

## 外科領域におけるloracarbefの基礎的、臨床的検討

横山 隆・児玉 節・竹末芳生・沖田光昭  
中光篤志・檜山英三・今村祐司・山東敬弘  
村上義昭・津村裕昭・宮本勝也・立本直邦  
松浦雄一郎

広島大学医学部第一外科，総合診療部\*

三好信和，中井隼雄  
呉共済病院外科

新しく開発された経口カルバセフェム系抗生物質であるloracarbef(LCBF)について，広島大学第一外科において外科感染巣から分離した各種細菌に対する抗菌力を検討すると共に外科感染症患者に投与し，臨床効果，安全性について検討した。

各種細菌に対するLCBFの最小発育阻止濃度(MIC)について検討した結果は以下のとおりであった。

グラム陽性球菌ではmethicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*のMIC<sub>50</sub>は6.25 µg/ml，coagulase-negative *Staphylococcus*のMIC<sub>50</sub>は25 µg/mlであったが，methicillin-resistant *S. aureus*，*Enterococcus* sp.のMIC<sub>50</sub>は100 µg/ml以上であった。

グラム陰性桿菌では*Escherichia coli*，*Klebsiella pneumoniae*のMIC<sub>90</sub>は0.78 µg/mlと良好な抗菌力を有していた。*Enterobacter* sp.，*Citrobacter freundii*，*Serratia marcescens*のMIC<sub>90</sub>はいずれも100 µg/ml以上と高い値であった。

肛門周囲膿瘍4例，乳腺炎1例の計5例にLCBFを投与して臨床効果，安全性について検討した。その結果，全例有効であり，投与前に細菌を検出した4例全例に投与後，菌の消失を認めた。副作用，投与前後の臨床検査値の異常は認められなかった。

以上のことから，LCBFは外科領域の感染症に対して，経口抗菌剤として有用な薬剤と考えられた。

**Key words** : loracarbef, 経口カルバセフェム, 抗菌力, 外科領域感染症

Loracarbef(LCBF)は新しく協和醸酵工業(株)東京研究所で開発された経口用カルバセフェム系抗生物質で，その側鎖はcefaclor(CCL)に類似しており，経口投与で高い血中濃度を得られること，グラム陽性球菌，グラム陰性桿菌に幅広い抗菌力を示すとされ，特に*Escherichia coli*，*Klebsiella pneumoniae*に対して強い抗菌力を示すことが特徴とされている<sup>1)</sup>。外科領域感染症の中でも肛門周囲膿瘍など経口抗菌剤の適応となる疾患でこれらの菌を主たる起炎菌とする疾患<sup>2)</sup>も多い。そこでLCBFの外科感染症の治療薬剤として，外科病巣分離菌に対する抗菌力，臨床例における効果と安全性を検討することは意義があるものと思われる。われわれは本剤の供与を受け検討したので報告する。

## I. 基礎的検討

### 1. 材料および方法

広島大学第一外科において加療を行った患者病巣から分離した*Staphylococcus aureus*，coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS)，*Enterococcus* sp.，*E. coli*，*K. pneumoniae*，*Klebsiella oxytoca*，*Enterobacter cloacae*，*Enterobacter aerogenes*，*Citrobacter freundii*，*Serratia marcescens*について，LCBFおよび比較のためにmethicillin (DMPPC)，ampicillin (ABPC)，minocycline (MINO)についての最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会，MIC小委員会の定めた方法<sup>3)</sup>に準拠し，寒天平板希釈法により測定した。なお接種菌量は10<sup>6</sup> cells/ml，使用した培地は感受性測定用培地(栄研)

\*〒734 広島市南区霞1-2-3

である。また *S. aureus* については DMPPC の MIC が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以上の株を methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) とし、 $6.25 \mu\text{g/ml}$  以下の株を methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) として表示した。

## 2. 成績

グラム陽性球菌の MIC 分布は Table 1 に示した。すなわち MSSA 21 株では MIC のピーク値は  $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、 $\text{MIC}_{50}$  は  $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、 $\text{MIC}_{90}$  は  $25 \mu\text{g/ml}$  と比較的良好的な抗菌力を有していた。他剤と比較すると DMPPC、ABPC より劣るものの、MINO より  $\text{MIC}_{50}$  は優れていた。MRSA 94 株の MIC のピーク値は  $100 \mu\text{g/ml}$  を越えており、臨床的には効果は期待できないと考えられた。ABPC、MINO と比較すると両剤より抗菌力は劣っており、DMPPC と同等であった。CNS 42 株の LCBF の MIC 分布は  $\text{MIC}_{50}$  は  $25 \mu\text{g/ml}$ 、 $\text{MIC}_{90}$  は  $100 \mu\text{g/ml}$  と比較的 MIC の高い株が多く認められた。他剤と比較すると ABPC、MINO より劣り、DMPPC と同等と考えられた。*Enterococcus* sp. 77 株の LCBF の MIC 分布は  $\text{MIC}_{50}$  が  $100 \mu\text{g/ml}$  と高く、臨床的效果は期待できないものと考えられた。他剤と比較すると ABPC、MINO より劣り、DMPPC とほぼ同等であった。

