

呼吸器感染症におけるloracarbefの基礎的、臨床的検討

後藤 元・岡 慎一・後藤美江子・島田 馨

東京大学医科学研究所感染症研究部*

佐野靖之・宮本康文

同愛記念病院アレルギー呼吸器科

新しい経口カルバセフェム剤loracarbef(LCBF)について、*in vitro* pharmacokinetic systemを用いた抗菌力および呼吸器感染症に対する臨床的有用性について検討を行った。

1. *In vitro* pharmacokinetic systemを用い、LCBF 200mgを食前および食後に内服した時の薬剤の体内動態をシミュレートし、*Streptococcus pneumoniae* IID553, *Haemophilus influenzae* IID984に対する抗菌活性を検討した。

*In vitro*実験にて、投与5時間以後の*H. influenzae*および*S. pneumoniae*に対する抗菌活性は食後モデルの方が優れていた。

2. 呼吸器感染症25例にLCBFを1日400mg~1,200mg投与した時の有効性、安全性について検討した。疾患別臨床効果は、咽喉頭炎1/2例、肺炎6/6例、急性気管支炎5/5例、慢性気管支炎5/7例、びまん性汎細気管支炎1/1例、気管支拡張症1/1例、肺気腫+感染1/1例が有効以上であり、全体の有効率は87%(20/23例)であった。

自他覚的副作用としては嘔気、腹痛、胃痛を1例、顔面浮腫感を1例に認めた為投与を中止し、効果判定より除外した。また、本剤によると思われる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

起炎菌が推定されたのは9例であり、8菌種13株が分離同定された。細菌学的効果を菌種別に検討すると*S. pneumoniae* 1/3株、*Streptococcus* sp. 2/2株、*Moraxella catarrhalis* 2/2株、*Klebsiella oxytoca* 1/1株、*Enterobacter agglomerans* 1/1株、*Pseudomonas aeruginosa* 0/1株、*Acinetobacter anitratus* 1/1株、*Acinetobacter lwoffii* 2/2株でそれぞれ消失した。

Key words : *In vitro* pharmacokinetic system, 呼吸器感染症

Loracarbef(LCBF)は協和醸酵工業株式会社東京研究所において開発された新しいカルバセフェム系抗生物質である¹⁾。その抗菌スペクトルは、*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus*等のグラム陽性球菌ならびに*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*等のグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有するが、特に*E. coli*および*K. pneumoniae*に対する抗菌活性が、cefalor(CCL)より優れている点に本剤の特徴があるとされる²⁾。今回、pharmacokinetic systemを用いた*in vitro* シミュレーション実験および呼吸器感染症25例を対象とした臨床試験について検討を行ったので、その成

績を報告する。

I. 対象・方法

1. Pharmacokinetic systemを用いた*in vitro*実験

実験に用いた*in vitro* pharmacokinetic systemは、Grasso³⁾, Nishida⁴⁾らのモデルを応用したdilution typeである^{5,6)}(Fig. 1)。One compartment open modelに基づき、コンピューター制御により作動するポンプ1, ポンプ3によってincubator内のLCBFおよび培地の添加量を連続的に調整し、incubator内に臨床第1相試験の成績²⁾に基づきLCBF, 200mg 1回食前および食後内服時の血中濃度をシミュレートし、得られたLCBFの血中濃度曲線を再現した。37℃に保ったincubatorからコンピューター制御のポンプ4により、一定時間毎にsamplingを行った。採取した検体は、生菌数測定迄

*〒108 東京都港区白金台4-6-1

4℃で冷却保存した。培地は*S. pneumoniae*に対しては、Todd Heuitt broth, *H. influenzae*に対しては、Fildes加 Mueller Hinton brothを用いた。生菌数は10倍希釈法により平板接種24時間後のコロニー数より求め、抗菌活性を比較した。

