

## Loracarbefの尿路感染症における基礎的・臨床的検討

谷村正信・片岡真一・安田雅春・藤田幸利

高知医科大学泌尿器科学教室\*

(主任：藤田幸利教授)

われわれは新規経口カルバセフェム系抗生物質loracarbef(LCBF)について、その細菌学的効果、臨床効果および副作用について検討した。

1) *Staphylococcus epidermidis*に対するLCBFの抗菌力はcefaclor(CCL)と類似して、cefixime(CFIX)より優っていた。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*および*Proteus mirabilis*に対する抗菌力はCCLと類似しているが、CFIXよりわずかに劣っていた。*Serratia marcescens*および*Proteus vulgaris*に対してはLCBFおよびCCLの抗菌力は低かった。

2) 尿路感染症8例に使用しUTI薬効評価基準にて評価可能な5例で著効であった。

3) 副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

**Key words** : loracarbef, 抗菌力, 尿路感染症

Loracarbef(LCBF)は協和醸酵工業(株)で新たに開発された初めての経口用カルバセフェム系抗生物質である。本剤は3位と7位にcefaclor(CCL)と同一の側鎖を持ち、CCLに近似した化学構造を有している<sup>1)</sup>。

今回われわれは本剤の抗菌力および尿路感染症における臨床的有用性について検討したので報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1. 対象と方法

標準株5株(*Escherichia coli* NIHJ JC-2, *E. coli* ATCC391880, *Klebsiella pneumoniae* ATCC13883, *Serratia marcescens* IAM1184, *Proteus mirabilis* ATCC 29906)および尿路感染症由来の教室保存6菌種65株(*Staphylococcus epidermidis* 6株, *E. coli* 28株, *K. pneumoniae* 4株, *S. marcescens* 11株, *P. mirabilis* 11株, *Proteus vulgaris* 5株)について、本剤、CCLならびにcefixime(CFIX)のMICを日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従って測定した。接種菌量は $10^6$ CFU/mlである。

## 2. 成績

標準株5株に対する各薬剤のMICをTable 1に示した。

*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*に対してはLCBFはCFIXに比し若干劣るもののCCLとほぼ同等の抗菌活性を示した。*S. marcescens*に対しては本剤はCCLとともに抗菌活性を示さなかった。

尿路感染症由来の教室保存株に対する各薬剤のMIC range, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>をTable 2に示した。

*S. epidermidis*に対してはLCBFはCCLとほぼ同等な抗菌活性を示したが、CFIXは耐性であった。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*に対してはLCBFはCFIXには劣るもののCCLと同等の良好な抗菌活性を示した。*S. marcescens*に対してはCFIXは若干の抗菌活性を示したが、LCBF, CCLは耐性であった。

*P. vulgaris*に対してはCFIXは良好な抗菌活性を示したが、LCBF, CCLは耐性であった。

Table 1. Antibacterial spectrum against standard strains

| Test organisms                 | MIC (μg/ml) |          |          |
|--------------------------------|-------------|----------|----------|
|                                | loracarbef  | cefixime | cefaclor |
| <i>E. coli</i> NIHJ JC-2       | 1.56        | 0.39     | 3.13     |
| <i>E. coli</i> ATCC391880      | 0.39        | 0.05     | 0.39     |
| <i>K. pneumoniae</i> ATCC13883 | 0.78        | 0.20     | 0.78     |
| <i>S. marcescens</i> IAM1184   | >100        | 0.39     | >100     |
| <i>P. mirabilis</i> ATCC29906  | 1.56        | <0.025   | 1.56     |

\*〒783 南国市岡豊町小蓮

## II. 臨床的検討

## 1. 対象および方法

本試験に先立ち同意の得られた急性単純性膀胱炎患者4例、慢性複雑性尿路感染症患者の4例を対象に本剤1回200mgないし400mgを1日2ないし3回食後内服させ、UTI薬効評価基準(第3版)<sup>9)</sup>に従って効果判定を行った。

