

Loracarbefの胆汁中移行と外科感染症における臨床効果

谷村 弘・佐々木政一
和歌山県立医科大学消化器外科*

青木洋三・岡 統三
国保橋本市民病院外科

川嶋寛昭
恵友病院外科

一宮源太・小林康人・道浦 準
和歌山労災病院外科

森 一成・辻 毅
国保野上厚生総合病院外科

山本真二・嶋田浩介
海南市民病院外科

橋本雅夫・坂本幸具
国保日高総合病院外科

殿田重彦・家田勝幸
殿田胃腸肛門病院外科

福永裕充
済生会有田病院外科

Loracarbef(LCBF)は消化管からの吸収性を高めた経口カルバセフェム剤である。われわれはLCBFの体内動態と外科感染症における臨床効果を検討した。

胆嚢摘出予定の9例にLCBF 200mgまたは400mgを経口投与した際の最終投与3~5時間後の胆嚢組織内濃度は、LCBF 200mgまたは400mg単回投与では0.20~0.30 μ g/g, 200mg 1日3回, 3日間連続投与では0.05~1.25 μ g/gであった。その際の本剤の胆嚢胆汁中濃度は、単回投与で0.90~3.90 μ g/ml, 連続投与では0.20~5.20 μ g/mlであった。

T-tube挿入4例にLCBF 200mgを単回投与した際の胆管胆汁中濃度は200mg投与2~6時間後で3.29~6.55 μ g/mlのピーク値を示し, 12時間までの胆汁中回収率は0.13~0.17%であった。

乳腺炎3例, 創感染4例, 肛門周囲膿瘍24例, 感染性粉瘤12例を含む表在性外科感染症56例に, LCBFを200mg, 1日2~3回, 2~15日間投与して臨床効果を検討した結果, 著効3例, 有効43例, やや有効9例, 無効1例で, 有効率82%であった。細菌の消失率はグラム陽性菌で95%(37/39株), グラム陰性菌で97%(32/33株), 嫌気性菌では100%(13/13株)であった。自覚的な副作用は認めなかったが, 臨床検査値異常としてGPTの上昇を1例に認めた。

Key words : 体内動態, 胆汁中移行, 外科感染症

Loracarbef(LCBF)は協和醸酵工業株式会社で合成された化合物で, 抗菌活性を有するcefaclor(CCL)のdihydrothiazin環中のSをCに変えた新しいカルバセフェム骨格を有する経口抗菌剤である¹⁾。本剤は内服後, 腸管壁より速やかに吸収され高い血中濃度を示し, 12時間以内に90%以上が代謝を受けずに尿中に排泄される。また, LCBFは広範囲の抗菌スペクトルを有し, グラム陽性菌のうち*Staphylococcus aureus*,

*Staphylococcus epidermidis*に対する抗菌力は既存の第3世代経口セフェム剤と比較して優れており, グラム陰性菌では外科感染症に多い*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*においてCCLより優れた抗菌力を示す²⁾。

I. 対象と方法

1989年12月より1991年12月までに和歌山県立医科大学消化器外科および関連施設にて治療を受けた症例で, 治験に先立ち本治験の主旨, 本剤の効果, 副作

用などについて十分説明し、本人の同意を得て以下の検討を行った。

1. 基礎的検討

1) 胆嚢摘出術施行予定9例にLCBF 200mg 1回投与(2例), 400mg 1回投与(2例)または200mg 1日3回, 3日間連続投与(5例)し, 最終投与3~5時間後に血清中濃度, 胆嚢胆汁と胆嚢組織内移行を検討した。血清, 胆嚢組織および胆嚢胆汁におけるLCBFの濃度は*Micrococcus luteus* PCI1001を試験菌とするステンレス製円筒カップによるbioassayにて測定した。

2) 総胆管にT-tubeを挿入した4例にLCBF 200mgを単回経口投与し, 胆管胆汁中濃度および尿中濃度を経時的に測定し, 胆汁中および尿中回収率を算出した。

2. 臨床効果の検討

感染症としての症状・所見の明確な症例として, 乳腺炎3例, 創感染4例, 肛門周囲膿瘍24例, 感染性粉瘤12例, 瘰癧5例, 皮下膿瘍2例, リンパ節炎2例, 蜂巣炎1例, 癰・疔腫症3例, 計56例の外科感染症に対し, LCBF 200mg, 1日2~3回を2~15日間(平均6.2日)経口投与して, 臨床効果を検討した。性別は, 男42例, 女14例で, 年齢は16歳から83歳(平均45.8歳)であった。

臨床効果は, 局所の発赤, 疼痛, 硬結などの症状および排膿状態の経過, 白血球数とCRPの変化を中心に, 主治医の判定にて, 著効(5日以内に改善), 有効(7日以内に改善), やや有効(7日目に一部症状が残ったもの), 無効(症状が不変または悪化), 判定不能(評価すべき症状が少なくて判定できない)と評価した。

本剤投与開始前および終了後に細菌学的検査を行い, 原因菌の検索およびその菌の消長, ならびにMICを可能な限り測定し, 細菌学的効果判定は, 消失・菌交代・減少・不変・不明とした。

