

L-105 の眼科領域における検討

葉田野 博

いわき市立常磐病院眼科

若松和代

いわき市立常磐病院中央検査室

L-105 について眼科領域における基礎的、臨床的検討し次の結論を得た。

1) 臨床分離株 3 菌種に対する L-105 の抗菌力をみると *S. aureus* に対する MIC 分布は $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、その80%は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に集中した。また *S. epidermidis* に対する MIC 分布は $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ にありその75%は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に集中した。一方 *E. agglomerans* に対する MIC 分布をみると $\leq 0.2 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、その76.9%が $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に集中した。また 3 菌種に対する MIC 分布のなかには $50 \mu\text{g/ml}$ 以上を示す耐性菌は認められず、これらの菌種に強い抗菌力を示した。

2) 家兎の実験によると 50 mg/kg 静注後の L-105 の血清内濃度、房水内濃度、涙液内濃度のピークは30分にあり、それぞれ $38.0 \mu\text{g/ml}$, $1.7 \mu\text{g/ml}$, $2.0 \mu\text{g/ml}$ を示し、L-105 は、房水内濃度、涙液内濃度からみて type 2 に属するもので角膜感染症に有用な薬剤と思われた。

3) 臨床効果をみると眼瞼蜂窩織炎 1 例、白内障術後感染症 2 例の計 3 例に対し 1 日 1 回 1 g を 5% glucose 液 250 ml に溶解し 3 日間投与し、いずれも著効を示した。

副作用は自覚的にはなんら認められなかった。

L-105 は日本レダリー研究所において新しく開発された半合成 cephem 系注射剤であり、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安定な抗生剤である。

L-105 の物理的・化学的性質として分子量 535.56、白色ないし淡黄白色の結晶または結晶性粉末で、その製剤の安定性は室温、密封容器保存において 1 年以上安定であり、水溶液も 48 時間にてやや力価が低下するのみである。

また L-105 の抗菌スペクトラムをみると、好気性、嫌気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌に及んでいる。とくにブドウ球菌に対しては cefazolin (CEZ) とほぼ同等の強い抗菌力を示し、グラム陰性菌には第三世代のセフェム系抗生剤と同等の抗菌力を有する。また各種 β -lactamase に対して安定であり強力な殺菌作用を有し腎・肝への移行がよく、高い尿中および胆汁中濃度が得られるといわれており第四世代の cephem 系抗生剤と考えられている。

今回、われわれは本剤を使用する機会を得、眼科領域における応用に関し検討したので、その成績を報告する。

I. 実験方法

1. 臨床分離株に対する抗菌力

昭和59年眼科外来を訪れた眼感染症の患者の病巣より分離した菌のうち分離頻度の多い *S. aureus*, *S. epidermidis*, それぞれ 20 株, *E. agglomerans* 13 株に対する L-105 の抗菌力を検討した。測定方法は日本化学療法学会標準法に従い、接種菌量は 10^8 cells/ml , 1 白金耳を使用した。

2. 家兎の血清、房水および涙液内濃度

体重 3 kg 前後の白色成熟家兎に本剤を 5% glucose 液に溶解し、 50 mg/kg/ml を one shot にて耳静脈より静注し、経時的に血液は直接心穿刺により、1 家兎につき 2 時点 (2 回)、涙液、房水は 1 時点、1 家兎 1 眼より採取し、これらの試料より L-105 の移行濃度を測定した。血清および房水内濃度の測定には、*E. coli* NIHJ を検定菌とする薄層カップ法にて、涙液内濃度の測定には薄層ペーパーディスク法にて測定した。なお、涙液の採取には東洋濾紙 No. 6 を直径 6 mm にパンチでくりぬき、滅菌後保管しておき、実験にあたって涙液採取時間 1 分前に 2 枚を採取眼の結膜嚢内に挿入し涙液を吸収せしめた。

また、移行濃度の力価の算定には 0.1 M リン酸緩衝

液 (pH 7.0) によって作成した標準曲線により計算した。これら血清、房水、涙液の実験値は2家兎2眼の平均値を示している。

3. 臨床検討

対象症例は眼瞼蜂窩織炎1例および白内障術後感染症2例の計3例である。これら3例に対し L-105, 1g を5% glucose 液 250 ml に溶解し, 点滴静注 (60分) した。

