

呼吸器感染症におけるloracarbefの基礎的・臨床的検討

松本行雄・杉本勇二・千酌浩樹・阪田拓哉・小西龍也

寺本英巳・櫃田 豊・佐々木孝夫

鳥取大学医学部第三内科*

はじめの経口用カルバセフェム系抗生物質loracarbefの呼吸器感染症病原菌に対する抗菌力と、呼吸器感染症における臨床効果ならびに有用性について検討し、下記の結果を得た。

呼吸器感染症患者より分離された臨床株に対する本剤のMICは、*Haemophilus influenzae*では0.39～1.56 μ g/ml(MIC₉₀1.56 μ g/ml)に分布し、*Moraxella catarrhalis*では0.2～3.13 μ g/ml(MIC₉₀1.56 μ g/ml)、*Streptococcus pneumoniae*では0.39～1.56 μ g/ml(MIC₉₀0.78 μ g/ml)、*Staphylococcus aureus*では0.2～6.25 μ g/ml(MIC₉₀1.56 μ g/ml)に分布していた。

呼吸器感染症8例(肺炎1例、慢性気管支炎3例、気管支拡張症+感染2例、びまん性汎細気管支炎1例、急性気管支炎1例)における本剤の臨床効果は著効1例、有効3例、やや有効2例、無効1例、判定不能が1例であった。起炎菌の判明した症例は5例で、*H. influenzae* 3例、*H. influenzae*+*S. pneumoniae* 1例、*Klebsiella pneumoniae* 1例(効果判定不能症例)であり、本剤により除菌できたのは、*H. influenzae*の1例のみであった。自他覚的な副作用は認めなかったが、臨床検査値で軽度のGOT、GPTの上昇を1例に認めた。

Key words : Loracarbef, MICs, Clinical efficacy, RTI

Loracarbef(LCBF)は、協和醸酵工業(株)東京研究所で創製されたはじめの経口用カルバセフェム系抗生物質であり、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。本剤の特性は、ヒト血液およびリン酸緩衝液中での安定性に優れ、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対しCCLと同様な広域抗菌スペクトルを示す。また、単回投与では高い血中濃度と尿中回収率が得られることならびに多回投与では血中蓄積性がなく安全性の高いことが確認されている^{1,2)}。

今回、われわれはLCBFにつき基礎的・臨床的検討を行い、その有効性ならびに安全性を検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 抗菌力

呼吸器感染症患者より分離された臨床分離株のうち、*Haemophilus influenzae* 15株、*Moraxella catarrhalis* 15株、*Streptococcus pneumoniae* 20株、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)20株に対する抗菌力を日本化学療法学会標準法に準じて寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した³⁾。接種菌液は*H. influenzae*では5% Fildes enrichment (Difco)加

Mueller-Hinton broth (BBL)、*M. catarrhalis*と*S. pneumoniae*では5%ウサギ脱線維血液加Mueller-Hinton broth (BBL)、*S. aureus*はMueller-Hinton brothを用いて、37℃18時間培養後にそれぞれ同一の液体培地にて10⁶CFU/mlに希釈して作製した。感受性培地も前述と同様にMueller-Hinton agar (BBL)を用い、*H. influenzae*には5% Fildes enrichment (Difco)加、*S. pneumoniae*と*M. catarrhalis*は5%ウサギ脱線維血液加にて作製し、マイクロプランターMIT-27P(佐久間製作所)を用いて被検菌を接種し、37℃18時間培養後にMICを測定した。

2. 臨床的検討

対象は鳥取大学第三内科を受診し、本試験参加の同意の得られた呼吸器感染症8例で、女性6例、男性2例、年齢は29～77歳であった。疾患の内訳は肺炎1例、慢性気管支炎の急性増悪3例、感染を伴った気管支拡張症2例、びまん性汎細気管支炎1例、急性気管支炎1例であった。投与方法は本剤1回200～400mgを1日3回食後経口投与した。投与期間は7～14日間で、総投与量は4.0～8.4gであった。

