

Loracarbefの*in vitro*抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床的検討

渡辺 彰・本田芳宏・徳江 豊・庄司 聡
 菊地宏明・高橋 洋・本宮雅吉*
 東北大学抗酸菌病研究所内科学部門*
 (*現 仙台通信病院内科)

中村俊夫・富樫秀生**
 聖マリアンナ医科大学
 横浜市西部病院第一内科
 (**現 とがしクリニック)

経口用カルバセフェム系抗生物質のloracarbefの呼吸器由来7菌種に対する*in vitro*抗菌力をcefixime(CFIX), ceftoram(CFTM), cefaclor(CCL)およびampicillin(ABPC)と比較検討し、呼吸器感染症19例に対する臨床効果、細菌学的効果ならびに安全性を検討して臨床的位置付けを試みた。Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*に対する抗菌力はCFTMより1管、CCLより2管強く、*Haemophilus influenzae*に対する抗菌力はABPCより劣るがCCLより2管強かった。*Escherichia coli*と*Klebsiella pneumoniae*に対してはABPCとCCLより1~4管強かった。Methicillin-resistant *S. aureus*と*Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*に対する抗菌力はCCLと同様に不十分であった。急性気管支炎2例、急性肺炎9例、慢性気道感染症急性増悪9例の計20例に本剤を1日600~1200mg, 3~15日間投与して、効果判定可能な19例中著効5例、有効10例、やや有効4例で有効率は79%であった。本剤投与前に*Streptococcus pneumoniae* 5株、*Streptococcus pyogenes* 1株、*Moraxella catarrhalis* 1株、*H. influenzae* 8株の計15株を分離し、治療後に判定可能13株中9株が消失した。副作用症状は見られず、好酸球数増多を1例、トランスアミナーゼ値上昇を3例に認めたが、投与終了時にはいずれも改善していた。LCBFは種々の呼吸器感染症の外来管理例に対する有力な第一次選択薬剤の一つと考えられる。

Key words : loracarbef, 抗菌力, 呼吸器感染症

Loracarbef(LCBF)は協和醸酵工業株式会社東京研究所で創製された経口用抗生物質であり、新規カルバセフェム骨格の3位と7位にceftoram(CCL)と同一の側鎖を配しており、CCLに近似した化学構造を有する^{1,2)}。本剤の特長にはCCLより強い化学的安定性と良好な経口吸収、CCLと同様の広域抗菌スペクトラム、*Escherichia coli*のPBP1AとPBP3に対する強い親和性等がある¹⁻⁴⁾が、この特徴が臨床成績にどのように反映するか、検討に値する問題と思われる。

今回私共は、主に呼吸器由来の種々の臨床分離病原細菌に対するLCBFのMICを測定して他の経口用β-ラクタム剤と比較し、さらに、種々の呼吸器感染症に対する臨床効果、細菌学的効果および副作用を検討し

て、臨床的位置付けについて考察したので報告する。

I. 対象と方法

1. 抗菌力測定

MIC2000システム(Dynatech Laboratories Inc.)を用いた微量液体希釈法によりLCBF, cefixime(CFIX), ceftoram(CFTM), CCLおよびampicillin(ABPC)のMICを測定した。対象は当研究所附属病院と仙台厚生病院で分離されたmethicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*の各20株、合計160株である。Mueller-Hinton broth (MHB, Difco)による各薬剤の倍数希釈系列

*〒980 仙台市青葉区星陵町4番1号

を作成し、同システムのディスペンサーを用いてマイクろプレートに無菌的に0.1mlずつ分注した。一方、上記の株をMHBで37℃、20時間培養し、その10倍希釈液を同システムのインキュレーターにより各ウェルに0.0015mlずつ接種した。この場合の接種菌量はグラム陽性球菌で 10^6 CFU/ml、グラム陰性桿菌で 10^6 CFU/mlとなる。菌液接種後37℃で20時間培養し、各ウェル内の混濁を肉眼的に観察して感受性を判定した。なお、*H. influenzae*では5% Fildes enrichment (Difco)加MHBを培地として用いた。

2. 臨床的検討

1) 対象と薬剤投与方法・量

平成元年4月～平成2年8月に当科を受診あるいは入院した種々の呼吸器感染症患者で、試験参加の同意を得た例にLCBFを投与した。内訳は急性気管支炎2例、急性肺炎9例、気管支拡張症二次感染4例、慢性気管支炎急性増悪1例および肺気腫二次感染4例の計20例である。有意病原細菌が分離されない例も対象としたが、膿性痰の出現や赤沈値亢進、白血球数増多、CRP陽性化等の所見があり、細菌感染の存在が確実である。年齢は27～78歳、平均64.4歳、体重は38.1～63kg、平均50.6kg、男女比は15対5である。LCBFの投与量の内訳は1回200mgで1日3回が10例、1回400mgで1日3回が2例、1回400mgで1日2回が8例であった。投与日数は3～15日、平均11.3日であり、総投与量は1.8～18.6g、平均8.6gであった。

