

## 呼吸器感染症に対するloracarbefの基礎的ならびに臨床的検討

光武耕太郎・吉富祐子・宮崎義継・松田治子  
東山康仁・前崎繁文・岩本雅典・田中研一  
古賀宏延・河野 茂・原 耕平  
長崎大学医学部第二内科\*

餅田親子・菅原和行・賀来満夫  
長崎大学附属病院検査部

森川 透・井上祐一・須山尚史・渡辺講一  
藤田紀代・神田哲郎・中富昌夫  
長崎大学医学部第二内科関連施設

新規の経口用カルバセフェム系抗菌剤であるloracarbefについて、基礎的ならびに臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床分離株12菌種419株に対する最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、他4薬剤(cefactor, cefixime, cefotiam, amoxicillin)と比較検討した。その結果、本剤はmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter anitratus*を除いたグラム陽性および陰性菌に良好な抗菌活性を示し、CCLとほぼ同等の成績が得られた。

2. 体内濃度：びまん性汎細気管支炎患者2例において、本剤を経口投与した時の血中および喀痰中濃度を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて測定した。本剤200mgあるいは400mgを経口投与した後の最高血中濃度はそれぞれ8.3と16.1 $\mu\text{g/ml}$ 、最高喀痰中濃度はそれぞれ0.47と0.36 $\mu\text{g/ml}$ で、良好な喀痰内移行性が認められた。

3. 臨床的検討：呼吸器感染症患者21例に本剤を投与し、臨床効果および副作用について検討した。21例中有効13例、やや有効3例、無効4例、判定不能1例で、総合的な有効率は65%であった。副作用としては、胃部不快感が1例にみられたが、軽度であったために投与継続可能であった。臨床検査値異常としては、好酸球の上昇が1例に認められた。

**Key words** : loracarbef, 抗菌力, 喀痰内移行濃度, 呼吸器感染症

Loracarbef(LCBF)は協和醸酵工業株式会社で開発された世界で初めての経口用カルバセフェム剤で、cefactor(CCL)と類似の構造を有するが、dihydrothiazine環の1位の硫黄原子が炭素原子に置換された点が異なり、それによってセフェム剤特有の硫黄臭が消失した<sup>1)</sup>。本剤の抗菌スペクトルはグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広く、ほぼ第一世代の経口セフェム剤と同等である<sup>2)</sup>。また本剤は腸管で吸収された後、体内では非常に安定で、代謝されることなく24時間以内に90%以上が尿中に回収される。

今回私達は、基礎的検討として、本剤の各種細菌に

対する*in vitro*の抗菌力を測定するとともに、本剤投与後の血中および喀痰中濃度をHPLCにて測定した。また臨床的検討として、呼吸器感染症患者21例に本剤を投与し、その臨床的效果ならびに副作用について検討したので報告する。

## I. 基礎的検討

### 1. 抗菌力

#### 1) 実験方法

長崎大学医学部附属病院検査部細菌室において各種臨床材料から分離された、グラム陽性菌5菌種180株(methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)30

株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)] 30株, *Staphylococcus epidermidis* 30株, *Streptococcus pyogenes* 30株, *Streptococcus pneumoniae* 30株, *Enterococcus faecalis* 30株], およびグラム陰性菌7菌種239株(*Moraxella catarrhalis* 30株, *Escherichia coli* 30株, *Haemophilus influenzae* 30株, *Klebsiella pneumoniae* 30株, *Pseudomonas aeruginosa* 59株, *Proteus mirabilis* 30株, *Acinetobacter anitratus* 30株)の計419株を用いて, LCBFおよび他4薬剤〔CCL, cefixime (CFIX), cefotiam (CTM), amoxicillin (AMPC)]の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し比較検討した。MICの測定はMIC2000(ダイナテック社)を用いたマイクロブイオン希釈法を採用し, 接種菌量は $10^5$ CFU/mlとなるように調整した。なお本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法によるMIC値測定法との間には, きわめて良好な相関性が認められている<sup>3)</sup>。

## 2) 実験成績

臨床材料分離株12菌種419株に対する本剤および他4薬剤の抗菌活性の成績を, MIC域およびMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>値でTable 1に示した。

