

呼吸器感染症におけるloracarbefの基礎的・臨床的検討

宇都宮嘉明・松本慶蔵・永武 毅・力富直人
隆杉正和・秋山盛登司・渡辺貴和雄
高橋 淳・大石和徳・川上健司
長崎大学熱帯医学研究所内科*

吉田俊昭
長崎労災病院内科

田中宏史・山内壯一郎
彦岐公立病院内科・細菌検査部

田口幹雄・広瀬英彦
国立川棚病院呼吸器科

初の経口用carbacephem系抗生物質であるloracarbef(LCBF)の基礎的・臨床的研究を行った。

呼吸器病原性の明確な菌株に対するLCBFのMIC₅₀およびMIC₇₀はそれぞれ、*Staphylococcus aureus* 12.5 µg/mlと>100 µg/ml、*Streptococcus pneumoniae* 0.78 µg/mlと1.56 µg/ml、*Haemophilus influenzae* 0.78 µg/mlと1.56 µg/ml、*Branhamella catarrhalis* 1.56 µg/mlと3.13 µg/ml、*Pseudomonas aeruginosa*はMIC₅₀は>100 µg/mlであった。

慢性気管支炎患者において200mg単回投与後の最高血中濃度は120分後の7.7 µg/mlで、4時間後でも血中濃度は2.3 µg/mlと良好な血中移行が示された。同一症例での200mg、1日3回の連続投与では喀痰中濃度は大半が0.15 µg/ml前後であった(最高血中濃度の約2%)。喀痰中最高濃度は5日目の0.33 µg/ml、最高血中濃度の4.3%であった。

本剤を慢性呼吸器感染症9例と急性気管支炎1例に用いた。有効は3例、やや有効3例、無効4例と有効率は30%にとどまった。細菌学的には55%が除菌され、本剤の起炎菌に対するMICの0.78 µg/mlが除菌できるかどうかの境界線上にあると考えられた。

副作用は認められなかったが、1例のみにトランスアミナーゼの上昇がみられ、本剤の中止にてすみやかに改善した。

以上の結果より呼吸器感染症の治療においてLCBFはcefaclorよりすぐれた抗菌力を有しており、組織移行も良いことが明らかとなったので十分な量の投与が可能であれば有望な治療薬として期待できると結論付けられる。

Key words : loracarbef, carbacephem, 呼吸器感染症, 喀痰中濃度, *Haemophilus influenzae*

近年、経口用cephem剤は注射用の第3世代類似の骨格を有する新しい世代の薬剤が次々と開発され、呼吸器感染症の治療に実用化されて良好な成績をおさめているが¹⁻⁴⁾、それまでのcefaclor (CCL)⁵⁾に代表される経口用cephem剤はかつて呼吸器感染症においては多

用されていたにもかかわらず、その臨床効果は不十分であった。その理由は呼吸器感染症において起炎菌の第一義的病原菌である*Haemophilus influenzae*に対する基本的抗菌力が充分でなかったこと、1980年以降呼吸器病原菌として著しく増加し、現在では*H. influen-*

zaeについて*Streptococcus pneumoniae*と並び起炎菌としての分離頻度が高くなった*Branhamella catarrhalis*に対してほとんど抗菌力を有さなかったからである。

Loracarbef(LCBF)は協和醗酵工業(株)東京研究所で合成された初のcarbacephem系経口抗生物質であり、3位(chlor)と7位(aminophenylacetyl基)にはCCLと同一の側鎖を有している⁶⁾。抗菌スペクトラムもCCLと類似しており、グラム陽性からグラム陰性菌まで広い抗菌域を持った抗生物質である。抗菌力はグラム陰性菌を中心にCCLをうわまわる成績を有しており^{7,8)}、呼吸器感染症の治療においては良好な臨床効果が得られるものと期待されている。

今回我々は、LCBFを呼吸器感染症を場とした化学療法に臨床応用するため、当科の慢性気道感染症患者由来の呼吸器病原菌に対して*in vitro*抗菌力を測定し、慢性気道感染症患者に対し経口投与後の血中濃度および喀痰中濃度を測定し、基礎的検討を行なった。また本剤を治療目的に慢性気道感染症の患者を中心に用い臨床的有用性の検討を行ない、呼吸器感染症に対する投与量、投与回数および適応菌種について考察を加えた。

I. 方 法

1. 呼吸器病原菌に対する*in vitro*抗菌力

喀痰定量培養法を用いて、呼吸器感染症の患者の喀痰より 10^7 cfu/ml^{9,10)}以上に分離された呼吸器病原性の明確な菌株のうち、1988年1月から1990年5月に分離された菌株を用いてLCBFの*in vitro*抗菌力を検討した。同時に経口抗菌剤であるamoxicillin (AMPC), clavulanic acid amoxicillin (CVA/AMPC), CCL, cefotiam (CTM), cefixime(CFIX), erythromycin(EM), minocycline(MINO)およびofloxacin(OFLX)の抗菌力も測定し、LCBFの抗菌力と比較検討した。

今回検討に用いた菌株は*Staphylococcus aureus* 51株, *S. pneumoniae* 41株, *H. influenzae* 46株, *B. catarrhalis* 45株, *Pseudomonas aeruginosa* 37株で、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

被検菌株の*S. pneumoniae*と*B. catarrhalis*は5%ウマ脱線維素血液加Mueller-Hinton broth(BBL), *H. influenzae*では5%ウマ消化血液加Mueller-Hinton broth(BBL)を用い、その他の菌種ではMueller-Hinton broth(BBL)を用い、37℃, 18時間培養した菌液を同一の新鮮培養液にて希釈し 10^6 cfu/mlに調整したものを接種菌液とした。これらの被検菌株をタイピングアパレーターD型にてMIC測定用薬剤含有寒天培地に接種した。この寒天培地は、*S. pneumoniae*と*B. catarrhalis*に

