

外科領域におけるloracarbefの基礎的・臨床的検討

真下啓二・由良二郎・品川長夫・石川 周・水野 章
名古屋市立大学第1外科学教室*

保里恵一・鈴木芳太郎・伊藤昭敏
掛川市立総合病院外科

三宅 孝・岡田英也
国立浜松病院外科

中村明茂・鈴木一也・木村章二
愛知県厚生農業協同組合連合会尾西病院外科

城 義政・譜久原朝勝
愛知県厚生農業協同組合連合会足助病院外科

新規の経口用カルバセフェム系抗生物質loracarbefについて外科領域における基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1) 抗菌力：外科病巣分離の*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*に対するMIC₅₀/MIC₉₀($\mu\text{g/ml}$)はそれぞれ $>100/>100$, 1.56/100, 0.78/ >100 であった。これは*S. aureus*に対してはcefaclor(CCL)と同等, *E. coli*と*K. pneumoniae*に対してはCCLより2ないし4倍優れていた。

2) 胆汁中移行：胆石症2例と胃癌再発による閉塞性黄疸の1例における本剤400mg内服後の胆汁中濃度はそれぞれ $6.3\mu\text{g/ml}$, $9.0\mu\text{g/ml}$, $3.7\mu\text{g/ml}$ のピークに達した。これに対する最高血漿中濃度は $10.5\mu\text{g/ml}$, $10.5\mu\text{g/ml}$, $14.3\mu\text{g/ml}$ であった。

3) 臨床使用成績：外科的感染症21例に対する臨床効果は著効2例, 有効19例で, 有効率100%であった。また, 細菌学的には消失15例, 部分消失1例, 不変1例, 菌交代1例で消失率88.9%であった。自他覚的副作用はなく, 臨床検査値の異常変動は2例に軽度のトランスアミナーゼの上昇を認めたが, 投与終了後には改善した。

Key words : loracarbef, カルバセフェム系抗生物質, 抗菌力, 胆汁中移行, 外科的感染症

Loracarbef(LCBF)は協和醗酵工業株式会社で全合成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。本剤の抗菌活性は, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して化学構造の近似したcefaclor(CCL)と同様のスペクトラムを示すが, とくに*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*に対してはCCLに優る抗菌力を持つとされる。また, 各種動物で良好な経口吸収を示すとされており, ヒトにおいても高い血中濃度と尿中回収率が報告されている。本剤は, 各種毒性試験, 生殖

試験, 一般薬理試験および臨床第1相試験においてすでに安全性が確認されている¹⁾。

今回われわれは本剤の提供を受けて外科領域における基礎的・臨床的検討を行い, その有効性, 安全性について若干の結果を得たので報告する。

I. 対象と方法

1. 抗菌力

1988年から1989年にかけて名古屋市立大学第1外科病棟にて得られた病巣分離保存株のうち, *Staphylo-*

*〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

coccus aureus, *E. coli*, *K. pneumoniae*の各20株について最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。また, CCL²⁾, ceftam (CFTM)³⁾, cefixime (CFIX)⁴⁾におけるMICも同時に測定し, 比較検討した。測定方法はMueller-Hinton brothを用いたMIC2000システムによるbroth microdilution methodであり, 最終接種菌量は 10^6 個/mlである。

2. 胆汁中移行

胆石症にて総胆管Tチューブドレナージを施行した2例と, 胃癌再発による閉塞性黄疸に対しPTCDを施行した1例において, 本剤400mgを食後30分に経口投与し, 経時的胆汁中移行を検討した。検体の採取は, 血漿は薬剤投与前と投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 6時間で, また胆汁は薬剤投与前と投与後1, 2, 3, 4, 5, 6, 8時間とした。各検体の濃度は*Bacillus subtilis* ATCC6633株を検定菌とする平板ディスク法にて測定した。

