

耳鼻咽喉科領域感染症に対するloracarbefの基礎的・臨床的検討

椿 茂和

国立王子病院耳鼻咽喉科*

カルバセフェム系抗生剤loracarbefカプセルを、耳鼻咽喉科領域の感染症に使用し、組織内濃度の測定と臨床試験を行った。

組織内濃度測定には1回200mgを経口投与した後、上顎洞粘膜、口蓋扁桃、鼻茸を摘出した。臨床試験は急性中耳炎、慢性中耳炎の急性増悪、慢性副鼻腔炎の急性増悪、急性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍に対し、1日600mgを経口投与した。

1)組織内濃度は、内服後80~98分(平均85分)で0.27~2.30 $\mu\text{g/g}$ (平均1.07 $\mu\text{g/g}$)で、血清中濃度は0.54~2.83 $\mu\text{g/ml}$ (平均1.96 $\mu\text{g/ml}$)であった。

2)臨床効果は、著効3例、有効4例、やや有効2例で、有効以上は9例中7例であり、高い有効率を示した。

3)検出されたグラム陽性菌、陰性菌に対して、良好な除菌効果を示した。

4)副作用は認められず、安全性、有用性に問題はなかった。

Key words : loracarbef, 耳鼻咽喉科領域感染症、組織移行

Loracarbef(LCBF)は、協和醸酵東京研究所で創製された、はじ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位にセファクロール(CCL)と同一の側鎖を有し、CCLに似た化学構造を有している。

これまでに認められた本剤の特徴¹⁾は、1. ヒト血液及びリン酸緩衝液中の安定性に優れており、速やかに分解するCCLと比較すると化学的に極めて安定である。2. グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して、CCLと同様の広域抗菌スペクトラムを示す。特に臨床分離の*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*に対してはCCLに優る抗菌力を示す。3. *E. coli*のPBP 1A, 3にCCLと同様強い親和性を示し、殺菌的に作用する。4. マウス実験の感染系で、*in vitro*の抗菌力を反映した良好な感染防御力を示す。5. 各種動物(ラット、イヌ、サル)で良好な経口吸収を示す。イヌにおいては最高血中濃度及び血中濃度曲線下面積ともCCLに比べて高値を示す。6. 各種毒性試験、生殖試験及び一般薬理試験から、高い安全性を示すことが確認されている。7. 臨床第一相試験から、単回投与(200, 400mg)では高い血中濃度と尿中回収率が得られること、並びに多回投与(1回200mg、1日3回計19回投与及び1回400mg 1日3回計19回投与)では、血中蓄積性がなく、安全性の高いことが確認されている。

以上の事実から著者は本剤投与後の血清及び組織内

移行、並びに耳鼻咽喉科の臨床で日常多く見られる感染症に使用して、有用性を検討した。

本試験は平成3年2月14日から平成3年12月14までの間に、本試験参加の自由意思による同意を得た患者に対し国立王子病院耳鼻咽喉科において行われた。

I. 血清及び組織内濃度

1. 対象と方法

本試験は国立王子病院耳鼻咽喉科にて手術を行う8例で、男性6例、女性2例であった。年齢は20歳から74歳、平均41.6歳、手術対象疾患は慢性副鼻腔炎3例、慢性扁桃炎2例、鼻茸3例であった。

組織は手術によって本剤内服後1時間経過した後の時点で採取するために、予定した採取時間に合せて本剤の200mg/1 capを1 cap内服させ、上顎洞粘膜、口蓋扁桃及び鼻茸を摘出した。ほぼ同時に静脈より血液を採取した。摘出組織は摘出直後に凍結、血液は血清を遠心分離して凍結し、測定に供した。

