

新規経口用カルバセフェム剤loracarbefの抗菌力、
前立腺組織内濃度ならびに泌尿器科感染症に対する臨床効果の検討

兼松 稔*・山田伸一郎・米田尚生・斉藤昭弘
伊藤康久・藤広 茂・坂 義人・河田幸道
岐阜大学医学部泌尿器科学教室
(#現 羽島市民病院泌尿器科*)

玉木正義・前田真一
トヨタ記念病院泌尿器科

協和醸酵工業株式会社で創製された経口カルバセフェム系抗生物質であるloracarbefの泌尿器科領域感染症に対する有用性を検討する目的にて、基礎的ならびに臨床的検討を行った。

1) 当教室保存の標準株および複雑性尿路感染症由来の臨床分離株に対する本剤の抗菌力を、ceftaclor(CCL), cefixime(CFIX), ceftemam(CFTM)を対照薬として測定した。本剤の抗菌力・抗菌スペクトラムはCCLと類似しており、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*などのグラム陽性球菌に対してはCFIX, CFTMといった他の新規経口セフェム剤より優れ、主に腸内細菌群を中心としたグラム陰性桿菌に対してはCFIXやCFTMの方が優れていた。

2) 本剤400mg投与2時間後の前立腺組織内濃度は、平均 $3.14\mu\text{g/g}$ ($n=3$)、血清中濃度は $10.72\mu\text{g/ml}$ ($n=3$)、血清中濃度に対する前立腺組織内濃度比は0.302であった。組織移行は良好とはいえないが、組織内濃度そのものの値は、感性菌による前立腺炎であれば本剤の効果が期待できるレベルのものと考えられた。

3) 泌尿器科領域の各種感染症38例に対し、本剤の治療効果と安全性とを検討した。UTI薬効評価基準により評価の可能な例についてその有効率を見ると、単純性尿路感染症11例では全例が菌陰性化し、有効率は100%であった。複雑性尿路感染症16例では著効10、有効4、無効2で有効率は88%であった。軽度な消化器症状2例、軽微な臨床検査値の異常が2例にみられたが、重篤にはいたらなかった。

以上の検討から、本剤は泌尿器科領域の感染症に対して有効且つ安全性の高い薬剤と考えられた。

Key words : loracarbef, 経口カルバセフェム, 前立腺組織内濃度, 泌尿器科領域感染症

Loracarbefは協和醸酵工業株式会社で創製された経口用カルバセフェム系抗生物質である。3位と7位にceftaclor(CCL)と同一の側鎖を有し、CCLの1位のイオウ原子が炭素原子に置換された化学構造を有している。本剤はヒト血液およびリン酸緩衝液中での安定性に優れ、CCLに比べて化学的にきわめて安定である。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、CCLと同様の抗菌スペクトラムを有する¹⁾。

今回我々は、本剤の各種細菌に対する抗菌力、本剤

投与後の前立腺組織内濃度、各種泌尿器科感染症に対する有効性と安全性とを検討したので報告する。

I. 検討方法

1. 抗菌力

本剤の抗菌力を日本化学療法学会標準法²⁾にしたがって平板希釈法によって検討した。検討材料は尿路感染症菌として分離頻度が高いと思われる菌種について、教室保存の標準株20株、複雑性尿路感染症患者からの分離株として、*Staphylococcus aureus* 10株、*Staphy-*

Staphylococcus epidermidis 19株, *Escherichia coli* 57株, *Citrobacter freundii* 8株, *Klebsiella pneumoniae* 25株, *Serratia marcescens* 20株, *Enterobacter cloacae* 22株を用いた。菌の前培養にはMueller Hinton broth (BBL)を、薬剤希釈平板にはMueller Hinton II agar (BBL)を用いた。接種菌量は 10^6 CFU/mlとした。なお、対照薬としてCCL(塩野義製薬), cefixime (CFIX, 藤沢薬品工業), ceftam (CFTM, 富山化学)の上記菌株に対する抗菌力も測定した。

2. 前立腺組織内濃度

前立腺肥大症の診断にて前立腺被膜下切除術予定で、本試験の同意の得られた腎機能正常患者3名について、摘出前立腺組織内濃度の検討を行った。術前に本剤を400mg投与し2時間後に前立腺を摘出した。摘出時に採血し血清中濃度も同時に測定した。本剤の濃度測定は協和醸酵工業研究所に依頼し、HPLC法にて行った。

3. 臨床的検討

1989年7月8日から1990年4月9日までの間に岐阜大学泌尿器科ならびにトヨタ記念病院を受診した患者のうち、本研究参加の同意の得られた急性単純性尿路感染症11例、複雑性尿路感染症24例、尿道炎1例、精巣上体炎2例、合計38例に本剤を投与し、その有効性と安全性とを検討した。薬剤の投与量、投与方法は、急性単純性腎盂腎炎に対しては1回200mg1日2回連続5日間、急性単純性膀胱炎に対しては1回200mg1日2