3. 臨床使用

1990年3月より1991年12月までに, 教室および関連の4施設(掛川市立総合病院外科, 国立浜松病院外科, 愛知県厚生農業協同組合連合会足助病院外科, 愛知県厚生農業協同組合連合会尾西病院外科)で治験参加の同意を得られた外科の感染症21例に本剤を使用した。なお, 試験に先立ち患者に β -ラクタム剤に対するアレルギー既往歴のないことを確認した。対象症例の性別は男性13例, 女性8例で, 年齢は18歳から73歳まで, 各年代にはほぼ均等に分布し, 平均45.9歳であった。投与方法は1回200mgで1日2回投与が2例, 1日3回投与が15例, 1回400mgで1日2回投与が2例, 1日3

回投与が1例, 1日2回投与で1回200mgから400mgへの投与量変更が1例であった。投与期間は2日から11日まで, 総投与量は1200mgから7200mgまで, 平均4038mgであった。疾患別にみた症例の内訳は感染性粉瘤が7例, 肛門周囲膿瘍が4例, 外傷・熱傷・手術創の2次感染が3例, 癰, 皮下膿瘍が各2例, 癰, リンパ管炎, 瘰癧が各1例である。

臨床効果判定は教室の判定基準にしたがって行った。すなわち, 外科的処置の有無に拘わらず, 著効とは本剤投与3日で主要症状の2/3以上が消失または著明に改善したもの, 有効とは投与5日で主要症状の過半数が消失または著明に改善したもの, やや有効とは症状になんらかの改善がみられたもの, 無効とは症状の改善しないもの, あるいは悪化したものとした。細菌学的効果は投与前後に病巣より分離された検出菌を勘案のうえ, 起炎菌を推定し, その消長により消失, 部分消失, 不変, 菌交代の4段階で判定した。なお, 排膿が消失し, 菌検出が不能となった場合には消失と判定した。

Ⅱ. 結 果

1. 抗菌力 (Table 1)

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)16株を含む*S. aureus* 20株に対してLCBFは, 50%発育阻止濃度(MIC₅₀), 90%発育阻止濃度(MIC₉₀)のいずれもが100 μ g/mlを超えており, その抗菌活性は低いが, メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)の4株のうち2株は3.13 μ g/mlで発育を阻止した。対照としたCCL, CFTMもほぼ同様の結果であり, CFIXはMSSAに対してもほとんど抗菌力を示さなかった。

*E. coli*に対して本剤はMIC₅₀/MIC₉₀(μ g/ml)が1.56/

Table 1. Antibacterial activity of loracarbef against clinical isolates

Isolates (no. of strains)	Antibiotics	MIC (μ g/ml)			
		range	50%	90%	peak value
<i>Staphylococcus aureus</i> (20)	loracarbef	3.13 ~ >100	>100	>100	>100
	ceftam	3.13 ~ >100	>100	>100	>100
	ceftam	3.13 ~ >100	>100	>100	>100
	ceftam	25 ~ >100	>100	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> (20)	loracarbef	0.78 ~ >100	1.56	100	0.78, 1.56, 3.13
	ceftam	1.56 ~ >100	6.25	>100	3.13, 12.5
	ceftam	0.2 ~ >100	1.56	3.13	3.13
	ceftam	0.2 ~ >100	1.56	25	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20)	loracarbef	0.39 ~ >100	0.78	>100	0.78
	ceftam	1.56 ~ >100	1.56	>100	1.56
	ceftam	0.2 ~ 12.5	3.13	12.5	3.13
	ceftam	≤ 0.05 ~ 12.5	0.78	6.25	0.39

100の抗菌力を示した。この結果は対照のCCLより2ないし4倍勝っているが、CFTM、CFIXと比較し、ほぼ同等であった。

*K. pneumoniae*に対する本剤の抗菌力はMIC₅₀/MIC₉₀ (μg/ml)が0.78/>100と広範囲に分布していた。この結果はCCLより2ないし4倍勝り、CFIXより劣り、CFTMとの比較では感受性側では本剤が勝り、耐性側ではCFTMが優れていた。

