

Loracarbefの耳鼻咽喉科領域における基礎的・臨床的検討

大西信治郎・上田良穂・小林恵子・伊藤依子・宗 永浩

関東通信病院耳鼻咽喉科*

経口カルバセフェム系抗生剤loracarbefを耳鼻咽喉科感染症患者34例(中耳炎13例, 外耳炎4例, 副鼻腔炎12例, 扁桃炎4例, 歯齦部膿瘍1例)に1日400~800mg, 3~23日間投与した。その結果, 著効8例・有効16例・やや有効6例・無効4例で有効率70.6%であった。薬剤に起因すると考えられる副作用は1例も認められなかった。

本剤200mgを経口投与した5例の血中濃度は, 投与2時間後で, 平均2.49 μ g/ml, 投与3時間後では, 平均2.48 μ g/ml, また組織内濃度は投与後2~3時間における篩骨洞粘膜2例で平均1.65 μ g/g, 投与後2時間における上顎洞粘膜3例で平均1.26 μ g/gであった。

Key words : loracarbef, 経口カルバセフェム剤, 耳鼻咽喉科領域感染症

Loracarbef(LCBF)は協和醗酵工業株式会社で開発された経口カルバセフェム系抗生剤である。本剤の特徴として, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し, かつpenicillinaseに対し安定であることなどが報告されている¹⁾。また, 各種の安全性試験や臨床第I相試験において安全性が高いことが確認されている。

著者らは, 今回, LCBFの提供を受け, 耳鼻咽喉科領域の感染症に対する基礎的・臨床的検討を行ったのでその成績を報告する。

I. 基礎的検討

1. 対象

耳鼻咽喉科感染症で手術を施行した5例について, LCBF投与後の血中濃度および組織内濃度を測定した。

2. 投与方法, 材料採取法

手術において組織を摘出する予定の2~3時間前にLCBF 200mgを投与した上で, 摘出した組織を検査対象とし, さらに同時に血液を採取し血中濃度を検討した。採取した血液はただちに血漿を分離し, 組織は周辺に付着した血液を生食水で洗浄してそれぞれ-80℃で凍結保存して一括測定に備えた。

3. 測定法

LCBFの濃度測定については*Micrococcus luteus* PCI 1001を検定菌, Antibiotic Medium 1を測定培地とする円筒平板法により測定した。

4. 成績

LCBFの血中および組織内への移行をFig. 1に示した。血漿中濃度の平均は投与2時間後で2.49 μ g/ml, 投与3時間後で2.48 μ g/mlであった。組織は篩骨洞粘

膜2例, 上顎洞粘膜3例について検討し, 篩骨洞粘膜は平均1.65 μ g/gであり, 上顎洞粘膜は2時間後で平均1.26 μ g/gと高い吸収を示した。

II. 臨床的検討

1. 対象

平成元年12月から平成3年12月までに関東通信病院耳鼻咽喉科を受診した感染症患者34例を対象とした。

その内訳は急性中耳炎2例, 慢性中耳炎の急性増悪10例, 慢性中耳炎1例, 急性外耳炎4例, 急性副鼻腔炎3例, 慢性副鼻腔炎の急性増悪8例, 慢性副鼻腔炎1例, 急性扁桃炎3例, 慢性扁桃炎の急性増悪1例, 歯齦部膿瘍1例である。年齢は18~78歳(平均46.1歳)で, 性別は男性15例・女性19例であった。

2. 投与方法

投与方法は, 1日400~800mg食後経口投与とした。投与期間は3~23日間で, 総投与量は1.4~13.8gであった。

3. 臨床効果の判定

中耳炎については耳痛・耳閉塞感・鼓膜・鼓室粘膜発赤・鼓膜膨隆・腫脹・鼓膜穿孔・中耳分泌物量・中耳分泌物性状について4段階評価を行って, 臨床症状の推移をみた。副鼻腔炎については, 自覚症状は鼻漏・後鼻漏・鼻閉・頭重・頭痛・悪臭感を, 他覚所見は鼻粘膜発赤・鼻粘膜浮腫・腫脹・鼻汁量・鼻汁性状・後鼻漏量を, さらにX線所見で上顎洞, 篩骨洞の陰影濃度をそれぞれ4段階評価した。扁桃炎については, 咽頭痛・嚥下痛・扁桃発赤・扁桃腫脹・膿苔・膿栓・膿汁分泌量について4段階評価を行った。