臨床効果の判定は、本剤投与前後の自他覚症状、喀痰細菌検査、白血球数、CRP、赤沈値、胸部X線写真

*〒683 米子市西町36-1

などの検査所見を参考にして総合的に、著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor) の4段階にて判定した。

副作用ならびに臨床検査値異常については、自他覚的症候および末梢血液検査, 血液生化学検査, 尿検査を行い, 本剤との関連性の有無について検討した。

II. 成績

1. 抗菌力

呼吸器感染症患者より分離された病原菌に対する本剤のMIC域, MIC₅₀, MIC₉₀をTable 1に示した。

H. influenzae 15株に対する本剤のMICは0.39~1.56 μg/mlに分布し, MIC₅₀, MIC₉₀は, それぞれ0.78, 1.56 μg/mlでCCLに比較してその抗菌力は優れていたが, cefotiam (CTM) には劣っていた。Ampicillin (ABPC)のMICは0.39 μg/ml以下の11株, 3.13 μg/ml以上の4株に分かれており, この4株はβ-lactamase産生株であり, 本剤のMICは1.56 μg/mlであった。

M. catarrhalis 15株に対する本剤のMICは0.2~3.13 μg/mlに分布し, MIC₅₀, MIC₉₀は, それぞれ0.39, 1.56 μg/mlでCCL, ABPCと同程度であり, CTMよりは劣っていた。

S. pneumoniae 20株に対する本剤のMICは0.39~1.56 μg/mlに分布し, MIC₅₀, MIC₉₀は0.78 μg/mlであり, その抗菌力はCCL, CTM, ABPCより劣っていた。

S. aureus (MSSA) 20株に対する本剤のMICは0.2~6.25 μg/mlに分布し, MIC₅₀, MIC₉₀は, それぞれ0.78, 1.56 μg/mlであり, その抗菌力はCCLと同程度

であり, CTM, ABPCよりは劣っていた。

2. 臨床的検討

本剤を投与した症例の概要をTable 2に, 投与前後の臨床検査成績をTable 3に提示した。

本剤の臨床効果は呼吸器感染症8例に対して, 著効1例, 有効3例, やや有効2例, 無効1例, 判定不能1例であった。

著効の症例は51歳の女性で慢性気管支炎の患者で, erythromycin投与により繰り返し感染が阻止できていたが, 平成2年6月初旬より咳・痰増加し, 38℃の発熱をきたし, 当科受診。慢性気管支炎の急性増悪と考え, 本剤1回200mg 1日3回食後経口投与。投与開始2日目には解熱し, 咳・痰も減少した。本剤投与前の咽頭ぬぐい液より*H. influenzae* (2+)検出されたが, 本剤により除菌された症例である。

有効3例の症例は75歳の慢性気管支炎の女性, 43歳の気管支拡張症の女性, 77歳の急性気管支炎の女性で, 本剤投与により自覚症状の改善ならびに炎症所見の改善が認められた。しかしながらこれらの3例は起炎菌は同定できず, 細菌学的効果は不明であった。

やや有効の2例は36歳の肺炎の女性, 73歳の気管支拡張症の女性で, 本剤投与により咳・痰などの自覚症状の改善ならびに炎症所見の改善が認められるも, 起炎菌として検出された*H. influenzae*は本剤投与によっても除菌できなかった。

無効症例は29歳のびまん性汎細気管支炎の男性であるが, 本剤1回400mg 1日3回経口投与したが, 略

Table 1. Antimicrobial activity of loracarbef and other drugs against clinical isolates