2. 胆汁中移行

症例1(Fig. 1): 53歳, 男性, 胆石症術後でGPTとALPの軽度の上昇を伴っている。本剤400mgを食後30分で内服した後, 血漿中濃度は3時間でピークの10.5 μg/mlに達した。これに対する胆汁中濃度も3時間後にピークに達し6.3 μg/mlを示した後, 漸減したが, 8時間後でも1.73 μg/mlを維持していた。

症例2(Fig. 2): 57歳, 女性, 同じく胆石症術後の症例で, ごく軽度のGOT, GPTの上昇と中等度のALPの上昇を伴っている。血漿中濃度は4時間後にピークの10.5 μg/mlに達した。これに対し胆汁中濃度は5時間後にピークを迎え, 9.0 μg/mlと血漿のピークとはほぼ同等の値を示した。

症例3(Fig. 3): 70歳, 男性, 胃癌再発による閉塞性黄疸に対しPTCDを施行した2日後の症例で, ビリルビンおよびALPの著明な上昇とGOT, GPTの中等度の上昇を伴っている。血漿中濃度は2時間後に14.3 μg/mlのピークに達し, 6時間後でも8.5 μg/mlと遷延した。これに対し胆汁中への移行は3時間後のピークでも3.7 μg/mlと血漿中に比べ低いレベルにとどまった。

3. 臨床使用成績 (Table 2-1, 2-2)

臨床効果は全例で有効以上の結果が得られた。この

うち著効と判定されたのは肛門周囲膿瘍と皮下膿瘍の各1例で, 残る19例は有効とされた (Table 3)。

分離菌別に細菌学的効果をみると (Table 4), 単独菌感染の10例ではグラム陽性球菌の分離された7例のうち6例が除菌され, 感染性粉瘤の1例から分離されたcoagulase-negative *Staphylococcus*のみが存続し, そのMICは1.56 μg/mlであった。また, グラム陰性桿菌 (*E. coli*)の分離された2例と嫌気性グラム陽性球菌が分離された1例はいずれも除菌された。混合感染の8例では7例で除菌され, 感受性粉瘤の1例では *Peptostreptococcus prevotii* が存続したため部分消失と判定した。この株のMICは6.25 μg/mlであった。全体では評価可能であった18例のうち, 消失15例, 部分消失1例, 不変1例, 菌交代1例で, 消失と菌交代を合わせた消失率は88.9%であった。

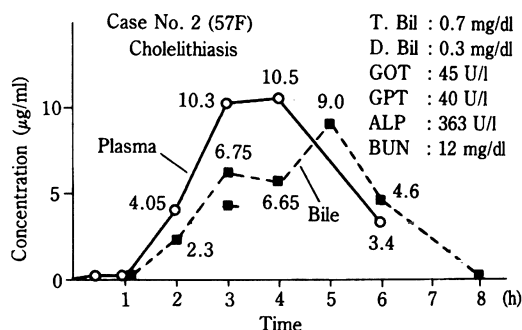


Fig. 2. Concentration of loracarbef in bile and plasma (dose: 400 mg, non-fasting) [bioassay].

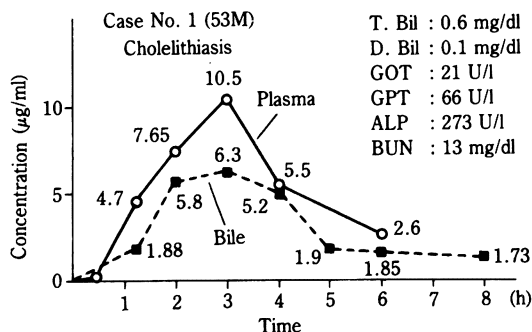


Fig. 1. Concentration of loracarbef in bile and plasma (dose: 400 mg, non-fasting) [bioassay].

