

Loracarbefの呼吸器感染症に対する臨床的有用性の検討

沖本二郎・吉田耕一郎・玉田貞雄

多田羅 治・守屋 修・二木芳人

副島林造

川崎医科大学呼吸器内科*

新しい経口カルバセフェム系抗生物質loracarbef(LCBF)について、細菌学および呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*に対するMICは、0.063~2.0 μ g/mlにみられ、cefaclor(CCL)に優る成績であったが、cefotiam(CTM), cefteteram pivoxil(CFTM-PI)よりやや弱い抗菌力であった。*Streptococcus pneumoniae*に対しては、CCLに劣る抗菌力であった。*Staphylococcus aureus*に対するMIC₅₀は2.0 μ g/mlにあり、CCL, CFTM-PIと同等の抗菌力を有していた。しかし、methicillin-resistant *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*に対するMICは高値を示した。

2) 呼吸器感染症17例を対象にLCBFを使用した結果、臨床効果は著効2例、有効10例、やや有効2例、無効3例で有効率は70.6%であった。臨床的副作用および臨床検査値の異常を認めた症例はなかった。

Key words : loracarbef, カルバセフェム, 抗菌力, 呼吸器感染症

Loracarbef(LCBF)は、協和醸酵工業(株)東京研究所で創製されたはじめての経口用カルバセフェム系抗生物質である¹⁾。本剤は3位と7位にcefaclor(CCL)と同一の側鎖を有し、CCLに近似した化学構造を有している。本剤の特性として、ヒト血液およびリン酸緩衝液中での安定性にすぐれており、速やかに分解するCCLと比較すると化学的に極めて安定である。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対しCCLと同様の広域抗菌スペクトラムを示し、特に*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*に対してはCCLに優る抗菌力を示すといわれる²⁾。今回、私どもはこのLCBFについて各種臨床分離株に対するMICを測定し、併せて呼吸器感染症17例に本剤を使用して、その有効性ならびに安全性を検討したので報告する。

I. 研究方法

1. 抗菌力

使用菌株は臨床分離*Streptococcus pneumoniae* 20株, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 30株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 20株, *Haemophilus influenzae* 8株, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* 各50株, *Moraxella catarrhalis* 30株である。MICの測定は、日本化学療法学会標準法に従い、MIC 2000systemを用いて微量液体希釈法で

行った。同時にCCL, cefotiam (CTM), cefteteram pivoxil (CFTM-PI)のMICを測定し、比較検討した。

2. 臨床的検討

対象は川崎医科大学呼吸器内科を受診した呼吸器感染症17例で、男性11例、女性6例、年齢は34歳から78歳であった。疾患の内訳は、急性気管支炎2例、肺炎5例、胸膜肺炎1例、胸膜炎1例、慢性気管支炎の感染増悪1例、感染を伴う気管支拡張症4例、肺気腫に下気道感染症を併発した2例、肺線維症に下気道感染症を併発した1例である。これらに対し、LCBFを1回400mgを1日2~3回、2~16日間使用し、臨床的有用性を検討した。臨床効果は発熱、喀痰性状などの臨床症状、白血球数、赤沈値、CRP値、胸部X線所見の正常化ないし改善の程度ならびに喀痰中の起炎菌の消失の有無により著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)および無効(poor)の4段階に判定した³⁾。さらに本剤投与中の自他覚症状、投与前後の臨床検査成績についても検討し、安全性を評価した。

II. 成績

1. 抗菌力(Table 1)

本剤の*H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*に対するMICは、0.063から2.0 μ g/mlに分布し、CTMやCFTM-PIよりやや劣るもののCCLより優れた抗菌力

を示した。*S. pneumoniae*に対するMIC₅₀は2.0 µg/mlで、CCL, CTM, CFTM-PIより劣る抗菌力であった。

MSSAに対しては0.50から128 < µg/mlと幅広く分布したが、CCLやCFTM-PIと同等であった。

MRSAや*P. aeruginosa*に対するMICは4.0~128 < µg/mlに分布していた。

2. 臨床的検討 (Table 2, Table 3)

症例1, 2の急性気管支炎では、本剤1回400mgを1日2~3回, 2~7日間使用し、臨床的に症例1はやや有効, 症例2は有効であった。症例2の*M. catarrhalis*は消失した。