2) 臨床効果判定の基準

効果判定では臨床症状・所見(咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音等)および臨床検査成績(細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、胸部X線所見等)の改善を評価したが、従来から呼吸器感染症の判定基準を次のように設定している。著効は、喀痰から病原細菌が消失して臨床症状の改善が速やかでかつ著しく、投与開始3日以内に改善傾向が強く認められた例あるいはこれに準ずる例とし、有効は喀痰中から病原細菌が消失あるいは著明に減少し、臨床症状の改善が投与開始5日以内に認められた例あるいはほぼこれに準ずる例とした。やや有効は細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少なかった例あるいは細菌学的効果はなかったが投与開始1週間以内に臨床症状の改善が得られた例とし、無効は細菌学的にも臨床的にも改善の認められない例あるいは悪化した例とした。細菌学的効果の明確でなかった症例についても上記の基準に準じて効果判定を行った。

II. 成績

1. 抗菌力

各薬剤のMICの分布範囲とMIC₅₀、MIC₉₀をTable 1に示した。MSSAに対するLCBFの抗菌力はCFTMより1管、CCLより2管強かった。*H. influenzae*に対するLCBFの抗菌力はABPCより劣るがCCLより2管強かった。*E. coli*と*K. pneumoniae*に対するLCBFの抗菌力はCFTMやCFIXより劣るもののABPCとCCLより1～4管強かった。MRSAと*E. cloacae*、*S. marcescens*および*P. aeruginosa*に対するLCBFの抗菌力はCCLと同様に不十分であった。

2. 臨床成績

1) 臨床効果: Table 2とTable 3に症例の一覧と疾患別臨床効果を示した。20例中19例で効果判定が可能であり、著効が5例、有効10例、やや有効4例、無効0で、有効率は78.9%であった。病態別では慢性気道感染症群における有効率が66.7%と若干低かったが、急性型で90%と高かった。症例2は、本剤投与開始後に基礎疾患の気管支喘息に対してステロイド剤の投与を開始したため、効果判定対象から除外した。

2) 細菌学的効果: Table 4に菌種別細菌学的効果を示した。本剤投与前に*Streptococcus pneumoniae* 5株、*Streptococcus pyogenes*と*Moraxella catarrhalis*が各1株および*H. influenzae* 8株の計15株が分離された。細菌学的効果の判定が可能な13株中9株が本剤の投与により菌消失したが、3株が減少、1株は不変に止まった。

3) 症例: 以下に代表的な症例の経過概要と臨床効果を簡単に記す。

[症例1] 31歳 女 62kg 急性気管支炎

Fig. 1に臨床経過を示した。平成2年1月14日から咽頭痛、翌日から咳嗽、膿性喀痰、胸背痛、発熱が出現して16日当科を受診した。37.2℃の発熱と赤沈値、CRP、白血球数の増多を認めたが胸部X線写真で異常はなく、急性気管支炎と診断した。喀痰から*S. pyogenes*を 10^6 CFU/ml分離した。本剤1回200mg、1日3回の投与を開始して2日目には解熱が得られ、臨床症状と所見の急速な改善と共に起炎菌の消失も得られて有効と判定した。

[症例4] 57歳 男 51.5kg 急性肺炎

Fig. 2に臨床経過を示した。平成元年4月20日から咳、痰が出現して24日当科を受診した。白血球数は $11,100/mm^3$ 、CRPは12.0であり、喀痰分離の*S. pneumoniae*に対するLCBFのMICは $1.56\mu g/ml$ であった。胸部X線で右中下肺野に浸潤性陰影が見られて急性肺炎と診断した。本剤の1回200mg、1日3回の投与を開始し、3日後には解熱が得られた。咳と痰の消失、臨床検査成績の改善、起炎菌の消失も得られて著効と判定した。

Table 1. MIC ranges, MIC₅₀ and MIC₉₀ of loracarbef, cefixime, cefteteram, cefaclor and ampicillin against 20 strains each of seven different species

Species	Agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> [MSSA*]	loracarbef	0.39 ~ 100	6.25	12.5
	cefixime	6.25 ~ >100	25	50
	cefteteram	1.56 ~ >100	6.25	12.5
	cefaclor	3.13 ~ >100	25	50
	ampicillin	0.1 ~ 50	1.56	12.5
<i>S. aureus</i> [MRSA**]	loracarbef	100 ~ >100	>100	>100
	cefixime	>100	>100	>100
	cefteteram	>100	>100	>100
	cefaclor	>100	>100	>100
	ampicillin	12.5 ~ >100	50	100
<i>H. influenzae</i>	loracarbef	0.78 ~ >3.13	1.56	1.56
	cefixime	—	—	—
	cefteteram	$\leq 0.025 \sim 1.56$	≤ 0.025	0.05
	cefaclor	1.56 ~ >3.13	3.13	>3.13
	ampicillin	0.1 ~ 1.56	0.2	0.39
<i>E. coli</i>	loracarbef	0.78 ~ >100	6.25	>100
	cefixime	0.1 ~ >100	0.78	100
	cefteteram	0.39 ~ 50	0.78	25
	cefaclor	12.5 ~ >100	50	>100
	ampicillin	3.13 ~ >100	>100	>100
<i>K. pneumoniae</i>	loracarbef	0.39 ~ >100	0.78	1.56
	cefixime	$\leq 0.05 \sim 0.2$	0.1	0.2
	cefteteram	0.1 ~ >100	0.39	0.78
	cefaclor	3.13 ~ >100	6.25	12.5
	ampicillin	25 ~ >100	50	>100
<i>E. cloacae</i>	loracarbef	12.5 ~ 100	>100	>100
	cefixime	0.39 ~ >100	3.13	50
	cefteteram	0.2 ~ >100	1.56	50
	cefaclor	12.5 ~ >100	>100	>100
	ampicillin	3.13 ~ >100	>100	>100
<i>S. marcescens</i>	loracarbef	25 ~ >100	>100	>100
	cefixime	0.1 ~ >100	0.39	3.13
	cefteteram	0.78 ~ >100	1.56	12.5
	cefaclor	>100	>100	>100
	ampicillin	12.5 ~ >100	100	>100
<i>P. aeruginosa</i>	loracarbef	50 ~ >100	>100	>100
	cefixime	3.13 ~ >100	50	>100
	cefteteram	3.13 ~ >100	100	>100
	cefaclor	>100	>100	>100
	ampicillin	100 ~ >100	>100	>100