グラム陽性菌の中で, MSSAに対するMIC域は0.39~>50 $\mu$ g/mlと幅広く分布しているものの, MIC<sub>50</sub>は1.56 $\mu$ g/mlであり, この成績はCTMより1管劣り, AMPCと同等で, CCLより1管, CFIXより3管優れていた。MRSAに対する抗菌力は弱く, MIC域は3.13~>50 $\mu$ g/ml, MIC<sub>50</sub>は50 $\mu$ g/mlで, CTMやAMPCより1~4管劣っていた。*S. epidermidis*に対するMIC域は1.56~>50 $\mu$ g/ml, MIC<sub>50</sub>は25 $\mu$ g/mlで, CCLとほぼ同等で, CTMやAMPCより1~4管劣っていた。*S. pyogenes*に対するMIC域は0.05~0.2 $\mu$ g/ml, MIC<sub>50</sub>は0.1 $\mu$ g/mlと優れた抗菌力を示し, AMPCよりは2管劣ったものの, 他の3薬剤とほぼ同等の抗菌力であった。*S. pneumoniae*に対するMIC域は0.1~3.13 $\mu$ g/ml, MIC<sub>50</sub>は0.78 $\mu$ g/mlで, 他の4薬剤より1~5管劣っていた。*E. faecalis*に対する抗菌力は弱く, 他のセフェム系の3薬剤とともに, AMPCより6管劣る成績であった。以上より, 本剤のグラム陽性菌に対する抗菌力はCCLやCFIXとほぼ同等で, CTMやAMPCより劣る成績であった。

グラム陰性菌では, *M. catarrhalis*に対するMIC域は0.05~25 $\mu$ g/ml, MIC<sub>50</sub>は0.78 $\mu$ g/mlで, CFIXに2管劣るものの, 他の3薬剤と同等の優れた抗菌力を示した。*E. coli*に対するMIC域は0.2~50 $\mu$ g/ml, MIC<sub>50</sub>は0.39 $\mu$ g/mlで, CCLやAMPCより1~3管優れ, CFIXやCTMより1~3管劣っていた。*H. influenzae*に対するMIC域は0.78~25 $\mu$ g/ml, MIC<sub>50</sub>は1.56 $\mu$ g/mlで, CCL

より1管優れ, 他の3薬剤より1~5管劣っていた。*K. pneumoniae*に対してはMIC域は0.39~6.25 $\mu$ g/ml, MIC<sub>50</sub>は0.78 $\mu$ g/mlで, CCLと同等, AMPCより7管優れ, CTMやCFIXより3~4管劣っていた。*P. aeruginosa*に対する抗菌力は他の4薬剤と同様に弱く, MIC<sub>50</sub>は>100 $\mu$ g/mlであった。*P. mirabilis*に対するMIC域は0.39~3.13 $\mu$ g/ml, MIC<sub>50</sub>は1.56 $\mu$ g/mlで, CCLと同等, 他の3薬剤より1~4管劣っていた。*A. anitratus*に対するMIC域は6.25~>100 $\mu$ g/ml, MIC<sub>50</sub>は12.5 $\mu$ g/mlで, CFIXやAMPCと同等で, CCLやCTMより2管優れていた。以上よりグラム陰性菌に対する本剤のMICはCCLのそれとほぼ同等の成績であった。

## 2. 血中および喀痰中濃度

### 1) 測定方法

びまん性汎細気管支炎(DPB)患者2例(39歳の男性, 50歳の女性)に対して, 本剤200mgあるいは400mgを経口投与し, 経時的に採血を行い, 血清分離後-20℃に保存した。また1時間毎に全喀痰を蓄痰させ, 6~8時間まで採取し血清と同様に保存した。これら血清中および喀痰中の本剤の濃度を, 協和醸酵工業株式会社に依頼しHPLCを用いて測定した。なお, 血中および喀痰中濃度測定については事前に患者の同意を得た。

### 2) 測定成績

Fig. 1および2に示したように, 最高血中濃度は内服後それぞれ1時間および3時間後にみられ, 濃度は8.34 $\mu$ g/ml(200mg投与)と16.12 $\mu$ g/ml(400mg投与)であった。また喀痰中濃度は投与後漸増し, 5~7時間後にそれぞれ0.47 $\mu$ g/mlと0.36 $\mu$ g/mlの最高値に達した。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象症例および投与方法

