

耳鼻咽喉科領域における L-105 の基礎的ならびに臨床的検討

森 慶人・馬場駿吉・木下治二・鈴木賢二・島田純一郎

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

丸尾 猛・伊藤晴夫

愛知県厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

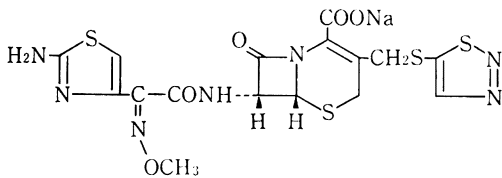
1) 耳鼻咽喉科領域感染症患者の病巣分離株に対する L-105 の MIC を測定したところ、本剤のピークは、*S. aureus* 16 株では $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、*P. mirabilis* 13 株では $\leq 0.10 \mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa* 15 株では $25 \mu\text{g/ml}$ であった。

2) L-105 を 1g one-shot 静注後の組織（口蓋扁桃、上顎洞粘膜）内濃度と血清中濃度を測定した。平均血清中濃度は、20 分後 $52.0 \mu\text{g/ml}$ ($n=2$)、30 分後 $34.43 \mu\text{g/ml}$ ($n=3$)、45 分後 $5.3 \mu\text{g/ml}$ ($n=1$)、60 分後 $17.22 \mu\text{g/ml}$ ($n=5$)、90 分後 $9.67 \mu\text{g/ml}$ ($n=3$)、120 分後 $6.44 \mu\text{g/ml}$ ($n=3$) であった。平均組織内濃度は、口蓋扁桃で、20 分後 $10.7 \mu\text{g/ml}$ ($n=2$)、30 分後 $4.9 \mu\text{g/ml}$ ($n=1$)、60 分後 $4.22 \mu\text{g/ml}$ ($n=3$)、90 分後 $1.97 \mu\text{g/ml}$ ($n=2$)、120 分後 $1.25 \mu\text{g/ml}$ ($n=2$)、上顎洞粘膜で、30 分後 $8.5 \mu\text{g/g}$ ($n=2$)、45 分後 $9.0 \mu\text{g/g}$ ($n=1$)、60 分後 $8.8 \mu\text{g/g}$ ($n=2$)、90 分後 $11.8 \mu\text{g/g}$ ($n=1$)、120 分後 $8.2 \mu\text{g/g}$ ($n=1$) であった。

3) 耳鼻咽喉科領域感染症 25 例に本剤を使用した臨床成績は、著効 11 例、有効 14 例で有効率 100% であった。副作用としては、軽度の下痢を 1 例認めた。

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 (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of L-105



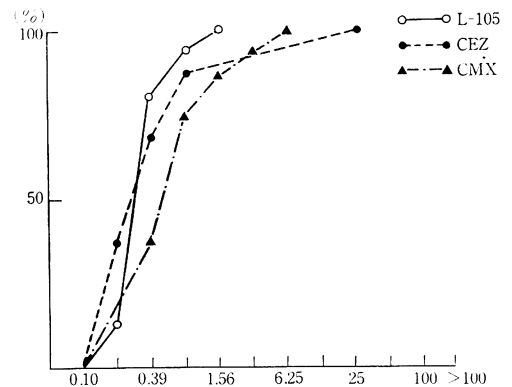
本剤は、好気性・嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムを示す¹⁾。とくに *S. aureus* に対しては CEZ とほぼ同等の強い抗菌力を有し、しかもグラム陰性菌に対しては、第三世代セフェム剤と同等の抗菌力を示すことが知られている。

今回われわれは、耳鼻咽喉科領域感染症における L-105 の基礎的ならびに臨床的検討を行い、若干の成績を得たので報告する。

I. 抗菌力

標準菌株 6 株、および当科領域感染症由来の教室保存株について、日本化学療法学会標準法に準じ本剤の MIC を測定し、併せて、cefazolin (CEZ)、cefmenoxime (CMX) と比較検討した。

