

## Loracarbefに関する基礎的・臨床的検討

小林芳夫・内田 博

慶應義塾大学医学部中央臨床検査部\*

小川哲平\*・小林広幸

慶應義塾大学医学部内科

(\*現 東海大学健診センター)

新しく開発された経口用カルバセフェム系抗生剤であるloracarbef(LCBF)の基礎的検討を行なう目的で*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*および*Klebsiella pneumoniae*の各々臨床分離株に対する抗菌力を検討した。Methicillin resistant *S. aureus*に対するLCBFのMICは100 $\mu$ g/ml以上であった。しかし、それ以外の*S. aureus*には良好な抗菌力を示した。すなわちcefaclor(CCL)とほぼ同等、cefuroxime(CXM)には劣るもののcefteram(CFTM)およびcefpodoxime(CPDX)のいずれよりも優れていた。*E. coli*に対しても本剤の抗菌力は良好で、CPDX, CFTMおよびcefixime(CFIX)よりは劣るもののCCLならびにCXMよりは優れた抗菌力を示した。*K. pneumoniae*に対しては本剤はCCLとほぼ同等でCXMよりは優れているものの、CFTM, CPDXおよびCFIXよりは劣っていた。

12例の急性気道感染症患者に本剤を1日量600mg投与し全例有効の成績を得た。分離菌が起因菌と考えられる細菌学的効果は $\beta$ -streptococcusが検出された1例で判定可能であったが除菌と判定された。本剤によると考えられる副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。

**Key words** : loracarbef, 細菌学的検討, 臨床効果

新しく開発された $\beta$ -lactam系経口抗生剤であるloracarbef(LCBF)は、セファロスポリン骨格の1位のS基をC基に置換したカルバセフェム系抗生剤と呼ばれる全く新しい化学構造式を有する薬剤である<sup>1)</sup>。今回、本剤の臨床材料由来菌株に対する抗菌力の検討を行ない、これに加えて本剤の臨床的検討を行なう機会を得たのでその成績を報告する。

## I. 材料と方法

## 1. 基礎的検討

最小発育濃度測定法：最小発育濃度(minimum inhibitory concentration: MIC)の測定は日本化学療法学会標準法に従い寒天平板倍數希釈法<sup>2)</sup>で行なった。ただし接種菌量は一昼夜培養菌液の100倍希釈菌液を使用した。寒天培地としてはMueller Hinton Agar (BBL)を使用した。

供試薬剤：LCBF(協和醸酵工業株式会社), cefaclor (CCL: 塩野義製薬株式会社), cefuroxime(CXM: 日本グラクソ株式会社), cefteram(CFTM: 三共株式会社), cefpodoxime(CPDX: 富山化学工業株式会社)お

よびcefixime(CFIX: 藤沢薬品工業株式会社)の標準品を各社より提供を受けて使用した。

供試菌株：供試菌株としては*Staphylococcus aureus* 26株, *Escherichia coli* 27株および*Klebsiella pneumoniae* 25株を使用した。1989年血液由来株*K. pneumoniae*の7株以外は全て1990年臨床分離非血液由来株で行なった。なお*S. aureus*に関しては既に測定済みのmethicillinのMIC値が $\geq 12.5 \mu$ g/ml以上の*S. aureus*をmethicillin resistant *S. aureus*(MRSA)とした。

## 2. 臨床的検討

1990年2月から6月迄に慶應義塾大学病院内科に於いて細菌感染症が疑われた患者にLCBFを投与した。1回の投与量は200 mgで1日3回投与した。臨床効果, 細菌学的効果ならびに本剤投与に伴う副作用あるいは臨床検査値異常の有無の判定等の判定は既に報告した方法<sup>3)</sup>で行なった。

## II. 結 果

## 1. 基礎的検討

26株の*S. aureus*に対するLCBFのMICは10株に対し

\*〒160 東京都新宿区信濃町35

0.78 $\mu$ g/mlから3.13 $\mu$ g/mlに分布し、残る16株に対しては100 $\mu$ g/ml以上であった。これら16株は全てMRSAであった。したがって*S. aureus* 26株に対する本剤のMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>はいずれも100 $\mu$ g/ml以上であった。しかしTable 1に示したようにMRSAを除いた*S. aureus*, すなわちmethicillin sensitive *S. aureus* (MSSA)に対する本剤のMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>は1.56 $\mu$ g/mlおよび3.13 $\mu$ g/mlであった。また最も多数株を占めたMIC(modal MIC)は1.56 $\mu$ g/mlで7株であった。したがってMSSAに対する本剤の抗菌力はCXMには若干劣るもののCCL, CFTMおよびCPDXのいずれよりも優れていた。なおMRSAに対してはこれら比較対照薬剤のいずれも100 $\mu$ g/ml以上のMICであった。