* MSSA = methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*** MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 2. Therapeutic effects of KT3777 on respiratory tract infection

No.	Age, Sex ¹⁾ Body weight ²⁾	Diagnosis Underlying disease ³⁾	Daily dose × duration (Total dose)	Clinical response ⁴⁾ (before/after)					Clinical effect	Adverse effect	
				Bacteriological effect	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	fever ($^{\circ}\text{C}$)	BSR (mm/h)	CRP ($\mu\text{g/ml}$)			WBC (/mm ³)
1	31 y., f. 62 kg	acute bronchitis —	200 mg × 3/day × 14 days (8.4 g)	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁶ /ml		37.2	34	9.0	12,900	good	eosino- phils ↑
				(—)		36.6	11	<0.7	7,500		
2	58 y., m. 45 kg	acute bronchitis bronchial asthma	200 mg × 3/day × 3 days (1.8 g)	<i>H. influenzae</i> (++)		37.6	8	8.1	13,400	excluded from evaluation	
				NT		37.4	NT	13.1	12,500		
3	60 y., f. 51 kg	acute pneumonia —	200 mg × 3/day × 7 days (4.2 g)	<i>S. pneumoniae</i> (#)	1.56	38.6	22	4.1	16,400	good	—
				<i>S. pneumoniae</i> (++)		36.2	52	2.5	8,500		
4	57 y., m. 51.5 kg	acute pneumonia —	200 mg × 3/day × 7 days (4.2 g)	<i>S. pneumoniae</i> (#)	0.78	37.4	55	12.0	11,100	excel- lent	—
				(—)		36.5	20	0.9	7,100		
5	75 y., m. 48 kg	acute pneumonia bronchiectasis	400 mg × 2/day × 14 days (11.2 g)	NF		37.7	100	12.1	7,800	good	—
				NF		36.6	47	<0.5	4,800		
6	27 y., m. 63 kg	acute pneumonia bronchial asthma	200 mg × 3/day × 7 days (4.2 g)	NF		37.4	4	4.3	17,100	fair	GPT↑
				NT		36.2	26	5.5	8,400		
7	71 y., f. 47 kg	acute pneumonia old pulm. tbc (V)	200 mg × 3/day × 8 days (4.2 g)	NT		36.6	16	1+	6,500	good	—
				NT		36.6	10	—	5,000		
8	65 y., m. 49.6 kg	acute pneumonia pulm. emphysema	400 mg × 2/day × 14 days (11.2 g)	NF		37.2	5	2.7	13,500	good	—
				<i>S. pneumoniae</i> (#) <i>M. catarrhalis</i> (#)		36.0	5	<0.5	9,300		
9	70 y., m. 55 kg	acute pneumonia pulm. emphysema	200 mg × 3/day × 7 days (4.2 g)	NF		35.6	94	9.4	6,100	good	GOT ↑ GPT ↑
				NF		35.8	38	<0.5	3,600		
10	78 y., m. 38.1 kg	acute pneumonia pulm. emphysema	200 mg × 3/day × 9 days (5.0 g)	<i>H. influenzae</i> (#)	3.13	38.4	33	6.0	7,800	excel- lent	—
				<i>H. influenzae</i> (++)	1.56	36.4	10	<0.5	4,000		
11	75 y., m. 60.5 kg	acute pneumonia pulm. emphysema	400 mg × 3/day × 15 days (18.6 g)	NF		36.7	26	11.6	20,600	good	—
				NF		35.8	1	<0.5	15,900		
12	76 y., f. ND	bronchiectasis plus infection	200 mg × 3/day × 14 days (8.4 g)	<i>H. influenzae</i> (#)		36.8	40	5.7	7,100	good	—
				<i>H. influenzae</i> (++)		36.2	51	0.9	4,400		
13	61 y., m. 58 kg	bronchiectasis plus infection	200 mg × 3/day × 15 days (9.0 g)	<i>H. influenzae</i> (#)		36.6	81	6.2	5,700	fair	—
				(—)		36.6	95	5.9	6,800		
14	61 y., f. 41 kg	bronchiectasis plus infection	400 mg × 2/day × 14 days (10.8 g)	<i>H. influenzae</i> (#)		37.0	75	12.9	6,700	fair	—
				(—)		36.4	57	3.2	4,900		
15	67 y., m. 62 kg	bronchiectasis + infection/DM	400 mg × 3/day × 15 days (16.8 g)	<i>S. pneumoniae</i> (#)		37.8	67	6+	10,600	excel- lent	—
				<i>H. influenzae</i> (+)		36.6	25	—	9,000		
16	76 y., m. 48.5 kg	acute exacerbation of chr. bronchitis	400 mg × 2/day × 14 days (11.2 g)	<i>H. influenzae</i> (++)	6.25	37.8	52	15.8	14,000	excel- lent	GOT ↑
				(—)		36.2	14	0.6	5,800		
17	64 y., m. 50.6 kg	pulm. emphysema + plus infection	400 mg × 2/day × 13 days (10.0 g)	<i>H. influenzae</i> (#)		37.2	20	3.2	7,600	good	—
				(—)		35.6	6	<0.5	4,900		
18	71 y., m. 45 kg	pulm. emphysema + plus infection	400 mg × 2/day × 15 days (11.2 g)	<i>S. pneumoniae</i> (++)	0.78	37.8	32	7.6	8,900	fair	—
				NT		36.2	39	2.7	5,500		
19	66 y., m. 42 kg	pulm. emphysema + infection/old pulm. tbc (V)	400 mg × 2/day × 7 days (5.6 g)	<i>S. pneumoniae</i> (++)		37.2	62	11.3	2,800	excel- lent	—
				(—)		36.2	42	<0.5	2,800		
20	78 y., m. 43.2 kg	pulm. emphysema + infection/old pulm. tbc (V)	400 mg × 2/day × 14 days (11.2 g)	<i>M. catarrhalis</i> (#), <i>H. influenzae</i> (#)		37.5	55	7.8	10,600	good	—
				<i>H. influenzae</i> (#)		36.0	45	1.1	5,400		