2. 臨床効果

平成元年4月から平成2年1月までに来院し、本試験参加の同意の得られた呼吸器感染症25例を対象とした。性別は男15例、女10例、年齢は24歳から82歳、平均56歳であった。症例の内訳は咽喉頭炎2例、肺炎7例、急性気管支炎5例、慢性気管支炎8例、びまん性汎細気管支炎1例、気管支拡張症1例、肺気腫1例であった。

LCBFの投与量は症例に応じ、200mg 1日2ないし3回、あるいは400mg 1日2ないし3回とし、いずれも食後内服とした。

臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰等の臨床症状とともに、白血球数、CRP、赤沈値などの検査所見の推移を合わせて総合的に判定した。感染症状が3日以内に著明に軽減し、検査所見が7日から10日以内にほぼ正常化したものを著効、感染症状や臨床検査所見の改善がこれより数日遅れたが、最終的に消失、正常化したものを有効、不完全な消失はやや有効、改善のみられなかったもの、あるいは悪化したものを無効とした。またLCBF使用前後を通じて、副作用症状の有無を観察し、併せて血液、尿所見等の臨床検査値の変動について検討した。

II. 成績

1. Pharmacokinetic systemを用いた*in vitro*実験

LCBFの食前および食後内服時の体内動態および抗菌力の差異を*in vitro* pharmacokinetic systemを用いて検討した。

H. influenzae IID984について検討した成績をFig. 2に示す。Fig. 2下段に示したLCBF 200mgを食前および食後に内服した場合の血中濃度のシミュレーションカーブは、最高血中濃度(Cmax)で食前内服時約9.5 μg/ml、食後内服時約3.5 μg/mlと食前内服時の方が約2.5倍程高くなっていたが、Time above MICで見ると、食前内服時の3時間30分に対し、食後内服時は5時間30分と逆に食後内服時の方が長くなっていた。この時の薬剤濃度曲線を再現した場合の*H. influenzae*の生菌数の変化はFig. 2上段に示した様に投与後5時間までは、食前、食後のいずれにおいてもほぼ類似した菌減少曲線を示したが、5時間以後の抗菌活性は食後投与モデルの方が優れた傾向が認められた。

同様の実験を*S. pneumoniae* IID553を用いて行った

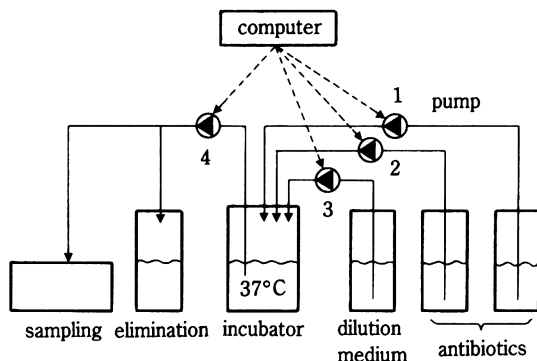


Fig. 1. Diagram of the *in vitro* computer-programmed pharmacokinetic system.

成績をFig. 3に示す。生菌数の差異は食前および食後投与モデルの間で必ずしも大きなものではなかったが、全体的な傾向としてはほぼ*H. influenzae*の場合と同様で、投与5時間以降の生菌数抑制については、Time above MICの長い食後投与モデルの方が優れた傾向が示された。

2. 臨床効果

呼吸器感染症に対するLCBFの臨床成績をTable 1, 2-1, 2-2にまとめた。臨床効果は著効3例、有効17例、やや有効2例、無効1例、判定不能2例で有効率は23例中20例、87%であった。

9例において起炎菌が推定され、8菌種13株が分離同定された。細菌学的効果では菌種別にみると、*S. pneumoniae* 3株中1株(1/3) *Streptococcus* sp.(2/2), *M. catarrhalis* (2/2), *Klebsiella oxytoca* (1/1), *Enterobacter agglomerans* (1/1), *Pseudomonas aeruginosa* (0/1), *Acinetobacter anitratus* (1/1), *Acinetobacter lwoffii* (2/2)で除菌された。菌消失がみられなかったのは、肺炎例での*S. pneumoniae*および慢性気管支炎例での*S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*であった。