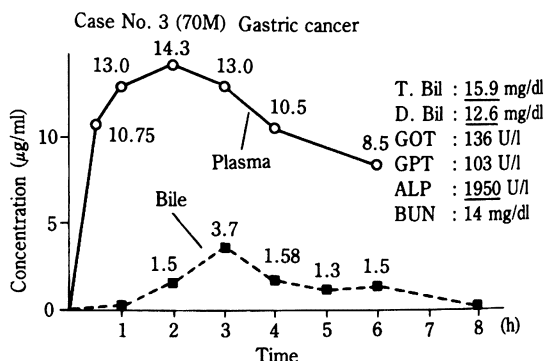


Fig. 3. Concentration of loracarbef in bile and plasma (dose: 400 mg, non-fasting) [bioassay].

本剤の投与に伴う自他覚的副作用の発現は認められず、臨床検査値の異常変動(Table 5)は2例においてトランスアミナーゼの軽度の上昇がみられたが、いずれも追跡調査にて改善が確認されている。

4. 考察

新規の経口用カルバセフェム剤LCBFについて、外科臨床分離菌に対する抗菌力、胆汁中移行および臨床使用成績を検討した。

Table 2-1. Clinical results of loracarbef treatment

Case no.	Age · Sex	Diagnosis underlying disease and complication	Isolated organisms* (MIC: µg/ml)	Administration			Evaluation		Adverse reactions
				dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)	efficacy	bacteriological	
1	50 · M	infected atheroma	CNS (1.56)	200 × 3	6	3.6	good	unchanged	none
		—	CNS (1.56)						
2	19 · M	infected atheroma	<i>P. prevotii</i> (6.25)	200 × 3	7	4.2	good	partially eradicated	none
		—	<i>Corynebacterium</i> sp. (0.20) <i>P. prevotii</i> (1.56)						
3	26 · F	infected atheroma	<i>S. epidermidis</i> (1.56)	200 × 2	2	4.2	good	eradicated	none
		—	(—)	400 × 2	4				
4	34 · F	infected atheroma	<i>E. coli</i> (0.78)	400 × 2	9	7.2	good	eradicated	none
		—	<i>S. aureus</i> (1.56) (—)						
5	55 · F	infected atheroma	anaerobic GPC	400 × 2	6	4.8	good	eradicated	none
		—	anaerobic GNR <i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp. (—)						
6	60 · M	infected atheroma	(—)	200 × 3	6	3.6	good	unknown	none
		—	(—)						
7	73 · M	infected atheroma	<i>S. epidermidis</i> (0.78)	200 × 3	5	3.0	good	eradicated	none
		—	(—)						
8	32 · M	periproctal abscess	<i>E. coli</i> (0.39)	200 × 3	2	1.2	excellent	eradicated	none
		Crohn's disease	(—)						
9	44 · M	periproctal abscess	anaerobic GPC	200 × 3	7	4.2	good	replaced	GPT ↑
		—	<i>P. aeruginosa</i> (>200) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.20) <i>Lactobacillus</i> sp. (6.25)						
10	48 · M	periproctal abscess	<i>S. agalactiae</i> (1.56)	400 × 3	6	7.2	good	eradicated	GOT ↑ GPT ↑
		—	<i>K. pneumoniae</i> (0.78) <i>E. coli</i> (1.56) <i>Bacteriodes</i> sp. (>200) (—)						
11	62 · M	periproctal abscess	<i>P. mirabilis</i> (1.56)	200 × 3	7	4.2	good	eradicated	none
		renal cancer	<i>E. coli</i> (1.56) <i>E. faecalis</i> (200) <i>Lactobacillus</i> sp. (12.5) (—)						

*, before treatment CNS: coagulase-negative *Staphylococcus* GPC: gram-positive coccus GNR: gram-negative rod
 , after treatment