検体中のLCBFの濃度はbioassay法により測定した。

2. 測定結果

LCBF 200mg内服による血清及び各炎症組織への移行は、血清中レベルは内服後70~105分(平均90.4分)で0.54~2.83 $\mu\text{g/ml}$ (平均1.96 $\mu\text{g/ml}$)であった。組織内濃度は、上顎洞粘膜の3例は0.80 $\mu\text{g/g}$ 、(80分値)、0.69 $\mu\text{g/g}$ (85分値)、1.62 $\mu\text{g/g}$ (98分値)であった。口蓋扁桃の2例は0.27 $\mu\text{g/g}$ (80分値)、0.40 $\mu\text{g/g}$ (95分

*〒115 東京都北区赤羽台4-17-56

値), 鼻茸3例には2.30 $\mu\text{g/g}$ (80分値), 1.03 $\mu\text{g/g}$ (80分値), 1.44 $\mu\text{g/g}$ (85分値)であった。組織内濃度の平均は, 1.07 $\mu\text{g/g}$ であり, 対血中比では0.15~1.48(平均0.61)であった(Table 1)。

II. 臨床試験

1. 対象

16歳から57歳まで(平均38.4歳)男性8例, 女性1例の9例である。疾患は急性中耳炎1例, 慢性中耳炎の急性増悪1例, 慢性副鼻腔炎の急性増悪4例, 急性扁桃炎2例, 扁桃周囲膿瘍1例であった。

2. 試験方法

a) 薬剤及び投与方法

試験薬は1 cap中に200mg(力価)を含有するもので, 通常成人に1日量600mgを3回に分割して投与し, 朝, 昼, 夕食後30分以内に内服させた。投与期間は4日から13日(平均7.8日)で, 総投与量は2.4gから7.8g(平均4.7g)であった。

b) 併用薬剤と局所処置

他の抗生素, 消炎剤, 解熱鎮痛剤などの併用は行わなかった。局所処置としては扁桃周囲膿瘍例には切開排膿を行い, 急性中耳炎例では細菌検査の検体を採取するため鼓膜穿刺を行った。その他は耳鼻咽喉科の通

常処置に止め, 抗生剤, 副腎皮質ホルモン剤などの局所使用は行わなかった。

c) 細菌検査及び他の検査

細菌検査は原則として薬剤投与開始前と投与終了後にを行い, 分離, 同定及び本試験薬剤及びCCLのMICを, 日本化学療法学会標準法²⁾にて測定した。

臨床検査は原則として薬剤投与開始前と投与終了後にに行ったが, 投与期間中副作用症状の認められない症例では, 投与終了後の検査の全部または一部を省略した。

一般血液検査として赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球分画, 血小板数, プロトロンビン時間, 肝機能はGOT, GPT, ALP, LDH, γ -GTP, ビリルビン, LAP, 腎機能はBUN, S-Cr, PSP, 尿検査は蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣, その他, 血清電解質(Na, K, Cl), CRP, 赤沈(1時間値), クームス試験を行った。

3. 観察項目及び効果判定

a) 観察項目

観察項目を対象疾患別に次のように定め, 投与開始前, 投与開始後第3日と第7日, 及び投与終了時は必ず行い, その間も適宜観察を行った。

Table 1. Serum and tissue concentrations of loracarbef (200 mg p.o.)

Case no.	Age	Sex	Serum ($\mu\text{g/ml}$) (Sampling time after administration (min.))	Tissue ($\mu\text{g/g}$) (Sampling time after administration (min))			Tissue/Serum
				maxillary sinus mucosa	tonsil	nasal polyp	
1	43	M	0.54 (70)	0.80 (80)			1.48
2	44	M	1.67 (85)	0.69 (85)			0.41
3	24	M	2.83 (103)	1.62 (98)			0.57
4	20	M	1.11 (95)		0.27 (80)		0.24
5	26	M	2.75 (105)		0.40 (95)		0.15
6	60	F	2.66 (85)			2.30 (80)	0.86
7	74	M	1.84 (90)			1.03 (80)	0.56
8	42	F	2.27 (90)			1.44 (85)	0.63