は5%ウマ脱線維素血液加Mueller-Hinton broth(BBL), *H. influenzae*には5%ウマ消化血液加Mueller-Hinton broth(BBL), その他の菌種にはMueller-Hinton broth(BBL)を使用した。

2. 体液内濃度測定

LCBFの体液内濃度測定法には、*Micrococcus luteus* ATCC9341を検定菌とし、検定培地にはHeart infusion agar(BBL)を用いて、薄層cup法によるbioassayを行なった。測定検体は血清と喀痰で、-80℃に冷凍保存したものを融解後、homogenizeしたものを検体とした。喀痰にはN-acetyl cystein溶液は加えなかった。標準液の希釈系列作製にはMoni-trol(DADE)およびリン酸緩衝液(PBS:pH7.0, 1/15M)を用い、血中濃度と喀痰中濃度の測定には前者を用いた。

3. 臨床的有用性の検討

1) 対象症例

長崎大学熱帯医学研究所内科に平成1年8月から平成2年4月までの期間に入院または外来受診した患者のうち臨床症状・血液検査所見・喀痰塗抹グラム染色所見より、明らかな細菌性呼吸器感染症が疑われた10症例で、かつ本試験参加の同意の得られた、慢性気管支炎8例、気管支拡張症1例、急性気管支炎1例である。

2) 投与量・投与方法

前記対象患者に対するLCBFの投与は、本剤の*in vitro*抗菌力、喀痰中移行性等を考慮して投与方法・投与量を決定した。1回200mgの1日3回投与と1回400mgの3回投与を行ない、臨床的有効性の検討を行なった。

3) 効果判定基準

自覚症状、他覚所見、臨床検査所見、起炎菌の消長等に基づき、既報¹¹⁾に準じて著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階で判定した。

II. 成 績

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器病原菌に対するLCBFとその他の経口抗菌剤の*in vitro*抗菌力の成績をTable 1に示した。

1) *S. aureus*

今回の検討に用いた*S. aureus* 51株に対するMIC₅₀値は、LCBFは12.5μg/ml, AMPCとCCLは25μg/ml, CFIXは100μg/mlであり、MIC₇₀値はそれぞれ>100μg/ml, 50μg/ml, >100μg/ml, >100μg/mlと経口β-lactam剤に対して耐性を示していた。

2) *S. pneumoniae*

S. pneumoniae 41株に対するLCBFのMIC₅₀値と

MIC₇₀値, MIC₉₀値はそれぞれ0.78 µg/ml, 1.56 µg/ml, 3.13 µg/mlであり, CTMには3管, CFIXには2管及ばず, AMPCおよびAMPCと clavulan 酸の合剤(CVA/AMPC)の抗菌力には遠く及ばなかった。しかしLCBFのMIC値の結果はCCLとはほぼ同等であった。β-lactam 剤以外の薬剤とMIC₇₀値で比較するとLCBFの抗菌力はEMより3管劣るものの, OFLXより1管す

ぐれ, MINOより4管すぐれていた。

3) *H. influenzae*

今回検討に用いた経口抗菌剤の*H. influenzae* 46株に対する抗菌力はMIC₅₀値とMIC₇₀値で比較するとCFIXとOFLXがともに≤0.025 µg/mlと最も成績が良かった。LCBFのMIC₅₀値とMIC₇₀値は0.78 µg/mlと1.56 µg/mlで, AMPCより1管, CVA/AMPCより2管劣つ

Table 1. Comparative *in vitro* activity of loracarbef and other antibiotics

Organism (n)	Drugs	µg/ml				
		range	MIC ₅₀	MIC ₇₀	MIC ₉₀	peak
<i>S. aureus</i> (51)	loracarbef	1.56 ~ >100	12.5	>100	>100	>100
	amoxicillin	0.2 ~ >100	25	50	100	50
	cefactor	3.13 ~ >100	25	>100	>100	>100
	cefixime	6.25 ~ >100	100	>100	>100	>100
	erythromycin	0.2 ~ >100	0.39	3.13	>100	0.39
	minocycline	0.2 ~ 25	0.39	1.56	25	0.2
	ofloxacin	0.39 ~ >100	1.56	12.5	25	0.39
<i>S. pneumoniae</i> (41)	loracarbef	0.2 ~ >100	0.78	1.56	3.13	0.78
	amoxicillin	≤0.025 ~ 1.56	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025
	CVA/AMPC	≤0.025 ~ 1.56	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025
	cefactor	0.2 ~ >100	0.78	1.56	1.56	0.78
	cefotiam	≤0.025 ~ 6.25	0.1	0.2	0.39	0.1
	cefixime	0.05 ~ 100	0.2	0.39	0.78	0.2
	erythromycin	≤0.025 ~ >100	0.05	0.2	0.39	≤0.025
	minocycline	0.05 ~ 100	12.5	25	50	0.1
ofloxacin	0.78 ~ 25	1.56	3.13	3.13	1.56	
<i>H. influenzae</i> (46)	loracarbef	0.2 ~ 12.5	0.78	1.56	3.13	0.78
	amoxicillin	0.2 ~ 100	0.39	0.78	6.25	0.39
	CVA/AMPC	0.2 ~ 1.56	0.2	0.39	0.78	0.2
	cefactor	0.78 ~ 50	6.25	6.25	12.5	6.25
	cefotiam	0.39 ~ 6.25	0.78	0.78	1.56	0.78
	cefixime	≤0.025 ~ 0.2	≤0.025	≤0.025	0.05	≤0.025
	erythromycin	0.39 ~ 6.25	3.13	3.13	3.13	3.13
	minocycline	0.39 ~ 3.13	1.56	1.56	1.56	1.56
ofloxacin	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025	
<i>B. catarrhalis</i> (45)	loracarbef	0.05 ~ 12.5	1.56	3.13	6.25	3.13
	amoxicillin	0.2 ~ 12.5	1.56	3.13	6.25	6.25
	CVA/AMPC	≤0.025 ~ 0.39	0.2	0.39	0.39	0.2
	cefactor	0.2 ~ 12.5	1.56	1.56	6.25	1.56
	cefotiam	0.2 ~ 3.13	1.56	1.56	1.56	1.56
	cefixime	≤0.025 ~ 0.39	0.1	0.2	0.39	0.2
	erythromycin	≤0.025 ~ 0.2	0.1	0.1	0.2	0.1
	minocycline	0.1 ~ 0.78	0.2	0.39	0.78	0.1
ofloxacin	0.05 ~ 0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
<i>P. aeruginosa</i> (37)	loracarbef	0.78 ~ >100	>100	>100	>100	>100
	amoxicillin	0.05 ~ >100	>100	>100	>100	>100
	CVA/AMPC	≤0.025 ~ >100	>100	>100	>100	>100
	cefotiam	≤0.025 ~ >100	>100	>100	>100	>100
	cefixime	≤0.025 ~ >100	>100	>100	>100	>100
	ofloxacin	≤0.025 ~ 50	3.13	6.25	12.5	6.25

CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin

ていたが、CCLより2管から3管すぐれていた。LCBFのpeak値 $0.78\mu\text{g/ml}$ もCCLより3管良い成績であった。 β -lactam剤以外の薬剤との比較ではLCBFの抗菌力はEMより1管から2管ほどすぐれており、MINOとほぼ同等であった。

4) *B. catarrhalis*

B. catarrhalis 45株に対するLCBFの MIC_{50} 値は $1.56\mu\text{g/ml}$ であり、AMPC, CCL, CTMと同等であった。LCBFの MIC_{70} 値は $3.13\mu\text{g/ml}$ でAMPCと同等でCCL, CTMより1管劣っていた。

5) *P. aeruginosa*

今回検討した*P. aeruginosa* 37株のほとんどが経口抗菌剤に対して耐性であった。OFLXの MIC_{50} 値は $3.13\mu\text{g/ml}$ であったが、LCBF, AMPC, CVA/AMPC, CTM, CFIXの MIC_{50} 値は $100\mu\text{g/ml}$ を越えていた。

2. 臨床例における体液内濃度測定成績

基礎疾患に塵肺症を有する66歳の慢性気管支炎の症例に本剤200mgを単回投与した際の血清中濃度をFig. 1に示し、本剤200mgを1日3回連続投与した際の喀痰中濃度をFig. 2に示した。本剤200mg単回投与時の血清中濃度は2時間後に $7.7\mu\text{g/ml}$ のピークに達し、4時間後においても $2.3\mu\text{g/ml}$ を維持しており、血中には比較的良好な移行を示すものと考えられた。同一症例におけるLCBFの連続投与下における喀痰中濃度の

ピークは5日目に $0.33\mu\text{g/ml}$ に達し、喀痰中移行率(喀痰中ピーク値/血中ピーク値 $\times 100$)は4.3%であった。しかし大半は $0.15\mu\text{g/ml}$ 前後に集中しており、これは血中ピーク値の1.9%であった。

Case no. 6, 66 y.o. male, chronic bronchitis, pneumoconiosis, BW 60 kg

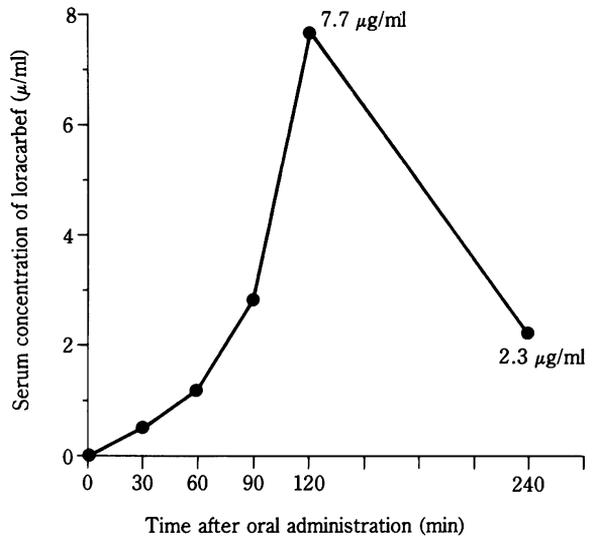


Fig. 1. Serum concentration after oral administration of 200 mg of loracarbef.

