

Loracarbefの基礎的、臨床的検討

植田省吾・松岡 啓・野田進士

久留米大学医学部泌尿器科学教室*

(主任：野田進士教授)

Loracarbef(LCBF)の腎機能障害者における体内動態と慢性複雑性尿路感染症に対する臨床的検討をおこない、以下の結果を得た。

1. LCBF 200mg食後投与において、軽度腎機能障害者でTmax:1.7±0.5時間, Cmax:7.5±0.6µg/ml, AUC_{0-24h}:26.2±4.8µg·h/ml, T_{1/2}:1.7±0.3時間, 尿中回収率は94.8±9.0%であり、中等度腎機能障害者でTmax:2.3±1.2時間, Cmax:8.5±1.1µg/ml, AUC_{0-24h}:41.4±10.2µg·h/ml, T_{1/2}:2.5±0.9時間, 尿中回収率は93.4±11.0%であった。

2. 12例の慢性複雑性尿路感染症において、主治医判定では著効3例(25%), 有効4例(33%), やや有効2例(17%), 無効3例(25%)であった。UTI薬効評価基準による判定では、総合臨床効果は著効3例(25%), 有効4例(33%), 無効5例(42%)で総合有効率は58%であった。副作用は特に認めず、1例に血小板減少を認めた。

Key words : loracarbef, 体内動態, 腎機能障害, 尿路感染症, 治療

Loracarbef (LCBF) は *Staphylococcus aureus*, Streptococci, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* などに対し、cefaclor(CCL)と同等以上の抗菌力を有している^{1,2)}。特に本剤は初めての経口用カルバセフェム系抗菌剤³⁾で、その臨床的有用性が期待される。今回、腎機能障害患者における本剤の体内動態と慢性複雑性尿路感染症に対する臨床的有用性について検討したので報告する。

I. 対象と方法

平成2年6月より平成3年9月までに久留米大学医学部泌尿器科において加療をおこなった19名を対象とした。

1. 体内動態

本剤使用前の内因性クレアチニンクリアランス(以下Ccr)が24.8ml/minより64.6ml/minの7名を対象とした。対象は腎または腎盂腫瘍にて片腎摘除術を施行した症例6例と良性腎動脈硬化症による腎機能低下症例で、水腎症などの尿路閉塞は認めていない。年齢は34歳から73歳で平均57.6歳で、男性5例、女性2例である。本剤200mgを朝食1時間後に投与し、血清中濃度は投与前、1, 2, 4, 6, 12, 24, 48時間後まで、尿中濃度は0~4, 4~8, 8~12, 12~24, 24~48時間に測定した。また、薬剤濃度の測定はHPLC法を用

いた。また、体内動態は本剤投与前のCcrにより2群(A群:Ccr=60±5.1ml/min, n=3, B群:Ccr=34±7.3ml/min, n=4)に分けて検討した。

2. 臨床的検討

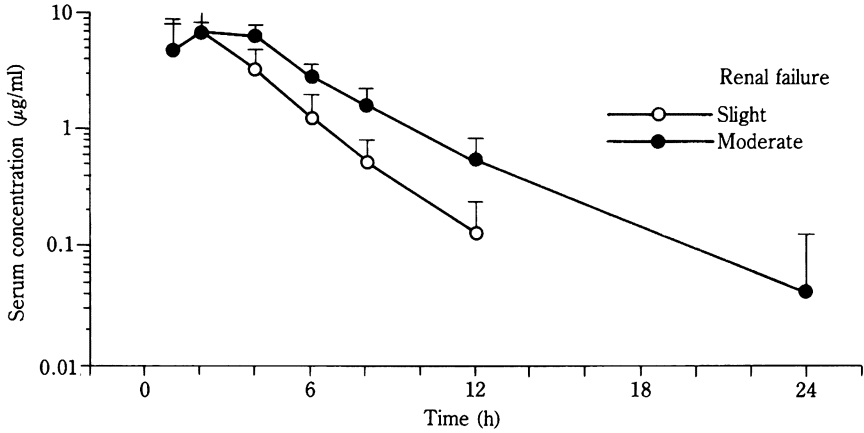
慢性複雑性尿路感染症12例を対象とした。年齢は41~79歳の男性10例、女性2例である。投与方法は1回200mgを1日3回、食後に5日間連続投与をおこない、効果の判定および副作用について検討した。臨床効果の判定は主治医およびUTI薬効評価基準(第3版)⁴⁾にもとづいておこなった。