回連続3日間、複雑性尿路感染症に対しては1回200mg1日3回5日間または1回400mg1日2回5日間を原則としたが、患者の通院上の都合や状態により投与期間の変則例も数例みられた。

本剤の有効性の評価は、自覚的症狀や尿所見の推移を勘案した主治医判定(著効:excellent, 有効:good, やや有効:fair, 無効:poorの4段階評価)と、薬剤投与前後の各種所見でUTI薬効評価基準³⁾の条件をみたしたものは、同基準による判定を行った。また、本剤の安全性の検討は薬剤投与中投与後の自覚的副作用の有無や、投与前後の血液生化学的検査値の異常の有無をチェックすることにより行った。

II. 検討結果

1. 抗菌力

当教室保存の標準株に対する各薬剤のMICをTable 1に示した。本剤はグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌全般にわたってCCLと極めて類似の抗菌スペクトラムを示した。本剤は*Enterococcus faecalis* IFO 12580以外のグラム陽性球菌に対しては、CFIX やCFTM に比べて強い抗菌力を示したが、グラム陰性桿菌に対してはCFIX やCFTMの方が強い抗菌力を示した。複雑性尿路感染症由来の各種臨床分離株に対するMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀をTable 2に示した。4剤の成績を比較すると、一般的には標準株でみられた抗菌スペクトラムの成績と共通する傾向がみられた。すなわち本剤とCCLとは各種臨床分離株に対し比較的類似の抗菌力を

Table 1. Antibacterial activity of loracarbef against reference strains

Strains	Loracarbef	Cefaclor	Cefixime	Ceftam
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	0.78	0.78	12.5	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	1.56	1.56	12.5	1.56
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM 1296	0.78	1.56	25	3.13
<i>Enterococcus faecalis</i> IFO 12580	100	100	50	3.13
<i>Enterococcus faecium</i> IFO 13138	6.25	6.25	100<	25
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.78	3.13	0.20	0.39
<i>Escherichia coli</i> Kp	3.13	6.25	0.39	≤0.05
<i>Escherichia coli</i> ATCC 27166	0.78	1.56	≤0.05	≤0.05
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	25	100	6.25	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	0.78	0.78	≤0.05	0.20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 29665	0.78	6.25	0.20	0.39
<i>Serratia marcescens</i> IAM 1184	50	100<	≤0.05	0.39
<i>Serratia liquefaciens</i> IFO 12979	1.56	6.25	≤0.05	0.20
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100	1.56	1.56	≤0.05	≤0.05
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3045	1.56	1.56	≤0.05	0.10
<i>Providencia rettgeri</i> IFO 13501	0.78	1.56	≤0.05	≤0.05
<i>Morganella morganii</i> IFO 3848	1.56	3.13	≤0.05	≤0.05
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	50	100<	3.13	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	100<	100<	6.25	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	100<	100<	100<	100

MIC: μg/ml Inoculum size: 10^6 CFU/ml

示した。 *S. aureus* や *S. epidermidis* に対しては、本剤とCCLとが最も強く、CFIXが最も弱かった。グラム陰性桿菌に対しては本剤やCCLに比べ、CFIXやCFTMの方が強い抗菌力を示した。本剤とCCLとの比較では、*E. coli* や *K. pneumoniae* に対して本剤の方が1~2管程度強い抗菌力を示した。

2. 前立腺組織内濃度

3名の前立腺肥大症患者における本剤400mg経口投

与2時間後の前立腺組織内濃度と血清中濃度をTable 3に示した。患者の平均年齢は65歳、平均前立腺組織内濃度は3.14 $\mu\text{g/g}$ 、平均血清中濃度は10.72 $\mu\text{g/ml}$ であった。組織内濃度・血清中濃度比の平均は0.302であった。

3. 臨床的検討

本剤投与症例の一覧表をTable 4, 5-1, 5-2, 6に示した。単純性尿路感染症(Table 4)の11例のうち4例

Table 2. Susceptibility of clinical isolates to loracarbef and three other antibiotics