症例3~7の肺炎の5例では、本剤1回400mgを1日3回, 3~10日間使用した。臨床的には、有効3例, やや有効2例であった。細菌学的には、症例5の*H.*

influenzae, 症例6のB群β-*Streptococcus*は除菌された。

症例8, 9の胸膜炎, 胸膜肺炎では、本剤1回400mgを1日3回, 7~16日間使用し、症例8は著効, 症例9は無効であった。細菌学的にも症例9の*H. influenzae*は存続した。

症例10~17の慢性気管支炎の1例, 気管支拡張症の4例, 肺気腫の2例, 肺線維症の1例では、本剤1回400mgを1日2~3回, 7~8日間使用し、臨床的には著効1例, 有効6例, 無効1例であった。細菌学的にも症例13, 14の*H. influenzae*, 症例16の*S. pneumoniae*は消失した。

以上17例の総合臨床成績は、著効2例, 有効10例, やや有効2例, 無効3例, 有効率70.6%であった。本剤投与による臨床的副作用および臨床検査値の異常は

Table 1. Susceptibility of clinical isolates to loracarbef and related antibacterial agents

Organism	Drug	No. of strains tested	MIC (µg/ml)		
			range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. pneumoniae</i>	loracarbef	20	0.25~64	2.0	16.0
	cefaclor		0.125~16	1.0	4.0
	cefotiam		0.063~64	0.125	1.0
	cefteram pivoxil		0.063~4.0	0.063	1.0
MSSA	loracarbef	30	0.50~128<	2.0	128<
	cefaclor		1.0~128<	2.0	128<
	cefotiam		0.063~128<	0.25	128
	cefteram pivoxil		1.0~128<	2.0	128
MRSA	loracarbef	20	64~128<	128<	128<
	cefaclor		64~128<	128<	128<
	cefotiam		2~128<	64	128
	cefteram pivoxil		64~128<	128<	128<
<i>H. influenzae</i>	loracarbef	8	0.25~2.0	0.5	0.5
	cefaclor		0.5~8.0	2.0	8.0
	cefotiam		0.125~2.0	0.5	2.0
	cefteram pivoxil		≤0.063	≤0.063	≤0.063
<i>K. pneumoniae</i>	loracarbef	50	0.25~1.0	0.5	1.0
	cefaclor		0.5~2.0	1.0	2.0
	cefotiam		0.063~1.0	0.125	0.5
	cefteram pivoxil		0.125~2.0	0.25	1.0
<i>P. aeruginosa</i>	loracarbef	50	4.0~128<	128<	128<
	cefaclor		8.0~128<	128<	128<
	cefotiam		0.25~128<	128<	128<
	cefteram pivoxil		1.0~128<	128<	128<
<i>M. catarrhalis</i>	loracarbef	30	0.063~1.0	0.25	0.5
	cefaclor		0.125~2.0	0.25	1.0
	cefotiam		0.125~1.0	0.25	0.5
	cefteram pivoxil		0.063~2.0	0.125	1.0

MSSA: methicillin-sensitive *S. aureus* MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*

認められなかった。

Ⅲ. 考 察

初めての経口用カルバセフェム剤であるLCBFの抗菌スペクトラムは、*S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K.*

pneumoniae, *Proteus mirabilis*, *H. influenzae*の範囲であり、いわゆる第一世代の経口セフェム剤と同等であると報告されている²⁾。私どもの検討でも、*H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*に対しては、CCLに比し強い抗菌力を有していた。しかし*S.*