1) 中耳炎

自覚症状として耳痛、耳閉塞感、耳漏、他覚所見として鼓膜発赤、腫脹、膨隆、穿孔、耳漏の性状と量。

2) 副鼻腔炎

自覚症状として鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭痛、頭重感、悪臭、他覚所見として鼻粘膜発赤、浮腫、腫脹、鼻漏と後鼻漏の性状と量。

3) 扁桃炎

自覚症状として咽頭痛、嚥下痛、嘔声、他覚所見として扁桃の発赤、腫脹、膿苔の有無。

b) 効果判定

自覚症状、他覚的所見の改善の程度により判定した。有用性は臨床効果に細菌学的效果、副作用を勘案して、非常に満足、満足、まずまず満足、不満、非常に不満とした。

4. 臨床成績

a) 症例と総合成績

全症例の一覧表をTable 2に示す。症例1の急性中耳炎は鼓膜穿孔がなく、症例9の扁桃周囲膿瘍は投与前に切開を行った。

疾患別臨床効果はTable 3に示す。著効3例(慢性中

耳炎の急性増悪1例、急性扁桃炎1例、扁桃周囲膿瘍1例)、有効4例(急性中耳炎1例、慢性副鼻腔炎の急性増悪2例、急性扁桃炎1例)、やや有効2例(慢性副鼻腔炎の急性増悪2例)で、有効以上は9例中7例であった。

b) 起炎菌別臨床効果

症例1の急性中耳炎は鼓膜穿孔、耳漏が認められなかったので、起炎菌を検出することができなかつた。

単独感染8例であった。起炎菌は *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, α -haemolytic *streptococcus* のグラム陽性菌と、*Haemophilus influenzae* のグラム陰性菌であった。

グラム陽性菌4菌種7株のMICは $\leq 0.025 \sim 3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、治療後は消失3株、不变2株、判定不能2株であった。グラム陰性菌のMICは $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、消失であった。

臨床効果は、著効3例、有効3例、やや有効2例であった。

c) 有用性

非常に満足は慢性中耳炎の急性増悪、急性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍各1例の計3例、満足は急性中耳炎、慢性副鼻腔炎の急性増悪、急性扁桃炎各1例の計4例、

Table 2. Clinical studies on loracarbef

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Organism	MIC (10^6)	Treatment			Response		Usefulness	Side effects
						Dose (mg/day)	Duration (days)	Total (g)	Bacteriological	Clinical		
1	27	M	acute otitis media	—		200×3	11	6.6	unknown	good	satisfactory	—
2	57	M	acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S. aureus</i> (++)	1.56	200×3	9	5.4	eradicated	excellent	especially satisfactory	—
3	45	M	acute exacerbation of paranasal sinusitis	<i>S. epidermidis</i> (+)	3.13	200×3	7	4.2	unchanged	good	satisfactory	—
4	16	M	acute exacerbation of chronic paranasal sinusitis	<i>S. pneumoniae</i> (#)	0.39	200×3	7	4.2	unknown	fair	fairly satisfactory	—
5	43	M	acute exacerbation of chronic paranasal sinusitis	α -haemolytic <i>streptococcus</i> (#)	0.78	200×3	7	4.2	unknown	good	satisfactory	—
6	56	M	acute exacerbation of chronic paranasal sinusitis	<i>S. pneumoniae</i> (++)	0.39	200×3	7	4.2	unchanged	fair	fairly satisfactory	—
7	54	M	acute tonsillitis	<i>H. influenzae</i> (++)	3.13	200×3	13	7.8	eradicated	good	satisfactory	—
8	19	F	acute tonsillitis	α -haemolytic <i>streptococcus</i> (#)	≤ 0.025	200×3	4	2.4	eradicated	excellent	especially satisfactory	—
9	29	M	peritonsillar abscess	α -haemolytic <i>streptococcus</i> (#)	0.10	200×3	5	3.0	eradicated	excellent	especially satisfactory	—