グラム陰性桿菌の MIC 分布は Table 2 に示した。*E. coli* 33 株では LCBF の  $\text{MIC}_{50}$  は  $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、 $\text{MIC}_{90}$  も  $0.78 \mu\text{g/ml}$  と極めて良好的な抗菌力を有していた。

ABPC、MINO の両剤よりも優れた抗菌力を有していた。*K. pneumoniae* 29 株の LCBF の MIC 分布は全ての株が  $0.78 \mu\text{g/ml}$  以下と極めて良好な抗菌力を有していた。比較した両剤より優れた抗菌力であった。*K. oxytoca* はわずか 4 株であったが、LCBF の MIC をみると全株  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下と優れていた。比較した両剤より優れていた。*E. cloacae* 45 株の LCBF の MIC 分布を見ると  $\text{MIC}_{50}$  が  $100 \mu\text{g/ml}$  を越えていた。他剤と比較すると ABPC より優れていたが MINO より劣っていた。*E. aerogenes* 14 株の LCBF の MIC 分布を見ると *E. cloacae* と同様であり、臨床効果は期待できないものと思われた。他剤と比較すると ABPC よりすぐれてはいるものの MINO より劣っていた。*C. freundii* 12 株の LCBF の MIC 分布は  $\text{MIC}_{50}$  が  $100 \mu\text{g/ml}$  以上と高い値を示した。他剤と比較すると MINO より劣り、ABPC より優れていた。*S. marcescens* 7 株の LCBF の MIC 分布は全ての株が  $100 \mu\text{g/ml}$  を越えていた。他剤と比較して ABPC は同様であったが、MINO より劣っていた。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象および方法

広島大学第一外科および関連病院外科において加療を行った患者で、本治験の同意の得られた 5 例に LCBF を投与して、臨床効果、安全性について検討した。LCBF の投与は 1 回  $200\text{mg}$  を 1 日 3 回経口投与した。

Table 1. Antibacterial activities of loracarbef and reference compounds against clinical isolates (gram-positive cocci)

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Range	50%	90%
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (21)	loracarbef	1.56 ~ 50	6.25	25
	methicillin	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
	ampicillin	0.39 ~ 12.5	0.78	0.78
	minocycline	$\leq 0.05$ ~ 25	12.5	25
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (94)	loracarbef	> 100	> 100	> 100
	methicillin	25 ~ > 100	> 100	> 100
	ampicillin	12.5 ~ 100	25	50
	minocycline	$\leq 0.05$ ~ 25	12.5	25
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> (42)	loracarbef	$\leq 0.05$ ~ > 100	25	100
	methicillin	$\leq 0.05$ ~ > 100	6.25	> 100
	ampicillin	$\leq 0.05$ ~ 50	6.25	25
	minocycline	$\leq 0.05$ ~ 6.25	0.20	0.39
<i>Enterococcus</i> (77)	loracarbef	1.56 ~ > 100	100	> 100
	methicillin	6.25 ~ > 100	50	> 100
	ampicillin	0.10 ~ 100	1.56	50
	minocycline	0.10 ~ 100	12.5	50

Inoculum size:  $10^6$  cells/ml

投与期間は5～8日、総投与量は3.0～4.6gであった。投与対象感染症は肛門周囲膿瘍4例、乳腺炎1例といずれも外科領域の感染症であった。投与前の検出菌をみると5例中4例に検出され、1例は検出されなかった。分離された細菌を見るとグラム陽性球菌では*S. epidermidis* 1株、*Streptococcus agalactiae* 1株、*S. aureus* 1株、*E. faecalis* 1株、 $\alpha$ および $\beta$ -haemolytic *Streptococcus* 各1株、グラム陽性桿菌では*Lactobacillus* sp. 1株、グラム陰性桿菌では*E. coli* 1株、*K. pneumoniae* 2株、*Morganella morganii* 1株であった。検出菌のLCBFのMICは $10^6$  cells/mlの接種菌量で、*M. morganii*以外はいずれも6.25 $\mu$ g/ml以下であった。