Organism (No. of isolates)	Compound	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (10)	loracarbef	1.56 ~ 100 <	6.25	100 <
	cefaclor	1.56 ~ 100 <	6.25	100 <
	cefixime	12.5 ~ 100 <	25	100 <
	cefteram	3.13 ~ 100 <	6.25	100 <
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (19)	loracarbef	0.78 ~ 100 <	1.56	100
	cefaclor	0.78 ~ 100	3.13	50
	cefixime	3.13 ~ 100 <	12.5	100 <
	cefteram	0.78 ~ 100 <	3.13	100 <
<i>Escherichia coli</i> (57)	loracarbef	0.39 ~ 25	0.78	3.13
	cefaclor	0.78 ~ 100	6.25	25
	cefixime	≤ 0.05 ~ 12.5	0.39	1.56
	cefteram	≤ 0.05 ~ 3.13	0.20	0.78
<i>Citrobacter freundii</i> (8)	loracarbef	12.5 ~ 100 <	100 <	100 <
	cefaclor	100 ~ 100 <	100 <	100 <
	cefixime	0.78 ~ 100 <	25	100 <
	cefteram	0.39 ~ 100 <	12.5	100 <
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (25)	loracarbef	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	cefaclor	0.39 ~ 25	3.13	3.13
	cefixime	≤ 0.05 ~ 0.39	≤ 0.05	0.10
	cefteram	≤ 0.05 ~ 0.78	0.20	0.39
<i>Serratia marcescens</i> (20)	loracarbef	0.78 ~ 100 <	100 <	100 <
	cefaclor	1.56 ~ 100 <	100 <	100 <
	cefixime	≤ 0.05 ~ 100 <	100	100 <
	cefteram	0.39 ~ 100 <	100	100 <
<i>Enterobacter cloacae</i> (22)	loracarbef	3.13 ~ 100 <	100 <	100 <
	cefaclor	100 ~ 100 <	100 <	100 <
	cefixime	1.56 ~ 100 <	100 <	100 <
	cefteram	0.39 ~ 100 <	100 <	100 <

Inoculum size: 10^6 CFU/ml

Table 3. Concentration of loracarbef in prostatic tissue and serum

Patient	Age (yr)	Time after administration* (h)	Concentration of drug		Prostatic tissue /serum
			Prostatic tissue ($\mu\text{g/g}$)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	
A	59	2	2.74	11.71	0.234
B	65	2	2.22	6.17	0.360
C	71	2	4.46	14.29	0.312
Average	65	2	3.14	10.72	0.302

* loracarbef 400 mg p.o.

は腎盂腎炎，7例は膀胱炎であった。単純性膀胱炎の1例(Patient No. 5)は本剤投与後の膿尿が不変であったため，主治医判定・UTI判定ともに有効であったが，他の10例はすべて臨床症状の消失，膿尿正常化，細菌尿陰性化が得られ，主治医判定・UTI判定ともに著効であった。11例から*S. aureus* 1株，*Staphylococcus saprophyticus* 3株，*E. coli* 7株の合計11株が分離され，全株除菌された。投薬後出現菌は皆無であった。本剤に対するMIC値との関係をみたのがTable 7であるが，測定不能の1株を除きすべて3.13 μ g/ml以下であった。*E. coli* は1株が0.78 μ g/ml，6株が0.39 μ g/ml以下であった。

複雑性尿路感染症(Table 5-1, 5-2)24例中8例は本剤投与前の膿尿不足，菌数不足あるいは菌培養陰性などの理由により，有効性の検討は主治医判定のみを行った。主治医判定では，著効9，有効13，やや有効0，無効2で，有効以上を含めた有効率は92%であった。

UTI基準に合致した16例の総合臨床効果をTable 8に示した。膿尿効果は12例が正常化，4例が不変で，細菌尿効果は12例が陰性化，2例が菌交代，2例が不変であった。総合臨床効果は，著効10，有効4，無効2で，総合有効率は88%であった。UTI病態群別臨床効果の成績をTable 9に示した。カテーテル留置症例はなく，大部分が単独菌による下部尿路感染症であり，この第4群の成績が反映された結果であった。なおTableは省略したが，投与量別の総合有効率を比較してみた。本剤を1回200mg1日3回5日間投与例10例の総合有効率は90%で，1回400mg1日2回5日間投与例6例の総合有効率は83%であった。例数は少ないが，両者間の成績にはそれほど差異はないように思えた。複雑性尿路感染症16例から18株分離され，そのうち16株が除菌された。除菌率は89%で，*Enterococcus faecium*，*Acinetobacter* sp. が各1株存続した(Table 10)。細菌学的効果と本剤のMIC値との関係をTable