Table 3. Clinical response to loracarbef

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate
Acute otitis media		1			1	1/1
Acute exacerbation of chronic otitis media	1				1	1/1
Acute exacerbation of chronic paranasal sinusitis		2	2		4	2/4
Acute tonsillitis	1	1			2	2/2
Peritonsillar abscess	1				1	1/1
Total	3	4	2		9	7/9

まずまず満足は慢性副鼻腔炎の急性増悪の2例であった。満足以上は9例中7例であった。

d) 副作用

全例に副作用は認められなかった。

III. 考 察

耳鼻咽喉科領域の感染症の際検出される起炎菌は、グラム陽性菌は *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. epidermidis*などが多く、グラム陰性菌では *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*などが多い。LCBFはグラム陽性菌、陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、しかも経口投与で十分効果を発揮することが期待されるカルバセフェム剤で、耳鼻咽喉科領域の感染症に対して従来の経口用セファロスルピリン系薬剤が十分な抗菌力をもっていなかった *K. pneumoniae*に対しても強い抗菌力をもっていることは、臨床的に大きな効果を期待することができる。

抗生素が薬効を発揮するためには、薬剤の血清中及び組織内濃度が起炎菌に対抗できるものでなければならない。今回行った本薬剤の血清中及び組織内濃度測定では、血清レベルは内服後70~105分で0.54~2.83 μg/ml、上頸洞粘膜、口蓋扁桃、鼻茸組織内には、内服後80~98分で0.27~2.30 μg/gに達して、効果を期待するに足る濃度であった。

今回の臨床試験では、急性中耳炎、慢性中耳炎の急性増悪、慢性副鼻腔炎の急性増悪、急性扁桃炎及び扁桃周囲膿瘍の9例で、LCBFを1日200mg、1日3回食後

に内服させ、1日600mgを最低4日2.4gから最高13日7.8gまで、平均7.8日、4.7g投与した。

症例が少ないため疾患毎の結果を集計することはできないが、全症例の臨床効果は、著効3例、有効4例、やや有効2例で、有効以上は9例中7例であった。急性症4例ではすべて有効以上であったが、慢性及び慢性の急性増悪では有効以上が5例中3例とやや低かった。これは慢性副鼻腔炎の急性増悪の2症例に7日間で4.2g投与した結果、やや有効と判定したが、投与継続すれば有効と判定できたと思われる。

有用性については、副作用は認められず、安全性も高かったが、2症例のやや有効という臨床成績から、満足以上が9例中7例であった。しかし他の成績³⁾から判断しても細菌学的効果、臨床効果、有用性から耳鼻咽喉科領域の感染症に対し、有用性が示される薬剤と思われた。

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) 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) 椿 茂和：耳鼻咽喉科領域急性感染症に対するCS-807錠の薬効評価。Chemotherapy 36(S-1): 1023~1029, 1988

Basic and clinical studies on loracarbef in the field of otorhinolaryngology

Shigekazu Tsubaki

Clinic of Otorhinolaryngology, National Oji Hospital
4-17-56 Akabane-dai, Kita-ku, Tokyo 115, Japan

Basic and clinical studies were carried out with loracarbef (LCBF) in the field of otorhinolaryngology.

After 200 mg of LCBF was administered orally, maxillary sinus mucosa, tonsil and nasal polyp were resected. Subjects were administered of 600 mg daily for acute otitis media, acute exacerbation of chronic otitis media, acute exacerbation of chronic sinus, acute tonsillitis and peritonsillar abscess. Results were as follow:

- 1) The tissue concentration ranged from 0.27 to 2.30 $\mu\text{g/g}$ (mean 1.07 $\mu\text{g/g}$), and the serum concentration from 0.54 to 2.83 $\mu\text{g/ml}$ (mean 1.96 $\mu\text{g/ml}$) at 80~98 min (mean 85 min), after administration of 200 mg.
- 2) Clinical response was excellent in 3 cases, good in 4 cases and fair in 2 cases.
- 3) Bacteriological efficacy was found against isolated gram-positive and -negative organisms.
- 4) No side effects were observed.