## 2. 成績

急性単純性膀胱炎患者4例の要約をTable 3に示した。除外、脱落を除く2例はいずれも著効で、投与後出現菌は認めなかった。

慢性複雑性尿路感染症患者4例の要約をTable 4に示した。除外1例を除く3例はいずれも著効で、投与後出現菌は認めなかった。なお3例ともに疾患病態群は

Table 2. Antibacterial activities of loracarbef, cefixime, cefaclor against clinical isolates

| Organism<br>(No. of isolates) | Drug       | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |            |            |
|-------------------------------|------------|--------------------------|------------|------------|
|                               |            | Range                    | 50%        | 90%        |
| <i>S. epidermidis</i> (6)     | loracarbef | 0.78~12.5                | 3.13       | 12.5       |
|                               | cefixime   | 6.25~ $\geq 100$         | 12.5       | $\geq 100$ |
|                               | cefaclor   | 0.39~ $\geq 6.25$        | 0.78       | 6.25       |
| <i>E. coli</i> (28)           | loracarbef | 0.20~1.56                | 0.78       | 1.56       |
|                               | cefixime   | 0.10~3.13                | 0.39       | 0.78       |
|                               | cefaclor   | 0.39~3.13                | 1.56       | 3.13       |
| <i>K. pneumoniae</i> (4)      | loracarbef | 0.78                     | 0.78       | 0.78       |
|                               | cefixime   | 0.10                     | 0.10       | 0.10       |
|                               | cefaclor   | 0.78~1.56                | 0.78       | 1.56       |
| <i>S. marcescens</i> (11)     | loracarbef | 50~ $\geq 100$           | $\geq 100$ | $\geq 100$ |
|                               | cefixime   | 0.20~100                 | 3.13       | 100        |
|                               | cefaclor   | 50~ $\geq 100$           | $\geq 100$ | $\geq 100$ |
| <i>P. mirabilis</i> (11)      | loracarbef | 1.56~3.13                | 3.13       | 3.13       |
|                               | cefixime   | <0.025                   | <0.025     | <0.025     |
|                               | cefaclor   | 1.56~3.13                | 1.56       | 3.13       |
| <i>P. vulgaris</i> (5)        | loracarbef | $\geq 100$               | $\geq 100$ | $\geq 100$ |
|                               | cefixime   | <0.025~0.10              | <0.025     | 0.10       |
|                               | cefaclor   | $\geq 100$               | $\geq 100$ | $\geq 100$ |

Table 3. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with loracarbef

| Patient no. | Age | Sex | Diagnosis | Treatment                  |       |                    | Symptoms* | Pyuria* | Bacteriuria*        |             |                | Evaluation** |           | Side effects |
|-------------|-----|-----|-----------|----------------------------|-------|--------------------|-----------|---------|---------------------|-------------|----------------|--------------|-----------|--------------|
|             |     |     |           | dose<br>(mg $\times$ /day) | route | duration<br>(days) |           |         | species             | count       | MIC ( $10^6$ ) | UTI          | Dr.       |              |
| 1           | 74  | F   | AUC       | 200 $\times$ 3             | p.o.  | 3                  | ++<br>-   | +<br>-  | <i>E. coli</i><br>- | $10^5$<br>- | 0.78           | excellent    | excellent | -            |
| 2           | 46  | F   | AUC       | 200 $\times$ 3             | p.o.  | 3                  | +<br>-    | +<br>-  | -<br>-              | -<br>-      | -              | exclusion    | fair      | -            |
| 3           | 19  | F   | AUC       | 200 $\times$ 3             | p.o.  | 3                  | -         | #       | -                   | -           | -              | drop out     | unknown   | -            |
| 4           | 57  | F   | AUC       | 200 $\times$ 3             | p.o.  | 3                  | ++<br>-   | +<br>-  | <i>E. coli</i><br>- | $10^4$<br>- | 0.78           | excellent    | excellent | -            |

AUC: acute uncomplicated cystitis

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

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

| Patient no. | Age | Sex | Diagnosis<br>Underlying condition | Catheter (route) | UTI group | Treatment        |       |                 | Pyuria* | Bacteriuria*                    |                      |                        | Evaluation** |           | Side effects |
|-------------|-----|-----|-----------------------------------|------------------|-----------|------------------|-------|-----------------|---------|---------------------------------|----------------------|------------------------|--------------|-----------|--------------|
|             |     |     |                                   |                  |           | dose (mg × /day) | route | duration (days) |         | species                         | count                | MIC (10 <sup>6</sup> ) | UTI          | Dr.       |              |
| 5           | 53  | F   | CCC<br>neurogenic bladder         | —                | G-4       | 400 × 2          | p.o.  | 5               | ++      | <i>E. coli</i><br>—             | 10 <sup>5</sup><br>— | 0.39<br>—              | excellent    | excellent | —            |
| 6           | 74  | F   | CCC<br>neurogenic bladder         | —                | G-4       | 400 × 2          | p.o.  | 5               | ##      | <i>E. coli</i><br>—             | 10 <sup>4</sup><br>— | 0.39<br>—              | excellent    | excellent | —            |
| 7           | 57  | F   | CCC<br>neurogenic bladder         | —                | G-4       | 400 × 3          | p.o.  | 5               | +       | <i>E. coli</i><br>—             | 10 <sup>4</sup><br>— | 0.39<br>—              | excellent    | excellent | —            |
| 8           | 67  | M   | CCC<br>BPH                        | —                |           | 400 × 3          | p.o.  | 5               | ##      | <i>Corynebacterium sp.</i><br>— | 10 <sup>3</sup><br>— | —<br>—                 | exclusion    | good      | —            |