II. 成 績

1. 基礎的検討成績

胆嚢摘出9例におけるLCBF 200mg単回または連続経口投与後の血清中濃度は3~5時間後に測定限界値以下の値を示した1例を除いて0.10~3.75 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。胆嚢組織内濃度は連続投与で最終投与3~4時間後, 最高1.25 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり, 胆嚢胆汁も最高5.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。なお, 胆嚢管閉塞例における造影用チューブから採取した総胆管胆汁は最高1.85 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。400mg単回投与の場合には, 血清中濃度は1.15~2.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 胆嚢胆汁は1.90~2.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となり, 胆管胆汁は2.75 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった(Fig. 1)。

総胆管にT-tubeを挿入した4例にLCBF 200mgを単

回経口投与し, LCBFの胆管胆汁濃度を経時的に測定した結果, 最高6.55 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と良好な移行を示した。また, 12時間までの胆汁中回収率は0.13~0.17%, 尿中回収率は53.5~75.8%であった(Fig. 2)。

2. 臨床効果

外科感染症56例に200mg, 1日2~3回, 2~15日間(平均6.2日), LCBFを投与して臨床効果を検討した結果, 乳腺炎3例中2例が有効, 創感染4例は全例有効であった。肛門周囲膿瘍24例は83%, 感染性粉瘤12例も75%が有効以上の成績であった(Table 1)。

56例全体として, 著効3例, 有効43例, やや有効9例, 無効1例であり, 有効率は82%であった。

個々の症例をTable 2・1~2・5に示した。

症例2は, *S. aureus*, *S. epidermidis*, α -*Streptococcus*, *Corynebacterium* sp.というグラム陽性球菌の複数菌感染による乳腺炎であったが, LCBF 200mg 1日3回, 5日間の投与にて切開することなく, 疼痛の消失を認め, 39.5 $^{\circ}\text{C}$ の発熱も速やかに解熱し, 12,300/ μl を示した白血球数は正常化し, CRPも低下し, 治癒した。

症例6は, 胃癌術後に創感染を発生した77歳の女性である。LCBF 200mg 1日3回, 5日間の投与にて, 疼痛の消失を認め, 白血球数の正常化とCRPが30.3から7.7mg/dlと低下し, 多数認めていた分泌物中の*S. aureus*も消失した。

症例8は, CCL 1,000mg 3日間による治療では無効であった肛門周囲膿瘍の男性である。LCBF 200mg 1日3回に変更したところ, 5日間投与にて, *E. coli*の菌量が(卍)から(+)に減少し, 疼痛の消失を認め, 白血球数は12,500/ μl から9,900/ μl となり, CRPも24.9から2.4mg/dlに低下したので, 有効と判定した。

症例9も, ofloxacin(OFLX) 400mg 3日間による治療が無効であった肛門周囲膿瘍である。LCBF 200mg 1日3回に変更したところ, 検出された*Streptococcus agalactiae*と*E. coli*のMICは1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, 5日間投与にて消失した。疼痛は速やかに消失し, 白血球数は11,300/ μl から7,600/ μl となり, CRPも98.8から11.0mg/dlに低下し, 治癒した。

症例12は, 83kgと肥満した肛門周囲膿瘍の症例で*Peptostreptococcus* sp.が検出され, そのMICは0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, 7日間投与にて消失した。疼痛は速やかに消失し, 白血球数は11,100/ μl から8,000/ μl となり, 血沈も20mm/hと亢進していたが, 正常化した。

症例18は, CCL 750mg 5日間による治療では無効であった肛門周囲膿瘍であったが, LCBF 200mg 1日3回に変更したところ, 7日間投与にて, 疼痛は消失し, 白血球数は11,600/ μl から8,000/ μl となり, CRP

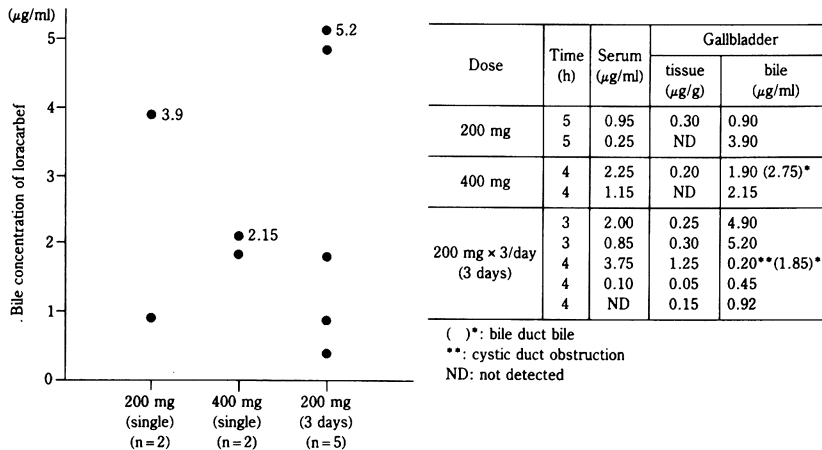


Fig. 1. Concentration of loracarbef in serum, gallbladder tissue and gallbladder bile