¹⁾ Sex: m. = male, f. = female, ²⁾ ND = not determined,³⁾ DM = diabetes mellitus, old tbc = old pulmonary tuberculosis⁴⁾ NF = normal flora, NT = not tested

[症例16] 76歳 男 48.5kg
慢性気管支炎急性増悪

Fig. 3に臨床経過を示した。平成元年11月から咳と痰が出現・持続していた。平成2年2月初めから喀痰の増量と38℃近い発熱の出現と息切れの増強があり2月9日当科を受診した。赤沈値, CRP, 白血球数の増多と共に喀痰から*H. influenzae*を分離した。胸部X線では大きな変化を認めず, 慢性気管支炎の急性増悪と診断して本剤の1回400mg, 1日2回の投与を開始した。2日目には解熱し, 起炎菌の消失と共に臨床症状と所見の改善が得られ, 著効と判定した。

[症例19] 66歳 男 42kg
肺気腫二次感染, 陳旧性肺結核症(V型)

Fig. 4に臨床経過を示した。平成2年5月25日から咳, 痰, 37℃台の発熱, 呼吸困難が出現したため当科を受診した。赤沈値, CRP, 白血球数の増多と共に喀痰から*S. pneumoniae*を分離した。胸部X線写真で特に異常はなく, 肺気腫二次感染と診断した。本剤1回400mg, 1日2回の投与により翌日には解熱した。臨床症状の改善と共に起炎菌の消失も得られて著効と判定した。

4) 異常反応: 本剤投与に伴う異常反応を検討した。Table 5に臨床検査成績の推移を示した。臨床的副作用は全例に認めなかった。症例1で好酸球数の

増多, 症例6, 9, 16の3例でトランスアミナーゼ値が上昇し, 本剤との関連が考えられた。しかし, いずれも本剤の投与終了後に正常化して, 軽度であった。

Ⅲ. 考 察

合成抗菌剤を含めて近年の経口用抗生物質の進歩は顕著であり, 種々の優れた薬剤が開発・実用化された。これらの薬剤の多くでは, 従来の薬剤の弱点であるグラム陰性菌に対する不十分な抗菌力およびβ-lactamaseに対する不安定性とが克服されたが, 一部の薬剤を除いては*S. aureus*をはじめとするグラム陽性菌に対する抗菌力がむしろ低下する, という問題点が残った。しかしながら, 私共の研究対象である呼吸感染症の起炎病原細菌は未だにグラム陽性菌が多く⁵⁾, 開業医等の外来においてはその傾向がさらに強い⁵⁻⁷⁾。特に基礎疾患を保有しない軽症例での起炎菌はグラム陽性菌と*H. influenzae*が多く, これらに対して十分な抗菌活性を有する薬剤が外来では第一選択となる⁸⁾。従来の第一世代セフェム系薬剤の中ではCCLが代表的薬剤と目されるが, 今回検討したLCBFはカルバセフェム母核にCCLと同一の側鎖を有し^{1,2)}ながら, CCLより優れた特性があるとされる¹⁻⁴⁾。これが臨床にどのように反映されるかを検討するために細菌学的検討と臨床的検討を行ったところ, 以下のような成績が得られた。