LCBFによると考えられる副作用は2例に認められた。1例は投与開始2日目に嘔気、腹痛、胃痛があり、本剤休薬により一旦消失したが再度の投薬にて胃痛の症状が再出現したため投与中止とした。他の1例では投与開始2日目に顔面浮腫感が出現し、患者が自発的に服薬を中止した。両症例とも投与が短期間のため臨床効果判定は判定不能とした。

臨床検査値成績をTable 3に示したがLCBFに起因すると考えられる異常変動は認められなかった。

III. 考察

従来、抗菌剤の*in vitro*における抗菌力は、菌液に一定濃度の薬剤を添加し、一定時間後の生菌数から評価

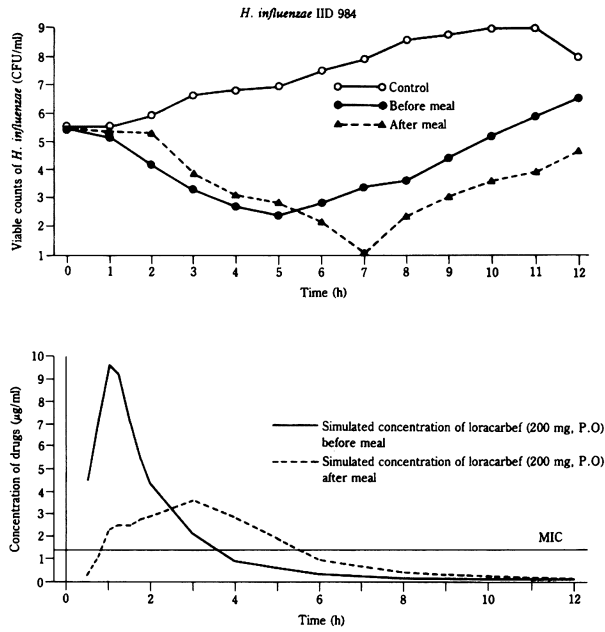


Fig. 2. Antibacterial effect of loracarbef on *Haemophilus influenzae* IID 984 as analyzed by the *in vitro* pharmacokinetic system. Horizontal lines in the lower panel indicate the minimum inhibitory concentrations (MIC) of the tested antibiotics.

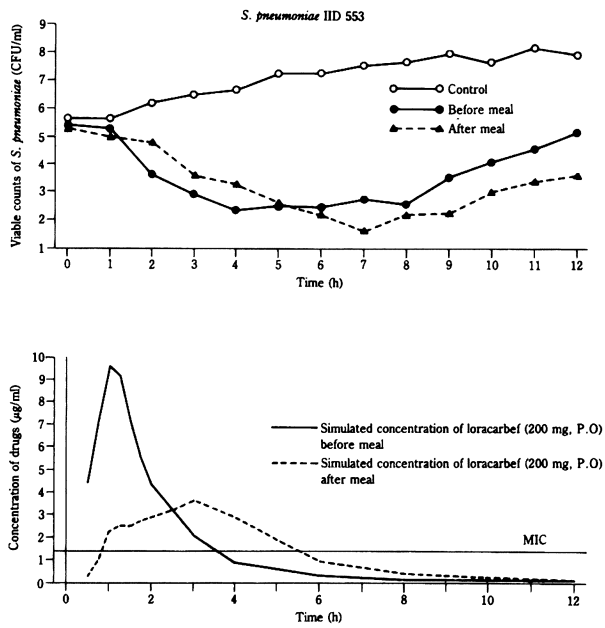


Fig. 3. Antibacterial effect of loracarbef on *S. pneumoniae* IID 553 as analyzed by the *in vitro* pharmacokinetic system. Horizontal lines in the lower panel indicate the minimum inhibitory concentrations (MIC) of the tested antibiotics.