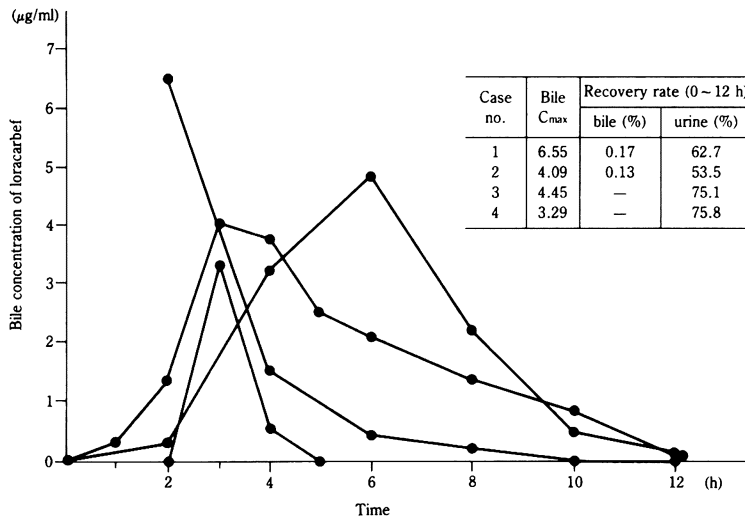


Fig. 2. Bile concentration of loracarbef (200 mg) in patients with an indwelling T-tube

Table 1. Clinical effect of loracarbef treatment in surgical infections

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Mastitis	3		2		1	2/ 3
Wound infection	4		4			4/ 4
Periproctal abscess	24		20	4		20/24 (83)
Infected atheroma	12	2	7	3		9/12 (75)
Felon	5		4	1		4/ 5
Subcutaneous abscess	2		1	1		1/ 2
Lymphadenitis	2		2			2/ 2
Phlegmon	1	1				1/ 1
Furuncle, furunculosis	3		3			3/ 3
Total	56	3	43	9	1	46/56 (82)

Table 2-1. Clinical results of loracarbef treatment in surgical infections

Patient no.	Age (y) Sex	Weight (kg)	Diagnosis /underlying disease	Previous treatment	Loracarbef			Markers in blood	Clinical effect	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Bacteriological effect	Adverse reaction
					dose (mg/day)	days	total dose (g)						
1	58 F	54	mastitis		200 × 3	4	2.4		good	<i>S. aureus</i> (++) ↓ not done	1.56	unknown	—
2	32 F	48	mastitis		200 × 3	5	3.0	WBC12300→7200 CRP7.5→0.09	good	<i>S. aureus</i> (++) <i>S. epidermidis</i> (++) <i>α-Streptococcus</i> sp. (++) <i>Corynebacterium</i> sp. (++) ↓ —	3.13 3.13 3.13 0.10	eradicated	—
3	46 F	72	mastitis		200 × 3	15	8.8	ESR24→15	poor	negative		unknown	—
4	52 M	47.5	wound infection /perforative peritonitis (gastric ulcer)	cefotiam 2 g × 4 days	200 × 3	5	3.0	WBC8900→6200	good	<i>C. glabrata</i> (+) ↓ —		eradicated	—
5	50 M		wound infection /gastric cancer		200 × 3	5	3.0	CRP2.4→1.7	good	negative		unknown	—
6	77 F	59	wound infection /gastric cancer		200 × 3	5	3.0	WBC8800→6000 CRP30.3→7.7	good	<i>S. aureus</i> (++) ↓ —		eradicated	—
7	20 F	49	wound infection	cefaclor 750 mg × 4 days	200 × 3	4	2.4		good	negative		unknown	—
8	29 M	73	periproctal abscess	cefaclor 1 g × 3 days	200 × 3	5	3.0	WBC12500→9900 CRP24.9→2.4	good	<i>E. coli</i> (++) ↓ <i>E. coli</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+)		decreased	—
9	38 M		periproctal abscess	ofloxacin 400 mg × 3 days	200 × 3	5	3.0	WBC11300→7600 CRP98.8→11.0	good	<i>S. agalactiae</i> (++) <i>E. coli</i> (+) ↓ —	1.56 1.56	eradicated	—
10	62 M		periproctal abscess	ofloxacin 400 mg × 5 days	200 × 3	5	3.0	CRP5.6→1.6	good	negative		unknown	—
11	40 M		periproctal abscess		200 × 3	8	4.8	WBC14400→11600 CRP12.0→0	good	<i>M. morgani</i> (++) ↓ —		eradicated	—
12	45 M	83	periproctal abscess		200 × 3	7	4.2	WBC11100→8000 ESR20→10	good	<i>Peptostreptococcus</i> sp. (+) ↓ —	0.39	eradicated	—
13	33 M	69	periproctal abscess		200 × 3	7	4.2	WBC10000→5600 ESR20→10	good	<i>E. coli</i> (++) <i>B. fragilis</i> (++) ↓ —	0.78 200	eradicated	—