Table 2-2. Clinical results of loracarbef treatment

Case no.	Age · Sex	Diagnosis underlying disease and complication	Isolated organisms* (MIC: µg/ml)	Administration			Evaluation		Adverse reactions
				dose (mg × times)	duration (days)	Total dose (g)	efficacy	bacteriological	
12	18 · F	wound infection	<i>S. aureus</i> (0.78)	200 × 3	9	5.4	good	eradicated	none
		—	(—)						
13	54 · M	wound infection	NT	200 × 3	4	2.4	good	unknown	none
		—	NT						
14	68 · M	wound infection	<i>P. aeruginosa</i> (>200)	200 × 3	6	3.6	good	unknown	none
		gastric cancer diabetes mellitus	NT						
15	46 · M	furuncle	<i>S. epidermidis</i> (0.1)	200 × 3	11	6.6	good	eradicated	none
		—	<i>P. acnes</i> (0.2) (—)						
16	31 · F	furuncle	<i>P. magnus</i> (1.56)	200 × 2	6	2.4	good	eradicated	none
		—	<i>Bacteroides</i> sp. (0.10) <i>P. assacharolyticus</i> (6.25) (—)						
17	42 · F	subcutaneous abscess	<i>S. aureus</i> (0.78)	200 × 3	6	3.6	excellent	eradicated	none
		—	(—)						
18	18 · F	subcutaneous abscess	<i>E. coli</i> (0.39)	200 × 3	5	3.0	good	eradicated	none
		—	(—)						
19	72 · M	carbuncle	<i>S. epidermidis</i> (0.05)	200 × 3	7	4.2	good	eradicated	none
		liver cirrhosis liver cancer	(—)						
20	50 · M	lymphangitis	<i>S. aureus</i> (1.56)	200 × 3	7	4.2	good	eradicated	none
		—	<i>S. pyogenes</i> (0.10) (—)						
21	62 · F	felon	<i>S. aureus</i> (3.13)	200 × 2	5	2.0	good	eradicated	none
		—	(—)						

*, before treatment NT: not tested
after treatment

Table 3. Clinical response to loracarbef therapy classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Infected atheroma	7		7			7/7
Periproctal abscess	4	1	3			4/4
Wound infection	3		3			3/3
Furuncle	2		2			2/2
Subcutaneous abscess	2	1	1			2/2
Carbuncle	1		1			1/1
Lymphangitis	1		1			1/1
Felon	1		1			1/1
Total	21	2	19			21/21 (100)

Table 4. Bacteriological effect of loracarbef classified by isolates

Isolated organisms				No. of cases	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
					eradicated	partially eradicated	unchanged	replaced	
Single infection	aerobe	Gram (+)	<i>S. aureus</i>	3	3				3/3
			<i>S. epidermidis</i>	3	3				3/3
			CNS	1			1		0/1
			sub-total	7	6		1		6/7
	anaerobe	Gram (−)	<i>E. coli</i>	2	2				2/2
			GPC	1				1	1/1
			sub-total	10	8		1	1	9/10
Mixed infection	2 isolates			4	3	1			3/4
	3 isolates			1	1				1/1
	4 isolates			3	3				3/3
	sub-total			8	7	1			7/8
	Total			18	15	1	1	1	16/18 (88.9)

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus* GPC: gram-positive coccus