Table 1. Clinical efficacy of loracarbef

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluabe	Efficacy rate (%)
Pharyngitis	2		1	1			1/2
Pneumonia	7	2	4			1	6/6
Acute bronchitis	5		5				5/5
Chronic bronchitis	8	1	4	1	1	1	5/7
Diffuse panbronchiolitis	1		1				1/1
Bronchiectasis	1		1				1/1
Pulmonary emphysema with infection	1		1				1/1
Total	25	3	17	2	1	2	20/23 (87)

Table 2-1. Clinical effects of loracarbef

No. of cases	Age-Sex (yr)	Diagnosis Underlying disease	Isolated organisms	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	Dosage		Clinical effect	Adverse effects
						mg × time	days		
1	54·M	pharyngitis bronchial asthma	NF NF	10 29	0.46 2.00	200 × 3	7	fair	—
2	71·M	pharyngitis bronchial asthma chronic hepatitis	NF NF	17 12	0.80 0.39	200 × 3	14	good	—
3	39·M	pneumonia chronic bronchitis	NF NF	24 7	9.73 0.28	200 × 3	10	excellent	—
4	52·M	pneumonia bronchial asthma	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. pneumoniae</i>	18 10	2.54 0.28	200 × 3	14	good	—
5	75·M	pneumonia chronic bronchitis bronchial asthma	NF NF	25 27	0.97 1.03	400 × 2 ↓ 400 × 1	2 ↓ 2	unevaluabe	nausea abdominal pain stomachache
6	75·M	pneumonia bronchial asthma	<i>S. pneumoniae</i> NF	33 9	4.13 0.28	400 × 2	7	good	—
7	57·M	pneumonia bronchial asthma	NF ND	67 55	5.48 0.58	400 × 2	7	good	—
8	57·M	pneumonia	NF NF	22 10	1.46 0.25	400 × 2	7	good	—
9	45·M	pneumonia bronchial asthma	<i>M. catarrhalis</i> NF	43 27	1.88 0.27	400 × 2	7	excellent	—
10	40·M	acute bronchitis	NF NF	8 11	1.13 0.28	200 × 3	5	good	—
11	24·F	acute bronchitis bronchial asthma	NF —	17 14	0.42 0.28	200 × 3	17	good	—
12	48·F	acute bronchitis allergic rhinitis	ND —	44 27	0.54 0.27	400 × 2	7	good	—
13	53·M	acute bronchitis bronchial asthma	<i>M. catarrhalis</i> NF	4 1	0.98 0.27	400 × 2	7	good	—

NF: normal flora ND: not done

Table 2-2. Clinical effects of loracarbef

No. of cases	Age-Sex (yr)	Diagnosis Underlying disease	Isolated organisms	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	Dosage		Clinical effect	Adverse effects
						mg × time	days		
14	53·M	acute bronchitis bronchial asthma	NF	18	6.01	400 × 2	7	good	—
			NF	8	0.28				
15	56·F	chronic bronchitis bronchial asthma	ND	37	0.28	200 × 2	14	fair	—
			NF	30	0.28				
16	57·F	chronic bronchitis bronchial asthma	<i>P. aeruginosa</i>	16	0.28	200 × 3	9	good	—
			<i>P. aeruginosa</i>	8	0.28				
17	66·F	chronic bronchitis bronchorrhea	NF	16	0.27	400 × 3	3	unevaluable	sensation of edematous face
			ND	ND	0.27				
18	71·F	chronic bronchitis	NF	36	6.43	200 × 3	7	good	—
			ND	ND	ND				
19	54·F	chronic bronchitis bronchial asthma	<i>Streptococcus</i> sp.	22	0.28	200 × 3	15	good	—
			NF	20	0.28				
20	79·F	chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i>	30	0.62	400 × 2	7	poor	—
			<i>A. anitratus</i>						
			<i>A. lwoffii</i>						
			<i>S. pneumoniae</i>						
21	55·F	chronic bronchitis diabetes mellitus	<i>K. oxytoca</i>	74	6.80	400 × 2	7	excellent	—
			<i>E. agglomerans</i>						
			<i>A. lwoffii</i>						
			NF						
22	59·M	chronic bronchitis	NF	13	9.11	400 × 3	7	good	—
			NF	8	0.28				
23	33·M	diffuse panbronchiolitis	NF	6	0.52	400 × 2	7	good	—
			NF	2	0.25				
24	52·F	bronchiectasis bronchial asthma diabetes mellitus	<i>Streptococcus</i> sp.	20	1.67	200 × 3	7	good	—
			—	8	0.28				
25	82·M	pulmonary emphysema with infection	NF	95	5.78	400 × 3	9	good	—
			NF	48	0.33				