Table 2-2. Clinical results of loracarbef treatment in surgical infections

Patient no.	Age (y) Sex	Weight (kg)	Diagnosis /underlying disease	Previous treatment	Loracarbef			Markers in blood	Clinical effect	Isolated organisms	MIC (μg/ml)	Bacteriological effect	Adverse reaction
					dose (mg/day)	days	total dose (g)						
14	47 M	80	periproctal abscess		200 × 3	7	4.2	WBC12000→7200 ESR16→8	good	<i>K. pneumoniae</i> (+) <i>Salmonella</i> sp. (≡) ↓ —	0.39 0.39	eradicated	—
15	64 M	58	periproctal abscess		200 × 3	7	4.2	WBC10800→6500 CRP(+)->(-) ESR30→15	good	<i>α-Streptococcus</i> sp. (++) <i>E. coli</i> (+) <i>K. pneumoniae</i> (+) <i>Salmonella</i> sp. (+) ↓ —	1.56 0.39 0.20 0.39	eradicated	—
16	25 M	60	periproctal abscess		200 × 3	7	4.2	WBC9200→5900	good	<i>α-Streptococcus</i> sp. (++) <i>B. fragilis</i> (+) ↓ —	0.39 200	eradicated	—
17	57 M	55	periproctal abscess		200 × 3	7	4.2	WBC10000→5000 CRP(4+)->(+) ESR78→15	good	<i>K. pneumoniae</i> (≡) <i>C. freundii</i> (++) <i>E. cloacae</i> (++) <i>P. mirabilis</i> (+) ↓ —	0.39 100 >200 1.56	eradicated	—
18	45 M	73	periproctal abscess	cefaclor 750 mg × 5 days	200 × 3	7	4.2	WBC11600→8000 CRP(2+)->(-) ESR23→11	good	<i>E. coli</i> (≡) <i>K. pneumoniae</i> (≡) <i>K. oxytoca</i> (++) <i>P. mirabilis</i> (≡) ↓ —	0.78 0.78 0.78 3.13	eradicated	—
19	17 M	54	periproctal abscess		200 × 3	7	4.2	CRP(3+)->(-)	good	<i>E. coli</i> (≡) ↓ —	1.56	eradicated	—
20	42 M	75	periproctal abscess		200 × 3	7	4.2	CRP(3+)->(-) ESR69→29	good	<i>E. coli</i> (≡) NFR (≡) ↓ —	0.39 50	eradicated	—
21	58 M	47	periproctal abscess		200 × 3	7	4.2	CRP(4+)->(+) ESR70→34	good	<i>B. uniformis</i> (++) ↓ —	200	eradicated	—
22	38 M		periproctal abscess		200 × 3	5	3.0	WBC17700→6500 CRP15.3→0.2 ESR41→17	fair	<i>α-Streptococcus</i> sp. (≡) <i>E. coli</i> (++) ↓ —	1.56 0.78	eradicated	—
23	19 M		periproctal abscess		200 × 3	5	3.0	WBC9900→5700	good	<i>K. pneumoniae</i> (≡) ↓ —	0.39	eradicated	—
24	31 M	72.5	periproctal abscess		200 × 3	4	2.4	WBC16800→6800 CRP4.1→0.3 ESR22→16	good	<i>B. fragilis</i> (≡) ↓ —	100	eradicated	—

Table 2-3. Clinical results of loracarbef treatment in surgical infections

Patient no.	Age (y) Sex	Weight (kg)	Diagnosis /underlying disease	Previous treatment	Loracarbef			Markers in blood	Clinical effect	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Bacteriological effect	Adverse reaction
					dose (mg/day)	days	total dose (g)						
25	32 M	70	periproctal abscess		200 x 3	4	2.4	WBC13600→6600 CRP5.7→0.8	good	Group D <i>Streptococcus</i> (+) <i>E. coli</i> (##) ↓ —	1.56 1.56	eradicated	—
26	31 M	73	periproctal abscess		200 x 3	2	1.0		fair	<i>E. faecalis</i> (##) <i>E. coli</i> (##) <i>P. mirabilis</i> (##) ↓ —	100 0.39 1.56	eradicated	—
27	40 M	63	periproctal abscess		200 x 3	5	3.0	WBC11400→10200 CRP3.6→1.2	fair	<i>P. magnus</i> (##) ↓ —	0.39	eradicated	—
28	40 M	60	periproctal abscess /schizophrenia		200 x 3	7	4.2		good	<i>E. coli</i> (##) ↓ —	0.78	eradicated	—
29	40 M	76	periproctal abscess	ciprofloxacin 200 mg x 15 days	200 x 3	5	3.0	WBC9700→7800 CRP1.3→0.1	fair	α - <i>Streptococcus</i> sp. (+) ↓ not done	0.78	unknown	—
30	30 M	77	periproctal abscess		200 x 2	7	2.8	WBC9600→5200 CRP2.0→0.6 ESR41→13	good	γ - <i>Streptococcus</i> sp. (++) <i>E. coli</i> (++) <i>K. pneumoniae</i> (+) ↓ —	3.13 0.78 0.39	eradicated	—
31	37 M		periproctal abscess	cefepodoxime proxetil 200 mg x 3 days ceftriaxone 2 g x 1 day	200 x 3	9	5.4		good	NFR (+) CNS (+) <i>Eubacterium</i> sp. (++) <i>Peptostreptococcus</i> sp. (++) ↓ —	0.10 0.39 12.5 0.20	eradicated	—
32	31 F		infected atheroma		200 x 3	7	4.2	CRP15.6→6.9	good	negative		unknown	—
33	34 M		infected atheroma		200 x 3	3	1.8		fair	<i>S. aureus</i> (##) ↓ —	3.13	eradicated	—
34	66 M	52.5	infected atheroma		200 x 3	4	2.4	WBC9000→8200	good	<i>S. epidermidis</i> (++) ↓ —	3.13	eradicated	—
35	82 F	37	infected atheroma		200 x 3	7	4.2		good	CNS (++) ↓ —	3.13	eradicated	—
36	69 M	54.5	infected atheroma		200 x 3	4	2.2		good	CNS (##) γ - <i>Streptococcus</i> sp. (##) <i>Corynebacterium</i> sp. (##) ↓ —	1.56 1.56 0.10	eradicated	—