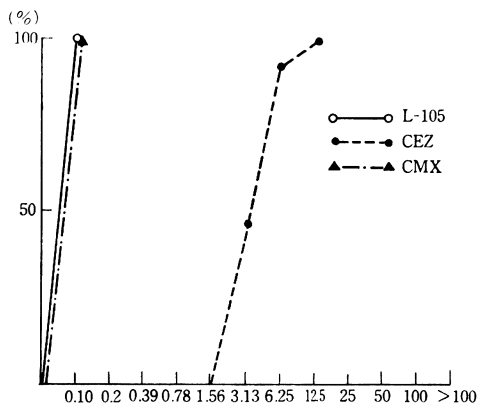
標準菌株 6 株の成績は、Table 1 に示すようにグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広く優れた MIC を有す。とくに *E. coli* NIHJ JC-2、*P. mirabilis* IFO 3849

Fig. 2 Sensitivity distribution of *S. aureus* to L-105, CEZ & CMX (16 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.10	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
L-105	2	11	2	1							
CEZ		6	5	3					2		
CMX			6	6	2	1	1				

Table 1 MIC of standard strains to L-105, CEZ & CMX

Organisms	L-105	CEZ	CMX
<i>S. aureus</i> Terajima	0.20 $\mu\text{g/ml}$	$\leq 0.10 \mu\text{g/ml}$	0.78 $\mu\text{g/ml}$
<i>S. aureus</i> FDA 209P	0.39	≤ 0.10	0.39
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	≤ 0.10	1.56	≤ 0.10
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.39	>100	0.20
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	≤ 0.10	6.25	≤ 0.10
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	0.39	>100	0.20

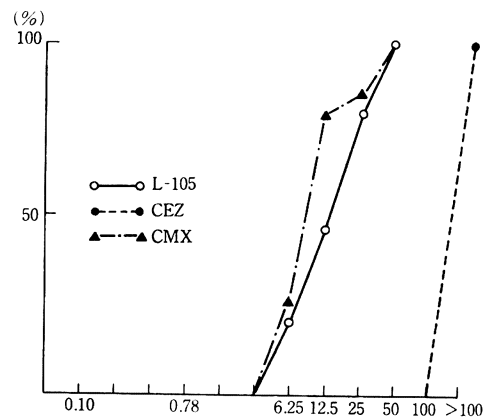
Fig. 3 Sensitivity distribution of *P. mirabilis* to L-105, CEZ & CMX (13 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
	≤ 0.10	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
L-105	13											
CEZ					6	6	1					
CMX	13											

ではCMXと同様 $\leq 0.10 \mu\text{g/ml}$ であり、*S. aureus* Terajima, *S. aureus* FDA 209PではCMXと同等または若干優れていた。

臨床分離株についてみれば、*S. aureus* 16株の成績では、本剤のMICは $0.39 \mu\text{g/ml}$ にピークを有し、CEZとはほぼ同等、CMXより1管優れていた (Fig. 2)。*P. mirabilis* 13株の成績では、本剤のMICはすべて $0.10 \mu\text{g/ml}$ 以下となり、CEZより6管ほど優れ、CMXと同等であった (Fig. 3)。*P. aeruginosa* 15株の成績では、本剤のMICは $6.25 \mu\text{g/ml} \sim 50 \mu\text{g/ml}$ と幅広く、CMXとはほぼ同等であった (Fig. 4)。

以上の成績を総括すると本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広く優れた抗菌力を有しているといえよう。

Fig. 4 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* to L-105, CEZ & CMX (15 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
	≤ 0.10	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
L-105							3	4	5	3		
CEZ											15	
CMX								4	8	1	2	

II. 血清ならびに口蓋扁桃組織および上顎洞粘膜移行

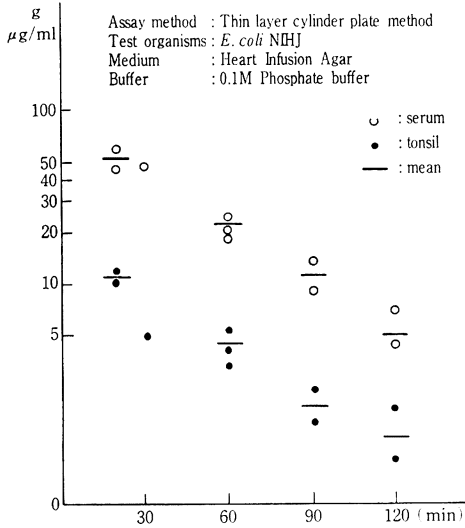
1. 対象

口蓋扁桃摘出を目的として入院した成人患者10名および、上顎洞根本術を目的として入院した成人患者7名を対象とした。

2. 方法

本剤を1g one-shot 静注し、約20分~120分後に摘出した口蓋扁桃組織または上顎洞粘膜ならびに同時点で採取した血清内濃度を測定した。摘出した組織は -80°C にて凍結したのちメスにてスライスし、 $0.1 \text{ M PBS (pH } 7.0)$ を加え、強力超音波発生装置 (久保田 Insonator Model 200 M) にて出力200 W, 2~2.3 A で20分間 homogenize し、10,000回転10分間の冷却遠沈後その上