NF: normal flora ND: not done

されてきた。しかし実際のヒト体内においては抗生剤の濃度は一定ではなく、また、投与条件の違いによっても異なった体内動態を示す。したがってLCBFについて、その抗菌力をより正確に評価しようとする場合、こうしたさまざまな条件下でのLCBFの血中濃度の変化を*in vitro*で再現し、被検菌の生菌数変化を測定する方法が考えられている³⁻⁶⁾。本実験に用いたコンピューター制御による*in vitro* pharmacokinetic systemは、こうしたLCBFの食前投与と食後投与時の体内動態の差を考慮した抗菌力の解析を可能とした。

*H. influenzae*および*S. pneumoniae*に対する抗菌活性が食後投与モデルの方で優れた傾向が認められたことは、食後投与モデルでのTime above MICの延長が関

与している可能性が考えられる。

臨床的検討は、呼吸器感染症25例を対象としたが、著効3例、有効17例と優れた成績であった。検出された起因菌は8菌種で、ほぼ本剤の抗菌スペクトルの範囲内であったことから、本剤の抗菌力を反映した臨床効果が得られたものと推測された。

安全性に関しては1例に嘔気、腹痛、胃痛を認め、他の1例に顔面浮腫感を認めたが投与中止後、いずれの症状も速やかに消失した。また本剤によると思われる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

以上の成績よりLCBFは呼吸器感染症の経口抗生剤として、有効かつ安全な薬剤と考えられた。

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with loracarbef

No. of cases	RBC (10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		WBC (/mm ³)		Eosino. (%)		Platelet (10 ⁴ /mm ³)		GOT (IU/l)		GPT (IU/l)		ALP (IU/l)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	460	447	14.6	14.4	8600	5300	0.5	0.5	24.7	23.9	14	17	11	8	80	76	9.0	12.6	0.9	0.8
2	425	420	15.7	15.2	7400	10000	0.0	1.5	13.4	16.0	127	125	93	84	138	133	10.8	14.5	1.0	0.9
3	483	481	15.1	15.2	14400	6500	0.5	3.0	33.1	35.6	20	20	24	29	142	128	13.4	18.4	1.0	0.9
4	464	473	14.5	14.5	11000	10700	2.5	1.5	24.6	24.0	19	17	10	11	155	147	13.0	11.5	0.9	0.9
5	402	417	14.3	14.9	6900	7700	15.0	3.0	24.4	22.9	15	14	10	13	105	99	18.4	21.0	1.1	1.2
6	455	477	15.4	15.2	6400	7400	2.0	3.0	32.6	24.1	15	15	12	12	104	117	10.3	12.5	0.8	0.9
7	458	451	15.0	14.5	8800	5100	0.0	0.5	38.0	39.3	18	20	24	24	116	107	7.4	12.3	1.1	1.0
8	454	468	14.2	14.4	13600	8200	1.5	3.0	29.7	32.9	19	15	23	22	125	121	10.8	14.0	0.8	0.8
9	496	470	14.9	14.0	12600	8500	6.0	15.5	35.9	37.1	10	12	8	12	133	125	15.6	14.1	0.9	0.9
10	464	456	15.8	15.5	6900	3900	0.0	2.0	19.7	21.0	14	16	8	13	112	98	17.7	15.1	1.0	1.0
11	489	494	14.0	13.9	12100	6500	1.5	0.5	39.2	33.2	16	21	18	26	139	127	10.9	9.8	0.5	0.6
12	479	441	14.5	13.5	4600	7100	0.5	0.5	17.6	32.4	117	19	329	45	456	224	6.4	11.4	0.7	0.6
13	476	486	16.0	16.6	9000	4800	0.5	3.5	28.8	27.0	24	19	18	14	94	128	9.4	11.0	0.9	0.8
14	426	431	13.8	13.8	5700	5700	0.5	1.5	22.6	36.2	38	27	35	27	141	135	12.1	14.5	0.8	0.7
15	435	424	13.0	12.7	5500	4400	1.5	3.0	31.5	25.5	18	24	9	17	171	191	15.1	13.5	0.8	0.7
16	378	378	11.7	12.1	3400	7000	1.0	1.0	23.9	34.9	19	21	15	19	130	143	9.3	9.3	0.5	0.6
17	427	423	13.9	13.4	6700	6000	1.5	0.5	27.5	27.6	18	17	13	12	179	166	11.9	14.0	0.7	0.6
19	445	446	13.5	13.7	8100	4800	3.0	4.5	26.1	23.4	17	16	13	10	132	132	7.7	9.3	0.6	0.6
20	421	435	13.4	13.3	7800	11700	2.5	0.0	30.3	32.8	15	11	9	9	134	154	9.4	15.0	0.8	0.9
21	435	429	14.1	13.7	12600	10500	0.0	1.0	16.2	15.6	21	25	28	28	115	117	17.2	15.9	0.9	0.9
22	471	453	15.9	15.4	9100	5800	0.0	1.0	17.5	27.6	36	13	15	20	91	91	19.2	16.5	1.3	1.1
23	485	509	14.8	15.1	6300	8300	2.0	1.0	29.5	25.0	33	26	32	26	159	136	13.7	12.1	1.1	1.1
24	482	502	14.0	14.7	6700	7700	5.5	5.0	26.7	33.0	9	11	11	13	102	133	17.9	14.3	0.7	0.7
25	389	396	13.1	13.1	13000	10500	0.5	3.0	63.1	64.7	14	14	12	14	146	145	14.9	20.0	1.3	1.3