Case no. 6, 66 y.o. male, chronic bronchitis, pneumoconiosis, BW 60 kg

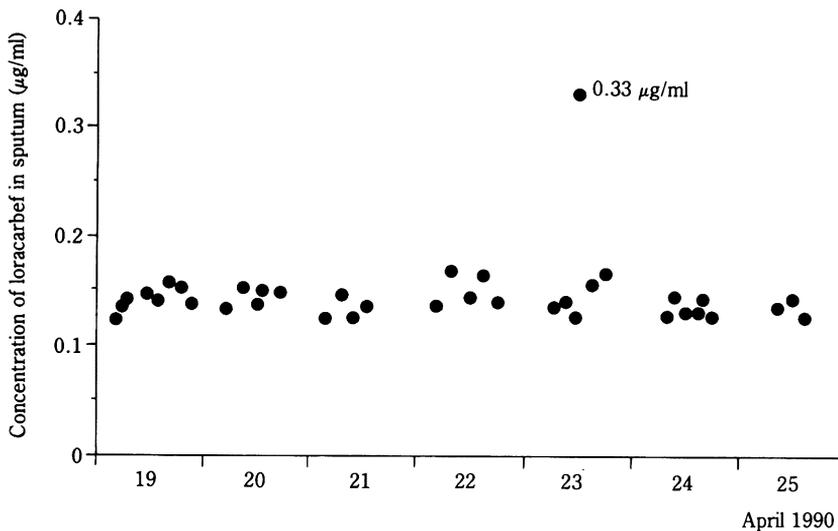


Fig. 2. Concentration of loracarbef in sputum during oral administration of 200 mg, 3 times per day. Maximum concentration: $0.33\mu\text{g/ml}$, minimum concentration: $0.12\mu\text{g/ml}$, mean concentration \pm SD: $0.15 \pm 0.03\mu\text{g/ml}$.

3. 臨床検討成績

本剤を投与した10症例の概要をTable 2に、臨床検査成績の概要をTable 3に示した。症例3を除いて1回200mg, 1日3回を経口投与した。投与期間は症例9のみ5日間で他は全て7日間であった。症例3は1回400mg, 1日3回を7日間投与した。

1) 臨床効果

疾患別の臨床効果をTable 4にまとめた。症例8は基礎疾患に原発性肺癌を有する患者で、*B. catarrhalis*による急性気管支炎の症例であった。その他の疾患のうちわけは気管支拡張症1例、慢性気管支炎8例であった。本剤の臨床効果は10例中有効3例、やや有効3例、

無効4例で著効症例はなかった。有効以上の有効率は30%であった。

2) 細菌学的効果

細菌学的効果のまとめをTable 5に示した。起炎菌は全例で判明した。*H. influenzae*と*S. pneumoniae*の複数菌感染1例(症例10)が含まれており単独菌感染は9例であった。単独菌感染のうちわけは*S. pneumoniae*が4例、*H. influenzae*が2例、*B. catarrhalis*が3例であった。複数菌感染もまとめて細菌学的効果を起炎菌別にみると、*S. pneumoniae*は5株のうち3株が消失し(除菌率60%)、*H. influenzae*は3株中1株のみ消失した(除菌率33.3%)。 *B. catarrhalis*は3株中2株が消失した(除菌

Table 2. Clinical evaluation of treatment with loracarbef for respiratory infection

No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Daily dose Duration	Total dose (g)	BW (kg)	Causative organisms (cfu/ml)	MIC (μ g/ml)	Clinical efficacy	Side effects
1	64 M	chronic bronchitis pneumoconiosis	200 mg \times 3 7 days	4.2		<i>H. influenzae</i> 1×10^8 ↓ (-)		good	none
2	80 M	chronic bronchitis pulmonary emphysema	200 mg \times 3 7 days	4.2	47	<i>H. influenzae</i> 8×10^8 ↓ <i>H. influenzae</i> 2×10^8	1.56	poor	none
3	70 M	chronic bronchitis hypertension	400 mg \times 3 7 days	8.4	70	<i>S. pneumoniae</i> 1×10^8 ↓ (-)	0.78	fair	none
4	55 M	chronic bronchitis pneumoconiosis chronic hepatitis	200 mg \times 3 7 days	4.2	45	<i>S. pneumoniae</i> 5×10^8 ↓ (-)	0.78	good	GOT 16→238 GPT 19→168
5	61 M	chronic bronchitis pneumoconiosis	200 mg \times 3 7 days	4.2	58	<i>S. pneumoniae</i> 6×10^7 ↓ <i>S. pneumoniae</i> 6×10^7	0.78	poor	none
6	66 M	chronic bronchitis pneumoconiosis	200 mg \times 3 7 days	4.2	60	<i>S. pneumoniae</i> 3×10^8 ↓ (-)	0.2	fair	none
7	69 M	bronchiectasis atrial fibrillation	200 mg \times 3 7 days	4.2	52	<i>B. catarrhalis</i> 3×10^8 ↓ (-)		good	none
8	52 M	acute bronchitis lung cancer	200 mg \times 3 7 days	4.2	63	<i>B. catarrhalis</i> 1×10^7 ↓ <i>B. catarrhalis</i> 1×10^7	0.78 1.56	poor	none
9	70 M	chronic bronchitis pneumoconiosis	200 mg \times 3 5 days	4.2	37	<i>B. catarrhalis</i> 2×10^7 ↓ <i>S. pneumoniae</i> 1×10^7	0.78	fair	none
10	61 M	chronic bronchitis melena	200 mg \times 3 7 days	4.2	50	<i>H. influenzae</i> 2×10^8 <i>S. pneumoniae</i> 2×10^7 ↓ <i>H. influenzae</i> 6×10^8 <i>S. pneumoniae</i> 3×10^8	0.78	poor	none