Fig. 5 Concentration of L-105 in serum and tonsil



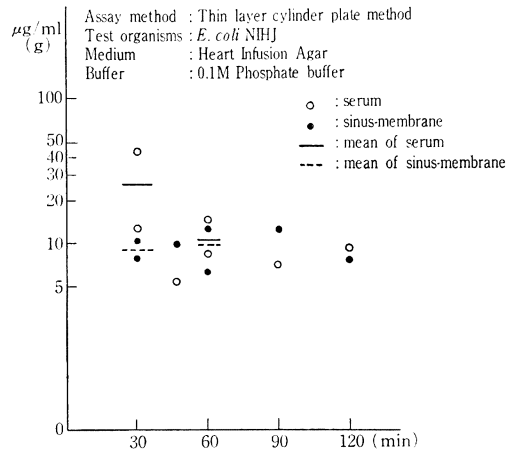
Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Dosage (g)	Serum		Tonsil	
					Time (min)	Concentration (µg/ml)	Time (min)	Concentration (µg/g)
1 K.T.	14	M	54.0	1	20	46.0	20	10.4
2 K.L.	16	F	57.5	1	20	58.0	20	11.0
3 M.S.	34	F	46.0	1	30	48.0	30	4.9
4 K.E.	28	M	45.0	1	60	19.4	60	4.05
5 T.U.	33	M	71.0	1	60	24.3	60	5.18
6 L.H.	39	F	47.5	1	60	20.7	60	3.43
7 A.O.	33	M	53.0	1	90	8.9	90	1.51
8 O.M.	42	M	60.0	1	90	13.1	90	2.42
9 Y.O.	54	M	54.0	1	120	4.25	120	0.78
10 A.Y.	19	F	53.0	1	120	5.68	120	1.73

清を検体とした。検定菌および培地はそれぞれ、*E. coli* NIHJ, heart infusion agar を用い、thin layer cylinder plate method による bioassay にて測定した。標準曲線の作成には血清用として Monitoral-I を、また組織用としては 0.1 M PBS (pH 7.0) を使用した。

3. 成績

本剤 1g one-shot 静注後の血清ならびに口蓋扁桃組織内濃度は、20分後で 46.0~58.0 µg/ml, 10.4~11.0 µg/g, 30分後で 48.0 µg/ml, 4.9 µg/g, 60分後で 19.4~24.3 µg/ml, 3.43~5.18 µg/g, 90分後で 8.9~13.1 µg/g,

Fig. 6 Concentration of L-105 in serum and sinus-membrane



Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Dosage (g)	Serum		Sinus-membrane	
					Time (min)	Concentration (µg/ml)	Time (min)	Concentration (µg/g)
1 Y.O.	27	M	72	1	30	12.3	30	7.0
2 R.S.	36	M	64	1	30	43.0	30	10.0
3 M.F.	41	F	46	1	45	5.3	45	9.0
4 Y.O.	27	M	72	1	60	8.2	60	11.8
5 H.O.	24	F	47	1	60	13.5	60	5.8
6 H.O.	24	F	47	1	90	7.0	90	11.8
7 M.F.	41	F	46	1	120	9.4	120	8.2

ml, 1.51~2.42 µg/g, 120分後で 4.25~5.68 µg/ml, 0.78~1.73 µg/g であった (Fig. 5)。

また、血清ならびに上顎洞粘膜内濃度は、30分後で 12.3~43.0 µg/ml, 7.0~10.0 µg/g, 45分後で 5.3 µg/ml, 9.0 µg/g, 60分後で 8.2~13.5 µg/ml, 5.8~11.8 µg/g, 90分後で 7.0 µg/ml, 11.8 µg/g, 120分後で 9.4 µg/ml, 8.2 µg/g であった (Fig. 6)。

