

経口カルバセフェム系抗生物質loracarbefの尿路性器感染症 に対する臨床的検討

鈴木恵三・堀場優樹・田中利幸・米津昌弘
平塚市民病院泌尿器科*

名出頼男・日比秀夫
藤田保健衛生大学泌尿器科教室

新経口セフェム剤loracarbefを、泌尿器科領域の感染症の治療に1日200~1200mgを投与して、以下の成績を得た。急性単純性尿路感染症24例で100%、慢性複雑性尿路感染症32例で81%(以上UTI薬効評価基準による)、男子尿道炎1例中1例に、慢性前立腺炎13例中5例に有効であった。安全性では、自他覚的副作用として、1例にカンジダ性膺炎を認めた。臨床検査値の変動では白血球数の減少、GOT・GPTの上昇、好酸球増多が各1例に認められた。

Key words : loracarbef, UTI, genital infection, concentration of prostatic fluid

Loracarbef(LCBF)は協和醸酵工業株式会社で開発された新しい経口カルバセフェム剤である。開発までの経緯で本剤の特長とされている点は、グラム陽性球菌(GPC)からグラム陰性桿菌(GNR)まで幅広い抗菌力を有している事である¹⁾。

また、本剤は血液移行も優れており、尿中排泄も高く、24時間までに約90%以上が回収されるので、尿路感染症への有効性が期待できる²⁾。

われわれはこうした特長をもつLCBFについて、基礎的検討としてヒト血液および前立腺液(human prostatic fluid, PF)への移行濃度を測定した。臨床的には尿路感染症(UTI)と尿道、性器感染症を主な治療対象として、LCBFの臨床的評価を行った。

I. 材料と方法

1. 基礎的検討

前立腺液(PF)への移行濃度について検討した。

LCBF 400mgを4例の慢性前立腺炎患者に投与して、1時間後に前立腺圧出液(expressed prostatic secretion, EPS)を採取し、これをPFの検体として血清と共に濃度測定を行った。測定方法はHPLC法で行った。

2. 臨床的検討

LCBFの治療対象は、単純性(膀胱炎26例、腎盂腎炎2例)と複雑性(膀胱炎23例、腎盂腎炎15例)のUTIが66例(平均年齢50.0±18.8歳、65歳以上の高齢者19名、比率29%)で、この他に非淋菌性尿道炎1例、

慢性前立腺炎は13例(平均年齢50.1±7.8歳)の計80例である。投与量は1回200~400mgを1日1~3回で、投与期間は1~16日間(平均投与日数5.4±3.1日間)と多岐にわたった。1日投与量は主に単純性尿路感染症には200mg×2、複雑性尿路感染症には200mg×3、400mg×2、慢性前立腺炎には400mg×3とした。効果判定は、評価可能例ではまず全て主治医により行われた。これらの症例のうちUTI評価基準³⁾の条件を満たした尿路感染症症例は、この基準に基づいて判定を行った。安全性については、全例で自他覚的副作用の発現について観察した。臨床検査値の変動は一般の検尿、末梢血、肝、腎機能に関して、投与前後の値を検討した。

II. 成績

1. 基礎的検討

LCBFを400mg投与後1時間目に4例で血清およびPF内濃度を測定し得た。血清(S)の濃度は3.24~21.94 μg/ml、PFは<0.1~1.21 μg/mlであった。従って、PF/Sは<0.01~0.055であった(Table 1)。

2. 臨床的検討

1) 尿路感染症

i) 急性単純性尿路感染症

単純性UTIのUTI薬効評価基準は、28例中24例が評価可能であった。著効17例、有効7例で有効率は100%で、著効率では71%であった(Table 2)。UTI

*〒254 平塚市南原1-19-1

基準で評価した症例から本剤で治療前に分離した26株に対する除菌効果では、96%が除菌された(Table 3)。このうちで*Escherichia coli*の1株が除菌されなかった。分離菌株の69%を占める*E. coli* 18株では、MICは0.39~25 μ g/mlに分布しており、そのピークは0.39および0.78 μ g/mlであった。