長崎大学医学部第二内科および関連施設における入院あるいは外来の呼吸器感染症患者21症例(男性13例, 女性8例)を対象として, 本剤の有効性を検討した。症例の内訳は, 肺炎8例, 慢性気管支炎7例, 気管支拡張症5例, DPB 1例であった。投与方法は1回200mgまたは400mgを1日2回または3回経口投与し, 投与期間は4~15日間, 総投与量は3.6g~12.0gであった。なお, 本薬剤投与については事前に患者の同意を得た。

### 2. 効果判定基準

臨床効果の判定は, 本剤投与前後の自覚症状, 白血球数, CRP, 血沈, 胸部X線所見, 喀痰中細菌検査などを参考にして, 総合的に著効(卍), 有効(+), やや有効(+), 無効(-)の4段階にて判定した。

Table 1. Antibacterial activities of loracarbef and reference compounds against clinical isolates

Organisms (no. of strains)	Drug	range	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
			50%	90%
Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (30)	loracarbef	0.39 - 50 <	1.56	50
	cefaclor	0.78 - 50 <	3.13	50
	cefixime	6.25 - 50 <	12.5	50
	cefotiam	0.39 - 3.13	0.78	3.13
	amoxicillin	0.10 - 50 <	1.56	50
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (30)	loracarbef	3.13 - 50 <	50.0	50 <
	cefaclor	3.13 - 50 <	50.0	50 <
	cefixime	6.25 - 50 <	50 <	50 <
	cefotiam	0.78 - 50 <	3.13	50 <
	amoxicillin	0.78 - 50 <	25.0	50 <
<i>S. epidermidis</i> (30)	loracarbef	1.56 - 50 <	25.0	50 <
	cefaclor	0.78 - 50 <	25.0	50 <
	cefixime	3.13 - 50 <	50 <	50 <
	cefotiam	0.78 - 6.25	1.56	3.13
	amoxicillin	1.56 - 50 <	12.5	50
<i>S. pyogenes</i> (30)	loracarbef	0.05 - 0.2	0.10	0.10
	cefaclor	0.05 - 0.39	0.10	0.20
	cefixime	$\cong$ 0.025 - 0.10	0.10	0.10
	cefotiam	0.05 - 0.20	0.05	0.10
	amoxicillin	$\cong$ 0.025	$\cong$ 0.025	$\cong$ 0.025
<i>S. pneumoniae</i> (30)	loracarbef	0.10 - 3.13	0.78	1.56
	cefaclor	0.10 - 1.56	0.39	0.78
	cefixime	$\cong$ 0.025 - 3.13	0.20	1.56
	cefotiam	0.05 - 0.20	0.10	0.20
	amoxicillin	$\cong$ 0.025 - 0.10	$\cong$ 0.025	0.10
<i>E. faecalis</i> (30)	loracarbef	25 - 50 <	50	50 <
	cefaclor	25 - 50 <	50	50 <
	cefixime	0.39 - 50 <	50 <	50 <
	cefotiam	12.5 - 50 <	50	50 <
	amoxicillin	0.20 - 0.78	0.78	0.78
<i>M. catarrhalis</i> (30)	loracarbef	0.05 - 25	0.78	3.13
	cefaclor	0.20 - 50	0.78	3.13
	cefixime	$\cong$ 0.025 - 0.78	0.20	0.39
	cefotiam	0.20 - 6.25	0.78	0.78
	amoxicillin	$\cong$ 0.025 - 25	0.78	6.25
<i>E. coli</i> (30)	loracarbef	0.20 - 50	0.39	1.56
	cefaclor	0.39 - 100 <	0.78	6.25
	cefixime	$\cong$ 0.05 - 25	0.20	0.78
	cefotiam	$\cong$ 0.05 - 6.25	$\cong$ 0.05	0.20
	amoxicillin	0.78 - 100 <	3.13	100 <
<i>H. influenzae</i> (30)	loracarbef	0.78 - 25	1.56	6.25
	cefaclor	1.56 - 25	3.13	6.25
	cefixime	$\cong$ 0.025 - 0.10	0.05	0.05
	cefotiam	0.39 - 6.25	0.78	1.56
	amoxicillin	0.39 - 50 <	0.39	50
<i>K. pneumoniae</i> (30)	loracarbef	0.39 - 6.25	0.78	1.56
	cefaclor	0.78 - 6.25	0.78	3.13
	cefixime	$\cong$ 0.05 - 0.20	$\cong$ 0.05	0.10
	cefotiam	0.10 - 0.39	0.10	0.20
	amoxicillin	12.5 - 100 <	100	100 <
<i>P. aeruginosa</i> (59)	loracarbef	100 <	100 <	100 <
	cefaclor	100 <	100 <	100 <
	cefixime	3.13 - 100 <	50	100 <
	cefotiam	50 - 100 <	100 <	100 <
	amoxicillin	3.13 - 100 <	100 <	100 <
<i>P. mirabilis</i> (30)	loracarbef	0.39 - 3.13	1.56	3.13
	cefaclor	0.39 - 1.56	1.56	1.56
	cefixime	$\cong$ 0.05	$\cong$ 0.05	$\cong$ 0.05
	cefotiam	$\cong$ 0.05 - 0.39	0.20	0.20
	amoxicillin	0.39 - 1.56	0.78	0.78
<i>A. anitratus</i> (30)	loracarbef	6.25 - 100 <	12.5	100
	cefaclor	25 - 100 <	50	100 <
	cefixime	3.13 - 100 <	12.5	25
	cefotiam	12.5 - 100 <	50	100 <
	amoxicillin	6.25 - 100 <	12.5	50

