{g/ml}$  と CEZ とほぼ同等であった。このことから L-105 は黄色ブ菌に対しては第一世代セフェム剤とほぼ同等の効果が期待できるが、メチシリンを含む多剤耐性黄色ブ菌にはその効果が及ばないと推測する(注)。

L-105 をラットに  $20 \text{ mg/kg}$  単回静脈内投与したときの皮膚内濃度は15分後に血清内濃度の約  $1/4$ 、30分後に約  $1/2$ 、1時間後に約  $1/15$  の値を示した。以前われわれは他の注射用セフェム系薬剤 cefotiam (CTM)<sup>6)</sup>、cefazolin (CEZ)<sup>6)</sup>、cephacetrile (CEC)<sup>7)</sup>、ceftazole (CTZ)<sup>8)</sup> のラットにおける血清内濃度、皮膚内濃度の検討を行って報告した。投与量はすべて  $20 \text{ mg/kg}$  で筋注にて行ったため厳密には比較できないが、L-105 の場合15分値、30分値の皮膚内濃度では上記4薬剤と同等またはそれ以上の濃度を保っているが、1時間値は上記4薬剤より明らかに低値を示した。これらのことから L-105 は血清内から皮膚への移行は比較的良好と思われるが、皮膚内からの消失も早いように思われる。

臨床成績では丹毒の1例のみにしか使用しえなかったが効果は著効であり、副作用、臨床検査値異常もなかった。起炎菌は本例では同定できなかったが、おそらく連鎖球菌であり L-105 の本菌に対する感受性の高さを考えると<sup>1)</sup>、当然の臨床成績であると思われた。

(注) その後、当教室保存の MRSA 16株につき、L-105 の MIC を測定したところ、MIC 12.5 以上の耐性株が16株中13株であった。

## 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) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法改定について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 3) HALEY, R.W.; A.W. HIGHTOWER, R.F. KHABBAZ, C. THORNSBERRY, W.J. MARTONE, J.R. ALLEN & J.M. HUGHES : The emergence of infection in United States Hospitals. Possible Role of the House Staff-Patient Transfer Circuit. Ann. Intern. Med. 97 : 297~308, 1982
- 4) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗子, 畠山 勤, 稲松孝思, 浦山京子 : セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と41抗菌剤に対する感受性。Chemotherapy 31 : 835~841, 1983
- 5) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 力富直人, 高橋 淳, 鈴木 寛 : 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌 第一報— $\beta$ -lactam 剤感受性について—。Chemotherapy 32 : 344~353, 1984
- 6) 荒田次郎, 山本康生, 洲脇正雄, 野原 望 : ラットにおける Cefotiam (SCE-963) の血清内濃度、皮膚内濃度の検討。Chemotherapy 27 : 118~120, 1979
- 7) 荒田次郎, 谷奥喜平 : 皮膚科領域における Cephacetril の基礎的検討。Chemotherapy 24 : 370~371, 1976
- 8) 荒田次郎, 谷奥喜平 : 皮膚科領域に対する Ceftezole の検討。Chemotherapy 24 : 1183~1185, 1976

## L-105 IN DERMATOLOGY

MASAMI IKEDA, YASUO YAMAMOTO and JIRÔ ARATA

Department of Dermatology, Kochi Medical School

1) Minimum inhibitory concentrations of L-105, CER, CEZ and CPZ against 50 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from infectious skin lesions were studied. The peak of MIC distribution profile of L-105 was  $0.78 \mu\text{g/ml}$ , CER was  $0.2 \mu\text{g/ml}$ , CEZ was  $0.78 \mu\text{g/ml}$  and CPZ was  $3.13 \mu\text{g/ml}$ .

2) Serum and skin levels of L-105 were followed after intravenous injection of L-105 at the dosis of  $20 \text{ mg/kg}$  in rats. Skin levels paralleled serum levels and the peak was seen at 15 minutes. Skin levels was  $1/4$  of serum level at 15 minutes and  $1/2$  at 30 minutes.

3) One case of erysipelas was treated with two daily intravenous injection of  $500 \text{ mg}$  of L-105. The result was excellent. No subjective side effect was complained.