Table 2-4. Clinical results of loracarbef treatment in surgical infections

Patient no.	Age (y) Sex	Weight (kg)	Diagnosis /underlying disease	Previous treatment	Loracarbef			Markers in blood	Clinical effect	Isolated organisms	MIC (μg/ml)	Bacteriological effect	Adverse reaction
					dose (mg/day)	days	total dose (g)						
37	30 M	60.5	infected atheroma		200 × 3	5	3.0		good	<i>S. epidermidis</i> (++) ↓ —	0.78	eradicated	—
38	61 M	59	infected atheroma		200 × 3	5	2.8	ESR16→12	excellent	<i>S. aureus</i> (≡) <i>Corynebacterium</i> sp. (++) ↓ —	3.13 0.20	eradicated	—
39	27 M	64	infected atheroma		200 × 3	5	2.8	ESR25→5	excellent	<i>Propionobacterium</i> sp. (++) ↓ —	≤0.025	eradicated	—
40	51 M		infected atheroma		200 × 3	5	3.0		fair	<i>S. epidermidis</i> (≡) ↓ <i>S. epidermidis</i> (+) <i>Peptostreptococcus</i> sp. (++) <i>P. acnes</i> (+)	0.39 3.13 3.13 0.05	decreased	— •
41	31 M		infected atheroma		200 × 2	7	2.8		good	<i>P. prevotii</i> (+) ↓ —	0.20	eradicated	—
42	41 F		infected atheroma		200 × 3	9	5.4		fair	CNS (≡) ↓ —	1.56	eradicated	—
43	56 M		infected atheroma		200 × 3	8	4.8	WBC9700→7600 CRP4.2→0.5	good	<i>Corynebacterium</i> sp. (++) <i>P. prevotii</i> (++) <i>P. magnus</i> (+) ↓ —	0.20 50 3.13	eradicated	—
44	62 M	57.5	felon	ofloxacin 300 mg × 4 days	200 × 3	4	2.4		good	CNS (++) <i>A. hydrophila</i> (+) ↓ —	3.13 25	eradicated	—
45	54 M	56	felon		200 × 3	5	3.0	WBC11700→9200 ESR27→25	good	<i>α-Streptococcus</i> sp. (≡) <i>S. intermedius</i> (≡) <i>K. oxytoca</i> (+) <i>H. parainfluenzae</i> (≡) ↓ —	0.78 1.56 0.39 3.13	eradicated	—
46	71 M	57	felon		200 × 3	4	2.2		good	<i>K. oxytoca</i> (≡) <i>C. freundii</i> (≡) <i>Bacillus</i> sp. (+) ↓ —	0.20 1.56 12.5	eradicated	—
47	31 F		felon		200 × 2	7	2.8		fair	<i>S. aureus</i> (≡) ↓ —	6.25	eradicated	—

Table 2-5. Clinical results of loracarbef treatment in surgical infections

Patient no.	Age (y) Sex	Weight (kg)	Diagnosis /underlying disease	Previous treatment	Loracarbef			Markers in blood	Clinical effect	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Bacteriological effect	Adverse reaction
					dose (mg/day)	days	total dose (g)						
48	80 F		felon		200 × 3	10	6.0		good	<i>S. aureus</i> (++) <i>S. epidermidis</i> (+) ↓ —	1.56 6.25	eradicated	—
49	82 F	30	subcutaneous abscess		200 × 3	10	6.0	WBC11100→9100 CRP4.8→2.1	fair	<i>S. aureus</i> (++) <i>E. faecalis</i> (++) ↓ <i>S. aureus</i> (++) <i>P. stratii</i> (++) <i>P. aeruginosa</i> (++)	>200 >200 >200 6.25 >200	decreased	—
50	83 F	42	subcutaneous abscess		200 × 3	7	4.2		good	<i>Corynebacterium</i> sp. (##) <i>P. asaccharolyticus</i> (##) ↓ —	1.56 0.39	eradicated	—
51	52 M		lymphadenitis	ofloxacin 300 mg × 3 days cefazolin 2 g × 3 days	200 × 3	12	7.2	WBC16800→5800 CRP28.2→0.3 ESR140→66	good	CNS ↓ —		eradicated	—
52	34 F		lymphadenitis		200 × 3	5	3.0	WBC8900→6300	good	CNS (##) ↓ —	1.56	eradicated	—
53	16 M	80	phlegmon	ciprofloxacin 200 mg × 6 days	200 × 3	5	3.0	WBC12300→8200 CRP7.6→0.08	excellent	<i>S. pyogenes</i> (++) ↓ —	0.10	eradicated	—
54	40 M	58	furunculosis	cefotiam 600 mg × 3 days	200 × 3	8	4.6	WBC7600→4700 CRP2.5→0	good	negative		unknown	S-GPT 25→50 IU/l
55	29 F		furuncle		200 × 3	5	3.0		good	negative		unknown	—
56	75 M	68	furuncle		200 × 3	5	3.0		good	<i>S. aureus</i> (##) ↓ —	1.56	eradicated	—

も(2+)から(-)となり、血沈も23mm/hと亢進していたが、正常化し、臨床効果は有効と判定した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*というグラム陰性桿菌の複数菌感染であったが、いずれの検出菌も、LCBFのMICは0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、本剤投与後消失した。