Table 4. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with loracarbef

Patient no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				dose (g \times /day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr.	
1	38	F	AUP	0.2 \times 3	p.o.	5	+ -	++ 0	<i>S. saprophyticus</i> negative	10 ⁷ /	3.13 /	excellent	excellent	-
2	40	F	AUP	0.2 \times 2	p.o.	5	+ -	+ -	<i>E. coli</i> negative	10 ⁷ /	0.39 /	excellent	excellent	-
3	16	F	AUP	0.2 \times 2	p.o.	7	+ -	+ -	<i>E. coli</i> negative	10 ⁵ /	0.39 /	excellent	excellent	-
4	37	F	AUP	0.2 \times 2	p.o.	5	+ -	+ -	<i>S. saprophyticus</i> negative	10 ⁷ /	/ /	excellent	excellent	-
5	71	F	AUC	0.2 \times 2	p.o.	3	+ -	12~15 5~8	<i>E. coli</i> negative	10 ⁷ /	0.78 /	moderate	good	-
6	75	F	AUC	0.2 \times 2	p.o.	3	+ -	10~12 0	<i>E. coli</i> negative	10 ⁵ /	0.39 /	excellent	excellent	-
7	49	F	AUC	0.2 \times 2	p.o.	3	++ -	15~20 0~1	<i>S. saprophyticus</i> negative	10 ⁷ /	3.13 /	excellent	excellent	-
8	27	F	AUC	0.2 \times 2	p.o.	3	+ -	++ 0~2	<i>E. coli</i> negative	10 ⁷ /	0.39 /	excellent	excellent	loose stools
9	26	F	AUC	0.2 \times 2	p.o.	3	++ -	++ -	<i>E. coli</i> negative	10 ⁷ /	0.39 /	excellent	excellent	-
10	61	F	AUC	0.2 \times 2	p.o.	3	+ -	++ -	<i>E. coli</i> negative	10 ⁷ /	0.39 /	excellent	excellent	-
11	38	F	AUC	0.2 \times 2	p.o.	3	+ -	++ -	<i>S. aureus</i> negative	10 ⁷ /	1.56 /	excellent	excellent	-

AUP: acute uncomplicated pyelonephritis AUC: acute uncomplicated cystitis

* before treatment after treatment ** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr.: Dr.'s evaluation

11に示した。MICが12.5 μ g/ml以下の株はすべて除菌され、存続した2株はいずれも50 μ g/ml以上であった。しかし、*E. faecalis*の2株は、いずれも100 μ g/mlを越

える高いMIC値を示したにもかかわらず除菌された。Table 12に複雑性尿路感染症例の投薬後出現菌を示した。*K. pneumoniae* が1株出現したことが注目された。

Table 5-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with loracarbef

Patient no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
						dose (g \times / day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr.	
12	51	F	CCP renal stone	-	/	0.2 \times 3	p.o.	4	-	10-12 3-5	negative negative	/ /	/ /	/	good	-
13	24	M	CCP lt-ureteral stone	-	6	0.2 \times 3	p.o.	5	++	++ -	<i>S. epidermidis</i> CNS negative	10 ⁶ /	1.56 1.56 /	excellent	excellent	-
14	45	M	CCP renal stone	-	3	0.2 \times 3	p.o.	5	-	+ +	<i>Acinetobacter</i> sp. <i>Acinetobacter</i> sp. <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁵	50 50 0.39 >200	poor	poor	-
15	66	M	CCC bladder tumor BPH	-	/	0.2 \times 3	p.o.	4	+ +	++ 15-20	negative negative	/ /	/ /	/	good	S-GOT \uparrow S-GPT \uparrow ALP \uparrow
16	60	F	CCC neurogenic bladder	-	4	0.2 \times 3	p.o.	5	-	4-6 0	<i>E. coli</i> negative	10 ⁶ /	0.20 /	excellent	excellent	-
17	72	M	CCC BPH	-	4	0.2 \times 3	p.o.	5	- -	5-7 0	<i>S. epidermidis</i> <i>Flavobacterium</i> sp. <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁷ 10 ³	0.78 /	moderate	good	-
18	63	F	CCC neurogenic bladder	-	4	0.2 \times 3	p.o.	5	- -	15-20 0-1	NFGNR <i>S. epidermidis</i> negative	10 ⁷ /	12.5 /	excellent	excellent	-
19	80	M	CCC BPH	-	4	0.2 \times 3	p.o.	5	- -	# 3-4	<i>E. coli</i> negative	10 ⁷ /	0.78 /	excellent	good	-
20	68	M	CCC neurogenic bladder	-	4	0.2 \times 3	p.o.	5	- -	# 0-1	<i>C. freundii</i> negative	10 ⁷ /	3.13 /	excellent	excellent	-
21	70	M	CCC BPH	-	4	0.2 \times 3	p.o.	5	- -	++ -	<i>E. faecalis</i> negative	10 ⁷ /	200 /	excellent	excellent	-
22	63	F	CCC neurogenic bladder	-	4	0.2 \times 3	p.o.	5	+ +	+ -	<i>E. coli</i> negative	10 ⁷ /	/ /	excellent	excellent	-
23	63	M	CCC post prostatectomy	-	2	0.2 \times 3	p.o.	5	- -	++ ++	<i>S. warneri</i> negative	10 ⁶ /	/ /	moderate	good	-
24	82	M	CCC neurogenic bladder BPH	-	4	0.4 \times 2	p.o.	5	- -	+ +	<i>E. faecium</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>200 /	poor	poor	-