投与後出現菌は4株検出された。その内訳は*Enterococcus faecalis*、*E. coli*および真菌であった(Table 3 脚注)。なお主治医判定では、28例中24例が有効以上で、有効率86%であった。

ii) 慢性複雑性尿路感染症

複雑性UTIは38例中32例がUTI薬効評価可能であった。著効11例、有効15例、無効6例で、総合有効率は81%であった(Table 4, 5)。このうち著効率は34%であった。病態群別では単独菌感染18例中有効以上は15例で、有効率は83%、複数菌感染では14例中11例、79%の有効率で、両群に差を認めなかった。いずれもカテーテル非留置症例であった(Table 6)。細菌学的効果では、GPC6種24株に対して、20株83%が除菌された。このうち残存した菌種は、*Staphylococcus epidermidis* 4株中2株が、また*E. faecalis* 9株中2株であった。GNRでは8種23株が分離され、18株

78%が除菌された。*E. coli*は分離された11株全てが除菌された。しかし、*Pseudomonas aeruginosa*は、2株とも除菌されなかった。全47株に対してみると、38株、81%の除菌率を示した(Table 7)。MICと除菌率の関係をみると、0.2~1.56 μ g/mlのMICでは100%が除菌された。これに対して6.25~100 μ g/mlのMICでは平均77%、 $\geq 200\mu$ g/mlのMICでは7株中4株の除菌率と低値であった(Table 8)。投与後出現菌は19株認められた。多くはLCBFに対してMICが $\geq 100\mu$ g/mlの耐性を示すGPCやGNRであった(Table 9)。主治医による判定では著効11例、有効14例、やや有効6例、無効6例、判定不能1例となり、有効以上は25例で、総合有効率は68%であった。

2) 尿道炎と前立腺炎(Table 10)

非淋菌性尿道炎1例は400mg \times 2/日を5日間投与し著効であった。原因菌はcoagulase-negative staphylococci(CNS)であった。

慢性細菌性前立腺炎13例(400mg \times 3/日12例、200mg \times 3/日1例)は主治医により効果判定を行った。有効5例、やや有効5例、無効3例で有効率は38%であった。細菌学的には*E. coli*、CNSなどの12株の分離菌のうち6株、50%が消失した(Table 11)。

Table 1. Concentration of loracarbef in EPS¹⁾ and serum

Case	Age	Weight (kg)	Dose (mg)	Time after dosing	Concentration ²⁾ of KT3777		EPS / Serum
					Serum (μ g/ml)	EPS (μ g/ml)	
1	52	74	400	1 hr	21.94	1.21	0.055
2	63	64	400	1 hr	11.46	<0.10	<0.01
3	52	74	400	1 hr	3.24	0.12	0.037
4	47	53	400	1 hr	3.61	0.10	0.028

1) expressed prostatic secretion 2) assayable concentration, 0.1 μ g/ml

Table 2. Clinical efficacy¹⁾ of loracarbef in acute uncomplicated UTI according to Japanese UTI Committee criteria

Dose	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate
200 mg \times 1	1	1			1/1
200 mg \times 2	14	11	3		14/14
200 mg \times 3	2	1	1		2/2
400 mg \times 2	5	4	1		5/5
400 mg \times 3	2		2		2/2
Total	24	17	7	0	24/24 (100%)

¹⁾ Efficacy by doctor in charge, overall efficacy rate, 86% (excellent 19, good 5, fair 4, poor 0)

3) 安全性

i) 臨床検査値

52例について本剤投与前後臨床検査値を検討した。本剤に基づく検査値の変動と考えられた症例は3例であった。検査項目別では、白血球数の低下1例(84歳, 女性, 5400→3000/mm³), 肝機能値の変動1例(41歳, 男性, GOT28→41 IU/l, GPT37→47 IU/l), 好酸球増多1例(41歳, 女性, 3→10%, 210→750/mm³)であった。いずれも変動幅は小さく, 軽度であった。好酸球増多症例では, 尿路感染症とその基礎疾患のほか肝障害の合併があった。

ii) 自他覚的副作用

自他覚的副作用は1例に認められた。単純性膀胱炎(41歳, 女性)の症例で, 内服開始後, 帯下の少量増

加と, 外陰部癢痒を伴うカンジタ性膣炎であった。投与終了後, 無処置で数日内に正常に復した。発現頻度は80例中1例1.25%であった。

Ⅲ. 考 察

新しい経口カルバセフェム系抗生剤LCBFは, これまでの経口セフェム剤と同様に, グラム陽性球菌から, グラム陰性桿菌まで幅広い抗菌スペクトラムをもつ。しかし *Serratia* spp. や *Pseudomonas* spp. といった菌種に対しては抗菌力が弱い¹⁾。一方, ヒト血液, 尿中での安定性に優れ, cefaclor と比較して高い生物学的利用率を示す²⁾。