II. 結 果

1. 体内動態

血中濃度の推移はFig. 1に示すごとくで、A群でいずれも2時間後に血中濃度はピークに達し、5.18~8.25µg/mlの濃度を示した。12時間後には0.17µg/mlからtraceであった。また、B群では2~4時間後にピークを認め、7.55~9.96µg/mlの濃度を示した。12時間後では0.25~0.92µg/mlであった。Pharmacokinetic parameterはFig. 1下段に示すごとく、軽度腎機能障害者でTmax:1.7±0.5時間, Cmax:7.5±0.6µg/ml, AUC_{0-24h}:26.2±4.8µg·h/ml, T_{1/2}:1.7±0.3時間であり、中等度腎機能障害者でTmax:2.3±1.2時間, Cmax:8.5±1.1µg/ml, AUC_{0-24h}:41.4±10.2µg·h/ml, T_{1/2}:2.5±0.9時間であり、腎機能の低下に比例

*〒830 久留米市旭町67

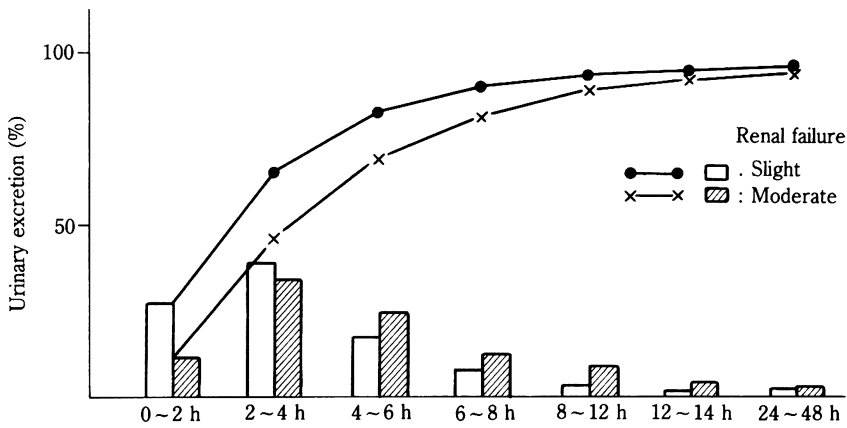


Pharmacokinetic parameters of loracarbef (200 mg, p.o.)

Renal failure	No.	T _{max} (h)	C _{max} (µg/ml)	AUC (µg·h/ml)	T _{1/2} (h)	Cl/F (l/h)	V _{dss} /F (l)	MRT (h)
Slight group A	1	2.0	8.25	29.8	1.94	6.72	21.5	3.20
	5	1.0	7.24	19.9	1.26	10.00	23.7	2.35
	6	2.0	7.02	28.8	1.76	6.94	28.0	4.04
	mean	1.7	7.5	26.2	1.7	7.9	24.4	3.2
	±SD	0.5	0.6	4.8	0.3	1.6	2.9	0.7
Moderate group B	2	2.0	7.55	43.0	2.22	4.65	21.5	4.63
	3	1.0	9.96	39.1	2.04	5.12	16.9	3.30
	4	4.0	7.63	28.5	1.91	7.02	38.6	5.50
	7	2.0	8.83	54.8	3.96	3.65	21.4	5.86
	mean	2.3	8.5	41.4	2.5	5.1	24.6	4.8
±SD	1.2	1.1	10.2	0.9	1.3	9.0	1.1	

Model-independent analysis

Fig. 1. Serum levels of loracarbef following 200 mg p.o. after meal.



Renal failure	No.	0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~8 h	8~12 h	12~14 h	24~48 h	0~48 h
Slight group A	1	35.4	41.5	15.9	6.7	3.3	1.0	1.2	104.9
	5	32.8	34.5	13.0	3.9	1.3	1.1	1.3	87.7
	6	12.5	40.4	21.8	10.0	4.3	1.7	1.3	91.8
	mean	26.9	38.8	16.9	6.9	3.0	1.3	1.3	94.8
	±SD	15.8	3.8	4.5	3.1	1.5	0.4	0.1	9.0
Moderate group B	2	8.8	36.4	22.7	12.9	8.8	6.2	1.9	97.7
	3	24.6	38.0	17.5	8.8	6.5	1.9	1.3	98.6
	4	0.2	39.5	30.8	13.7	10.2	4.6	1.4	100.4
	7	12.6	20.7	24.9	8.9	6.7	2.0	1.3	77.0
	mean	11.6	33.7	24.0	11.1	8.1	3.7	1.5	93.4
±SD	10.1	8.7	5.5	2.6	1.8	2.1	0.3	11.0	

Fig. 2. Urinary excretion of loracarbef following 200 mg p.o. after meal.