症例51はcefazolinの注射とOFLXの併用3日間による治療が無効であった左頸部のリンパ節炎であったが、LCBF 200mg 1日3回に変更したところ、12日間投与にて、37.8℃の発熱も解熱し、検出されていた

coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS)が消失し、白血球数は16,800/ μl から5,800/ μl となり、CRPも28.2から0.3となり、血沈も140mm/hと著しく亢進していたが、66mm/hまで改善し、臨床効果は有効と判定した。

症例53も、体重が80kgと肥満した16歳の男児のciprofloxacin(CPLX) 6日間による治療が無効の蜂巣炎であったが、LCBF 200mg 1日3回、5日間の投与にて、*Streptococcus pyogenes* (MIC 0.10 $\mu\text{g/ml}$)は消失し、疼痛の消失を認め、白血球数とCRPも正常化した著効

例であった。

3. 細菌学的効果

分離菌別にみたLCBFの細菌学的効果は、好気性菌ではグラム陽性菌は39株が検出され、その消失率は95% (37/39株)、グラム陰性菌は33株が検出され、その消失率は97% (32/33株)と優れていた。

嫌気性菌については、本剤の抗菌力の及ばない*Bacteroides*検出例はすべて肛門周囲膿瘍であり、切開処置により感染巣が開放されたこともあって、13株とも消失した(Table 2-1~2-3)。

LCBFの 10^6 CFU/mlにおけるMIC分布をTable 4に示した。好気性のグラム陽性球菌では、*S. aureus*が1.56~6.25, *S. epidermidis*が0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$, CNSが0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$, α -*Streptococcus*が0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ分布し、 γ -*Streptococcus*は1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$, *S. agalactiae*は1.56 $\mu\text{g/ml}$, *S. pyogenes*は0.10 $\mu\text{g/ml}$ であった。

LCBFはMRSAに対する抗菌力は弱いだが、今回MIC200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の*S. aureus*を1株検出したが、やはり消失しなかった。しかし、その症例より検出されたMIC200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の*Enterococcus faecalis* 1株と症例26より検出された*E. coli*との混合感染のMIC100 $\mu\text{g/ml}$ の*E. faecalis* 計2株は混合感染の感受性菌の消失とともに、それらの菌も消失した。

一方、グラム陰性桿菌におけるLCBFのMICでは*E. coli*は0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae*と*K. oxytoca*は0.20~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であったが、*Enterobacter cloacae* 1株は200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。しかし、この株も混合感染の1つであり、他の3菌種とともに消失した。すなわち、好気性のグラム陰性桿菌に対する抗菌力はきわめて良好であり、MIC未測定のエ.*coli* 1株を除く32株が消失した。なお、投与開始前には*Pseudomonas aeruginosa*の検出例はなかったが、82歳の皮下膿瘍の症例で、投与後に1株出現した。

他方、嫌気性菌では、球菌の*Peptostreptococcus magnus*は0.39と3.13 $\mu\text{g/ml}$, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*は0.39 $\mu\text{g/ml}$, *Peptostreptococcus prevotii*は0.20 $\mu\text{g/ml}$, *Propionibacterium sp.*は ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ にMICが分布し、すべて消失したが、感染性粉瘤症例で投与後に*Propionibacterium acnes*および*Propionibacterium sp.*各1株が出現した。嫌気性桿菌では*Bacteroides fragilis*は100~200 $\mu\text{g/ml}$, *Bacteroides uniformis*は200 $\mu\text{g/ml}$ であったが、すべて肛門周囲膿瘍の症例で感染巣を切開して開放したことと、混在菌の消失に合せて投与後消失した。

本剤は経口薬であるので、体重別に薬剤投与量によ

る臨床効果を解析した。今回の検討で体重が測定されている38例では、最低30kgから最高83kgまであり、その結果、LCBFが体重kgあたり3.0mg未満の14例では有効率が79%で、3.0~3.4mg投与の10例では90%、3.5mg以上では14例で93%が有効であった。

これを感染症の種類別に見てみると、肛門周囲膿瘍や乳腺炎ではLCBFが体重kgあたり3.5mg以上が臨床的に確実性が期待できる投与量であり、その他の軽症の表在性感染症ではそれよりも低くてもよいことがわかった(Table 3)。

4. 副作用、臨床検査値異常

自・他覚的随伴症状などの副作用は1例も認めず、また臨床検査値異常は、200mg 1日3回投与を8日間行った1例(症例54)において、GPTが25 IU/lから50 IU/lと上昇したが、血液検査および尿検査のその他の項目において薬剤に起因すると考えられる異常変動値は1例も認めなかった。

III. 考 察

今回、われわれは、広域な抗菌作用を有するLCBFについて胆汁中移行を検討するとともに外科感染症に対して臨床的検討を行った。

LCBFは3位と7位にCCLと同一の側鎖を有し、CCLに近似した化学構造を有している。CCLは胆汁中移行は不十分で³⁾、胆嚢炎や胆管炎の適応は認められていない。

本剤は化学的に極めて安定であり、動物においては肝に血中濃度を超える移行性がみられ、¹⁴C-LCBFをラットに経口投与(15mg/kg)すると、12時間までの胆汁中回収率は7.09%であったとされている²⁾。