効果判定基準は投与期間が3日以内で病状が治癒または治癒傾向を示したものを有効としたが, とくに3日以内で主症状が消失治癒したものを著効とした。

II. 成績

1. 臨床分離株に対する L-105 の成績は Fig. 1 のとおりである。L-105 の *S. aureus* に対する MIC 分布をみると $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に80%, *S. epidermidis* に対しては $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に75%, *E. agglomerans* に対しては $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に76.9%が発育阻止されることになり, またいずれの菌種においても $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 分布を示すものはなく, これら3菌種に対し強力な抗菌力を有することが知られた。

2. 50 mg/kg 投与後の家兎の血清内, 房水内および涙液内濃度の成績は Table 1, Fig. 2 のとおりである。

Fig. 1 Antibacterial activity of L-105

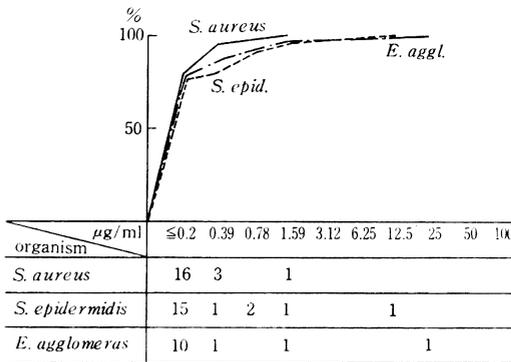


Table 1 Serum, Aqueous humor and Tear level of L-105 after i.v. administration of 50 mg/kg in rabbits

hour	$\mu\text{g/ml}$	Serum	Aq. humor	Tear	Tear level relative to Serum	
					$\frac{\text{Aq. humor}}{\text{Serum}}(\%)$	$\frac{\text{Tear}}{\text{Serum}}(\%)$
0.5		38.0	1.7	2.0	4.4	5.2
1		23.0	1.45	1.52	6.3	6.6
2		12.0	0.43	0.86	3.5	7.1
3		8.2	0.33	0.73	4.0	8.9
4		0.62	0.11	0.46	17.7	74.1
6		0.08	0.08	—	100.0	—

房水内移行濃度は投与後30分にて $1.7 \mu\text{g/ml}$ とピークを示し, その時の房血比は4.4%にて, 6時間まで測定可能で $0.08 \mu\text{g/ml}$ であった。一方涙液内移行濃度をみると, 投与後30分にて $2.0 \mu\text{g/ml}$ とやはりピークを示し, その時の涙血比は5.2%にて, 4時間まで測定可能であった。すなわちピーク時の濃度を比較すると房水内濃度より涙液内濃度が高く, 移行持続時間を見ると房水内移行が涙液内移行より長いことが知られた。また血清内移行は, 30分でピークとなり, $38.0 \mu\text{g/ml}$ と高濃度に移行したが, 4時間後には $0.62 \mu\text{g/ml}$, 6時間後には $0.08 \mu\text{g/ml}$ と急激に低下した。

3. L-105 の臨床成績は Table 2 のとおりである。その成績は3症例とも著効で L-105 の効果はシャープであった。投与前患眼の病巣より菌が分離された症例は2例で, いずれも *S. aureus* が検出されたがこれらの感染症に対し L-105 はきわめて有効性のある薬剤であることが知られた。

Fig. 2 Serum, Aqueous humor and Tear level of L-105 after i.v. administration of 50 mg/kg in rabbits

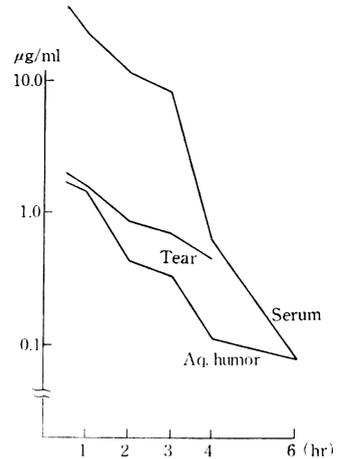


Table 2 Clinical results of L-105

Case No.	Name	Age · Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism	L-105 administration daily route Duration dose (days) g × time	Clinical effect	Side effect
1	N. T.	57 · F	Lid-phlegmone	—	<i>S. aureus</i>	1 × 1 d.i. 4	Excellent	None
2	O. I.	74 · M	Postoperative infection	Cataract Diabetes mellitus	—	1 × 1 d.i. 3	Excellent	None
3	T. T.	70 · M	Postoperative infection	Cataract	<i>S. aureus</i>	1 × 1 d.i. 3	Excellent	None