薬動学的見地からみると, 本剤の投与方法は, 血中濃度からみて, 200mg投与でT_{1/2}が約1.17時間であるので, 1日3回に分けて投与するのが合理的だと思

Table 3. Relation between MIC and bacteriological response to loracarbef treatment in uncomplicated UTI evaluated according to Japanese UTI Committee criteria

Isolate	MIC (μg/ml) Inoculum size 10 ⁶ bacteria/ml										Not done	Total
	≤0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	≥200		
<i>S. aureus</i>	/	/	/	1/1	/	/	/	/	/	/	/	1/1
<i>S. epidermidis</i>	/	/	/	1/1	/	/	/	/	/	/	/	1/1
Other coagulase (-) staphylococcus	/	1/1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1
γ-Streptococcus	/	/	/	/	/	1/1	/	/	/	/	/	1/1
<i>E. faecalis</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1	/	1/1
<i>E. coli</i>	5/6	6/6	2/2	/	/	/	2/2	/	/	/	2/2	17/18
<i>K. pneumoniae</i>	1/1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1
<i>P. mirabilis</i>	/	/	2/2	/	/	/	/	/	/	/	/	2/2
Total	6/7	7/7	4/4	2/2	/	1/1	2/2	/	/	1/1	2/2	25/26 (96%)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

Strains (regardless of bacterial count) appearing after KT3777 treatment (*E. faecalis* 1, *E. coli* 1, *Candida* sp. 2)

Table 4. Clinical efficacy¹⁾ of loracarbef in complicated UTI according to Japanese UTI Committee criteria

Dose	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate
200 mg × 1	1		1		1/1
200 mg × 2	7		5	2	5/7
200 mg × 3	12	4	5	3	9/12
400 mg × 2	11	7	4		11/11
400 mg × 3	1			1	0/1
Total	32	11	15	6	26/32 (81%)

¹⁾ Overall efficacy rate by doctor in charge 68% (excellent 11, good 14, fair 6, poor 6, unknown 1)

Table 5. Overall clinical efficacy of loracarbef in complicated UTI according to Japanese UTI Committee criteria

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	11	2		13 (41%)
Decreased	1	1	2	4 (13%)
Replaced	8	1	1	10 (31%)
Unchanged	1	1	3	5 (16%)
Effect on pyuria	21 (66%)	5 (16%)	6 (19%)	patient total 32
Excellent	11 (34%)		overall efficacy rate 26/32 (81%)	
Moderate	15			
Poor (including failure)	6			

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
47	38 (81%)	9

* regardless of bacterial count

Table 6. Overall clinical efficacy of loracarbef classified by the type of infection evaluated according to Japanese UTI Committee criteria

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	0				
	group 2 (post-prostatectomy)	0				
	group 3 (upper UTI)	8 (25%)	4	4	0	100%
	group 4 (lower UTI)	10 (31%)	4	3	3	70%
	sub-total	18 (56%)	8	7	3	83%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	0				
	group 6 (no indwelling catheter)	14 (44%)	3	8	3	79%
	sub-total	14 (44%)	3	8	3	79%
Total		32 (100%)	11	15	6	81%

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	0				
No	32 (100%)	11	15	6	81%
Total	32 (100%)	11	15	6	81%

われる。しかし尿中排泄率をみると、12時間までに90%以上の高い回収率を示し、しかも投与8~10時間後でも15 μ g/ml以上の有効尿中濃度が得られている²⁾。従って、UTIの治療では、1日2回の投与でも充分満足すべき成績が得られることが予想された。

今回のUTIの治療成績をみると、単純性UTIでは、1日に200mgを1回のみから400mgを3回まで多様な投与方法で治療を試みた。その結果は全て有効以上の成績であった。単純性UTIでは基礎疾患がなく、対象菌種が本剤に優れた感受性を示す*E. coli*が主体ということからみて、妥当な結果である。コンプライアンスを考慮して、1日200mg \times 2を3~7日間投与することが適した治療方法と思われた。

複雑性UTIでは、対象としてカテーテル非留置例で、かつ*Serratia* spp., *Pseudomonas* spp.といった本剤に感受性の低い対象菌種による感染を除く必要がある。実際に治療成績をみると上記2種の菌は除菌されなかった。複雑性UTIでも単純性UTIと同様に、様々な1日投与量を変えて検討したが、400mg \times 2で11例中11例100%の有効率で優れた成績が得られた。な