ヒトにおけるLCBF 200mg単回投与で胆嚢胆汁に最高3.9 $\mu\text{g/ml}$ 、連続投与では5.2 $\mu\text{g/ml}$ 、胆管胆汁に3.3~6.6 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示し、12時間後まで検出できた。

われわれは、これまでに経口セフェム剤として、CEX⁴⁾、cefixime (CFIX)^{5,6)}、ceftibuten⁷⁾、cefuroxime axetil⁸⁾、cefteram pivoxil⁹⁾、cefditoren pivoxil¹⁰⁾の胆汁中移行について測定してきたが、CFIXのみが胆汁に極めてよく移行するほかは、他の薬剤はそれほどの移行は認めず、その抗菌力と抗菌スペクトルからまだ満足すべきものが開発されていない。

LCBFの蛋白結合率はヒトで32.5%であり、尿中回収率93~96%という尿排泄型であるため、胆汁中移行は無視されがちであり、残念ながら、今回胆嚢炎および胆管炎の臨床的検討はできなかったが、LCBFの抗菌力からみて、今回の成績は胆道感染症の臨床例において今後さらに詳細に検討すべき課題として残され

Table 3. Clinical effect and dose per kg of loracarbef

Dose (mg/kg)	No. of cases	Clinical effect			
		periproctal abscess	mastitis	skin and soft tissue	efficacy rate
2.0 - 2.9	14	9/11 (82%)	0/1 (0%)	2/2 (100%)	11/14 (79%)
3.0 - 3.4	10	3/4 (75%)		6/6 (100%)	9/10 (90%)
3.5 - 6.7	14	3/3 (100%)	2/2 (100%)	8/9 (89%)	13/14 (93%)
Total	38	15/18 (83%)	2/3 (67%)	16/17 (94%)	33/38 (87%)

Table 4. Relation between MIC and bacteriological response to loracarbef treatment

Isolate	MIC (μ g/ml) Inoculum size 10^6 bacteria/ml															Not done	Total
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200		
<i>S. aureus</i>							2/2	3/3	1/1						0/1	1/1	7/8
<i>S. epidermidis</i>					0/1	1/1		2/2	1/1								4/5
CNS					1/1		3/3	2/2								1/1	7/7
<i>S. agalactiae</i>							1/1										1/1
<i>S. pyogenes</i>			1/1														1/1
<i>S. intermedius</i>							1/1										1/1
Group D <i>Streptococcus</i> sp.							1/1										1/1
α - <i>Streptococcus</i> sp.					1/1	1/1	2/2	1/1									5/5
γ - <i>Streptococcus</i> sp.							1/1	1/1									2/2
<i>E. faecalis</i>													1/1		1/1		2/2
<i>Corynebacterium</i> sp.			2/2	2/2			1/1										5/5
<i>Bacillus</i> sp.											1/1						1/1
Sub-total			3/3	2/2	2/3	2/2	12/12	9/9	2/2	1/1			1/1		1/2	2/2	37/39
<i>P. magnus</i>					1/1			1/1									2/2
<i>P. prevotii</i>				1/1								1/1					2/2
<i>P. asaccharolyticus</i>					1/1												1/1
<i>Peptostreptococcus</i> sp.				1/1	1/1												2/2
<i>Eubacterium</i> sp.											1/1						1/1
<i>Propionibacterium</i> sp.	1/1																1/1
Sub-total	1/1			2/2	3/3			1/1	1/1		1/1						9/9
<i>E. coli</i>					3/3	5/5	3/3									0/1	11/12
<i>K. pneumoniae</i>				1/1	4/4	1/1											6/6
<i>K. oxytoca</i>				1/1	1/1	1/1											3/3
<i>E. cloacae</i>															1/1		1/1
<i>C. freundii</i>							1/1						1/1				2/2
<i>P. mirabilis</i>							1/1	1/1									2/2
<i>M. morgani</i>																1/1	1/1
<i>A. hydrophila</i>											1/1						1/1
<i>Salmonella</i> sp.					2/2												2/2
NFR			1/1									1/1					2/2
<i>H. parainfluenzae</i>								1/1									1/1
Sub-total			1/1	2/2	10/10	7/7	5/5	2/2			1/1	1/1	1/1		1/1	1/2	32/33
<i>B. fragilis</i>													1/1	2/2			3/3
<i>B. uniformis</i>														1/1			1/1
Sub-total													1/1	3/3			4/4
<i>C. glabrata</i>																1/1	1/1
Total	1/1		4/4	6/6	15/16	9/9	17/17	12/12	2/2	2/2	1/1	2/2	3/3	3/3	2/3	4/5	83/86

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

ているといえる。

臨床的検討は、肛門周囲膿瘍24例を中心に56例について検討したが、82%(46/56)に有効以上の結果を得た。

経口薬による外科感染症の治療に際しては、患者の体重を無視できない。今回の症例でも、体重は30kgから83kgまで大きく異なり、循環血液量に2倍以上の差がでることになる。そこで、本剤の体重別に薬剤投与量による臨床効果を解析した結果、体重kgあたり3.0mg未満の14例では有効率が79%で、3.0mg以上の24例では90~93%が有効であった。したがって、肛門周囲膿瘍や乳腺炎のように感染が重篤で、しかも肥満者がときどきみられる疾患では、やはりLCBFは体重kgあたり3.5mg以上が臨床的に確実性が期待できる投与量であるといえよう。