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with loracarbef

No.	before after	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hg (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	AL-P (K*&U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)
1	before	474	14.7	44.0	6400	0	30	16	5.9*	0.3	8	0.6	141	3.0	103	(-)	
	after	497	15.3	46.6	7900	0	29	18			9	0.7					
2	before	393	11.5	36.3	5200	3	33	20	439	0.4	22	1.1	144	4.3	105	0.68	48
	after	366	11.0	33.7	5100	6	26	15	388	0.5	19	1.1	143	4.2	107	0.76	46
3	before	469	15.6	47.0	7000	2	42	58	172	0.6	22	1.4	144	4.5	107	1.91	33
	after	462	15.6	47.3	5600	5	27	24	209	0.6	16	1.3	147	3.8	111	2.29	27
4	before	399	13.6	41.7	7700	0	16	19	5.4*		8	0.9	140	3.2	104	(+)	29
	after	419	14.2	43.2	8700	0	238	168	10.6*	0.9	8	1.4	136	3.5	88	(-)	6
	follow						29	36	8.0*	0.6							
5	before	426	14.7	43.0	14000	0	9	7	7.6*	0.4	12	1.1	138	4.2		1.4	21
	after	495	15.9	50.5	9700	1	7	6	7.4*	0.8	15	1.1	134	4.2		1.4	14
6	before	433	13.8	42.9	6500	2	16	6	6.2*	0.5	12	1.3	138	4.3	100	(-)	8
	after	444	14.1	45.0	7500	1	22	14	6.4*	0.6	14	1.0	139	4.5	104	(-)	13
7	before	497	15.0	47.5	4900	3	21	7	6.9*	0.3	21	1.2				(+)	40
	after	486	14.9	46.3	4700	0	26	11	7.3*	0.2	21	1.1	143	3.7	104	(±)	35
8	before	356	11.1	32.9	5100	10	15	15	140	0.4	13	1.2	146	4.4	108	0.74	28
	after	363	11.2	33.5	7100	9	11	9	148	0.5	16	1.1	145	4.5	107	2.91	62
9	before	605	11.5	42.1	6400	1	9	4	137	0.5	11	1.1	137	4.3	96	(-)	13
	after	536	10.3	36.9	6200		11	5	140	0.8	12	1.1	140	4.2	96	(-)	5
10	before	330	6.6	21.4	9100	0	14	8	8.9*		9	0.8	142	4.1	108	(-)	
	after	443	9.7	34.0	4400	0	21	9	6.9*		13	0.7	145	4.2	106	(-)	

Table 4. Clinical results of loracarbef for respiratory infection

Daily dose	Diagnosis	No. of cases	Good	Fair	Poor	% of satisfactory clinical response
600 mg	acute bronchitis	1			1	0
	chronic bronchitis	7	2	2	3	28.6
	bronchiectasis	1	1			100
1200 mg	chronic bronchitis	1		1		0
Total		10	3	3	4	30.0

Table 5. Bacteriological effect of loracarbef in respiratory infection

Daily dose	Organisms	No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
600 mg	<i>S. pneumoniae</i> *	4	2	2	50.0
	<i>H. influenzae</i> *	3	1	2	33.3
	<i>B. catarrhalis</i>	3	2	1	66.6
1200 mg	<i>S. pneumoniae</i>	1	1		100
Total		11	6	5	54.5

*: Including case no. 10: mixed infection of *H. influenzae* and *S. pneumoniae*

Superinfected: case no. 9 (*B. catarrhalis* 2×10^7 /ml \rightarrow *S. pneumoniae* 1×10^7 ml)

率66.6%)。全体としては11株中6株が菌消失しており除菌率は54.5%であった。なお、*B. catarrhalis*感染症のうち1例が*S. pneumoniae*に菌交代をおこした。

3) 起炎菌に対する本剤の抗菌力

起炎菌が判明した10症例、11株のうち本剤の抗菌力を測定し得た8菌株に対する本剤の抗菌力をTable 2に示した。*S. pneumoniae*は4株で本剤のMICを測定することができ、0.78 μ g/mlが3株、0.2 μ g/mlが1株であった。*H. influenzae*は1.56 μ g/mlと0.78 μ g/mlであった。*B. catarrhalis*は0.78 μ g/mlが2株であったが、症例8では治療前後に本剤のMICが0.78 μ g/mlから1.56 μ g/mlに変化していた。今回の検討では症例3を除いては全て1回200mgの1日3回、計600mg投与で臨床検討しており、本剤の1日600mg投与下における細菌学的効果と本剤の抗菌力との関係について述べる。MICが0.2 μ g/mlの菌株は1株で消失(*S. pneumoniae*)、0.78 μ g/mlの菌株は6株あり、3株で菌消失(*S. pneumoniae* 2株、*B. catarrhalis* 1株)、3株で残存した(*S. pneumoniae* 1株、*B. catarrhalis* 1株、*H. influenzae* 1株)。MIC 1.56 μ g/mlの菌株は*H. influenzae* 1株のみで除菌できなかった。症例によっては基礎疾患や重症度など病態に相違があるが、今回の臨床的検討からMIC 0.78 μ g/ml

が本剤の1日600mg投与における細菌学的効果の期待しうる境界線であると結論される。

4) 代表的症例の解析

①*S. pneumoniae*感染症で血中濃度、喀痰中濃度を測定し得た症例

症例6は基礎疾患に塵肺症を有する慢性気管支炎の66歳の男性である(Fig. 3)。平成2年4月10日頃より炎症反応等は明確ではなかったが咳嗽の増加と膿粘性の喀痰が出現するようになった。4月18日の喀痰は膿粘性痰でグラム染色にて多数の多核白血球とグラム陽性双球菌およびその貪食像を認めたため*S. pneumoniae*による急性増悪と考え、本剤200mg、1日3回、7日間の投与を行なった。その結果治療前の喀痰から 3×10^8 /mlに分離された*S. pneumoniae*は消失したが、咳嗽、喀痰量の変化は認められなかったためやや有効と判定した。本症例はLCBFの血中濃度と喀痰中濃度の検討を行っており、その結果をFig. 1と2に示した。本症例の喀痰中濃度の大半は0.15 μ g/mlであったが最高は0.33 μ g/mlで、起炎菌となった*S. pneumoniae*のMIC 0.2 μ g/mlを凌駕するものであった。本症例において咳嗽、喀痰などの明確な自覚症状の改善が伴わなかったのは基礎疾患の塵肺症に負うところが大きく、