これらの臨床症状, 所見の改善度を考慮し, 主治医

*〒141 東京都品川区東五反田5-9-22

により臨床効果の判定を著効，有効，やや有効，無効の4段階で行った。有効率は有効以上の症例数により算出した。

4. 細菌学的効果の判定

細菌学的効果は起炎菌と推定される検出菌について投与前後の菌推移により消失・減少・不変・菌交代・不明の5段階にて判定を行った。分離菌のMICの測定は日本化学療法学会標準法²⁾に従った。

5. 臨床効果成績

耳鼻咽喉科領域感染症34例におけるLCBFの個々の治療成績の概略，すなわち，性・年齢・診断名・分離菌とそのMIC，投与量と期間，総投与量，臨床効果，副作用についてTable 1-1, 1-2に示した。また，本剤の疾患別の臨床効果をTable 2にまとめた。

急性中耳炎の2例は有効，慢性中耳炎の急性増悪10例中著効1例，有効5例，やや有効3例，無効1例で有効率60.0%，慢性中耳炎の1例は無効であった。急性副鼻腔炎の3例は著効2例，やや有効1例，慢性副鼻腔炎の急性増悪8例は著効3例，有効4例，やや有効1例，慢性副鼻腔炎の1例はやや有効であった。中耳炎の13例全体の有効率は61.5%，副鼻腔炎全体の12例は75.0%であった。その他の急性外耳炎の4例は有効3例，無効1例であった。扁桃炎では著効2例，有効1

例，無効1例で，歯齦部膿瘍の1例は有効であった。

細菌学的効果をTable 3に示した。病巣より分離された細菌はStaphylococcus aureus 10株を含むグラム陽性菌28株と，グラム陰性菌7種11株の計39株で，グラム陽性菌24株中21株が，グラム陰性菌では7株中6株が消失した。最も多く分離されたS. aureusは8株中5株が消失した。

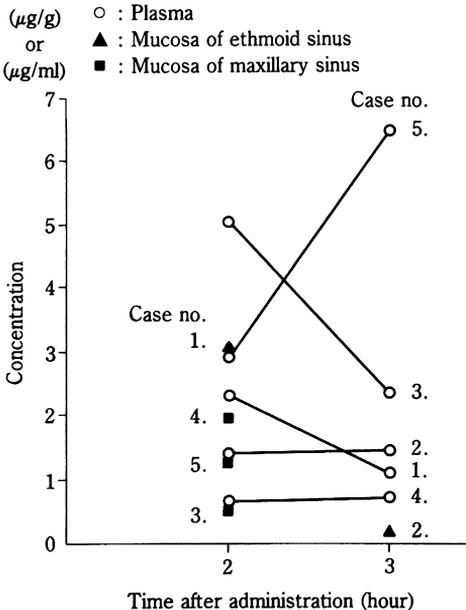
X線の改善度は判定のできた10例で著明改善4例，改善1例，やや改善2例，不変3例であった。

6. 副作用

LCBFを34例に投与した結果，本剤に起因すると考えられる下痢等の消化器症状，発疹等のアレルギー症状およびその他ショック等の重篤な副作用は全く認めなかった。Table 4に示した項目の臨床検査を実施したが，本剤投与によると考えられる異常な変動はみられなかった。

Ⅲ. 考 察

耳鼻咽喉科領域感染症の主な起炎菌は，S. aureus, Streptococcus pneumoniae等のグラム陽性菌ならびにPseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzaeなどである。LCBFは，これらの起炎菌のうちP. aeruginosaを除く菌に抗菌力を示し，セフェム系ゆえに安全性についても問題なく使用し得る薬剤である。今回，我々が



Case no.	Tissue	Dose (mg)	Time after dosing (h)	Concentration of drug		Tissue / Plasma
				plasma (μg/ml)	tissue (μg/g)	
1	mucosa of ethmoidal sinus	200	2	2.36	3.10	1.31
			3	1.14		
2	mucosa of ethmoidal sinus	200	2	1.40		0.13
			3	1.50	0.20	
3	mucosa of maxillary sinus	200	2	5.05	0.55	0.11
			3	2.45		
4	mucosa of maxillary sinus	200	2	0.66	1.96	2.97
			3	0.77		
5	mucosa of maxillary sinus	200	2	2.96	1.27	0.43
			3	6.54		

Fig. 1. Plasma and tissue concentration after single oral administration of loracarbef.