CCP: chronic complicated pyelonephritis CCC: chronic complicated cystitis BPH: benign prostatic hypertrophy
CNS: coagulase-negative *Staphylococcus* NFGNR: glucose non-fermenting gram-negative rods

* before treatment ** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
after treatment Dr.: Dr.'s evaluation

Table 5-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with loracarbef

Patient no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
						dose (g × /day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr.	
25	64	M	CCC neurogenic bladder	-	6	0.4 × 2	p.o.	5	-	+	<i>E. coli</i> <i>S. sciuri</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁷ / 10 ⁷	0.78 / /	moderate	good	-
26	62	M	CCC prostatic cancer	-	4	0.4 × 2	p.o.	5	-	+	<i>K. pneumoniae</i> negative	10 ⁷ / /	0.39 / /	moderate	good	-
27	81	M	CCC bladder cancer	-	4	0.4 × 2	p.o.	5	-	++	<i>E. faecalis</i> negative	10 ⁷ / /	200 / /	excellent	good	-
28	79	F	CCC neurogenic bladder	-	4	0.4 × 2	p.o.	5	+	+	<i>K. pneumoniae</i> negative	10 ⁷ / /	0.78 / /	excellent	excellent	-
29	46	F	CCC neurogenic bladder	-	4	0.4 × 2	p.o.	5	-	+	<i>S. aureus</i> negative	10 ⁷ / /	3.13 / /	excellent	excellent	-
30	68	F	CCC neurogenic bladder	-	/	0.2 × 3	p.o.	4	-	3~5 0~1	<i>S. haemolyticus</i> negative	10 ⁷ / /	/	/	good	-
31	45	M	CCC neurogenic bladder	-	/	0.2 × 3	p.o.	5	-	10~20 1~2	<i>S. capitis</i> negative	10 ³ / /	/	/	good	stomach discomfort S-GPT ↑
32	46	M	CCC neurogenic bladder	-	/	0.4 × 2	p.o.	5	-	14~15 0~1	negative negative	/	/	/	excellent	-
33	46	M	CCC neurogenic bladder	-	/	0.2 × 3	p.o.	5	+	+	negative negative	/	/	/	good	-
34	52	F	CCC neurogenic bladder	-	/	0.4 × 2	p.o.	5	-	+	negative negative	/	/	/	good	-
35	79	M	CCC BPH	-	/	0.4 × 2	p.o.	5	-	+	<i>S. aureus</i> negative	10 ³ / /	/	/	good	-

CCC: chronic complicated cystitis BPH: benign prostatic hypertrophy

* before treatment ** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
after treatment Dr.: Dr.'s evaluation

その他の感染症3例(Table 6)のうち尿道炎の1例は、尿道からの黄色の膿排出が著明で淋菌性尿道炎の疑いが濃厚であったがグラム陽性球菌のみが検出された。本剤3日間投与にて症状がほぼ消失し、主治医判定にて有効とされた。急性の精巣上体炎のうち1例は本剤2日間投与するも精巣上体の腫脹や発熱増強し、患者の希望により注射剤へ変更されたため無効、他の1例は起炎菌は証明されなかったが、精巣上体の疼痛消失、腫脹軽減したため有効と判定された。

本剤投与38例中、2例(5%)に自覚的副作用を認め、Patient No.8の27歳女性は、本剤投与3日目に軟

便を認めたが、特に処置することなく投与終了の翌日には軟便は消失した。Patient No.31の45歳男性は本剤投与期間中に胃部不快感を訴えたが、特に処置をすることなく投与終了後には自然消失した。

本剤投与38例中35例に末梢血球数、血液像、肝機能、腎機能などの血液生化学的検査が実施されたが、その成績をTable 13に示した。白血球減少の1例は80歳男性で(Patient No.19)投与前後の白血球数が4,500から3,000/mm³へ減少した。電解質異常の1例は血清カリウム値が4.8から5.3mEq/mlへ増加した。いずれも異常変動は軽微であり、本剤との関係は「関係なし」

Table 6. Clinical summary of other patients treated with loracarbef

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				dose (g × /day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr.	
36	27	M	Urethritis	0.2 × 2	p.o.	3	— # +	/ / /	GPC / /	# / /	/ / /	/	good	—
37	37	M	Epididymitis	0.2 × 3	p.o.	2	— + /	/ / /	<i>E. coli</i> / /	10 ⁷ / /	/ / /	/	poor	—
38	40	M	Epididymitis	0.2 × 3	p.o.	7	— + —	/ ± —	negative negative /	10 ⁷ / /	/ / /	/	good	—

GPC: gram-positive cocci

* before treatment ** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
after treatment Dr.: Dr.'s evaluation

Table 7. Relation between MIC and bacteriological response to loracarbef treatment in uncomplicated UTI