して、T_{max}、T_{1/2}の延長、AUCの増大が認められた。尿中排泄はFig. 2に示すごとくで、A群では2~4時間に最高尿中濃度を示し、B群では3例が2~4時間、1例が4~6時間にピークを認めた。尿中48時間までの尿中回収率はA群95±9.0%、B群93±11.0%であった。

2. 臨床的検討

対象12例の詳細をTable 1に示す。主治医判定では

著効3例(25%)、有効4例(33%)、やや有効2例(17%)、無効3例(25%)であった。UTI薬効評価基準による判定では、総合臨床効果はTable 2に示すごとく、著効3例(25%)、有効4例(33%)、無効5例(42%)で総合有効率は58%であった。膿尿に対する効果では正常化8例(67%)、不変4例(33%)であり、細菌尿に対する効果では菌消失3例(25%)、減少2例

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

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						dose (mg/day)	route	duration (days)			species	count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr.		
1	60	M	CCP renal stone	(-)	G-3	200 × 3	p.o.	5	-	± ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁵ 10 ⁵	>200 >200	poor	poor	-	
2	72	M	CCC prostatic hypertrophy	(-)	G-4	200 × 3	p.o.	5	+ +	± +	<i>E. faecium</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁶ 10 ⁶	>200 >200	poor	poor	-	
3	41	M	CCP ureteral stone	(-)	G-6	200 × 3	p.o.	5	-	± ±	<i>P. putida</i> <i>F. odoratum</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁵	200 >200 >200	poor	poor	-	
4	48	F	CCC bladder tumor	(-)	G-6	200 × 3	p.o.	5	+ -	± ±	<i>E. coli</i> <i>S. saprophyticus</i> CNS <i>C. freundii</i> <i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴ — — <10 ³	0.78 12.5 0.78 >200 50 6.25	moderate	good	-	plt. ↓
5	79	M	CCC prostatic hypertrophy	(-)	G-6	200 × 3	p.o.	5	-	± -	<i>A. calcoaceticus</i> <i>E. cloacae</i> NFR <i>K. oxyloca</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁶ — — <10 ³	50 >200 >200 1.56 200	moderate	good	-	
6	72	M	CCC prostatic cancer	(-)	G-6	200 × 3	p.o.	5	-	± -	<i>E. faecalis</i> <i>S. saprophyticus</i> (-)	10 ⁵ 0	>200 1.56 /	excellent	excellent	-	
7	72	F	CCP ureteral stone	(-)	G-3	200 × 3	p.o.	5	+ -	+ -	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ 0	/ /	excellent	excellent	-	
8	74	M	CCC bladder tumor	(-)	G-4	200 × 3	p.o.	5	- -	± -	CNS (-)	10 ⁴ /	1.56 /	excellent	excellent	-	
9	79	M	CCC prostatic hypertrophy	(-)	G-4	200 × 3	p.o.	5	+ +	+ -	<i>F. odoratum</i> <i>F. odoratum</i>	10 ⁶ 10 ⁶	50 >200	poor	fair	-	
10	71	M	CCP renal stone	(-)	G-6	200 × 3	p.o.	5	- -	+ ±	CNS <i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁵	25 200 1.56	poor	fair	-	
11	59	M	CCC neurogenic bladder	(-)	G-4	200 × 3	p.o.	5	- -	± -	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. haemolyticus</i>	10 ⁷ 10 ³	0.39 /	moderate	good	-	
12	64	F	CCP renal stone	(-)	G-3	200 × 3	p.o.	5	- -	± -	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ <10 ³	/ /	moderate	good	-	

CCP: chronic complicated pyelonephritis

CCC: chronic complicated cystitis

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

NFR: glucose non-fermentative gram-negative rod

* before treatment
after treatment

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

(17%), 菌交代4例(33%), 不変3例(25%)であった。疾患病態群別での有効率はTable 3に示すごとくで、単独菌感染症では7例中4例、複数菌感染症も5例中3例が有効であった。また、カテーテル留置例は認めなかった。細菌学的効果ではTable 4に示す18株が分離され、そのうち13株(72%)が除菌されたにすぎなかった。投与後出現菌ではTable 5に示すごとくで9株が分離され、6例(50%)の症例に投与後出現菌を認めた。

副作用では自他覚的には特に認めず、臨床検査値上では症例4において血小板が $25.4 \times 10^3/\text{mm}^3$ から $10.6 \times 10^3/\text{mm}^3$ へと低下した。この変化は他に明らかな誘因がなく、本剤と関係あるかもしれないと思われた。

Ⅲ. 考 案

LCBFは3H-クロロ-1-カルバセフェムから最初に合成されたCCLのカルバセフェムアナログで、グラム陽性菌や腸内細菌に対し、CCLと同等、またはそれ以上の抗菌力を有する腎排泄型の薬剤である¹⁻³⁾。そこで、