臨床効果の判定は当教室の基準に従い、次のごとく定めた。

著効：投与後2日以内に著しい炎症症状の改善を認めたもの。

有効：投与後次第に症状の改善を認めたもの。

やや有効：投与後次第に症状の改善を認めるも抗菌

剤以外の他の因子が関与し、薬剤のみの効果は少ないと思われるもの。

無効：症状の不変、もしくは増悪を来したもの。

なお副作用については投与中の自他覚的所見より判定し、臨床検査値の異常については投与前後に採血して検討した。

## 2. 成績

Table 3に示すように臨床効果は有効5例と全例に優れた効果を認めた。細菌学的効果を見ると投与前に細菌を検出した4例においていずれも投与後には細菌が消失した。投与前後の臨床検査値の変動を検討するとTable 4のごとくであった。すなわち症例3において投与後にGOT、GPTの軽度の上昇を認めしたが、本例は基礎疾患として糖尿病を有し、投与前の値も高値であり、主治医の判定また日本化学療法学会の臨床検査値異常の判定基準<sup>1)</sup>からも異常とは言えなかった。その他には異常を認めなかった。

Table 2. Antibacterial activities of loracarbef and reference compounds against clinical isolates (gram-negative rods)

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ( $\mu$ g/ml)		
		Range	50%	90%
<i>Escherichia coli</i> (33)	loracarbef	$\leq 0.05 \sim 12.5$	0.78	0.78
	ampicillin	0.39 $\sim$ >100	6.25	>100
	minocycline	0.39 $\sim$ 100	3.13	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (29)	loracarbef	0.39 $\sim$ 0.78	0.78	0.78
	ampicillin	1.56 $\sim$ 100	25	50
	minocycline	1.56 $\sim$ 100	3.13	6.25
<i>Klebsiella oxytoca</i> (4)	loracarbef	0.39 $\sim$ 1.56	0.39	1.56
	ampicillin	25 $\sim$ 50	50	50
	minocycline	1.56 $\sim$ 3.13	1.56	3.13
<i>Enterobacter cloacae</i> (45)	loracarbef	0.39 $\sim$ >100	>100	>100
	ampicillin	3.13 $\sim$ >100	>100	>100
	minocycline	1.56 $\sim$ >100	6.25	12.5
<i>Enterobacter aerogenes</i> (14)	loracarbef	12.5 $\sim$ >100	>100	>100
	ampicillin	25 $\sim$ >100	>100	>100
	minocycline	3.13 $\sim$ 6.25	3.13	6.25
<i>Citrobacter freundii</i> (12)	loracarbef	25 $\sim$ >100	>100	>100
	ampicillin	100 $\sim$ >100	>100	>100
	minocycline	1.56 $\sim$ 6.25	3.13	6.25
<i>Serratia marcescens</i> (7)	loracarbef	>100	>100	>100
	ampicillin	>100	>100	>100
	minocycline	12.5 $\sim$ 100	100	100

Inoculum size:  $10^6$  cells/ml

### Ⅲ. 考 案

外科領域における経口抗菌剤の適応となる疾患としては皮膚軟部組織感染症、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、胆嚢炎などである。これらの起炎菌を見るとグラム陽性球菌では*S. aureus*, CNS, *Streptococcus* sp.などであり、グラム陰性桿菌では*E. coli*, *K. pneumoniae*などが主体を占める。LCBFは*E. coli*, *K. pneumoniae*に対しては優れた抗菌力を有し、前記のグラム陽性球菌にも抗菌力を有している。その点から考えると、外科領域の感染症に対する経口剤として抗菌力の面では特に問題はな

い。われわれの行った臨床効果をもてこのことを反映して満足すべき結果を得た。

一方、経口抗菌剤は外来で処方することが多いので、その安全性が問題となる。われわれの検討では少数例はあるが、副作用、臨床検査値の異常を認めず、安全性にも特に問題はないと考えられた。