Isolate	MIC (μg/ml) Inoculum size 10 ⁶ bacteria/ml											Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100			
<i>S. aureus</i>			1/1										1/1
<i>S. saprophyticus</i>				2/2									1/1
<i>E. coli</i>	6/6	1/1											7/7
Total	6/6	1/1	1/1	2/2								1/1	11/11 (100%)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

Table 8. Overall clinical efficacy of loracarbef in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		10		2	12 (75%)
Decreased					(0%)
Replaced		2			2 (13%)
Unchanged				2	2 (13%)
Effect on pyuria		12 (75%)	(0%)	4 (25%)	patient total 16
	Excellent	10 (63%)			overall efficacy rate 14/16 (88%)
	Moderate	4			
	Poor (including failure)	2			

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
18	16 (89%)	2

* regardless of bacterial count

と判定された。肝機能異常が2例にみられた。1例は66歳男性(Patient No.15)で、S-GOT(IU/l)が36から41, GPT(IU/l)が27から34, Al-Pase(IU/l)が218から299へ異常変動した。他の1例は45歳男性(Patient No.31)で、S-GPT(IU/l)のみが24から35へ異常変動した。両者ともその後の経過観察はできなかったが、

変動幅は軽微であるもののほかに要因が見あたらないため、本剤との関係は「関係あるかもしれない」と判定された。

上記の自覚的副作用や臨床検査値に異常が見られた症例で、重篤な結果になったものは皆無であった。

Table 9. Overall clinical efficacy of loracarbef classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	0 (0%)				
	group 2 (post-prostatectomy)	1 (6%)		1		
	group 3 (upper UTI)	1 (6%)			1	
	group 4 (lower UTI)	13 (81%)	9	3	1	92%
	sub-total	15 (94%)	9	4	2	87%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	0 (0%)				
	group 6 (no indwelling catheter)	1 (6%)	1			
	sub-total	1 (6%)	1			
Total		16 (100%)	10	4	2	88%

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	0 (0%)				
No	16 (100%)	10	4	2	88%
Total	16 (100%)	10	4	2	88%

Table 10. Bacteriological response to loracarbef in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1	
<i>S. epidermidis</i>	3	3	
<i>S. sciuri</i>	1	1	
<i>S. warneri</i>	1	1	
CNS	1	1	
<i>E. faecalis</i>	2	2	
<i>E. faecium</i>	1		1
<i>E. coli</i>	4	4	
<i>C. freundii</i>	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
<i>Acinetobacter</i> sp.	1		1
Total	18	16 (89%)	2

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus* * regardless of bacterial count

Ⅲ. 考 察

本剤はCCLと化学構造上1位のイオウが炭素に換わっただけの極めて類似の化合物である。CCLと同様な性質を有する部分とかなり差異のある部分とがあり、臨床上興味のある薬剤である。本剤の抗菌スペクトラムと抗菌力はCCLとほぼ同一である。Satoら¹⁾の検討では、本剤はグラム陽性球菌ではCCLと同様、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Strepto-*

*coccus pneumoniae*などに抗菌力を有するが、*E. faecalis*, *E. faecium*には抗菌力を示さない。またグラム陰性桿菌では同じく*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*などに強い抗菌力を示すがそれ以外の腸内細菌属や*Pseudomonas aeruginosa*などには抗菌力を示さない。我々の、標準株や臨床分離尿路由来株に対する抗菌力の検討でも同様の成績であった。ただし対照薬として検討した比較的新しい経口セフェム剤が、*G*

Table 11. Relation between MIC and bacteriological response to loracarbef treatment in complicated UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 bacteria/ml										Not done	Total	
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>S. aureus</i>				1/1									1/1
<i>S. epidermidis</i>		1/1	1/1			1/1							3/3
<i>S. sciuri</i>											1/1		1/1
<i>S. warneri</i>											1/1		1/1
CNS			1/1										1/1
<i>E. faecalis</i>										2/2			2/2
<i>E. faecium</i>										0/1			0/1
<i>E. coli</i>	1/1	2/2									1/1		4/4
<i>C. freundii</i>				1/1									1/1
<i>K. pneumoniae</i>	1/1	1/1											2/2
<i>Acinetobacter</i> sp.								0/1					0/1
Total	2/2	4/4	2/2	2/2		1/1		0/1		2/3	3/3		16/18 (89%)

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus* No. of strains eradicated/no. of strains isolated

Table 12. Strains* appearing after loracarbef treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>E. faecalis</i>	1
<i>C. freundii</i>	1
<i>K. pneumoniae</i>	1
<i>A. calcoaceticus</i>	1
<i>Flavobacterium</i> sp.	1
NFGNR	1
Total	6

NFGNR: glucose non-fermenting gram-negative rods

No. of patients in whom strains appeared	3/16
Total no. of patients evaluated	(19%)