III. 臨床成績

慢性中耳炎急性増悪 7例, 急性陰窩性扁桃炎 7例, 扁桃周囲炎 2例, 扁桃周囲膿瘍 5例, 上嘴唇膿瘍 1例, 下顎部膿瘍 1例, 耳介軟骨膜炎 1例, 喉頭披裂軟骨膜炎 1例の合計 25例に対し臨床的検討を行い、その概略を Table 2 に示した。年齢は、18~81歳, 男性 14例, 女性 11例であった。

投与方法は、1回 1g または 2g, 1日 1回~3回の one-shot 静注または点滴静注で、投与期間は、1~8日

Table 2 Clinical studies of L-105

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	Dosage			Symptoms & progress	Response	Side effect
						Daily dose	Term (day)	Total dose(g)			
1	H. N.	81	F	Acute exacerbation of chronic suppurative otitis media	<i>S. epidermidis</i>	1 g × 1 i.v.	3	3	Redness + → 4 days - Secretion ++ → 4 days -	Excellent	-
2	Y. F.	56	F	Acute exacerbation of chronic suppurative otitis media	<i>S. intermedium</i>	1 g × 2 i.v.	7	13	Redness + → 7 days - Swelling + → 7 days - Secretion + → 7 days -	Good	-
3	M. Y.	52	M	Acute exacerbation of chronic suppurative otitis media	<i>S. aureus</i>	1 g × 2 i.v.	6	12	Redness + → 6 days - Swelling + → 6 days - Pain ± → 3 days - Secretion ++ → 6 days -	Good	-
4	T. I.	37	M	Acute exacerbation of chronic suppurative otitis media	<i>S. aureus</i>	1 g × 2 1 g × 1 i.v.	4 4	12	Redness ++ → 7 days - Secretion ± → 7 days -	Good	-
5	K. M.	69	M	Acute exacerbation of chronic suppurative otitis media	<i>S. aureus</i>	1 g × 2 i.v.	7	11	Redness + → 7 days - Secretion ++ → 7 days -	Good	-
6	N. N.	78	M	Acute exacerbation of chronic suppurative otitis media	<i>S. aureus</i>	1 g × 2 i.v.	3	6	Redness + → 5 days - Swelling + → 5 days - Secretion ++ → 5 days -	Excellent	-
7	S. M.	28	M	Acute exacerbation of chronic suppurative otitis media	No growth	1 g × 2 i.v.	5	9	Redness + → 5 days - Swelling + → 5 days - Secretion + → 5 days -	Good	-
8	Y. A.	19	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>Neisseria</i>	1 g × 2 i.v.	4	8	Pain ++ → 4 days - Redness ++ → 4 days - Swelling ++ → 5 days - Pus plugs ++ → 5 days -	Good	+ Diarrhea
9	K. Y.	39	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	1 g × 2 i.v.	3	6	Pain + → 3 days - Redness ++ → 4 days - Swelling ++ → 4 days - Pus plugs ++ → 4 days -	Excellent	-
10	M. M.	37	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. haemolyticus</i> <i>Neisseria</i>	1 g × 2 i.v.	4	8	Pain ++ → 4 days - Redness ++ → 5 days - Swelling ++ → 5 days - Pus plugs ++ → 5 days -	Good	-
11	K. N.	26	F	Acute lacunar tonsillitis	No growth	1 g × 2 i.v.	1	2	Redness ++ → 2 days - Pain ++ → 2 days - Pus plugs ++ → 2 days -	Excellent	-
12	A. O.	33	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> <i>α-Streptococcus</i>	1 g × 2 d.i.	5	10	Pain ++ → 5 days - Swelling ++ → 5 days - Redness ++ → 5 days - Pus plugs ++ → 5 days -	Good	-