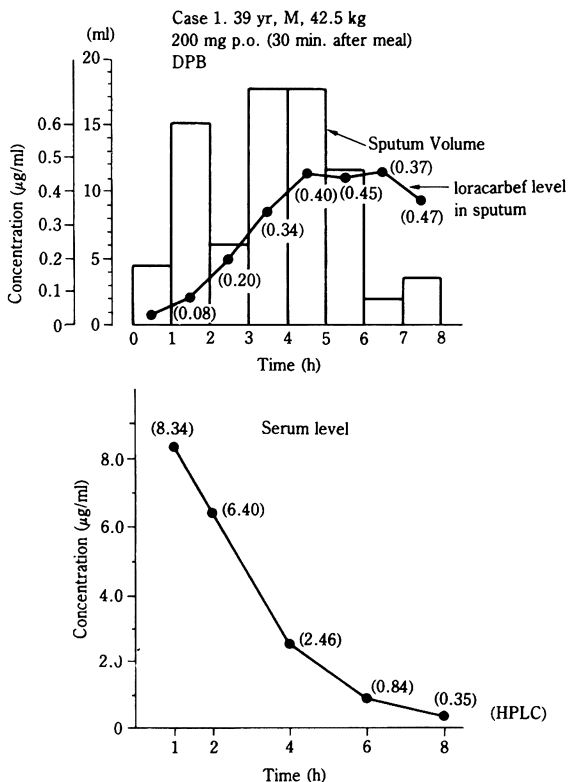


Fig. 1. Sputum and serum levels of loracarbef.

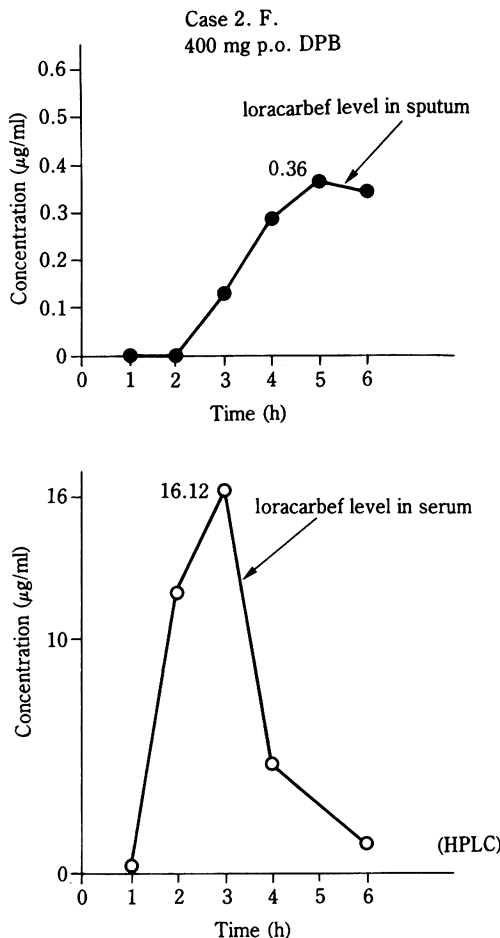


Fig. 2. Sputum and serum levels of loracarbef.