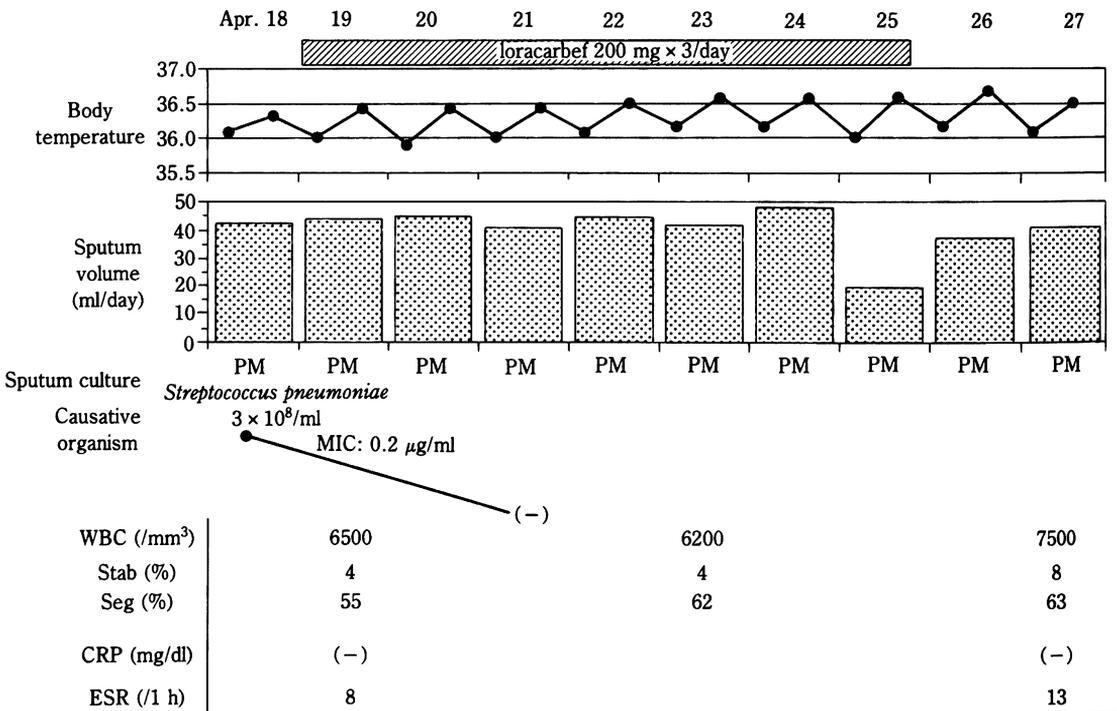


Fig. 3. Case no. 6, chronic bronchitis, pneumoconiosis 66 y.o. male, BW 60 kg.

このため臨床効果がやや有効にとどまったものと考えられた。

②無効であった*B. catarrhalis*感染症

Fig. 4に*B. catarrhalis*による急性気管支炎をおこした症例8を呈示した。本症例は基礎疾患に原発性肺癌(腺癌)とその脳転移をおこしている52歳の男性で平素は咳嗽や喀痰はない52歳の男性。平成1年11月20日より咳嗽と膿性痰が出現し、11月21日の喀痰グラム染色にて多数の多核白血球とグラム陰性双球菌およびその貪食像を認めたため、*B. catarrhalis*による急性気管支炎の診断にて本剤200mgを1日3回、7日間投与した。本剤投与にもかかわらず咳嗽、膿性痰の量はむしろ増加し、炎症反応の悪化もみられた。喀痰培養では起炎菌の*B. catarrhalis*は治療前後で 1×10^7 /mlと不変であった。本症例ではLCBF中止後、治験段階にある経口の新キノロン系抗菌剤に変更したところ速やかに軽快した。LCBFのMICは治療前は $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ で治療後は $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ になっていた。LCBFのMIC $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ の抗菌力は本症例の様な担癌患者には不十分であると考えられた。

5) 副作用

今回検討した10症例では副作用はみられなかったが、臨床検査値の異常が症例4にみられた。症例4は塵肺症、慢性肝炎を基礎疾患にもつ慢性気管支炎の

55歳男性で、*S. pneumoniae*感染症に対してLCBFを用いたが、Table 2と3に示すように治療前のGOTが16 IU/L、GPTが19 IU/Lだった値が治療後GOTが238 IU/L、GPTが168 IU/Lとなった。特別な処置をすることなく薬剤終了7日目に再検したところGOTは29 IU/L、GPTは36 IU/Lに改善した。

Ⅲ. 考 察

現在の呼吸器感染症においては*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*が主要な起炎菌であり、特に前3者が中心的起炎菌である¹²⁻¹⁴。また*H. influenzae*は急性および慢性の呼吸器感染症の起炎菌として第一義の菌¹²⁻¹⁴であるが、これまでCCLなどの第一世代の骨格を有する経口cephem剤は同菌に対する抗菌力が不十分であった⁵ため、呼吸器感染症に対して、頻繁に用いられる割には有効性は満足のいく結果ではなかった。今回の検討の目的は*S. pneumoniae*, *H. influenzae*および*B. catarrhalis*の3菌を中心とした呼吸器感染症に対して初のcarbacephem系抗生物質であるLCBFの*in vitro*抗菌力、血中および喀痰中への移行などの基礎的検討を十分行ない、実際の患者に用いて安全性および臨床的有用性を検討することと適切な1回量、1日量を設定することにあつた。