* regardless of bacterial count

ラム陰性桿菌全般に抗菌力が優れているのに比べて、*S. aureus* や *S. epidermidis* などのグラム陽性球菌に対してはむしろ本剤やCCLのほうが比較的優れていたのが注目される。本剤の特徴のひとつとして、その安定

Table 13. Changes in laboratory test results

Item	Total no. of patients evaluated	Aggravated (relation to the drug)						Unchanged	Improved	
		definite	probable	possible	sub-total	unlikely	definitely not			sub-total
RBC	34 (100%)				0 (0%)			0 (0%)	34 (100%)	0 (0%)
Hb	34 (100%)				0 (0%)			0 (0%)	34 (100%)	0 (0%)
Ht	34 (100%)				0 (0%)			0 (0%)	34 (100%)	0 (0%)
WBC	34 (100%)				0 (0%)		1	1 (3%)	23 (68%)	10 (29%)
Baso.	33 (100%)				0 (0%)			0 (0%)	33 (100%)	0 (0%)
Eosino.	33 (100%)				0 (0%)			0 (0%)	33 (100%)	0 (0%)
Neutro.	33 (100%)				0 (0%)			0 (0%)	22 (67%)	11 (33%)
Lymph.	33 (100%)				0 (0%)			0 (0%)	22 (67%)	11 (33%)
Mono.	33 (100%)				0 (0%)			0 (0%)	33 (100%)	0 (0%)
Platelet	31 (100%)				0 (0%)			0 (0%)	31 (100%)	0 (0%)
S-GOT	35 (100%)			1	1 (3%)			0 (0%)	33 (94%)	1 (3%)
S-GPT	35 (100%)			2	2 (6%)			0 (0%)	33 (94%)	0 (0%)
ALP	35 (100%)			1	1 (3%)			0 (0%)	33 (94%)	1 (3%)
T-Bil	35 (100%)				0 (0%)			0 (0%)	34 (97%)	1 (3%)
BUN	35 (100%)				0 (0%)			0 (0%)	33 (94%)	2 (6%)
S-Cr	35 (100%)				0 (0%)			0 (0%)	35 (100%)	0 (0%)
Na	35 (100%)				0 (0%)			0 (0%)	34 (97%)	1 (3%)
K	35 (100%)				0 (0%)		1	1 (3%)	33 (94%)	1 (3%)
Cl	35 (100%)				0 (0%)			0 (0%)	34 (97%)	1 (3%)
No. of patients with aggravated laboratory test results		2				2				

性があげられる。ヒト血清中やリン酸緩衝液中ではCCLに比べて6時間にわたり安定した抗菌力を示し、水やリン酸緩衝液(pH2~6)の中では3日以上で安定である¹⁾という。また本剤の体内動態は柴ら⁵⁾の臨床第I相試験の成績によれば、本剤服用後30分から2時間ほど高い血中濃度が持続され、6時間ほどはきわめて高い尿中濃度が維持されている。CCLとのクロスオーバーの検討でも、本剤のほうが血中・尿中濃度、持続時間、24時間までの尿中回収率などいずれも優れている。これは、本剤の安定性や消化管からの吸収性の違いによるものと思われるが、臨床応用する上で考慮にいれるべき大きな特徴と考えられる。

高い血中濃度が持続することから、組織内濃度も高いことが期待され、少数例ではあるが前立腺組織内濃度の検討を行った(Table 3)。本剤400mg投与2時間後の前立腺組織内濃度の平均は3.14 $\mu\text{g/g}$ であった。同時点で測定した血清内濃度の平均は10.72 $\mu\text{g/ml}$ で、血清濃度に対する前立腺組織内濃度比(PS比)の平均は0.302であった。これを、比較的組織移行性がよいといわれる経口用新キノロン剤の成績⁶⁾と比較してみると、sparfloxacinの200mg投与2時間後では、前立腺組織内濃度は0.81 $\mu\text{g/g}$ 、血清内濃度は0.79 $\mu\text{g/ml}$ 、PS比は1.22であり、本剤の前立腺移行性は決して良好とはいえない。これは、本剤が水溶性であること、酸性であることなど経口セフェム剤にも共通した性質によるためと思われる。しかし、極めて高い血中濃度が比較的高濃度に持続することや、安定性が良いことなどから、前立腺組織内濃度は絶対値としては比較的高い値を示しており、感性菌による前立腺炎には、本剤の有効性が期待できるのではないかと予想される。