また、CCL 750mg~1,000mg 3~5日間による治療では無効であった肛門周囲膿瘍、OFLXやCPLXなどニューキノロンで無効であった肛門周囲膿瘍やリンパ節炎などに有効の結果が得られたことは、本剤の有用性を示しているといえる。

今回、本剤の抗菌力の及ばない菌も一部検出されたが、混合感染の症例は、感受性菌の消失とともにいずれも除菌された。しかし、*Bacteroides*など嫌気性桿菌の単独感染例でも臨床効果が著明であったのは、感染巣を切開して開放するという外科処置の基本が有効に作用していることを忘れてはならない。

ただ、肛門周囲膿瘍2例に恐らくネズミチフス菌と思われる*Salmonella* sp.が検出されたことは、糞便を取り扱い、その治療にあたるわれわれ外科医は常に銘記しておかねばならない。

本剤の抗菌力の及ばないもうひとつの菌である*P. aeruginosa*は、このような急性の外科感染症の起炎菌となることは極めて稀であり、今回も1例もなかった。

さらに、本剤の高い臨床効果は、全体の除菌率が97%(83/86株)と非常に高いことから実証され、とくに安全性も問題ないことから、表在性外科感染症の治療に有用であると考えられた。

文 献

1) 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

- 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) 花谷勇治, 寺本英樹, 横山 勲, 新井健之, 中津喬義, 斎藤敏明: 外科におけるCefuroxime axetil(CXM-AX)の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 34(S-1): 921~927, 1986
- 4) 吉田圭介, 谷村 弘: 薬剤の抗菌力. セフェム系抗生剤. 臨床検査MOOK No.25, 薬剤感受性試験, 金原出版, pp.225~237, 1987
- 5) 谷村 弘, 他24名: 胆道感染症の化学療法(X X VI)-Cefiximeの胆汁中濃度, 胆嚢組織内濃度および臨床効果. Chemotherapy 33(S-6): 499~518, 1985
- 6) Tanimura H, Kobayashi N, Saito T, Yoshida K and Kato H: The concentration of FK027 in bile and gallbladder tissue and clinical evaluation on biliary tract infections. Ed. Moellering RC, Shimada K. A Review of New Oral Cepheps. University of Tokyo Press. Tokyo. pp.59~63, 1986
- 7) 谷村 弘, 内山和久, 吉田圭介, 小林展章, 小澤和恵, 丸山啓介, 岡本美穂二, 加藤仁司: 抗生物質の胆汁中移行—とくに経口用cephem剤7432-Sの胆汁中濃度について. Chemotherapy 37(S-1): 115~122, 1989
- 8) 谷村 弘, 小林展章, 小澤和恵, 丸山啓介, 加藤仁司: Cefuroxime axetil(CXM-AX)の胆嚢組織内および胆汁中移行に関する臨床的研究. Chemotherapy 34(S-5): 386~391, 1986
- 9) 谷村 弘, 他11名: 胆道感染症の化学療法(35報)-Cefteram pivoxil(CFTM-PI)の胆汁中移行について. 日本外科宝函 57: 400~412, 1988
- 10) 谷村 弘, 他16名: 外科感染症におけるME1207の臨床効果. Chemotherapy 40(S-2): 573~581, 1992

Biliary excretion of loracarbef and its clinical efficacy
on surgical infections

Hiroshi Tanimura and Masakazu Sasaki

Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College
27 Shichibancho, Wakayama 640, Japan

Yozo Aoki and Sumikazu Oka

Department of Surgery, Hashimoto Municipal Hospital

Genta Ichimiya, Yasuto Kobayashi and Jun Michiura

Department of Surgery, Wakayama Rosai Hospital

Sinji Yamamoto and Kousuke Shimada

Department of Surgery, Kainan Municipal Hospital

Shigehiko Tonoda and Katsuyuki Ieda

Department of Surgery, Tonoda Hospital

Hiroaki Kawashima

Department of Surgery, Keiyu Hospital

Kazunari Mori and Takeshi Tsuji

Department of Surgery, Nogami Kosei Hospital

Masao Hashimoto and Yukitomo Sakamoto

Department of Surgery, Hidaka General Hospital

Hiroimitsu Fukunaga

Department of Surgery, Saiseikai Arida Hospital

The kinetic profile and clinical efficacy of loracarbef (LCBF), a new oral cephem, were investigated. LCBF was administered orally to 9 patients with cholelithiasis at doses of 200 mg or 400 mg. At 3~5 hours after administration before cholecystectomy, the gallbladder tissue concentration of LCBF was 0.20~0.30 $\mu\text{g/g}$ at a single dose of 200 mg or 400 mg, and 0.05~1.25 $\mu\text{g/g}$ at doses of 200 mg 3 times daily for 3 days. The concentrations in gallbladder bile at 3~5 hours after administration were 0.90~3.90 $\mu\text{g/ml}$ and 0.20~5.20 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

LCBF was administered orally to 4 patients with an indwelling T-tube at a single dose of 200 mg. The maximum bile concentration and recovery rate in bile were 3.29~6.55 $\mu\text{g/ml}$ and 0.13~0.17%. In 56 patients administered LCBF at doses of 200 mg, 2 or 3 times daily for 2 to 15 days, the clinical efficacy was excellent in 3 cases, good in 43, fair in 9, and poor in 1, with the efficacy rate being 82%. No side effects were observed, except for one patient in whom GPT was elevated.