3. 臨床成績

全症例の患者背景，臨床検査成績，臨床効果，副作用などをTable 2に示し，総合的な臨床効果のまとめをTable 3に示した。なお症例14は解熱傾向を認めたものの，胸部X線上陰影が悪化し途中で他剤に変更されたため，十分な検討が行えず判定不能とした。21例中，著効例はなく，有効13例，やや有効3例，無効4例，判定不能1例であり，効果判定可能な20例中有効以上は13例で，有効率は65.0%であった。疾患別有効率を見てみると，肺炎では8例中判定不能1例を除いて4例が有効，慢性気管支炎では7例中4例が有効，気管支拡張症では5例中4例が有効であった。またDPBの1例も有効であった。無効例が4例(症例4，症例9，症例15，症例19)みられた。症例4は腎移植後にステロイドおよび免疫抑制剤を投与中の患者で，軽症の肺炎であったため本剤を投与したがX線所見や検査成績の悪化がみられたために無効とした。症例9と19は慢性気管支炎の患者で，それぞれ*H. influenzae*と*M. catarrhalis*による急性増悪を起こしたため本剤を投与したが，症状の改善や菌の陰性化がみられず無効

とした。症例15は緑膿菌性肺炎の症例で，本剤投与後も解熱傾向が認められず無効とした。

細菌学的効果をTable 4に示した。起炎菌が判明した15例のうちグラム陽性菌が7例，グラム陰性菌が8例にみられた。グラム陽性菌の*S. pneumoniae*と*S. aureus*に対してはいずれも高い除菌率(80%と100%)を示したが，グラム陰性菌に対する除菌率は低く，*H. influenzae*に対しては40%，*M. catarrhalis*や*P. aeruginosa*に対しては除菌効果はみられなかった。全体としての除菌率は53.3%であった。

Ⅲ. 副作用

Table 2の右端のカラムには，各症例の自他覚的な副作用および臨床検査値の異常を示した。症例2は本剤投与4日目に胃部不快感を訴えたが，胃粘膜保護剤投与により直ちに症状消失し投与が継続された。また