Table 3. Clinical efficacy of loracarbef in respiratory tract infections

Diagnosis	Number of cases	Clinical effects				excluded from evaluation
		excellent	good	fair	poor	
Total	19	5	10	4	0	1
Acute bronchitis	2		1			1
Acute pneumonia without underlying respiratory disease	2	1	1			
Acute pneumonia with underlying respiratory disease	7	1	5	1		
Secondary infection in association with bronchiectasis	4	1	1	2		
Acute exacerbation of chronic bronchitis	1	1				
Secondary infection in association with chronic pulmonary emphysema	4	1	2	1		

Table 4. Bacteriological effect of loracarbef

Organism isolated	Number of strains	Bacteriological effect			
		eliminated	diminished	unchanged	not determined
Total	15	9	3	1	2
<i>S. pneumoniae</i>	5	3	1		1
<i>S. pyogenes</i>	1	1			
<i>M. catarrhalis</i>	1	1			
<i>H. influenzae</i>	8	4	2	1	1

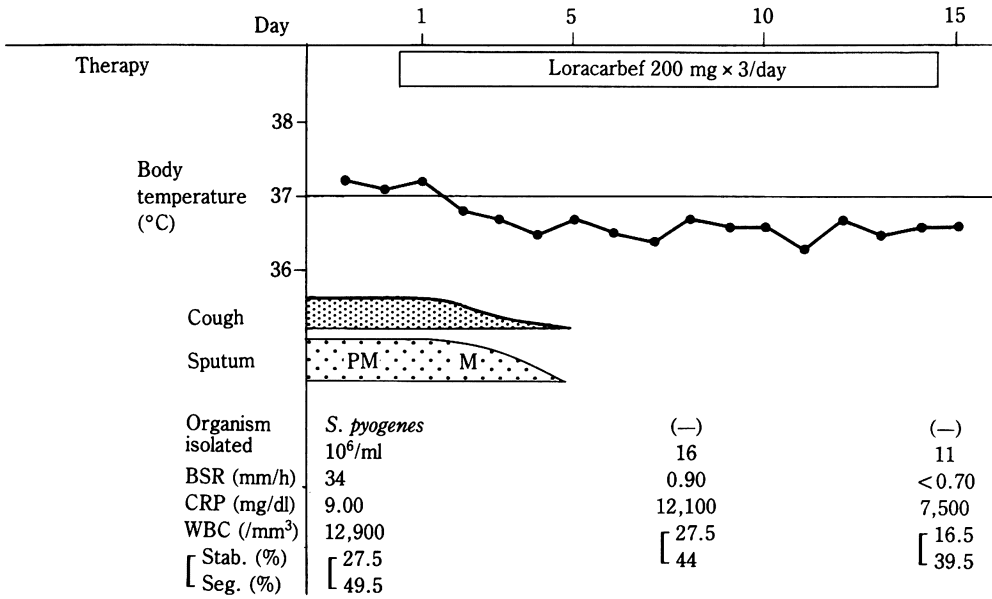


Fig. 1. Clinical course of case no. 1 (31 years old, female, 62 kg) with acute bronchitis.

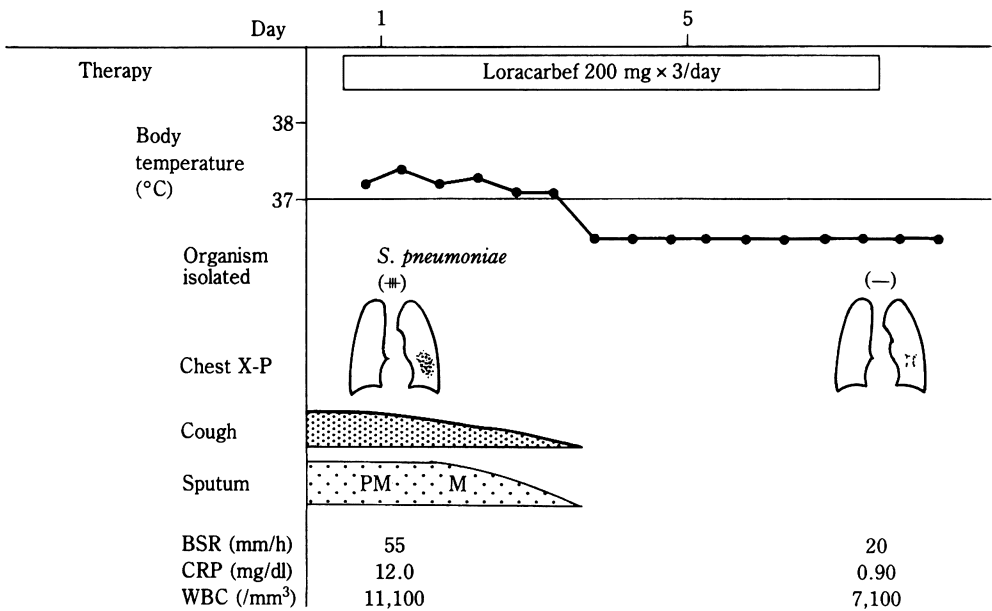


Fig. 2. Clinical course of case no. 4 (57 years old, male, 51.5 kg) with acute pneumonia.