Table 5. Laboratory findings before and after administration of loracarbef

Case no.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso (%)	Eosino (%)	Stab (%)	Seg (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Pts. (10 ⁴ /mm ³)	GOT (U/l) (KU)*	GPT (U/l) (KU)*	ALP (U/l) (KAU)*	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)
1	B	493	15.3	45.5	6700	0	14	6	36	35	9	24.1	28	59	116	0.6	19	1.1	<0.3
	A	483	15.1	44.2	8300	1	14	4	42	29	10	26.6	31	59	121	0.4	22	1.1	
2	B	526	15.7	46.6	10500	0	8	1	47	38	6	16.5	18	13	308.6	1.2	13.6	1.2	3.6
	A	488	14.6	43.4	6700	1	5	6	37	45	6	20.4	17	11	277.9	0.3	10.7	1.1	
3	B	471	14.7	43.2	6400	0.8	5.7		62.6	22.2	8.7	22.7	9	11	214	0.4	9.0	0.6	1.2
	A	474	14.8	43.2	5700	1.2	9.3		54.4	32.5	2.6		14	12	202	0.6	6.7	0.7	
4	B	381	12.3	36.0	4300	0.7	2.1		62.6	32.0	2.6	18.3	12	7	104	0.5	15.7	0.8	0.6
	A	403	12.8	37.7	4900	0.4	1.8		63.3	31.6	2.9	17.3	10	8	102	0.4	12.2	0.8	
5	B	424	13.4	38.3	6600	0.3	0.3		76.1	19.1	4.2	26.8	25	29	168	0.6	12.2	0.8	2.1
	A	401	12.7	36.4	4300	0.5	0.7		46.4	47.3	5.1	33.3	17	19	186	0.4	12.1	0.8	
6	B	470	14.9	46.5	6200	1	1	8	42	43	5	25.8	18	3	145	0.9	16	1.1	
	A	432	14.3	42.1	7200	3	0	12	61	23	1	23.2	17	3	136	0.8	12	0.9	
7	B	475	14.2	42.9	6000	0	1	9	67	22	1	14.5	18*	16*	7.9*	0.7	12.5	0.9	0.1
	A	482	14.5	43.3	5500	0	1	7	70	21	1	14.5	17*	16*	7.3*	0.6	12.8	0.9	
8	B	456	13.7	39.8	6300	0	4	20	51	20	5	21.9	14	5	128	0.3	11	1.0	0.7
	A	427	13.0	36.9	5100	1	1	10	46	31	11	21.3	12	4	111	0.2	12	1.0	
9	B	429	13.0	39.2	18500							44.3	45	39	317	0.5	13	1.0	5.9
	A	451	13.1	40.2	7100	0	1	7	37	48	7	47.4	31	77 ↑		0.1	12	1.0	
10	B	349	12.5	38.1	11800	0.1	0.3	11	69	14	6	18.3	18	18	136	0.5	16.5	1.0	
	A	368	13.3	40.1	4000	1.0	2.3		54.0	40.9	1.8	34.5	37 ↑	60 ↑	209	0.3	13.4	1.0	
11	B	332	9.0	27.2	3500	1	4	4	2	77	9	27.0	8	3	105	0.2	19	1.0	
	A	335	9.0	27.2	2400	2	2	12	19	62	3	33.2	9	4	93	0.2	15	0.9	
13	B	532	16.2	48.9	5200	1	2	1	44	47	5	21.7	18	19	6.6	0.6	20.7	1.0	0.1
	A	518	15.8	47.8	4800	1	0	1	46	49	3	20.5	33	23	6.0	1.1	22.8	1.0	
16	B	498	15.8	46.9	9100	0.9	2.4		67.4	27.2	2.3	28.1	10	14	124	0.5	8.4	0.7	0.6
	A	502	15.9	47.6	8000	0.6	4.7		52.6	40.1	2.0	35.3	13	14	122	0.5	8.8	0.7	
18	B	432	9.8	33.5	8200	0	5	4	67	22	2	37.7	18*	18*	6.6	0.4	13.9	0.7	0.1
	A	427	9.5	32.9	4900	0	4	7	67	21	1	35.8	14*	10*	5.9	0.3	16.2	0.6	
19	B	360	13.2	38.7	3500	1	5	8	61	23	2	5.5	50	30	19.2	2.2	8.6	0.8	0.2
	A	365	13.6	39.7	3300	0	6	3	57	25	9	5.0	92	33	12.3	3.8	10.9	0.7	

B: before A: after

本剤の抗菌活性については、化学構造が類似したCCLとほぼ同等かやや優れた成績が報告されている^{1,5,6)}。我々が検討に用いた*S. aureus*は入院患者からの分離株であり、またその多くはMRSAであるため良好な結果は得られなかったが、MSSAに対しては4株のうち2株は3.13 μ g/mlと中等度の抗菌力を示した。これらの結果は対照としたCCLやCFTMと同等であった。また、臨床使用例から分離された5株の*S. aureus*に対する本剤のMICは0.78~3.13 μ g/mlと比較的良好な結果であった。一方、*E. coli*や*K. pneumoniae*に対しては本剤はCCLより2ないし4倍優れた抗菌力を示すが傑出しているわけではなく、CFIXは本剤よりもさらに優れている。