お1日200mg \times 3の成績は、12例中9例、75%の成績で、400mg \times 2の投与例に比べると有効率は低いが症例数が少なく、統計的有意性についてはコメントを控えたい。菌種別にみて、GPCに83%、GNRに78%の除菌率をみたことは、本剤が*in vitro*で示したように¹⁾、両菌種に対して幅広い抗菌活性をもつ証左である。

MICと除菌率との関係を見ると、ニューキノロン剤の治療時にみられるようなbreak point^{4,5)}がはっきりしない。これはセフェム系剤のほとんど共通した特徴である。特に本剤は、尿中に高濃度にかつ長時間にわたり排泄されるので、このようなことがみられると考えられる。それは複雑性UTI分離菌のうち $\geq 100\mu$ g/mlのMICを示した12株中8株、67%が除菌されていることからみても明らかである。

前立腺炎は男子の代表的な性器感染症である。細菌性の場合には主たる起炎菌は、*E. coli*, *Klebsiella*といったグラム陰性桿菌である。前立腺炎の場合、このような起炎菌に対して強い抗菌活性をもつこと、前立腺組織に起炎菌のMICを上回る十分な移行濃度を示すこ

Table 7. Bacteriological response to loracarbef in complicated UTI evaluated according to Japanese UTI Committee criteria

	Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
G (+)	<i>S. epidermidis</i>	4	2	2
	Other coagulase (-) staphylococci	5	5	0
	<i>S. haemolyticus</i>	1	1	0
	γ -Streptococcus	3	3	0
	<i>E. faecalis</i>	9	7	2
	<i>Corynebacterium</i> sp.	2	2	0
	sub-total	24	20 (83%)	4
G (-)	<i>E. coli</i>	11	11	0
	<i>C. diversus</i>	1	1	0
	<i>Enterobacter</i> sp.	1	1	0
	<i>P. mirabilis</i>	4	3	1
	<i>C. freundii</i>	1	0	1
	<i>S. marcescens</i>	2	1	1
	<i>P. aeruginosa</i>	2	0	2
	<i>P. putida</i>	1	1	0
	sub-total	23	18 (78%)	5
	Total	47	38 (81%)	9

* regardless of bacterial count

Table 8. Relation between MIC and bacteriological response to loracarbef treatment in complicated UTI evaluated according to Japanese UTI Committee criteria

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 bacteria/ml											Not done	Total
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200		
<i>S. epidermidis</i>	/	/	1/1	/	/	1/2	/	0/1	/	/	/	/	2/4
Other coagulase (-) staphylococci	/	/	1/1	3/3	/	1/1	/	/	/	/	/	/	5/5
<i>S. haemolyticus</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1	/	1/1
γ -Streptococcus	/	/	1/1	1/1	/	/	/	/	1/1	/	/	/	3/3
<i>E. faecalis</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1	4/5	2/3	/	7/9
<i>Corynebacterium</i> sp.	/	1/1	/	1/1	/	/	/	/	/	/	/	/	2/2
<i>E. coli</i>	1/1	5/5	2/2	2/2	/	/	/	1/1	/	/	/	/	11/11
<i>C. diversus</i>	/	1/1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1
<i>Enterobacter</i> sp.	/	/	/	1/1	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1
<i>P. mirabilis</i>	/	/	1/1	2/2	/	/	/	/	/	/	/	0/1	3/4
<i>C. freundii</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0/1	0/1
<i>S. marcescens</i>	/	/	/	/	/	/	/	1/1	/	/	/	0/1	1/2
<i>P. aeruginosa</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0/2	/	0/2
<i>P. putida</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1	/	1/1
Total	1/1	7/7	6/6	11/11	/	2/3	/	2/3	2/2	4/5	4/7	0/3	38/47 (81%)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

Table 9. Strains* appearing after loracarbef treatment in complicated Japanese UTI evaluated according to Japanese UTI Committee criteria

Isolate	No. of strains
<i>S. epidermidis</i>	1
<i>E. faecalis</i>	2
<i>E. faecium</i>	1
<i>E. avium</i>	1
<i>E. coli</i>	2
<i>C. freundii</i>	1
<i>P. vulgaris</i>	2
<i>P. mirabilis</i>	1
<i>M. morgani</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	4
<i>Candida</i> spp.	3
Total	19

* regardless of bacterial count

Table 10. Clinical results of loracarbef treatment in patients with urethritis and prostatitis