本剤の臨床的有効性については、単純性尿路感染症に関しては、高い除菌率などから優れたものといえる。複雑性尿路感染症においても、基礎疾患が比較的軽度なものとか、本剤に全く感受性のない原因菌ではないといった条件であれば、かなり効果が期待できる。CCLの複雑性尿路感染症に対する最近の臨床成績⁷⁾では、CCL1回500mg1日3回5日間投与107例の総合有効率は81.3%で除菌率は85.0%であった。今回のわれわれの本剤の検討では、CCLと同等かそれ以上の成績が得られた。細菌学的効果では、MIC値が12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株は100%除菌されており、このレベルが臨床適応の境界と考えられる。しかし、*E. faecalis*の2株は100 $\mu\text{g/ml}$ を越えるMIC値を示すにもかかわらず除菌された。この症例はいずれも単独菌感染例で、MIC値は200 $\mu\text{g/ml}$ であった。これは本剤200mg投与

後6時間までの尿中濃度でcoverしうる数値であり、本剤がかなり高濃度に尿中排泄が持続するという特徴を有することから、菌種によってはMIC値が高くても除菌される可能性がある。複雑性尿路感染症に対する本剤の用量・用法について、少数例ではあるが検討した結果では、1回200mg1日3回投与でも1回400mg1日2回投与でも大きな差はみられなかった。前述の本剤の体内動態の特徴により、投与量・投与回数による差が出ないためとも考えられる。

本剤投与による自覚的副作用として軽度の消化器症状が5%にみられたが、発疹などのアレルギー症状を訴えた症例はなかった。また2例の臨床検査値の異常例も軽微であった。経口セフェム剤にみられる異常の発現頻度と比較してとくに高いものではなかった。

以上の検討から、本剤は単純性尿路感染症、複雑性尿路感染症その他の泌尿器科感染症に対して有効且つ安全性の高い薬剤と考えられる。また本剤はCCLと類似の薬剤ではあるが、高い血中濃度、尿中の高濃度持続が得られるという特徴を有する。しかし、本剤を投与するにあたっては、上記の特徴を考慮するあまり、いたずらに用量用法を制限するようなことはしないほうが、とくに原因菌の不明な感染症の初期治療には有効であると思われる。

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) MIC測定法委員会(代表:三橋 進):最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) 大越正秋(UTI研究会代表):UTI薬効評価基準(第3版)。 *Chemotherapy* 34: 408~441, 1986
- 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) 大森弘之, 原 耕平:第40回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。KT3777, 岡山, 1992
- 6) 竹内敏視, 山本直樹, 高橋義人, 篠田育男, 伊藤康久, 兼松 稔, 坂 義人, 河田幸道: Sparfloxacinの前立腺組織移行に関する薬動学的解析。 *Chemotherapy* 39(S-4): 138~144,

- 1991 較検討。Chemotherapy 37(S-2) : 893~914.
7) 河田幸道, 他(21施設および関連施設) : 複雑 1989
性尿路感染症に対するCefdinir とCefaclor の比

Basic and clinical studies on loracarbef in genitourinary tract infections

Minoru Kanematsu¹⁾, Shin-ichiroh Yamada¹⁾, Hisao Komeda¹⁾, Akihiro Saitoh¹⁾,
Yasuhisa Itoh¹⁾, Shigeru Fujihira¹⁾, Yoshihito Ban¹⁾, Yukimichi Kawada¹⁾,
Masayoshi Tamaki²⁾ and Shin-ichi Maeda²⁾

¹⁾ Department of Urology, Gifu University School of Medicine,
40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

²⁾ Department of Urology, TOYOTA Memorial Hospital

We investigated the *in vitro* antimicrobial activities of loracarbef (LCBF), a new oral carbacephem, against various clinical strains isolated from patients with complicated urinary tract infections (UTIs), its penetration into the prostate, and its clinical efficacy and safety against genitourinary tract infections. The following results were obtained.

1) The *in vitro* antimicrobial activities of LCBF were as high as those of cefaclor against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* but lower than those of cefixime and ceftazidime against *Enterobacteriaceae* other than *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*.

2) The average concentration of LCBF 2 hours after a single oral administration of 400 mg was 3.14 $\mu\text{g/g}$ in the prostate and 10.72 $\mu\text{g/ml}$ in the serum. These data suggested that the penetration of LCBF into the prostatic tissue was not so high, but the concentration actually achieved in the prostatic tissue was high enough to treat prostatitis due to sensitive organisms.

3) Eleven patients with acute uncomplicated UTIs and sixteen patients with chronic complicated UTIs were treated with 400, 600 or 800 mg/day of LCBF for 3, 5 or 7 days, and the clinical efficacy of the treatment was evaluated using the criteria proposed by the Japanese UTI Committee. The overall efficacy rate was 100% in acute uncomplicated UTIs and 88% in chronic complicated UTIs. As clinical adverse reactions, stomach discomfort and loose stool were experienced in two patients. Slight elevation of serum transaminase was noted in two patients.

From the results obtained in this study, we concluded that LCBF was effective and well tolerated in the treatment of genitourinary tract infections.