Table 2. Clinical efficacy of loracarbef

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Isolated organism	Daily dose and duration (mg × times × days)	Evaluation		Side effects
						bacteriological	clinical	
1	46 F	acute bronchitis	—	NF	400 × 3 × 2	unevaluable	fair	—
2	76 M	acute bronchitis	—	<i>M. catarrhalis</i>	400 × 2 × 7	eradicated	good	—
3	75 M	pneumonia	—	NF	400 × 3 × 7	unevaluable	fair	—
4	36 M	pneumonia	—	NF	400 × 3 × 7	unevaluable	good	—
5	58 F	pneumonia	—	<i>H. influenzae</i>	400 × 3 × 7	eradicated	good	—
6	40 M	pneumonia	—	B group <i>β-Streptococcus</i>	400 × 3 × 10	eradicated	good	—
7	64 M	pneumonia	old pulmonary tuberculosis bronchial asthma	NF	400 × 3 × 3	unevaluable	poor	—
8	64 F	pleurisy	—	not tested	400 × 3 × 7	unevaluable	excellent	—
9	34 M	pleuropneumonia	—	<i>H. influenzae</i>	400 × 3 × 16	persisted	poor	—
10	74 M	chronic bronchitis	—	NF	400 × 3 × 8	unevaluable	good	—
11	59 F	lower tract infection	bronchiectasis	NF	400 × 3 × 7	unevaluable	good	—
12	70 F	lower tract infection	bronchiectasis	NF	400 × 3 × 7	unevaluable	good	—
13	59 M	lower tract infection	bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	400 × 3 × 7	eradicated	good	—
14	61 M	lower tract infection	bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	400 × 2 × 7	replaced	excellent	—
15	78 M	lower tract infection	pulmonary emphysema	NF	400 × 3 × 7	unevaluable	good	—
16	63 M	lower tract infection	pulmonary emphysema	<i>S. pneumoniae</i>	400 × 3 × 7	eradicated	good	—
17	69 F	lower tract infection	lung fibrosis	NF	400 × 3 × 7	unevaluable	poor	—

NF: normal flora

*pneumoniae*に対しては、CCLに劣る抗菌力であった。また、CTMやCFTM-PIと比べると抗菌力はやや劣った。MSSAに対しては、MIC₅₀2.0 μ g/mlと優れた成績であったが、MICは0.50から128 μ g/mlまで幅広く分布し、本剤が無効の株の存在することが示唆された。また、最近院内感染の起炎菌の一つとして注目されて

いるMRSA⁴⁾や、び慢性汎細気管支炎をはじめとする慢性気道感染症の主要病原菌である*P. aeruginosa*に対するMICは、4から128 μ g/ml以上に分布し抗菌力は弱いものと考えられた。