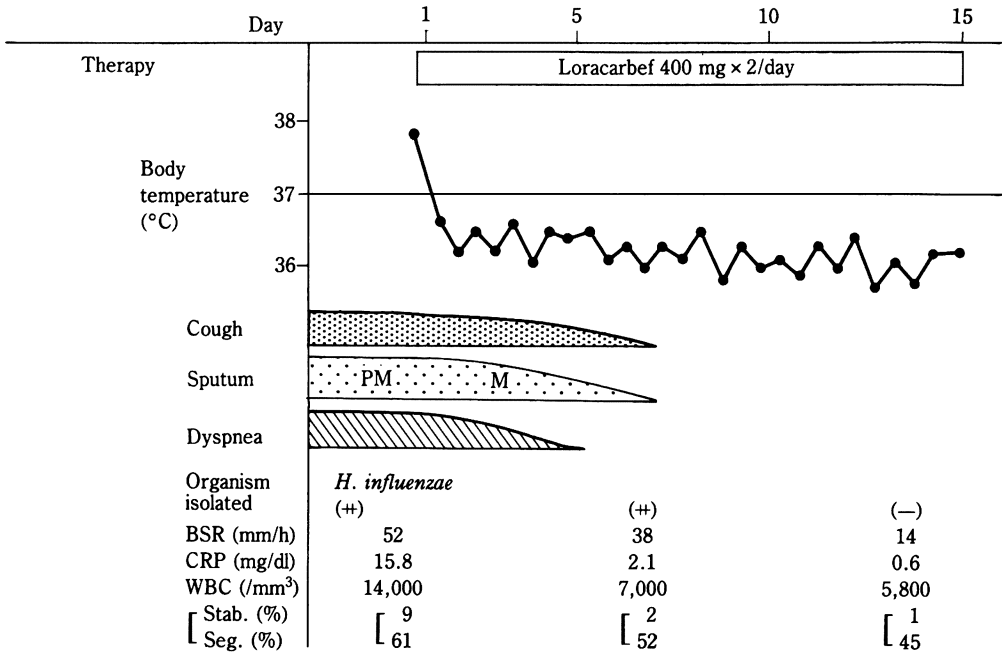


Fig. 3. Clinical course of case no. 16 (76 years old, male, 48.5 kg) with acute exacerbation of chronic bronchitis.

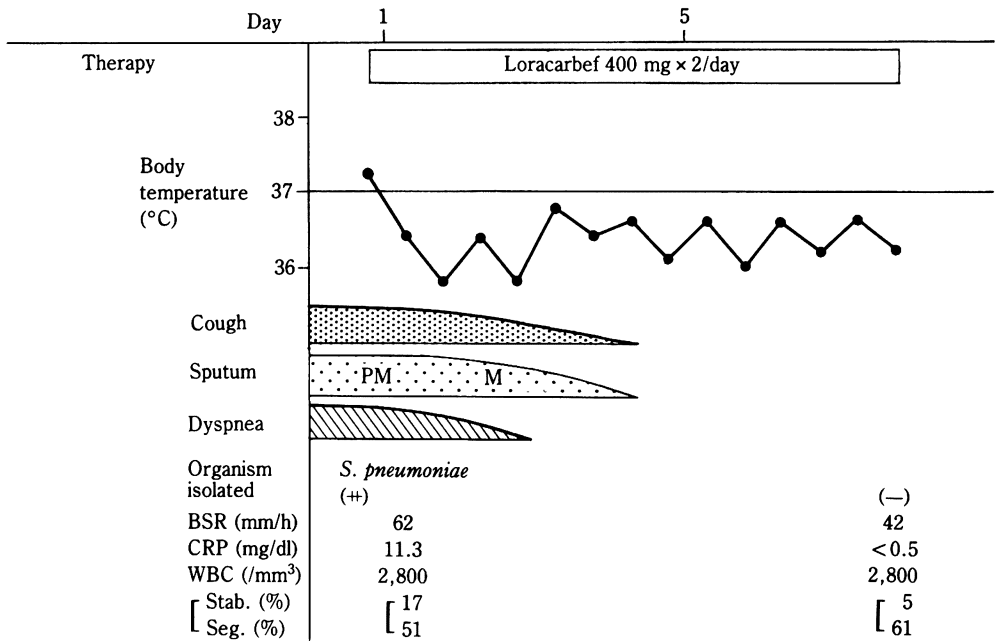


Fig. 4. Clinical course of case no. 19 (66 years old, male, 42 kg) with pulmonary emphysema plus infection.