以上のことから、LCBFは外科領域の感染症に対する経口治療剤として新しい武器になるものと考えられた。

Table 3. Clinical results of loracarbef administration

Case no.	Age & Sex	Infection (Underlying disease)	Isolated organism	Dosage Schedule			Combined surgery	Clinical course	Clinical evaluation	Bacteriological effectiveness	Side effects
				daily dose (mg)	duration (days)	total dose (g)					
1	25 M	periproctal abscess (-)	<i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	600	7	4.2	incision	pus discharge disappeared	good	eradicated	-
2	57 M	periproctal abscess (-)	$\alpha$ -haemolytic <i>Streptococcus</i> <i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i>	600	5	3.0	none	signs of inflammation disappeared	good	eradicated	-
3	59 M	periproctal abscess (DM)	no growth	600	5	3.0	none	inflammation improved	good	unknown	-
4	47 M	periproctal abscess (-)	<i>M. morgani</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Lactobacillus</i> sp. $\beta$ -haemolytic <i>Streptococcus</i>	600	8	4.6	incision	WBC and CRP improved	good	eradicated	-
5	25 F	mastitis (-)	<i>S. aureus</i>	600	7	4.0	none	inflammation improved	good	eradicated	-

DM: diabetes mellitus

Table 4. Laboratory findings before and after treatment with loracarbef

Case no.	Before After	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Differential count (%)					RBC ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plts ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	GOT (U/l)	GPT (U/l)	AL-P (U/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
			Neutro.	Eosino.	Baso.	Lympho.	Mono.										
1	B	12900	82.1	1.0	0.9	11.8	3.8	515	16.6	46.5	26.5	17	27	3.6*	0.6	6.0	0.9
	A	7380	61.6	4.0	1.1	28.2	4.0	464	14.0	43.4	29.5	17	30	2.6*	0.5	12.8	0.8
2	B	6590	59.0	2.7	0.5	32.7	4.0	474	15.7	47.3	15.1	16	24	5.4*	0.8	-	-
	A	6840	43.1	4.1	1.0	46.3	4.6	467	15.4	43.7	15.6	19	27	5.6*	0.6	-	-
3	B	6800	43.4	2.8	1.1	47.5	5.3	280	9.5	28.0	17.1	44	42	90	0.4	28	1.5
	A	6200	33.7	2.8	0.5	59.2	3.9	307	10.4	30.6	15.3	57	65	85	0.5	17	1.2
4	B	10840	70.0	0.5	0.6	17.1	10.1	424	13.9	39.8	22.4	11	8	4.1*	0.5	14.2	0.5
	A	4950	32.0	1.0	1.0	61.0	5.0	419	13.6	40.0	29.5	-	-	-	-	14.3	0.9
5	B	6400	70.2	1.0	0.1	23.6	5.1	407	12.2	35.6	22.8	14	11	51	0.5	11	0.6
	A	3900	57.0	1.0	0.4	37.3	4.0	415	12.2	36.2	30.3	15	8	54	0.4	9	0.6

\*: KA

## 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) 岩井重富: 外科領域。化学療法の領域2: 1250~1258, 1986
- 3) 日本化学療法学会MIC測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 4) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用・臨床検査値異常の判定基準案。Chemotherapy 39: 687~689, 1991

## Bacteriological and clinical studies on loracarbef in the field of surgery

Takashi Yokoyama, Takashi Kodama, Yoshio Takesue,  
Mitsuaki Okita, Atsushi Nakamitsu, Eiso Hiyama,  
Yuji Imamura, Takahiro Santo, Yoshiaki Murakami,  
Hiroaki Tsumura, Katsunari Miyamoto,  
Naokuni Tatemoto and Yuichiro Matsuura

First Department of Surgery and Department of General Medicine, Hiroshima University Hospital  
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

Nobukazu Miyoshi and Hayao Nakai  
Department of Surgery, Kure Kyosai Hospital

Loracarbef (LCBF), a new oral carbacephem antibiotic, was studied to investigate its antibacterial activity against clinical isolates as well as its clinical efficacy and safety in the field of surgery. The results were as follows.

The MIC<sub>50</sub> value of LCBF was 6.25 µg/ml for methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, 25 µg/ml for coagulase-negative *Staphylococcus* and more than 100 µg/ml for methicillin-resistant *S. aureus* and *Enterococcus* sp.

Among gram-negative bacilli, LCBF was similarly active against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*; the MIC<sub>90</sub> value was 0.78 µg/ml. The MIC<sub>90</sub> value of LCBF against *Enterobacter* sp., *Citrobacter freundii* and *Serratia marcescens* was more than 100 µg/ml.

LCBF was administered to 5 patients with periproctal abscess and mastitis. The response was good in all cases. Bacteriologically, 4 of 4 cases were rated as eradicated. There were no abnormal clinical laboratory values before or after administration, nor were there abnormal, subjective or objective findings during administration.