当教室保存の呼吸器病原性の明確な菌株に対するLCBFの*in vitro*抗菌力を検討した結果、*S. aureus*と*P.*

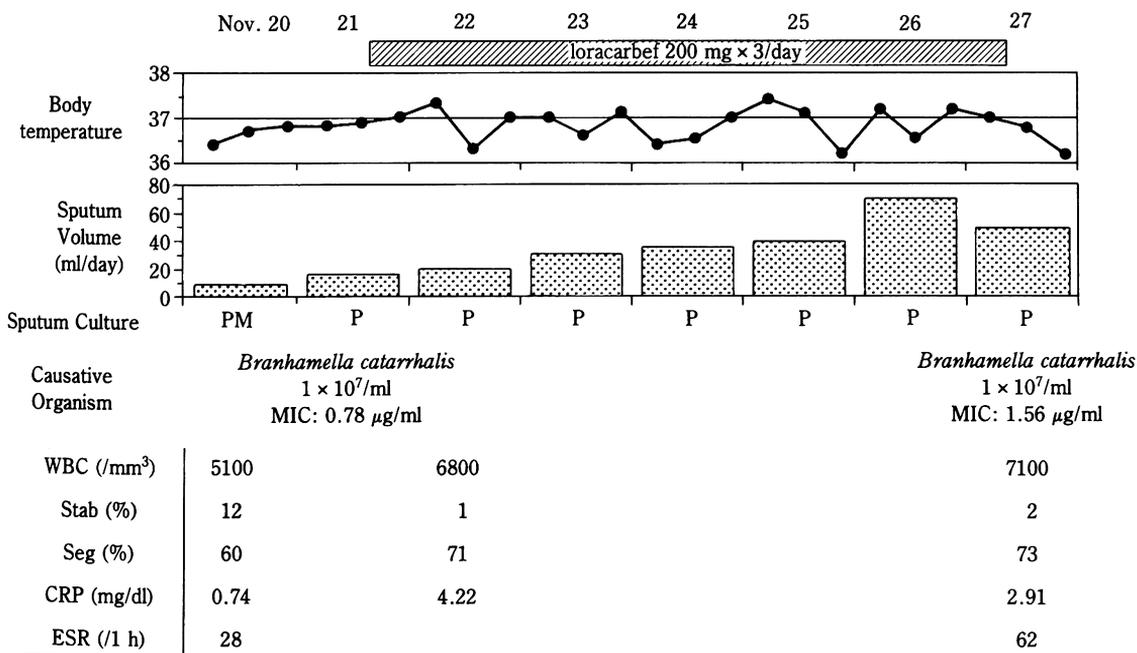


Fig. 4. Case no. 8, acute bronchitis, lung cancer 52 y.o. male, BW 63 kg.

*aeruginosa*はその多くの菌株が本剤に対して耐性であった。本剤の抗菌力から考えて*S. aureus*と*P. aeruginosa*による呼吸器感染症には本剤の有効性を期待することは困難であると結論されよう。

今回の臨床的研究より、起炎菌が*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*のいずれの菌においても1回投与量が200mgの1日3回では十分な臨床効果は得られなかった。起炎菌のMIC 0.78 μ g/mlが細菌学的効果が得られる境界線上であると論じたが、これは本剤のMICが0.78 μ g/mlの菌では半数が除菌できるが約半数は除菌できなかったことによる。今回の*in vitro*抗菌力の検討ではLCBFのMICが0.78 μ g/ml以下の菌の割合は、*S. pneumoniae*が68.3%, *H. influenzae*が60.9%, *B. catarrhalis*が44.4%であった。ちなみに*S. aureus*は0%, *P. aeruginosa*は2.7%であった。

一方、体内動態の結果より本剤の200mg内服で血中には最高で7.7 μ g/ml移行し、喀痰中へは平均で0.15 μ g/ml, 最高で0.33 μ g/mlが移行することが示されたが、 β -lactam剤の組織移行としては比較的良好な成績であった。またこれまでの研究で局所分泌液中の経口用 β -lactam剤の移行は喀痰中濃度の数倍移行することが示されている^{2,3,16}。したがって本剤の1回量200mgの投与でMIC 0.78 μ g/mlが細菌学的効果の期待できる境界線上にあることは容易に理解できる。

今回の呼吸器感染症における臨床検討では有効率がわずかに30%, 除菌率が54.5%と必ずしも満足のいく結果ではなかった。本剤を用いた呼吸器感染症の治療で良好な成績をあげるには副作用がない限りは十分な量の投与をしなければならない。一方、安全性の面からは1例のみに一過性のトランスアミナーゼの上昇をみたが、重篤なものではなく、無治療で軽快した。このことから本剤は安全に使用できる薬剤であると考えられた。以上の検討からLCBFは呼吸器感染症に対して、有効性の期待できる本剤の1回投与量は400mgから500mgの1日3回の投与がすすめられるべきであろう。

本剤は初めてのcarbacephem系の経口抗生物質であり、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*に対する基本的抗菌力はCCLと同等以上であり、特に*H. influenzae*に対してはCCLより数段上の抗菌力が示されたが、1回200mg, 1日3回の投与では臨床的には満足のいく結果は得られなかった。しかし血中や喀痰中への組織移行は β -lactam剤のなかでは良好な成績を示しており、呼吸器感染症に対しては十分な量を投与することによって臨床の有効性の期待できる抗生物質であると考えられた。