Table 5. Laboratory data before and after administration of KT3777

No.	Age, Sex ¹⁾ Body weight ²⁾	Daily dose × duration (Total dose)	Laboratory findings ³⁾ (before/after)									
			RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb. (g/dl)	Plt. (× 10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eo. ⁴⁾ (%)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	AL-P (IU/L)	BUN (mg/dl)	s-Cr. (mg/dl)
1	31 y., f. 62 kg	600 mg/day × 14 days (8.4 g)	419	13.2	16.0	12,900	1.5-5.5	13	9	132	10.1	0.7
			413	13.2	20.9	7,500	→4.0	12	10	120	10.8	0.8
2	58 y., m. 45 kg	600 mg/day × 3 days (1.8 g)	532	17.1	24.9	13,400	7.0	15	9	229	11.0	1.0
			512	16.2	29.1	12,500	NT	15	8	215	17.0	0.9
3	60 y., f. 51 kg	600 mg/day × 7 days (4.2 g)	467	16.3	27.7	16,400	NT	16	18	212	11.0	0.8
			434	15.1	35.3	8,500	1.0	15	25	203	8.0	0.8
4	57 y., m. 51.5 kg	600 mg/day × 7 days (4.2 g)	438	14.0	32.0	11,100	NT	21	30	241	14.0	1.1
			444	14.0	42.2	7,100	1.0	21	31	185	20.0	1.2
5	75 y., m. 48 kg	800 mg/day × 14 days (11.2 g)	469	14.1	31.7	7,800	0	11	10	121	15.0	0.9
			433	12.9	27.1	4,800	0	31	23	101	15.0	0.9
6	27 y., m. 63 kg	600 mg/day × 7 days (4.2 g)	560	17.0	24.6	17,100	1.0	20	36	165	11.0	1.0
			489	14.6	36.3	8,400	5.0	21	50	168	10.0	0.9
7	71 y., f. 47 kg	600 mg/day × 8 days (4.2 g)	446	13.6	19.2	6,500	1.0	23	14	198	19.7	0.8
			446	13.6	18.4	5,000	0	24	13	177	16.9	0.8
8	65 y., m. 49.6 kg	800 mg/day × 14 days (11.2 g)	529	16.0	42.3	13,500	1.0	10	10	126	16.0	0.9
			528	15.8	28.1	9,300	1.0	17	18	115	19.0	0.9
9	70 y., m. 55 kg	600 mg/day × 7 days (4.2 g)	488	15.4	31.2	6,100	NT	50	54	177	24.0	1.0
			485	15.3	29.3	3,600	1.0	100	166	219	27.0	0.7
10	78 y., m. 38.1 kg	600 mg/day × 9 days (5.0 g)	488	11.0	40.4	7,800	0	22	20	156	20.0	1.2
			383	8.5	29.6	4,000	0	16	14	106	25.0	0.9
11	75 y., m. 60.5 kg	1200 mg/day × 15 days (18.6 g)	535	14.8	44.1	20,600	1.0	10	7	238	21.0	1.0
			570	16.9	52.5	15,900	3.0	14	14	259	26.0	1.2
12	76 y., f. ND	600 mg/day × 14 days (8.4 g)	360	11.4	21.1	7,100	2.0	14	11	122	NT	NT
			397	12.4	24.5	4,400	1.0	18	10	147	NT	NT
13	61 y., m. 58 kg	600 mg/day × 15 days (9.0 g)	458	13.6	29.5	5,700	1.0	17	10	195	12.0	1.1
			433	13.4	25.0	6,800	4.0	23	11	210	14.0	1.1
14	61 y., f. 41 kg	800 mg/day × 14 days (10.8 g)	421	13.5	24.9	6,700	3.0	11	3	300	12.0	0.8
			398	12.6	33.2	4,900	1.0	9	4	245	15.0	0.8
15	67 y., m. 62 kg	1200 mg/day × 15 days (16.8 g)	483	15.5	34.2	10,600	1.0	18	15	139	12.3	0.8
			474	15.6	23.3	9,000	2.5	15	15	129	19.0	0.9
16	76 y., m. 48.5 kg	800 mg/day × 14 days (11.2 g)	466	15.0	36.5	14,000	0	23	14	239	15.0	0.8
			453	14.0	32.0	5,800	2.0	40	32	162	20.0	0.9
17	64 y., m. 50.6 kg	800 mg/day × 13 days (10.0 g)	436	14.6	16.4	7,600	2.0	22	13	172	16.0	0.9
			452	14.5	16.5	4,900	5.0	21	12	146	11.0	1.0
18	71 y., m. 45 kg	800 mg/day × 15 days (11.2 g)	463	14.4	24.7	8,900	1.0	13	9	232	12.0	0.9
			436	13.8	30.4	5,500	3.0	12	8	199	11.0	1.0
19	66 y., m. 42 kg	800 mg/day × 7 days (5.6 g)	426	11.7	21.0	2,800	3.0	23	12	151	16.0	0.9
			449	12.5	25.7	2,800	6.0	24	10	168	16.0	0.9
20	78 y., m. 43.2 kg	800 mg/day × 14 days (11.2 g)	445	12.7	22.8	10,600	1.0	30	25	333	21	1.3
			418	12.2	23.0	5,400	1.0	14	6	289	22	1.4

¹⁾ Sex: m. = male, f. = female, ²⁾ ND = not determined, ³⁾ NT = not tested, ⁴⁾ Eo. = eosinophils