Diagnosis		No. of patients	Dr.'s evaluation				Efficacy rate
			excellent	good	fair	poor	
Urethritis	non-gonorrheal	1	1	0	0	0	1/1
Prostatitis	chronic	13	0	5	5	3	5/13

Table 11. Bacteriological response to loracarbef treatment in chronic prostatitis

Isolate	Bacteriological response			
	eradicated	decreased*	persisted**	replaced***
Coagulase (-) staphylococci	1 ^{c)}	1	2 ^{b), e)}	
<i>S. hominis</i>				1
<i>S. simulans</i>				1
<i>S. haemolyticus</i>	1 ^{b)}			
<i>E. faecalis</i>	1			1
<i>Bacillus</i> sp.				1
<i>E. coli</i>	1 ^{c)}		2 ^{c), c)}	
<i>Enterobacter</i> sp.	1 ^{a)}			
<i>P. aeruginosa</i>				1
<i>P. acidovorans</i>			1 ^{d)}	
<i>A. calcoaceticus</i>	1			
Total	6	1	5	5

* bacterial count after loracarbef treatment: $<10^3$ bacteria/ml

** bacterial count after loracarbef treatment: $\geq 10^3$ bacteria/ml

*** strains appearing after loracarbef treatment

MIC ($\mu\text{g/ml}$): ^{a)} 0.78

Inoculum size ^{b)} 1.56

10^6 bacteria/ml ^{c)} 3.13

^{d)} 50

^{e)} 200

とが、適応剤の条件である。今回の場合、LCBFは、起炎菌に対する抗菌活性は優れるものの、移行は他の経口セフェム剤と同じように^{6,7)}、成績としては低いものであった。その結果、臨床成績にもみられるように、主な起炎菌である*E. coli*が、1日1200mg投与でも除菌できなかった例が3例中2例みられた。したがって、前立腺炎に対しては、既存のニューキノロン剤と比べて、効果は低いものと評価した。

本剤は既存の同系のセフェム剤と比べて、1日2回の投与でUTIに対して有効性に差がなかった。また安全性についても、河野の報告²⁾にもみられるように、他の経口セフェム剤と比べて差のないことが分かっている。このことからLCBFは尿中排泄が高い薬剤として、1日2回という、これまでの薬剤の投与より少ない回数で高い有効性が期待でき、UTIの治療に有用な抗菌剤と評価できた。

文 献

- 1) Sato K, Okachi R, Matsukuma I, Mochida K, Hirata T: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of KT3777, a new orally active carbacephem. J Antibiotics 42: 1844~1853, 1989
- 2) 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
- 3) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 4) 鈴木恵三, 長田恵弘: ニューキノロン剤の尿路感染症起炎菌に対するbreaking point。第16回日本泌尿器科学会沖縄地方会総会, 沖縄, 1990
- 5) 鈴木恵三, 長田恵弘, 堀場優樹, 名出頼男, 泉谷正伸, 月脚靖彦, 高梨勝男, 石川清仁, 篠田正幸: 新しいキノロン系抗菌剤Fleroxacinの尿路・性器感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 38: 500~510, 1990
- 6) 守殿貞夫, 他: 前立腺炎診療マニュアル。抗菌剤, pp.79~97, 金原出版, 東京, 1990
- 7) 鈴木恵三, 堀場優樹, 名出頼男, 日比秀夫, 浅野晴好, 石川清仁, 置塩則彦: 泌尿器科領域の感染症に対するME1207の臨床的検討。Chemotherapy 40: 488~497, 1992

Clinical study of loracarbef, a new oral carbacephem antibiotic,
in the treatment of urogenital infections

Keizo Suzuki, Masaki Horiba, Toshiyuki Tanaka and Masahiro Yonetsu
Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital
1-19-1 Minamihara Hiratsuka-shi, Kanagawa 254, Japan

Yorio Naide and Hideo Hibi
Department of Urology, Fujita Health University School of Medicine

Eighty patients with urological infections were treated with a novel oral carbacephem antibiotic, loracarbef, at doses of 200 to 1200 mg/day, and the following results were obtained. The drug was effective in 100% of the 24 patients with acute uncomplicated urinary tract infection and in 81% of the 32 patients with chronic complicated urinary tract infection according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee. The drug was effective in 1 out of 1 patient with urethritis and in 5 out of 13 patients with chronic prostatitis. As for side effects of the drug, in one female patient appeared vaginal candidiasis appeared in one female patient. Regarding laboratory abnormal values, eosinophilia, and slight elevations of GOT, GPT and leukopenia were observed transiently.