13	Y. S.	38	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. haemolyticus</i> <i>Neisseria</i>	1 g x 2 d.i.	5	10	Pain ++→4 days— Pus plugs ++→4 days— Redness ++→5 days— Swelling ++→5 days—	Good	—
14	A. S.	42	M	Acute lacunar tonsillitis	N.F.	1 g x 3 i.v. 1 g x 2 i.v.	2 1	8	Pain ++→4 days— Pus plugs ++→3 days— Redness ++→4 days— Swelling ++→4 days—	Excellent	—
15	H. O.	25	M	Peritonsillitis	<i>S. aureus</i>	1 g x 2 i.v.	3	5	Pain ++→3 days— Redness ++→3 days— Swelling ++→3 days—	Excellent	—
16	K. W.	68	F	Peritonsillitis	<i>S. haemolyticus</i> <i>Neisseria</i>	1g x 2 d.i. 1g x 3 i.v. 1g x 2 i.v.	1 5 1	19	Pain ++→8 days— Pus plugs ++→7 days— Redness ++→8 days— Swelling ++→8 days—	Good	—
17	C. H.	18	F	Peritonsillar abscess	GNR	1 g x 2 d.i.	4	7	Redness ++→3 days— Swelling ++→3 days— Pain ++→3 days—	Excellent	—
18	K. Y.	19	F	Peritonsillar abscess	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	1 g x 2 d.i.	5	10	Pain ++→5 days— Pus plugs ++→3 days— Redness ++→5 days— Swelling ++→5 days—	Good	—
19	T. M.	48	F	Peritonsillar abscess	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	1 g x 2 i.v. 2 g x 1 d.i.	4 1	8	Pain ++→5 days— Swelling ++→4 days— Redness ++→5 days— Pus ++→4 days—	Good	—
20	T. T.	39	M	Peritonsillar abscess	<i>S. haemolyticus</i>	1 g x 2 d.i.	4	8	Pain ++→4 days— Redness ++→4 days— Swelling ++→4 days—	Excellent	—
21	K. H.	58	F	Peritonsillar abscess	<i>S. haemolyticus</i> <i>Neisseria</i>	1 g x 2 d.i.	5	10	Pain ++→4 days— Redness ++→5 days— Swelling ++→5 days—	Excellent	—
22	R. I.	49	M	Abscess of upper lip	No growth	1 g x 2 i.v.	3	6	Pain ++→2 days— Redness ++→4 days— Swelling ++→4 days— Pus ++→3 days—	Excellent	—
23	T. O.	36	F	Abscess of lower jaw	<i>S. aureus</i>	1 g x 2 d.i.	2	4	Pain ++→3 days— Redness ++→3 days— Swelling ++→3 days— Pus ++→3 days—	Excellent	—
24	S. K.	40	M	Right external ear perichondritis	<i>S. aureus</i>	1 g x 2 i.v.	4	8	Pain ++→6 days— Redness ++→4 days ± Swelling ++→4 days ± Pus ++→4 days ±	Good	—
25	Y. Y.	40	F	Acute arytenoid perichondritis	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	1 g x 2 d.i.	6	12	Swelling ++→5 days— Pain ++→7 days— Boarseness ++→4 days—	Good	—

Table 3 Criteria for clinical evaluation

Excellent:	The principal symptoms disappeared and clinical findings remarkably subsided within 3days after onset of the treatment.
Good :	The principal symptoms disappeared and clinical findings subsided within 6 days after onset of the treatment.
Fair :	Any of the symptoms disappeared and clinical findings subsided 7 days later.
Poor :	None of the symptoms disappeared and clinical findings remained or worsened after administration of the drug.

Table 4 Clinical results

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Acute exacebration of chronic suppurative otitis media	2	5			7
Acute lacunar tonsillitis	3	4			7
Peritonsillitis	1	1			2
Peritonsillar abscess	3	2			5
Abscess	2				2
External ear perichondritis		1			1
Arytenoid perichondritis		1			1
Total	11	14	0	0	25

Table 5 Bacteriological effect of L-105 classified by isolated organisms

Isolated organisms		No. of strains	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
			Disappeared	Persisted	Replaced	Unknown	
G(+)	<i>S. aureus</i>	7	7				100
	<i>S. epidermidis</i>	1	1				100
	<i>S. intermedius</i>	1	1				100
	<i>S. haemolyticus</i>	1	1				100
Sub total	—	10	10	0	0	0	100
G(-)	Not isolated	—					—
Sub total	—	—					—
Mixed infection	<i>S. aureus</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>Neisseria</i>	1	1				100
	<i>S. aureus</i> α - <i>Streptococcus</i>	1	1				100
	<i>S. haemolyticus</i> <i>Neisseria</i>	4	4				100
	α - <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	4	3			1	75
	GPR GNR Anaerobe GNR	1	1				100
Sub total	—	11	10	0	0	1	90.9
Total	—	21	20	0	0	1	95.2