Table 2. Summary of patients treated with loracarbef

Case no.	Age, Sex	Diagnosis	Dose (days)	Isolated organism	BT	WBC	CRP	ESR	Efficacy*	Side effects
1	62, M	pneumonia	200 mg × 3 (14)	normal flora ↓ not tested	39.4 ↓ 36.7	10100 ↓ 6900	14.4 ↓ <0.3	20 ↓	(++)	(-)
2	31, M	pneumonia	200 mg × 3 (7)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> ↓ (-)	38.5 ↓ 36.7	7100 ↓ 7800	7.5 ↓ <0.3	50 ↓ 7	(++)	stomach discomfort
3	40, F	pneumonia	200 mg × 3 (14)	normal flora ↓ normal flora	37.2 ↓ 37.0	6200 ↓ 6300	0.36(+) ↓ 0.07(-)		(++)	(-)
4	30, M	pneumonia	200 mg × 3 (6)	not tested ↓ <i>S. pneumoniae</i>	37.4 ↓ 37.5	9000 ↓ 13600	5.9 (4+) ↓ 13.17(6+)	55 ↓ 74	(-)	(-)
5	34, F	pneumonia	200 mg × 3 (15)	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	37.8 ↓ 36.0	7500 ↓ 4300	0.90(1+) ↓ 0.07(-)	11 ↓	(++)	(-)
6	36, M	pneumonia	200 mg × 3 (8)	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> , <i>M. catarrhalis</i>	36.1 ↓ 35.3	3500 ↓ 5700	0.83(1+) ↓ 0.21(±)	36 ↓ 22	(+)	(-)
7	79, M	Chronic bronchitis	200 mg × 2 (14)	<i>S. pneumoniae</i> ↓ normal flora	37.3 ↓ 36.6	10700 ↓ 7700	4.36(4+) ↓ 0.25(-)	40 ↓ 43	(++)	Eosino 5%→37%
8	79, M	chronic bronchitis	400 mg × 3 (7)	normal flora ↓ normal flora	37.0 ↓ 36.7	7000 ↓ 6300	4.0 ↓ 0.93	105 ↓ 81	(++)	(-)
9	43, M	chronic bronchitis	200 mg × 3 (14)	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>H. influenzae</i>	36.1 ↓ 36.5	5500 ↓ 5600	 ↓ 0.76(1+)	39 ↓ 25	(-)	(-)
10	68, F	bronchiectasis	400 mg × 3 (7)	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>H. influenzae</i>	38.5 ↓ 37.4	7100 ↓ 10200	7.84(6+) ↓ <0.25(-)	106 ↓ 82	(+)	(-)
11	78, M	bronchiectasis	400 mg × 2 (7)	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>H. influenzae</i>	<37 ↓ <37	6200 ↓ 5900	0.59(+) ↓ 0.27(-)		(++)	(-)
12	33, F	bronchiectasis	200 mg × 3 (6)	<i>S. aureus</i> ↓ normal flora	36.8 ↓ 36.4	6000 ↓ 5400	1.58(2+) ↓ 0.16(-)	1 ↓ 7	(++)	(-)
13	45, M	bronchiectasis	200 mg × 3 (8)	normal flora ↓ normal flora	36.8 ↓ 35.6	7600 ↓ 7600	1.11 ↓ 0.33	8 ↓	(++)	(-)
14	75, M	pneumonia	400 mg × 3 (4)	<i>S. pneumoniae</i> ↓ not tested	37.6 ↓ 37.1	5800 ↓ 6000	13.6 ↓ 13.2	73 ↓ 56	unevaluable	(-)
15	68, F	pneumonia	400 mg × 2 (4)	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	39.0 ↓ 38.5	9300 ↓ 8300	 ↓ 20.9	140 ↓	(-)	(-)
16	71, F	chronic bronchitis	400 mg × 2 (7)	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>H. influenzae</i>	37.0 ↓ 36.7	8800 ↓ 4600	1.24(2+) ↓ <0.28(-)	60 ↓ 52	(++)	(-)
17	71, M	chronic bronchitis	400 mg × 3 (10)	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	37.8 ↓ 36.7	3700 ↓ 4100	5.8 ↓ 2.2		(++)	(-)
18	53, F	chronic bronchitis	400 mg × 2 (11)	normal flora ↓ not tested	37.3 ↓ 37.2	4000 ↓ 4600	0.1 ↓ 0.3	38 ↓ 15	(+)	(-)
19	79, M	chronic bronchitis	400 mg × 2 (7)	<i>M. catarrhalis</i> ↓ <i>M. catarrhalis</i>	37.6 ↓ 37.2	6600 ↓ 8600	12.3(6+) ↓ 7.2(6+)	128 ↓ 147	(-)	(-)
20	76, F	bronchiectasis	400 mg × 2 (7)	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> ↓ normal flora	37.1 ↓ 36.9	7700 ↓ 7300	2.25 ↓ 4.64	50 ↓ 57	(++)	(-)
21	21, M	DPB	400 mg × 2 (8)	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	39.0 ↓ 36.6	14400 ↓ 13600	2.46 ↓ 1.49		(++)	(-)

DPB: diffuse panbronchiolitis \* (◆): excellent (++) : good (+) : fair (-) : poor

Table 3. Clinical efficacy of loracarbef

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Total
Pneumonia		4	1	2	1	8
Chronic bronchitis		4	1	2		7
Bronchiectasis		4	1			5
DPB		1				1
Total		13	3	4	1	21

DPB: diffuse panbronchiolitis Efficacy rate: 13/20=65%

Table 4. Bacteriological efficacy of loracarbef

	No. of strains	Eradicated	Persisted	Changed
<i>S. pneumoniae</i>	5	3	1	1
<i>S. aureus</i>	2	2		
<i>H. influenzae</i>	5	2	3	
<i>M. catarrhalis</i>	1		1	
<i>P. aeruginosa</i>	2		2	
Total	15	7	7	1

Eradication rate: 7+1/15 (53.3%)