*E. coli* 27株のうち1株に対して本剤100 $\mu$ g/mlのMICであった。本菌に対する比較対照薬剤のMICはいずれも100 $\mu$ g/ml以上であった。本菌株を除く26株に対するLCBFの抗菌力はTable 1に示したが、0.2から1.56 $\mu$ g/mlのMICであり、MIC<sub>50</sub>は0.39 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>は0.78 $\mu$ g/ml, またmodal MICは0.39 $\mu$ g/mlおよび0.78 $\mu$ g/mlでおのおの11株であった。すなわち*E. coli*に対する本剤の抗菌力はCFTM, CPDXおよびCFIXに劣るもののCCLならびにCXMよりは優れていた。

次に*K. pneumoniae* 25株に対して本剤は0.39から3.13 $\mu$ g/mlのMICであり、MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>のいずれ

も0.78 $\mu$ g/mlであった。またmodal MICも0.78 $\mu$ g/mlで14株であった。なお他の薬剤との抗菌力の比較であるが、本菌種に対してはCCLとほぼ同等でCXMよりは優れているものの、CFTM, CPDXおよびCFIXよりは劣っていた。

## 2. 臨床的検討(Table 2, 3)

12例の患者に本剤を投与した。その内訳は急性咽頭炎が5例、急性扁桃炎が1例、急性気管支炎が6例であった。投与例全例に臨床的評価を下した。投与期間は最長14日最短7日であった。臨床効果は全例有効であった。これら12例中分離菌が起因菌と考えられたのは $\beta$ -streptococcusが検出された1例であったが除菌されていた。重篤な副作用は認めず臨床検査値異常も認めなかった。

## Ⅲ. 考 案

カルバセフェム系抗生剤の第1号として開発されたLCBFに対する抗菌力を当院における臨床材料由来株を用いて検討した。すなわち本薬剤の類似薬である各種経口用セファロsporin系抗生剤を比較対照薬剤として、*S. aureus*, *E. coli*ならびに*K. pneumoniae*に対する本剤の抗菌力を比較検討し、当院臨床分離株においても当初の抗菌力の比較検討成績と同様の成績を得た<sup>4,5)</sup>。すなわち本剤は少なくともこれら3菌種に対する感染症の治療薬剤として抗菌力の面からは期待し得

Table 1. MIC range, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> and modal MIC of loracarbef, cefaclor, cefuroxime, cefteteram, cefpodoxime and cefixime against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Antibiotic	Range of MICs	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	modal MIC*
<i>Methicillin sensitive S. aureus</i> (10)	Loracarbef	0.78~3.13	1.56	3.13	1.56
	Cefaclor	1.56~3.13	1.56	3.13	1.56
	Cefuroxime	1.56	1.56	1.56	1.56
	Cefteteram	3.13	3.13	3.13	3.13
	Cefpodoxime	3.13	3.13	3.13	3.13
<i>E. coli</i> (26)	Loracarbef	0.2~1.56	0.39	0.78	0.39~0.78
	Cefaclor	0.39~3.13	1.56	3.13	1.56
	Cefuroxime	0.78~12.5	3.13	6.25	6.25
	Cefteteram	0.05~0.39	0.2	0.39	0.2
	Cefpodoxime	0.1~0.78	0.39	0.78	0.39
	Cefixime	0.025~0.78	0.78	0.78	0.78
<i>K. pneumoniae</i> (25)	Loracarbef	0.39~3.13	0.78	0.78	0.78
	Cefaclor	0.78~1.56	0.78	1.56	0.78
	Cefuroxime	0.78~6.25	3.13	6.25	3.13
	Cefteteram	0.05~0.39	0.2	0.2	0.2
	Cefpodoxime	0.05~0.2	0.2	0.2	0.2
	Cefixime	0.025~0.2	0.1	0.2	0.1

\*modal MIC: MIC value with a high frequency distribution.