Table 2. Overall clinical efficacy of loracarbef in complicated UTI

(200 mg × 3/day, 5-day treatment)

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		3			3 (25%)
Decreased		2			2 (17%)
Replaced		2		2	4 (33%)
Unchanged		1		2	3 (25%)
Effect on pyuria		8 (67%)	0 (0%)	4 (33%)	patient total 12
	Excellent	3 (25%)		overall efficacy rate 7/12 (58%)	
	Moderate	4			
	Poor (including failure)	5			

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
18	13 (72%)	5

* regardless of bacterial count

Table 3. 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)	(%)			
	group 2 (post-prostatectomy)	(%)			
	group 3 (upper UTI)	2 (17%)	1		2
	group 4 (lower UTI)	5 (42%)	1	2	2
	sub-total	7 (58%)	2	2	4
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	(%)			
	group 6 (no indwelling catheter)	5 (42%)	1	2	1
	sub-total	5 (42%)	1	2	1
Total	12 (100%)	3	4	5	58%

Table 4. Bacteriological response to loracarbef in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2	2	
CNS	3	3	
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	
<i>Enterococcus faecium</i>	1		1
<i>Escherichia coli</i>	2	2	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1		1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	1
<i>Pseudomonas putida</i>	1	1	
NFR	1		1
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	1	
<i>Flabovacterium odoratum</i>	2	1	1
Total	18	13 (72%)	5

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

NFR: glucose non-fermentative gram-negative rod

* regardless of bacterial count

Table 5. Strains* appearing after loracarbef treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	2
<i>Enterococcus faecium</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Pseudomonas sp.</i>	1
Total	9

No. of patients in whom strains appeared	6/12
Total no. of patients evaluated	(50%)

* regardless of bacterial count

我々はこのような特徴を有する本剤の腎機能障害患者における体内動態と尿路感染症に対する臨床効果と安全性について検討をおこなった。腎機能障害者の血中濃度は、5~8 μ g/mlの高い血中濃度を示し、腎機能低下の程度にともない、T_{max}、T_{1/2}の延長、C_{max}、AUCの高値を示した。また、尿中への排泄も良好で腎機能と呼応した動態を示した。これらの結果より、

本剤の投与は腎機能に留意した投与間隔が必要であり、軽度腎機能障害者では健常人と同様に1日3回、中等度障害者では1日2回の投与が適当であろうと考えられた。

臨床的検討では、今回対象としたのはすべて慢性複雑性尿路感染症で総合有効率は58%であった。In vitroの成績からCCLと同等、または2倍の抗菌力である

こと、複数菌感染を多く認めたこと、および対象疾患の重症度を考慮すると良い成績で、尿中排泄が良好で高い尿中濃度を反映した結果と思われる。特に、腸球菌や緑膿菌などが投与前分離菌に多く認められたにもかかわらず、72%の高い除菌率を示した。これらのことから軽症および中等症の慢性複雑性尿路感染症に対しても有効であろうと思われる。また、副作用では自覚的には特に認めず、臨床検査上においても軽度の血小板減少が認められたのみで、安全な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
 - 3) Matsukuma I, Yoshiiye 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
 - 4) 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

Fundamental and clinical studies on loracarbef

Shogo Ueda, Kei Matsuoka and Shinshi Noda
Department of Urology, Kurume University School of Medicine
67 Asahimachi, Kurume 830, Japan

Loracarbef (LCBF), a new carbacephem antibiotics, was studied for its pharmacokinetics in patients with renal dysfunction, and its clinical efficacy and safety in the treatment of chronic urinary tract infection. The following results were obtained.

1) Serum and urinary concentrations of LCBF were measured in 7 patients with renal dysfunction after administration of 200mg of LCBF after meals. T_{max} , C_{max} , AUC_{0-24h} , $T_{1/2}$ and the 0~48 hours urinary excretion rate were 1.7 ± 0.5 h, 7.5 ± 0.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 26.2 ± 4.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 1.7 ± 0.3 h, $94.8 \pm 9.0\%$ in 3 patients with slight renal dysfunction, 2.3 ± 1.2 h, 8.5 ± 1.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 41.4 ± 10.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 2.5 ± 0.9 h and $93.4 \pm 11.0\%$ in 4 patients with moderate renal dysfunction, respectively.

2) The response to LCBF treatment was clinically evaluated by the attending doctors as excellent in 3 cases, good in 4, fair in 2 and poor in 3 cases. According to the Japanese UTI Committee's criteria, it was evaluated as excellent in 3, moderate in 4 and poor in 5 cases, the overall efficacy rate being 58%. No side effects were observed. Slight thrombocytopenia was observed in 1 case.