文 献

- 1) 山本眞志, 吉田俊昭, 大石和徳, 井手政利, 松本慶蔵: 新経口セファロsporin剤Cefixime (CFIX)の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 33(S-6): 459~469, 1985
- 2) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 土橋賢治, 松本慶蔵: T-2588に関する基礎的・臨床的研究—慢性呼吸器感染症を中心に—. *Chemotherapy* 34(S-2): 535~545, 1986
- 3) 高橋 淳, 松本慶蔵, 宍戸春美, 隆杉正和, 永武 毅, 宇都宮嘉明, 秋山盛登司, 渡辺貴和雄: 慢性呼吸器感染症におけるCS-807の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 36(S-1): 576~588, 1988
- 4) 高橋 淳, 隆杉正和, 宇都宮嘉明, 大石和徳, 秋山盛登司, 田尾 操, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 松本慶蔵, 田中宏史, 石川秀文, 川上健司, 田口幹雄, 広瀬英彦: 呼吸器感染症におけるME1207の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 40(S-2): 434~445, 1988
- 5) 松本慶蔵, 井手政利, 吉本博易, 野口行雄, 渡辺貴和雄: Cefaclorに関する基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 27(S-7): 334~343, 1979
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛: 喀痰内細菌叢定量培養法— 10^7 /mlの意義—. *日胸疾会誌* 16(2): 77~89, 1978
- 10) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄, 隆杉正和, 力富直人, 永武 毅, 渡辺貴和雄, 山内壮一郎: 喀痰内細菌叢定量培養法(喀痰定量培養法— $\geq 10^7$ /mlの意義と再検討). *メディアサークル* Vol.29 No.5: 181~199, 1984
- 11) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 宍戸春美:

- 慢性気道感染症を対象とした化学療法の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34：316～330, 1986
- 12) 松本慶蔵：化学療法の変遷と感染症の変貌。日本細菌学雑誌43(4)：809～820, 1988
- 13) 松本慶蔵：細菌性呼吸器感染症の変貌と化学療法。学術研究の動向45(4)：318～324, 1992
- 14) 隆杉正和, 松本慶蔵, 石川秀文, 宇都宮嘉明, 川上健司, 山内壮一郎：急性気管支炎における二次的細菌感染と肺機能におよぼす影響。化学療法の領域6(7)：1399～1407, 1990
- 15) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 力富直人, 高橋 淳, 鈴木 寛：本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌。第1報 β -lactam 剤感受性について。Chemotherapy 32：344～353, 1984
- 16) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 松本慶蔵：細菌性呼吸器感染症治療時における抗生物質の体液中濃度測定の意義。Chemotherapy 34：250～261, 1986

In vitro activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy of loracarbef:
A new carbacephem

Yoshiaki Utsunomiya, Keizo Matsumoto,
Tsuyoshi Nagatake, Naoto Rikitomi, Masakazu Takasugi,
Moritoshi Akiyama, Kiwao Watanabe, Atsushi Takahashi,
Kazunori Oishi and Kenji Kawakami
Department of Internal Medicine,
Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
1-12-4 Sakamoto, Nagasaki 852, Japan

Toshiaki Yoshida
Department of Internal Medicine, Nagasaki Rosai Hospital

Hirofumi Tanaka and Soichiro Yamauchi
Iki Public Hospital

Mikio Taguchi and Hidehiko Hirose
Department of Respiratory Diseases,
Kawatana National Hospital

We evaluated the usefulness of loracarbef (LCBF), a new carbacephem derivative, in respiratory tract infections. The MIC₅₀ and MIC₇₀ of LCBF were 12.5 µg/ml and more than 100 µg/ml against *Staphylococcus aureus*, 0.78 µg/ml and 1.56 µg/ml against *Streptococcus pneumoniae*, 0.78 µg/ml and 1.56 µg/ml against *Haemophilus influenzae*, and 1.56 µg/ml and 3.13 µg/ml against *Branhamella catarrhalis*, respectively.

The MIC₅₀ of LCBF against *Pseudomonas aeruginosa* was more than 100 µg/ml, and LCBF was comparable or superior to cefaclor.

The pharmacokinetics of LCBF were studied in a patient with chronic bronchitis.

The maximum serum level was 7.7 µg/ml at 120 min after oral administration of 200 mg of LCBF, and the serum level at 240 min after oral administration was 2.3 µg/ml. The mean sputum level during a 200 mg oral administration was 0.15 µg/ml (2% of maximum serum level), and the peak sputum level were 0.33 µg/ml (4.3% of maximum serum level).

Nine patients with lower respiratory tract infections were studied for clinical evaluation of LCBF. LCBF was given orally at 200~400 mg per day, 3 times a day, for 5~7 days. The causative organisms were *S. pneumoniae* (4 cases), *H. influenzae* (2 cases), *B. catarrhalis* (3 cases) and a mixed infection caused by *H. influenzae* and *S. pneumoniae*. The rate of clinical efficacy was 30%, and that of bacterial elimination in sputum samples was 54.5%. Our data showed that the effective MIC of LCBF against causative organisms might be set at 0.78 µg/ml.

Mild elevation of transaminase was observed in a patient with chronic bronchitis after administration of LCBF (GOT 16→238, GPT 19→168). The elevated transaminase level soon returned to normal without any treatment.

We concluded that good efficacy in respiratory infections can be expected from the treatment with a high dose of LCBF.