本剤の血漿中への移行は良好であり、食後の400mg投与で10.5から14.3 μ g/mlのピークに達した。これに対する胆汁中濃度は血漿中に比べれば低いが、胆石症の1例では9.0 μ g/mlにまで達した。胆道感染症の起炎菌の主体はグラム陰性桿菌であり、本剤の胆汁中移行と抗菌活性を併せて考慮すれば、軽症の胆道感染に対しては有用性が期待される。

皮膚軟部組織感染症21例に対する臨床使用成績については、臨床効果が全例で有効以上と優れた結果が得られた。また菌の消失率も88.9%と良好であった。主治医判定による対象疾患の重症度は軽症9例、中等症12例と比較的軽症例が多かったことも事実であるが、これらの優れた臨床使用成績には本剤の良好な経口吸収性が寄与しているものと推察される。安全性の面では、自他覚的副作用は認められず、臨床検査成績

上では2例で軽度のトランスアミナーゼの上昇を認めたが、ともに投与終了後には改善しており、問題となる点はなかった。

以上の結果より、LCBFは皮膚軟部組織感染症を中心とする軽・中等症の外科的感染症に対し有用な薬剤の1つとなる可能性が示唆された。

文 献

- 1) 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
- 2) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 土井孝司, 石川 周, 高岡哲郎, 花井拓美, 松垣啓司: 外科領域におけるCefaclorの基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 27(S-7): 495~502, 1979
- 3) 島田 馨: 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。T-2588, 東京, 1985
- 4) 島田 馨: 第31回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。FK027, 横浜, 1984
- 5) 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
- 6) 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

Bacteriological and clinical studies of loracarbef in the field of surgery

Keiji Mashita, Jiro Yura, Nagao Shinagawa, Shu Ishikawa and Akira Mizuno

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

1 Kawasumi Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Keiichi Hori, Yoshitaro Suzuki and Akitoshi Ito

Department of Surgery, Kakegawa Municipal General Hospital

Takashi Miyake and Hideya Okada

Department of Surgery, National Hamamatsu Hospital

Akishige Nakamura, Ichiya Suzuki and Syoji Kimura

Department of Surgery, Japan Agriculture Aichi Koseiren Bisai Hospital

Yoshimasa Tachi and Asakatsu Fukuhara

Department of Surgery, Japan Agriculture Aichi Koseiren Asuke Hospital

We performed bacteriological and clinical studies on the newly developed oral carbacephem antibiotic loracarbef (LCBF) in the field of surgery to determine its antibacterial activity and clinical efficacy. The results were as follows.

(1) Antibacterial activity: The MIC₅₀/MIC₉₀ values ($\mu\text{g/ml}$) of LCBF against surgical lesion isolates of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were $>100/>100$, 1.56/100 and 0.78/ >100 , respectively. Against *S. aureus*, LCBF was comparable with cefaclor and was 2~4 times more effective against *E. coli* and *K. pneumoniae*.

(2) Transport to bile: After oral administration of LCBF (400 mg) to 2 patients with cholelithiasis and one with gastric cancer, its concentration in bile was 6.3 $\mu\text{g/ml}$, 9.0 $\mu\text{g/ml}$ and 3.7 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The peak plasma concentrations of LCBF were 10.5 $\mu\text{g/ml}$, 10.5 $\mu\text{g/ml}$ and 14.3 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

(3) Clinical efficacy: In 21 patients with surgical infections treated with LCBF, the response was excellent in 2 patients and good in 19. The overall efficacy rate was 100%. In the bacteriological study, bacteria were eradicated in 15 cases, partially eradicated in 1, unchanged in 1 and replaced in 1. The rate of bacterial eradication was 88.9%. Neither subjective nor objective side effects were observed. Abnormal laboratory tests, such as mild elevation of transaminase, were observed in 2 cases and were improved after treatment.