今回の呼吸器感染症17例の臨床的検討では、有効率70.6%と優れた成績であった。細菌学的にも検出さ

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with loracarbef

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential count (%)					Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	Bil (mg/dl)		BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
						Ba.	Eo.	Neu.	Ly.	Mo.					D	T		
1	B	453	13.7	40.4	6700		1	53	39	7	24.7	11	9	43	0.2	0.4	7	0.8
	A	474	14.4	42.9	7100	1	5	70	21	3	24.7	7	7	46	0.2	0.5	9	0.8
2	B	514	15.3	45.5	6600	1	3	38	53	5	16.2	15	12	38	0.2	0.4	16	0.9
	A	497	15.3	45.3	4700		4	48	39	9	15.7	17	14	36	0.5	0.8	19	1.0
3	B	400	11.4	34.8	3700		3	60	34	3	38.9	18	18	75	0.1	0.2	18	0.9
	A	412	11.9	35.2	3000	1		42	48	9	27.2	16	12	80	0.2	0.3	16	1.0
4	B	442	13.1	40.0	9100		4	60	33	2	30.8	11	7	50	0.3	0.8	16	0.8
	A	446	13.4	40.5	7500	1	1	55	38	5	28.5	14	10	47	0.2	0.6	12	1.0
5	B	392	11.9	36.6	5900		1	80	9	10	19.5	13	10	49	0.4	0.8	13	0.8
	A	402	12.1	37.6	3000		1	64	29	6	29.7	15	11	47	0.2	0.4	11	0.8
6	B	518	15.6	43.7	6500		2	76	10	12	22.8	71	33	70	0.4	0.9	19	1.0
	A	491	15.4	42.3	5700		7	62	26	5	31.8	77	28	73	0.3	0.7	20	1.1
7	B	446	13.1	39.0	6100	2	5	86	2	5	31.8	9	7	46	0.2	0.4	15	1.1
	A	467	13.3	39.5	3300													
8	B	370	11.7	35.2	7700			75	20	5	20.7	10	8	41	0.3	0.9	9	0.8
	A	381	11.8	36.3	5200	1	1	66	25	7	28.0	9	7	44	0.2	0.5	9	0.8
9	B	452	14.0	41.0	10000	1	2	71	20	6	18.7	14	35	53	0.3	0.5	13	0.9
	A	509	15.9	45.5	10500	2	1	67	22	8	27.5	21	48	76	0.2	0.4	12	0.9
10	B	558	15.5	48.3	9500		4	69	23	4	23.2							
	A	519	14.8	45.3	8200		1	54	40	5	22.8	12	16	39	0.2	0.3	18	1.0
11	B	416	12.6	38.3	6200	1		72	23	4	20.0	15	12	60	0.3	0.6	13	0.7
	A	376	11.3	34.1	4100		1	43	52	4	24.5	11	9	43	0.1	0.3	16	0.6
12	B	376	11.8	35.0	5600		26	39	28	7	18.4	22	20	65	0.2	0.5	19	0.8
	A	361	11.1	32.6	5700		17	43	36	4	26.8	19	13	59	0.2	0.3	16	0.9
13	B	447	12.7	40.8	11500		2	76	13	9	22.9	11	10	58	0.3	0.6	13	0.7
	A	453	12.9	40.8	6600		1	67	23	9	22.4	12	13	58	0.1	0.2	12	0.8
14	B	480	16.0	47.7	8200	0.5	0.4	77.6	18	3.5	15.6	35	41	80	0.6	1.2	11	0.8
	A	466	16.1	47.3	4000	2		43	50	5	21.0	34	28	68	0.2	0.3	10	0.9
15	B	403	12.8	40.2	7300			81	13	6	25.5	14	9	36		0.5	18	1.1
	A	416	12.8	40.0	5200	1	5	68	14	12	28.2	14	9				20	1.2
16	B	435	13.6	39.6	8400		2	74	12	12	27.1	19	18	65	0.2	0.5	13	0.8
	A	385	11.9	35.5	4700		2	64	29	5	41.2	13	21	58	0.2	0.3	14	1.0
17	B	479	13.6	41.8	7500	1	7	59	22	10	26.9	17	11	62	0.1	0.2	17	0.9
	A	488	13.4	41.8	7800		1	69	27	3	27.6	15	13	52	0.2	0.4	15	1.0

B: before A: after

れた7株中, *S. pneumoniae* 1株, *H. influenzae* 3株, *M. catarrhalis* 1株, B group β -*Streptococcus* 1株は除菌され, MICを反映した成績と考えられた。MSSA, MRSA, および*P. aeruginosa*が検出された症例はなく, 検討することができなかった。

副作用に関しては, 臨床的副作用も臨床検査値の異常も認められた例はなく, 極めて安全性の高い薬剤であることが示唆された。この安全性の高さは, 本剤のセールスポイントになり得ると考えられた。以上より, 本剤は急性および慢性呼吸器感染症例に十分な有用性が期待し得ると考えられる。

文 献

- 1) 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

- 2) 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
- 3) 副島林造 : 本邦におけるこれからの臨床評価のあり方—特に呼吸器感染症について—。最新医学 44 : 2481~2489, 1989
- 4) 中浜 力, 築山邦規, 副島林造 : MRSA。臨床医 15 : 80~83, 1989

Basic and clinical studies of loracarbef

Niro Okimoto, Koichiro Yoshida, Sadao Tamada,
Osamu Tatara, Osamu Moriya, Yoshihito Niki
and Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

We performed bacteriological and clinical studies of loracarbef (LCBF), a new oral carbacephem antibiotic, with the following results.

1. The MICs of LCBF against *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis* ranged from 0.063~2 μ g/ml, and were superior to that of cefaclor (CCL), but inferior to those of cefotiam (CTM) and cefteram-pivoxil (CFTM-PI). The MIC of *Streptococcus pneumoniae* was inferior to that of CCL. The MIC₅₀ against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) was 2 μ g/ml, the same as those of CCL and CFTM-PI. They were, however, weak against methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Seventeen patients with respiratory infection were treated with LCBF. The overall efficacy rate was 70.6% (excellent 2, good 10, fair 2, poor 3). No clinical side effects or laboratory abnormalities were observed in any of the patients after treatment.