B: before A: after

文 献

- 1) Matsukuma I, Yoshiye 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
- 2) 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
- 3) Grasso S, Meinardi G, de Carneri I and Tamassia V: New *in vitro* model to study the effect of antibiotic concentration and rate of elimination on antibacterial activity. Antimicrob Agents Chemother 13: 570~576, 1978
- 4) Nishida M, Murakawa T, Kamimura T and Okada N: Bacterial activity of cephalosporins in an *in vitro* model simulating serum levels. Antimicrob Agents Chemother 14: 6~12, 1978
- 5) 島田 馨, 稲松孝思, 浦山京子, 岡 慎一: Cefuroxime axetil (CXM-AX)の薬動力学的モデルを用いた基礎的ならびに臨床的研究. Chemotherapy 34 (S-5): 485~491, 1986
- 6) 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎一, 浦山京子, 木村 哲, 島田 馨: *In vitro* pharmacokinetic systemを用いたsparfloxacin抗菌活性の検討. Chemotherapy 39 (S-4): 54~58, 1991

Evaluation of the antibacterial activity of loracarbef and its clinical efficacy

Hajime Goto, Shinichi Oka, Mieko Goto and Kaoru Shimada

Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, The University of Tokyo,
4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108, Japan

Yasuyuki Sano and Yasufumi Miyamoto

Department of Internal Medicine, Doai-kinen Hospital

The antibacterial activity of loracarbef (LCBF), a new oral carbacephem, was examined using an *in vitro* pharmacokinetic system. The activity of LCBF taken after meals on *Streptococcus pneumoniae* IID 533 and *Haemophilus influenzae* IID 984 was higher than that of LCBF taken before meals. The clinical efficacy rate of LCBF was 87% (20/23) in respiratory tract infections, with the following breakdown: pharyngitis 1/2, pneumonia 6/6, acute bronchitis 5/5, chronic bronchitis 5/7, diffuse panbronchiolitis 1/1, bronchiectasis 1/1 and pulmonary emphysema with infection 1/1. As side effects, nausea, abdominal pain and stomachache were found in one patient and sensation of edematous face was found in another. No abnormal laboratory findings were observed.