Organism (no. of isolates)	Drugs	MIC (μg/ml)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>H. influenzae</i> (15)	loracarbef	0.39~1.56	0.78	1.56
	cefaclor	0.78~6.25	1.56	6.25
	cefotiam	0.2~1.56	0.78	0.78
	ampicillin	0.1~6.25	0.2	6.25
<i>M. catarrhalis</i> (15)	loracarbef	0.2~3.13	0.39	1.56
	cefaclor	0.2~3.13	0.78	1.56
	cefotiam	≤0.05~1.56	0.39	0.78
	ampicillin	0.1~12.5	1.56	3.13
<i>S. pneumoniae</i> (20)	loracarbef	0.39~1.56	0.78	0.78
	cefaclor	0.2~0.78	0.2	0.39
	cefotiam	0.1~0.2	0.1	0.2
	ampicillin	≤0.05	≤0.05	≤0.05
<i>S. aureus</i> (MSSA) (20)	loracarbef	0.2~6.25	0.78	1.56
	cefaclor	0.2~3.13	0.78	1.56
	cefotiam	0.1~0.78	0.39	0.39
	ampicillin	0.1~1.56	0.39	0.78

Table 2. Clinical efficacy of loracarbef

Case	Age	Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	Administration			Clinical effect	Side effects
							daily dose (mg)	duration (day)	total dose (g)		
1	36	F	50.0	bronchopneumonia	none	<i>H. influenzae</i> 5×10^7	200 × 2	1	4.2	fair	none
						↓	200 × 3	6			
						<i>H. influenzae</i> 1×10^7	200 × 1	1			
2	51	F		chronic bronchitis	none	<i>H. influenzae</i> (++)	200 × 2	1	8.2	excellent	none
						↓ (-)	200 × 3	13			
3	75	F	44.0	chronic bronchitis	cerebral infarction	normal flora	200 × 2	1	4.0	good	none
						↓ normal flora	200 × 3	6			
4	43	F		bronchiectasis + infection	none	normal flora ↓ not detected	400 × 3	7	8.4	good	none
5	73	F	44.0	bronchiectasis + infection	hepatitis	<i>H. influenzae</i> 6×10^8	200 × 2	1	4.0	fair	none
						↓ <i>H. influenzae</i> 1×10^7	200 × 3	6			
6	29	M	58.0	DPB	none	<i>H. influenzae</i> 1×10^8	400 × 2	1	8.0	poor	none
						↓ <i>S. pneumoniae</i> 5×10^7	400 × 3	6			
						<i>H. influenzae</i> 1×10^7 <i>S. pneumoniae</i> 1×10^7					
7	77	M	55.0	acute bronchitis	hypertension cerebral circulatory failure	not tested	200 × 2	1	4.0	good	none
						↓ not tested	200 × 3	6			
8	75	M	62.0	chronic bronchitis	hypertension	<i>K. pneumoniae</i> 1×10^8 ↓ <i>K. pneumoniae</i> 5×10^8	200 × 3	12	6.4	unevaluable	none

DPB: diffuse panbronchiolitis

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with loracarbef

Case	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Hct (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eo. (%)	Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	ALP (U/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	
1	B	403	11.1	34.8	7,100	0	20.2	0.88	26	10	14	62	12	0.7
	A	414	11.9	35.9	5,600	0	26.2	0.08	28	9	8	49	12	0.7
2	B	455	12.9	39.6	12,200	0	20.7	12.44	46	26	45	96	12	0.8
	A	437	12.4	37.6	4,500	0	26.7	0.18	23	34	51	98	18	0.7
3	B	312	10.9	32.7	7,900	4	25.7	0.84	105	8	6	78	19	0.8
	A	327	11.4	34.5	6,500	6	30.1	0.36	97	8	5	85	—	—
4	B	484	13.6	40.8	7,000	1	31.0	0.28	31	39	24	87	12	0.6
	A	488	13.5	40.9	5,000	1	28.9	0.08	10	18	15	70	20	0.7
5	B	326	10.9	31.8	4,400	13	17.3	0.06	68	36	71	310	17	0.6
	A	329	10.8	31.9	4,300	10	14.4	0.1	61	82	144	321	22	0.6
6	B	504	14.9	44.9	8,900	0	35.8	2.91	41	21	24	321	14	1.0
	A	474	14.4	41.6	17,600	0	33.1	6.10	26	22	23	302	15	0.9
7	B	425	14.2	41.9	12,800	4	18.9	1.83	28	—	—	—	—	—
	A	442	14.9	43.5	10,200	2	17.2	0.68	38	19	15	275	21	1.7
8	B	505	13.5	41.1	5,000	2	22.8	1.02	23	22	19	307	21	0.8
	A	487	13.2	39.8	5,100	0	20.3	4.18	18	27	20	297	22	0.8