Table 1-1. Clinical results of loracarbef treatment

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Isolated organisms		Treatment			Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effects
			species	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	daily dose (mg \times times)	duration (days)	total dose (g)			
1	40 F	acute otitis media	<i>S. aureus</i>	3.13	200 \times 3	16	9.6	good	eradicated	—
2	60 M	acute otitis media	<i>S. aureus</i> CNS ↓ <i>S. aureus</i>	0.78 1.56 3.13	200 \times 3	7	4.2	good	decreased	—
3	61 M	chronic otitis media	<i>S. aureus</i>	1.56	200 \times 3	7	4.2	poor	unknown	—
4	53 M	chronic otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> <i>P. cepacia</i>	1.56 50	200 \times 2 ↓ 200 \times 3	7 ↓ 7	7.0	good	eradicated	—
5	59 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i>	25	200 \times 3	7	4.2	good	eradicated	—
6	50 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	CNS	1.56	200 \times 2	7	2.8	good	eradicated	—
7	55 M	chronic otitis media (acute exacerbation)	CNS GNF-GNR	0.78 0.39	200 \times 3	7	4.2	excellent	eradicated	—
8	45 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	3.13 3.13	200 \times 3	4	2.0	poor	persisted	—
9	27 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i>	3.13	200 \times 3	7	4.0	good	eradicated	—
10	43 M	chronic otitis media (acute exacerbation)	<i>P. aeruginosa</i>	>200	400 \times 2	7	5.6	fair	eradicated	—
11	34 M	chronic otitis media (acute exacerbation)	<i>S. cohnii</i>	0.78	400 \times 2	7	5.6	good	eradicated	—
12	65 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	>200 >200	200 \times 3	7	4.2	fair	persisted	—
13	71 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	normal flora		200 \times 2	9	3.6	fair	unknown	—
14	57 F	acute otitis externa	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	0.78 0.20	200 \times 3	5	3.0	good	eradicated	—
15	44 F	acute otitis externa	<i>S. aureus</i> CNS ↓ <i>S. aureus</i>	3.13 3.13 3.13	200 \times 3	3	1.8	good	decreased	—
16	52 F	acute otitis externa	CNS	1.56	200 \times 3	7	4.2	good	eradicated	—
17	55 F	acute otitis externa	<i>K. pneumoniae</i>	ND	200 \times 3	12	7.2	poor	unknown	—

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus* GNF-GNR: glucose-nonfermenting gram-negative rod ND: not done

Table 1-2. Clinical results of loracarbef treatment

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Isolated organisms		Treatment			Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effects
			species	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	daily dose (mg \times times)	duration (days)	total dose (g)			
18	27 F	acute sinusitis	<i>S. pneumoniae</i>	ND	200 \times 3	7	4.2	excellent	eradicated	—
19	33 M	acute sinusitis	ND		200 \times 3	7	4.2	excellent	unknown	—
20	39 M	acute sinusitis	normal flora		200 \times 4 ↓ 200 \times 3	7 ↓ 7	9.8	fair	unknown	—
21	78 F	chronic sinusitis	<i>M. catarrhalis</i>	ND	200 \times 3	7	4.2	fair	unknown	—
22	35 M	chronic sinusitis (acute exacerbation)	ND		200 \times 3	4	2.4	excellent	unknown	—
23	42 M	chronic sinusitis (acute exacerbation)	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i>	0.78 0.05	200 \times 3	7	4.2	good	eradicated	—
24	57 M	chronic sinusitis (acute exacerbation)	<i>S. epidermidis</i> <i>H. influenzae</i> <i>P. acnes</i>	0.39 1.56 0.10	200 \times 3	23	13.8	good	eradicated	—
25	48 F	chronic sinusitis (acute exacerbation)	<i>H. influenzae</i>	6.25	200 \times 3	7	4.2	good	unknown	—
26	47 F	chronic sinusitis (acute exacerbation)	normal flora		400 \times 2	4	3.2	excellent	unknown	—
27	19 F	chronic sinusitis (acute exacerbation)	normal flora		200 \times 2	18	7.2	fair	unknown	—
28	60 F	chronic sinusitis (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	1.56 3.13	200 \times 2	8	3.2	excellent	unknown	—
29	53 M	chronic sinusitis (acute exacerbation)	<i>H. influenzae</i>	1.56	200 \times 2	14	5.6	good	eradicated	—
30	18 F	acute tonsillitis	α - <i>Streptococcus</i>	1.56	200 \times 3	7	4.2	good	eradicated	—
31	27 M	acute tonsillitis	<i>P. micros</i> <i>B. intermedius</i>	0.39 ≤ 0.025	200 \times 3	3	1.4	poor	unknown	—
32	34 F	acute tonsillitis	<i>S. pneumoniae</i> <i>B. intermedius</i>	0.78 0.05	200 \times 3	5	3.0	excellent	eradicated	—
33	26 M	chronic tonsillitis (acute exacerbation)	<i>S. agalactiae</i>	1.56	200 \times 2	5	2.0	excellent	eradicated	—
34	54 M	parulis	α - <i>Streptococcus</i>	1.56	200 \times 2	7	2.8	good	eradicated	—