本剤においては、第一世代セフェム系の標準薬剤と目されるCCLに比し同等あるいはそれ以上の強い抗菌力を有することが知られた。すなわち、MSSA, *H. influenzae*, *E. coli*および*K. pneumoniae*に対する抗菌力がCCLより1~4管強く、これは本剤の臨床的有用性を示唆する成績と言える。これを受けて今回の私共の臨床例では79%の有効率が達成された。病型別では基礎疾患のない急性型感染症において特に満足すべき成績が得られており、外来において選択・使用される際の先述の要件を十分に満足する薬剤であると考えられた。すなわち、外来における第一次選択薬剤の一つとして考えて良い薬剤と思われた。また、私共の臨床例で副作用は認められず、臨床検査値異常も軽度なものであった。全国集計¹⁾の成績でも副作用は2.89%、臨床検査値異常も3.4%の低い発現率であり、安全性についても優れた薬剤と思われた。

以上、呼吸器感染症の分野でのLCBFの位置付けを行うためにその抗菌力測定と臨床検討を行っていずれも優れた成績を得た。結論として本剤は、特に急性型呼吸器感染症の外来管理における第一次選択薬剤の一つであると考えられた。いずれにしろ、起炎菌の正しい決定と症例の病態および薬剤の体内動態を十分に把握した上での適切な投与計画が感染症治療の基本であり、本剤を臨床応用する場合にも、そのような取り組みを行ってこそさらに高い有用性が期待出来ると考える。

文 献

- 1) 大森弘之, 原 耕平: 第40回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。KT3777, 岡山, 1992
- 2) Matsukuma I, Yoshiie S, Mochida K, Hashimoto Y, Sato K, Okachi R and Hirata T: Synthesis and biological evaluation of 3-chloro-1-carbacephem compounds. *Chem Pharm Bull* 37: 1239~1244, 1989
- 3) Sato K, Okachi R, Matsukuma I, Mochida K and Hirata T: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of KT3777, a new orally active carbacephem. *J Antibiotics* 42: 1844 ~ 1853, 1989
- 4) Cao C, Chin N X and Neu H C: In-vitro activity and β -lactamase stability of LY163892. *J Antimicrob Chemother* 22: 155~165, 1988
- 5) 渡辺 彰: 呼吸器感染症の病態と起炎菌および薬剤感受性。 *Progress in Medicine* 10: 2517~2523, 1990
- 6) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 本宮雅吉, 佐藤忠夫, 庄司 真: 一次医療における呼吸器感染症の研究(II), 個人開業医における呼吸器由来病原細菌の分布と45薬剤に対する感受性。 *感染症学雑誌*64: 65~75, 1990
- 7) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 本宮雅吉, 他24名: 一次医療における呼吸器感染症の研究(III), 個人開業医21機関における呼吸器由来病原細菌の分離状況と臨床的意義。 *感染症学雑誌*64: 1209~1219, 1990
- 8) 渡辺 彰: 外来の軽症感染症。 *Medical Practice* 8: 561~566, 1991

In vitro antimicrobial activity of loracarbef and its therapeutic efficacy
in respiratory tract infections

Akira Watanabe, Yoshihiro Honda, Yutaka Tokue, Satoru Shoji,
Hiroaki Kikuchi, Hiroshi Takahashi and Masayoshi Motomiya*

Department of Internal Medicine, The Research Institute for Chest Diseases and Cancer,
Tohoku University,

(*Present address: Department of Internal Medicine, Sendai Teishin Hospital)
Seiryomachi 4-1, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

Toshio Nakamura and Hideo Togashi**

First Department of Internal Medicine,
Yokohama City Seibu Hospital, School of Medicine, St. Marianna University

** Present address: Togashi Clinic (Yokohama city)

We measured the *in vitro* antimicrobial activity of loracarbef (LCBF), a new oral carbacephem developed in Japan, and evaluated its therapeutic efficacy in respiratory infections. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of LCBF, cefixime (CFIX), ceftemam (CFTM), cefaclor (CCL) and ampicillin (ABPC) against 20 strains each of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* were determined by the micro-broth dilution method using the Dynatech MIC 2000 system. As shown by MICs, LCBF was more active than CFIX, CFTM and CCL against MSSA. LCBF was more active than CCL, but less active than ABPC against *H. influenzae*. Against *E. coli* and *K. pneumoniae*, LCBF was more active than CCL and ABPC. Against *E. cloacae* and *S. marcescens*, LCBF was less active than CFIX and CFTM. None of the agents tested showed potent activity against either MRSA or *P. aeruginosa*. An oral dose of 600~1200 mg of LCBF was given daily to 20 patients for 3 to 15 days (mean: 11.3 days): 2 with acute bronchitis and 9 each with chronic respiratory infections and acute pneumonia. One patient was excluded from clinical evaluation because he had received steroid therapy during the therapy. The clinical effects were excellent in 5, good in 10 and fair in 4 (efficacy rate: 79%). Fifteen strains were identified as causative organisms: 5 strains of *Streptococcus pneumoniae*, 1 strain each of *Streptococcus pyogenes* and *Moraxella catarrhalis* and 8 strains of *H. influenzae*. Nine of 13 strains against which bacteriological effects could be evaluated were eradicated by an administration of LCBF. No clinical adverse reactions were observed during therapy. Eosinophilia was observed in one patient and an elevation of transaminase in three patients, but these abnormalities in laboratory data disappeared after the completion of therapy. From the above results, we conclude that LCBF is one of the most useful agents for oral use as a first-choice treatment for respiratory tract infections in the outpatient clinic.