B: before A: after

痰の性状、炎症所見、胸部X線所見の改善も認められず、喀痰より起炎菌として検出された*H. influenzae*ならびに*S. pneumoniae*も除菌されなかった。

症例8は75歳の慢性気管支炎の男性であるが本剤投与終了後1週間して来院したため、本剤終了直後の検討ができず効果判定不能とした。

副作用は自他覚的には全例に認めなかったが、臨床検査値において、GOT、GPTの軽度の上昇を1例に認めた。

Ⅲ. 考 察

初めての経口用カルバセフェム剤LCBFはCCLに近似した化学構造を有しており、その抗菌力もCCLと同様にグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広域抗菌スペクトルを有しているとされている^{1,2)}。今回我々が検討した呼吸器感染症患者より分離した*H. influenzae*、*M. catarrhalis*、*S. pneumoniae*、*S. aureus* (MSSA)に対する本剤のMICはそれぞれ、0.39~1.56、0.2~3.13、0.39~1.56、0.2~6.25 µg/mlに分布しており、*M. catarrhalis*、*S. aureus* (MSSA)に対してはCCLと同程度の抗菌力を示した。*H. influenzae*に対してはCCLより抗菌力は優れており、β-lactamase産生株に対する本剤のMICは1.56 µg/mlであった。*S. pneumoniae*に関してはCCLのほうが、1~2管抗菌力が優れていた。

本剤の呼吸器感染症8例に対する臨床効果は著効1例、有効3例、やや有効2例、判定不能1例であった。起炎菌が判明した症例は*H. influenzae* 3例、*H. influen-*

*zae*と*S. pneumoniae*の混合感染1例、*K. pneumoniae* 1例(本症例は効果判定より除外)であった。本剤により*H. influenzae* 3例のうち1例は除菌できたが他の2例ならびに*H. influenzae*と*S. pneumoniae*の混合感染のびまん性汎細気管支炎の症例は除菌できなかった。呼吸器感染症とくに慢性気道感染症の起炎菌として*H. influenzae*、*S. pneumoniae*の2菌種は重要であるが本剤による除菌効果が悪く、この理由として炎症の場である気道への本剤の移行が悪いが、移行はしても、これらの菌に対するMICを凌駕するほどの移行がないことが考えられる。もうひとつは、本剤の抗菌力が経口剤としてはやや弱い可能性も考えられる。

以上より、慢性呼吸器感染症に対しては、1回の投与量を200mgでなく400~500mgに増量し検討してみることが必要と考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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(1968年制定, 1974年改訂)。*Chemotherapy* 29: 76~79, 1981

Basic and clinical studies of loracarbef in respiratory infections

Yukio Matsumoto, Yuji Sugimoto, Hiroki Chikumi, Takuya Sakata, Tatsuya Konishi,
Hidemi Teramoto, Yutaka Hitsuda and Takao Sasaki

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University
36-1 Nishi-machi, Yonago 683, Japan

We performed basic and clinical studies of loracarbef (LCBF), a new oral carbacephem, in respiratory infections, with the following results.

1. The MICs of LCBF for causative organisms were measured by the agar dilution method with an inoculum size of 10^6 CFU/ml.

The MICs for 15 strains of *Haemophilus influenzae* were 0.39~1.56 µg/ml; for 15 strains of *Moraxella catarrhalis*, 0.2~3.13 µg/ml; for 20 strains of *Streptococcus pneumoniae*, 0.39~1.56 µg/ml; for 20 strains of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, 0.2~6.25 µg/ml.

2. The clinical efficacy of LCBF in 8 patients with respiratory infections was excellent in one, good in 3, fair in 2, poor in one and unevaluable in one. No side effects were observed. Abnormally altered laboratory findings included slight elevations of GOT and GPT in one patient.