ND: not done

検討した34例の耳鼻咽喉科感染症に対するLCBFの有効率は慢性中耳炎急性増悪で60.0%とやや低かった。これは、*P. aeruginosa*検出例が2例(症例10, 12)あり、その2例ともやや有効であったこと、および症例13のやや有効例は1日400mg投与であったことが原因と考

えられる。慢性中耳炎急性増悪に対しては1日600mg以上の投与量が必要と思われる。一方、外耳炎および扁桃炎に対する臨床成績はほぼ満足できるものであった。副鼻腔炎の臨床有効率が75%であり、またX線改善度にてやや改善以上の改善率が70%であった事は

Table 2. Clinical efficacy of loracarbef

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)
Acute otitis externa		3		1	4	3/4
Acute otitis media		2			2	2/2
Chronic otitis media (acute exacerbation)	1	5	3	1	10	6/10
Chronic otitis media				1	1	0/1
Acute sinusitis	2		1		3	2/3
Chronic sinusitis (acute exacerbation)	3	4	1		8	7/8
Chronic sinusitis			1		1	0/1
Acute tonsillitis	1	1		1	3	2/3
Chronic tonsillitis (acute exacerbation)	1				1	1/1
Parulis		1			1	1/1
Total	8	16	6	4	34	24/34 (70.6)

Table 3. Bacteriological response to loracarbef

Organism		No. of cases	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
			eradicated	replaced	persisted	unknown	
GPC	<i>S. aureus</i>	10	5		3	2	5/8
	<i>S. epidermidis</i>	4	3			1	3/3
	<i>S. cohnii</i>	1	1				1/1
	CNS	5	5				5/5
	<i>S. agalactiae</i>	1	1				1/1
	<i>S. pneumoniae</i>	2	2				2/2
	α - <i>Streptococcus</i>	2	2				2/2
	<i>P. micros</i>	1				1	
	<i>P. acnes</i>	2	2				2/2
	sub-total	28	21		3	4	21/24 (87.5)
GNR	<i>K. pneumoniae</i>	1				1	
	<i>M. catarrhalis</i>	1				1	
	<i>H. influenzae</i>	3	2			1	2/2
	<i>P. aeruginosa</i>	2	1		1		1/2
	<i>P. cepacia</i>	1	1				1/1
	GNF-GNR	1	1				1/1
	<i>B. intermedius</i>	2	1			1	1/1
sub-total	11	6		1	4	6/7	
Total	39	27		4	8	27/31 (87.1)	

GPC: gram-positive coccus GNR: gram-negative rod CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*
GNF-GNR: glucose-nonfermenting gram-negative rod

Table 4. Clinical laboratory test data before and after administration of loracarbef