間で総投与量は2g～19gであった。

また、効果判定はおおむね Table 3 の基準に従った。

以上の成績をまとめると Table 4 のように著効11例、有効14例で有効率は100%であった。

なお、副作用は軽度の下痢を1例認めた。その症例は19歳女性、急性陰窩性扁桃炎の患者で本剤1回1g1日2回静注し、投与3日目に軽度下痢出現するも、処置せず投与を続け、投与中に消失した。

細菌学的効果は、Table 5 に示すごとく、unknownの1例を除く全菌株の消失をみるきわめて良好な成績であった。

IV. 考 察

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、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¹⁾。とくに *S. aureus* に対する MIC は CEZ とほぼ同等であり、グラム陰性菌に対しても、第三世代セフェム剤と同等の抗菌力を示す。

今回われわれの成績でも、*P. mirabilis*, *P. aeruginosa* において CMX とほぼ同等の抗菌力を有し、*S. aureus* においても CEZ とほぼ同等の抗菌力を有するということが証明され、それを裏づけることができた。

血清中濃度および組織内濃度は、前述のごとくであり、扁桃組織へは血清中の20%前後が移行するという結果で

あり、上顎洞粘膜へは、60分後で約50%、120分後は血清中濃度を大きく上回る結果であった。

耳鼻咽喉科領域感染症25例に対し、本剤を使用し、その臨床効果を検討した成績は、著効11例、有効14例で有効率100%ときわめて良好な成績であった。この成績は当教室で施行した CMX²⁾、cefoperazone(CPZ)³⁾、cefotiam (CTM)⁴⁾ の成績を上回るものであり、広域性の抗菌範囲をもつ本剤の長所がよく生かされた結果であろうかと考える。さらに中耳炎などの症例を増して検討を加えたい。

最後に、以上報告したわれわれの使用経験において、副作用は軽度下痢を認めた1症例のみで、安全性にも優れた薬剤であるように感じられたが、この点においても、さらに症例を追加して検討することが必要であろう。

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) 波多野努、他：耳鼻の咽喉科領域における Cefmenoxime (SCE-1365) の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-1) : 985~991, 1981
- 3) 和田健二、馬場駿吉、加藤滋郎、本堂 潤、波多野努、鈴木康夫：耳鼻咽喉科領域における Cefoperazone (T-1551) の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-6) : 883~889, 1980
- 4) 波多野努、他：耳鼻咽喉科領域における Cefotiam (SCE-963) の検討。Chemotherapy 27 (S-3) : 689~693, 1979

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF L-105 IN OTORHINOLARYNGOLOGY FIELD

YOSHITO MORI, SHUNKICHI BABA, HARUJI KINOSHITA.

KENJI SUZUKI and JUNICHIRO SHIMADA

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City

University Medical School, Aichi-Prefecture

TAKESHI MARUO and HARUO ITO

Department of Otorhinolaryngology, Showa Hospital, Aichi-Prefecture

1. MICs of L-105 were measured on strains isolated from patients with infections in the field of otorhinolaryngology. The peak concentrations were 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in 16 strains of *S. aureus*, ≤ 0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in 13 strains of *P. mirabilis*, and 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in 15 strains of *P. aeruginosa*.

2. L-105, 1 g, was single i.v. injected and the concentrations in the tissues-the palatine tonsils and mucous membranes of the maxillary sinus-were measured. Mean serum concentrations after injection were : 52.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (n=2) at 20 min, 34.43 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (n=3) at 30 min, 5.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (n=1) at 45 min, 17.22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (n=5) at 60 min, 9.67 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (n=3) at 90 min, 6.44 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (n=3) at 120 min. Mean L-105 concentrations in the palatine tonsils after injection were : 10.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ (n=2) at 20 min, 4.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ (n=1) at 30 min, 4.22 $\mu\text{g}/\text{g}$ (n=3) at 60 min, 1.97 $\mu\text{g}/\text{g}$ (n=2) at 90 min, 1.25 $\mu\text{g}/\text{g}$ (n=2) at 120 min. Mean L-105 concentrations in the mucous membranes of maxillary sinus after injection were : 8.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ (n=2) at 30 min, 9.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ (n=1) at 45 min, 8.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ (n=2) at 60 min, 11.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ (n=1) at 90 min, 8.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ (n=1) at 120 min.

3. L-105 was administered to 25 patients with otorhinolaryngological infections. The results showed 11 cases of excellent efficacy, 14 cases of good efficacy ; the efficacy rate was 100%. As for side effects, slight diarrhea was noted in one case.