CCC: chronic complicated cystitis  
BPH: benign prostatic hypertrophy

\* before treatment  
after treatment

\*\* UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee  
Dr.: Dr.'s evaluation

4群であった。

細菌学的効果では本剤投与前に分離された*E. coli* 5株は全て除菌され、投与後出現菌は認めなかった。

本剤によると考えられる自他覚的副作用、臨床検査値の異常は認められなかった。

### Ⅲ. 考 察

LCBFは協和醸酵工業(株)で新たに開発された初めての経口用カルバセフェム系抗生物質であり、CCLに近似した化学構造を持つが、CCLに比し優れた化学的安定性を有する<sup>1)</sup>。

本剤の抗菌スペクトラムは*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*の範囲で、いわゆる第一世代の経口セフェム剤と同等である<sup>1)</sup>。抗菌力に関してはCCLとほぼ同等であるが、*E. coli*や*K. pneumoniae*に対してはCCLに比しMICで1管程度優れている<sup>1)</sup>。われわれの臨床分離株に対する検討においても本剤は同様な抗菌力を示した。また実験的感染症モデルでの検討において本剤は殺菌的に働き、CCLとほぼ同等の治療効果を示し<sup>1)</sup>、β-ラクタマーゼに対する安定性もCCLとほぼ同等である<sup>5)</sup>。

本剤の吸収は速やかに血中濃度は用量依存的に上昇する。また90%以上未変化体のまま尿中より回収され、CCLと同様に腎排泄型の薬剤であるが、CCLに比し尿中濃度、尿中回収率もかなり高い。食事の影響では食後投与の方が吸収が遅れ、血中濃度は低いものの尿中回収率は空腹時とほぼ同等である<sup>6)</sup>。

これらの結果からは本剤の抗菌力は尿路感染症の起炎菌を全てカバーしているわけではないが、尿中濃

度、尿中回収率は優れており、起炎菌の多岐にわたる複雑な基礎疾患による尿路感染症を除く中等度までの尿路感染症に対しては有用な薬剤と考えられる。また尿中回収に食事の影響も少なく、高い尿中濃度からは患者の内服に対するコンプライアンスを考慮すると一日二回の投与の可能性も示唆する。

実際本剤による臨床的検討を行ったところUTI薬効評価基準に合致した急性単純性膀胱炎の2例および慢性複雑性尿路感染症の3例は全て著効であった。また少数例ではあるが朝夕二回の内服も行ったが、いずれも著効であり、分2投与も可能と考えられる。

副作用、臨床検査値の異常は認められず、安全性に問題はなかった。

以上より本剤は尿路感染症に対し有用な薬剤であると考ええる。

### 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) 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. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 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) Sato K, Okachi R, Matsukuma I, Mochida K and Hirata T: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of KT3777, a new orally active car-

- bacephem. J Antibiotics 42: 1844~1853, 1989
- 5) Cao C, Chin N X and Neu H C: In-vitro activity and  $\beta$ -lactamase stability of LY163892. J Antimicrob Chemother 22: 155~165, 1988
- 6) 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

## Basic and clinical studies on loracarbef in urinary tract infections

Masanobu Tanimura, Shinichi Kataoka, Masaharu Yasuda and Yukitoshi Fujita

Department of Urology (Director: Y. Fujita), Kochi Medical School

Kohasu, Oko-cho, Nankoku-shi 783, Japan

We studied loracarbef (LCBF), a new oral carbacephem antimicrobial agent, for its antibacterial activity, clinical efficacy and side effects.

1) The antibacterial activity of LCBF against *Staphylococcus epidermidis* was similar to that of cefaclor (CCL) and clearly superior to that of cefixime (CFIX). Against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*, the activity was similar to that of CCL but slightly inferior to that of CFIX. LCBF and CCL showed low activities against *Serratia marcescens* and *Proteus vulgaris*.

2) Eight patients with urinary tract infection were treated with LCBF. Clinical efficacy was evaluated as excellent in 5 in 8 of cases by the criteria of the Japanese UTI Committee.

3) No side effects were observed in any cases, and clinical laboratory tests showed no abnormalities.