症例7で経過中に好酸球の増加がみられたが、本剤投与前にも軽度の増加が既に認められており、本剤との関連は明らかではなかった。

#### IV. 考 察

協和醗酵工業株式会社で開発されたカルバセフェム系の合成抗菌薬であるLCBFは、構造的にはCCLとほぼ同じであるが、腸管からの吸収や体内での安定性が改善され、生物学的利用率が高い点が特徴である。また本剤はプラスミド由来の $\beta$ -lactamaseに対してもCCLより安定で、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで広い抗菌スペクトルを有している<sup>4)</sup>。

本剤の抗菌活性に関する我々の検討でも良好な成績が得られ、とくに呼吸器感染症の起炎菌としての頻度が高い*S. pneumoniae*や*H. influenzae*に対しても強い抗菌力を有していた。全般的な抗菌活性はCCLのそれとほぼ同等の成績であった。

本剤の血中および喀痰内移行は良好で、200mg投与時の血中および喀痰中濃度のピーク値はそれぞれ8.3  $\mu\text{g/ml}$ 、0.5  $\mu\text{g/ml}$ であり、約6%の喀痰内移行率が得られた。これらの成績はCCLより良好で、cephalexinとほぼ同等の優れた成績であった。

呼吸器感染症患者21例に本剤を投与し、その有効性を検討した結果、急性の肺実質感染症あるいは慢性の気道感染症のいずれに対しても、良好な有効率を認めた。また難治性の慢性感染を伴うDPBに対しても、1例ではあるが有効性が認められた。

副作用としては胃部不快感が1例にみられたが、軽

度で胃粘膜保護剤の投与により速やかに軽快した。また臨床検査値の異常として、末梢血好酸球数の増加がみられたが、本剤投与前に既に軽度の増加がみられており、その後の検査がなされていないため関連は明らかではなかった。いずれにしても本剤による重篤な副作用はみられず、安全性の高い薬剤であることが示された。

以上のように、LCBFは優れた抗菌活性を有する薬剤であり、安全性も高く、呼吸器感染症の治療に対し有用性の高い優れた抗菌剤であると思われる。

#### 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) 山口恵三: ミクロブイオン希釈法(MIC2000)による細菌感受性試験。Chemotherapy 30: 1515-1516, 1982
- 4) Cao C, Chin NX and Neu HC: *In-vitro* activity and  $\beta$ -lactamase stability of LY163892. J Antimicrob Chemother 22: 155-165, 1988

## Laboratory and clinical studies of loracarbef

Kotaro Mitsutake, Yuko Yoshitomi, Yoshitsugu Miyazaki, Haruko Matsuda,  
Yasuhito Higashiyama, Shigefumi Maesaki, Masanori Iwamoto, Kenichi Tanaka,  
Hironobu Koga, Shigeru Kohno and Kohei Hara  
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine  
12-4 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

Chikako Mochida, Kazuyuki Sugawara and Mitsuo Kaku  
Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

Tohru Morikawa, Yuichi Inoue, Naofumi Suyama, Kouichi Watanabe,  
Kiyo Fujita, Tetsuro Kanda and Masao Nakatomi  
Hospitals Affiliated with Nagasaki University

A newly developed oral carbacephem, loracarbef (LCBF), was evaluated *in vitro* and *in vivo* in comparison with cefaclor (CCL), cefixime, cefotiam and amoxicillin. The results were as follows.

1. Antimicrobial activity: Minimal inhibitory concentrations (MICs) against 419 clinical isolates including 12 different species were determined by the microbroth dilution method. LCBF showed good antimicrobial activity against gram-positive and -negative bacteria except methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter anitratus*. The MICs of LCBF were almost the same as those of the first-generation oral cephem, CCL.

2. LCBF concentration in plasma and sputum: Two patients with diffuse panbronchiolitis were given 200 mg or 400 mg of LCBF orally, and its concentrations in plasma and sputum were measured at intervals using HPLC. The peak concentrations of LCBF in the serum and sputum of a patient administered 200 mg were 8.34 and 0.47  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respectively, and those of a patient administered 400 mg were 16.1 and 0.36  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respectively. From these data, it was suggested that LCBF had good penetration into the blood and lung.

3. Clinical efficacy and adverse reaction: Twenty-one patients with respiratory tract infections were treated with LCBF, and the overall efficacy rate was 65% (good in 13, fair in 3, poor in 4, not evaluable in 1). Stomach discomfort was observed as a side effect.