Case no.	RBC (10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		Platelet (10 ⁴ /mm ³)		WBC (/mm ³)		Eosinophil cell (%)		S-GOT (IU/l)		S-GPT (IU/l)		AL-Pase (IU/l)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	443	426	12.8	12.2	28.7	18.8	5900	5100	1.7	4.9	11	18	9	12	169	184	12.4	10.5	0.9	0.7
2	414	419	13.2	13.5	24.4	21.0	6200	7500	1.0	1.1	12	21	13	19	200	190	16.3	16.9	1.1	1.0
4	505	510	15.1	15.2	31.0	30.9	4800	5100	1.3	—	23	19	43	29	161	153	12.3	15.9	0.8	0.9
5	407	397	12.9	12.8	36.1	31.9	4400	3800	3.4	5.3	14	22	15	21	174	162	12.3	14.5	0.6	0.8
6	471	455	14.1	13.9	24.5	20.1	5500	6100	0.7	0.7	21	13	29	32	196	189	11.4	14.9	0.6	0.6
7	485	487	14.8	14.8	22.6	—	6500	6700	5.4	7.6	12	13	14	12	156	161	13.3	16.2	0.9	0.7
13	407	398	11.9	11.8	27.2	26.5	5200	4400	3.8	3.9	16	17	12	14	157	152	16.1	17.9	0.6	0.6
16	428	—	12.7	—	20.9	—	4800	—	0.4	—	21	21	13	13	132	130	12.1	16.5	0.4	0.5
17	475	446	15.0	14.0	25.8	21.4	6400	7000	1.2	3.6	48	40	46	50	179	181	13.4	13.3	0.7	0.7
19	469	455	15.1	14.6	22.5	22.7	9400	4900	1.2	3.3	14	14	6	12	167	161	11.0	14.3	1.0	1.1
20	516	468	16.8	15.4	26.6	25.6	6700	7800	—	—	12	10	18	15	184	144	15.9	13.8	1.2	1.0
23	438	443	14.6	14.7	35.3	32.9	7500	7200	2.7	4.2	16	9	46	14	351	206	17.6	13.2	1.2	1.1
25	482	469	13.9	13.5	30.2	36.5	8000	6600	2.4	3.1	16	16	24	15	154	135	9.3	9.6	0.5	0.5
27	462	448	14.2	13.6	25.7	24.2	7100	5300	0.6	1.7	21	18	19	15	149	142	12.0	16.8	0.7	0.7
28	395	409	12.1	12.7	12.7	15.2	4500	5400	6.4	5.8	23	26	18	21	247	257	14.9	12.9	0.7	0.7
29	446	450	13.0	13.0	31.0	28.1	7500	7300	2.4	3.0	15	19	14	20	180	159	18.9	21.0	1.0	1.0
30	482	487	13.7	13.8	24.4	16.9	8300	5400	2.0	2.0	219	34	248	94	134	124	10.0	14.7	0.7	0.6

B: before A: after

本剤の副鼻腔内組織移行が良好である事に起因すると考えられる。

細菌学的効果に関しては、今回病巣から分離された39株中、不明8株を除いて、27株(87.1%)が消失した。消失がみられなかった4株中、*P. aeruginosa* 1株はLCBFのMIC(>200 μ g/ml)を考慮すると妥当と考えられるが、*S. aureus*の3株に対するLCBFのMICはいずれも3.13 μ g/mlより低値であり、LCBFの中耳および外耳組織への移行性に問題があったのではないかと思われる。

本剤に起因すると考えられる副作用は全例に認められず、また臨床検査値の異常変動もみられなかった。

以上、今回の耳鼻咽喉科領域感染症に対する使用経験から、本剤は有用性の高い薬剤ではあるが慢性中耳炎に対してはさらに多くの症例を検討する必要があると考えられる。

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) 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

Loracarbef in otorhinolaryngological infections

Shinjiro Onishi, Ryoho Ueda, Keiko Kobayashi, Yoriko Ito and Nagahiro Soh

Department of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital,
5-9-22 Higashigotanda, Shinagawa-ku, Tokyo 141, Japan

We investigated the clinical efficacy of loracarbef (LCBF) in 34 patients with otorhinolaryngological infections (13 cases of otitis media, 4 of otitis externa, 12 of sinusitis, 4 of tonsillitis and 1 of parulis). LCBF was given orally at 400 mg~800 mg in capsule form for 3~23 days. The clinical response was excellent in 8, good in 16, fair in 6 and poor in 4 cases. The efficacy rate was 70.6%. Side effects were not observed in any patients.