Table 2. Clinical results of loracarbef treatment

Case no.	Sex	Age (yr)	Diagnosis	Dosage			Isolate	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
				daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)				
1	F	39	acute pharyngitis	200 × 3	14	8.4	normal flora	unknown	good	—
2	F	62	acute pharyngitis	200 × 3	7	4.2	normal flora	unknown	good	—
3	M	59	acute pharyngitis	200 × 3	7	4.2	normal flora	unknown	good	—
4	M	19	acute pharyngitis	200 × 3	14	8.4	normal flora	unknown	good	—
5	M	60	acute pharyngitis	200 × 3	7	4.2	normal flora	unknown	good	—
6	F	50	acute tonsillitis	200 × 3	7	4.2	normal flora	unknown	good	—
7	M	38	acute bronchitis	200 × 3	7	4.2	normal flora	unknown	good	—
8	F	65	acute bronchitis	200 × 3	7	4.2	normal flora	unknown	good	—
9	F	77	acute bronchitis	200 × 3	12	7.2	normal flora	unknown	good	—
10	M	31	acute bronchitis	200 × 3	7	4.2	$\beta$ -haemolytic streptococcus	eradicated	good	—
11	F	69	acute bronchitis	200 × 3	7	4.2	normal flora	unknown	good	—
12	M	22	acute bronchitis	200 × 3	10	6.0	normal flora	unknown	good	—

Table 3. Clinical laboratory test data before and after administration of loracarbef

Case no.	Hb (g/dl)		RBC ( $10^4/\text{mm}^3$ )		Platelet ( $10^4/\text{mm}^3$ )		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Eosinophils (%)		S-GOT (IU/l)		S-GPT (IU/l)		ALP (IU/l)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	12.9	13.1	447	449	19.8	21.0	4600	4700	0	0.8	12	11	10	10	172	168	12.7	17.1	0.8	0.9
2	13.8	13.5	397	393	15.4	14.2	10400	5700	0.6	1.9	23	38	15	19	384	286	11.8	12.0	1.2	1.1
3	9.9	10.1	339	349	33.0	—	6800	5700	0	2.0	11	12	8	7	111	108	11.8	10.4	1.2	1.2
5	15.2	15.1	496	487	23.3	21.6	5500	4800	1.8	1.3	9	10	11	11	161	166	21.7	15.4	1.6	1.4
6	13.1	14.2	435	461	25.5	24.1	4700	4100	3.8	3.9	10	10	8	11	108	125	11.6	12.5	0.8	0.9
7	8.5	8.4	215	213	15.0	15.5	12000	11500	0	0	15	14	18	17	152	185	17.5	17.8	1.0	1.0
8	13.9	14.2	508	517	19.5	24.6	5200	4700	—	—	25	18	9	6	704	594	12.1	14.7	0.8	1.1
10	13.1	14.7	461	491	34.6	37.1	9000	13900	6.0	1.0	9	11	5	8	73	76	15.2	14.0	1.3	1.4
11	9.5	9.7	281	295	23.2	46.4	4000	5100	0.3	0.2	24	22	13	9	360	315	12.3	12.6	0.9	0.8
12	15.2	14.8	480	457	82.5	76.5	13200	8400	0	0.3	8	10	8	9	174	145	13.0	19.1	1.1	1.1

B: before A: after

る薬剤と言えよう。また臨床的検討もあわせて行ない有効率は100%であった。しかし対象とした疾患が急性気道感染症のみであり臨床的評価を下すには十分とはいいがたいものであった。しかし本剤投与によると考えられる副作用は認めず、また臨床検査値異常も認

めなかったこと、ならびに $\beta$ -ラクタム系抗生剤のなかで全く新しいカルバセフェム系薬剤であることを考慮すれば、今後さらに臨床的検討をすすめていく価値のある薬剤と考えられる。

## 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) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) 小林芳夫, 小川哲平, 木崎昌弘, 藤森一平： Cefdinirに関する基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 37 (S-2): 370~376, 1989
- 4) 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
- 5) Cao C, Chin NX and Neu HC: In-vitro activity and  $\beta$ -lactamase stability of LY163892. *J Antimicrob Chemother* 22: 155~165, 1988

Bacteriological and clinical studies on loracarbef,  
a newly developed oral carbacephem antibiotic

Yoshio Kobayashi, Hiroshi Uchida, Tetsuhei Ogawa and Hiroyuki Kobayashi  
Division of Microbiology, Clinical Laboratories and Department of Internal Medicine,  
School of Medicine, Keio University  
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

The *in vitro* activity of loracarbef (LCBF), a newly developed carbacephem antibiotic for oral use, was studied by determining the minimum inhibitory concentration by the agar two-fold dilution method. LCBF was not active against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. LCBF was as active as cefaclor (CCL) against these strains.

LCBF was more active against both *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* than cefuroxime, but less active than ceftoram, cefpodoxime and cefixime. LCBF was more active than CCL against *E. coli* and equally active against *K. pneumoniae*.

Five patients with acute pharyngitis, one with acute tonsillitis and 6 with acute bronchitis were successfully treated with 600 mg a day of LCBF.

No significant side effects or abnormal laboratory data were detected with administration of this drug.