Ⅲ. 考 察

1. 細菌学的検討

眼感染症でもっとも重要な起炎菌である *S. aureus* に対する L-105 の MIC 分布をみると20株中16株 (80%) が $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に、また全株が $1.5 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、一方、眼感染症の分離菌として頻度の多い *S. epidermidis* に対しては20株中19株 (95%) が $0.2 \sim 1.5 \mu\text{g/ml}$ の間に分布し、ピークは $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ にみられた。L-105 は、*S. epidermidis* より *S. aureus* に対してより抗菌力が強い成績を得、ブドウ球菌による眼感染症に対して強い有効性を示唆させるものであった。一方、当病院眼科において分離頻度の多い *E. agglomerans* に対しては13株中10株 (76.9%) が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、ブドウ球菌に対してよりやや抗菌力が低いことも知られた。

2. 家兎の血清、房水および涙液内濃度

3 kg 前後の成熟白色家兎に L-105 を 50 mg/kg one shot に静注し、その後の血清内、房水内、涙液内濃度を測定した。ピーク値は血清、房水および涙液ともに投与後30分にみられ、濃度はそれぞれ $38.0 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.7 \mu\text{g/ml}$ 、 $2.0 \mu\text{g/ml}$ であった。このときの房血比は4.4%、涙血比は5.2%を示した。ここで抗生物質を家兎に

50 mg/kg 投与した後のピーク時における涙液内および房水内濃度がともに $1 \mu\text{g/ml}$ 以下のものを type 1、 $1 \mu\text{g/ml}$ から $5 \mu\text{g/ml}$ のものを type 2、 $5 \mu\text{g/ml}$ 以上のものを type 3 と分類²⁾してみると L-105 は type 2 に属し、角膜感染症に対し効果的な薬剤であることが示唆された。また血清内濃度の高いことからみて眼瞼や涙嚢、眼窩などの他の眼組織に比べて血管の豊富な組織の感染症に対しても有用であると思われた。

3. 臨床成績

眼瞼蜂窩織炎1例、白内障術後感染症2例の計3例に対し1日1回1gを5% glucose 液 250 ml に溶解し点滴静注 (60分) にて投与したが、いずれも3日間投与により著しい症状の改善が認められ、3例とも著効にてきわめてシャープな効果を示した。また、使用にあたっては自覚的に忌むべき副作用は認められなかった。

文 献

- 1) 第33回日本化学療法学会，新薬シンポジウム，L-105，東京，1985
- 2) 葉田野博：細菌性角膜感染症における抗生剤の選択に関する検討。新しい眼科 2：1575，1985

STUDIES ON L-105 IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

HIROSHI HATANO

Department of Ophthalmology Iwaki Municipal Joban Hospital

KAZUYO WAKAMATSU

Central Laboratory, Iwaki Municipal Joban Hospital

Fundamental and clinical studies on L-105 were carried out in the field of ophthalmology, and the following results were obtained.

1. The MICs of L-105 against *S. aureus* isolated from infections eye disease ranged from $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, and against *S. epidermidis* from $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ and against *E. agglomerans* from $\leq 0.2 \sim 25 \mu\text{g/ml}$.

2. High concentration of L-105 in tear and low concentration of L-105 in aqueous humor were detected after intravenous administration of 50 mg/kg L-105 in rabbits, Serum concentration of L-105 in rabbit reached a peak at 30 minutes and the peak serum level was 38.0 $\mu\text{g/ml}$.

3. L-105 was administered to 3 patients with eye infections including 1 case with lid-phlegmone, 2 cases with postoperative infections. All cases was effective. No side effects were observed in all cases.