

## 耳鼻咽喉科領域におけるloracarbefの基礎的・臨床的検討

新川 敦・木村栄成・坂井 真・三宅浩郷  
東海大学医学部耳鼻咽喉科教室\*

新しい経口用カルバセフェム系抗生剤loracarbef(LCBF)の耳鼻咽喉科領域における基礎的臨床的検討を試みた。

基礎的検討としては、耳鼻咽喉科領域の手術症例のうち、中耳炎12例、副鼻腔炎9例、扁桃炎5例について本剤200 mg単回投与後の組織移行を検討した。乳突洞粘膜への移行は1.20~1.90 $\mu$ g/gであり、上顎洞粘膜へは0.08~2.05 $\mu$ g/g、扁桃組織へは0.10~0.78 $\mu$ g/gであった。同時に採取した血清中濃度は平均2.70 $\mu$ g/mlであることから、本剤は耳鼻咽喉科領域の各組織へ高く移行することがわかった。

臨床成績では、耳鼻咽喉科領域感染症28例で検討を行った。症例の内訳は急性外耳炎2例、慢性中耳炎急性増悪2例、急性中耳炎4例、急性扁桃炎10例、急性咽頭炎4例、慢性副鼻腔炎急性増悪症2例、急性副鼻腔炎3例、急性耳下腺炎1例であり、本剤200 mgを1日3回経口投与し、28例中著効、有効合わせて22例(78.6%)という良好な成績が得られた。細菌学的消失率でみるとグラム陽性球菌で89.5%、グラム陰性菌で88.9%合計89.3%の良好な菌消失率が得られた。副作用は一過性の胃痛が1例に認められたに過ぎず、臨床検査値異常としては20例で投与前後で検討しBUNの上昇が1例に認められたのみであった。

以上の成績からLCBFは耳鼻咽喉科領域の感染症に対し、有用性の高い薬剤であると考えられた。

**Key words** : loracarbef, 耳鼻咽喉科感染症, 一般臨床試験, 組織内移行, カルバセフェム

Loracarbef(LCBF)は協和醸酵工業(株)で合成開発された新しい経口用カルバセフェム系の薬剤であり、3位と7位にセファクロル(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。構造式中に硫黄原子を含まないことから、セフェム剤特有のイオウ臭がない薬剤であり、また抗菌スペクトラムは構造式がCCLに似ていることから広範囲のスペクトラムをもっており、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*等のCCLと同等の抗菌スペクトラムを持ち、同等の抗菌力を有する薬剤とされている<sup>1)</sup>。

今回我々はこの新しい経口セフェム系抗生剤LCBFの耳鼻咽喉科領域における基礎的、臨床的検討を試みたので報告する。

## I. 基礎的検討

### 1. 対象

平成3年3月から平成3年8月までの間に、耳鼻咽喉

科感染症において手術を施行した23例について、LCBF投与後の血漿中および組織中のLCBF濃度を測定した。

### 2. 投与方法および材料採取方法

術前に耳鼻咽喉科領域の組織を摘出する患者に本剤を200 mg経口投与し、手術により摘出した組織を採取し、周辺に付着した血液を生食水で軽く洗浄し、シャーレに保存し、また同時に血液を採取し、その血液はただちに血漿を分離し、組織とともにそれぞれ-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協和醸酵工業(株)医薬研究所に依頼し、Bioassay Cup法またはBioassay Paper Disk法を用い測定した。

### 4. 成績

手術施行症例23例を対象とした耳鼻咽喉科領域への血漿および組織移行を検討したものがTable 1およびFig. 1である。これらは全て200 mg単回経口投与後1時間20分から3時間40分までの検体について測定さ

\*〒259-11 神奈川県伊勢原市望星台

れており、12例の中耳炎手術時に採取した肉芽においては検出限界以下のものが多い結果が得られたが、測定できた2例においてはそれぞれ1.20 $\mu\text{g/g}$ 、1.90 $\mu\text{g/g}$ の組織内濃度を示した。また同時に測定した血漿中濃度は0.18~2.58 $\mu\text{g/ml}$ であった。7例の上顎洞手術で採取した上顎洞粘膜においては7例において0.08から2.05 $\mu\text{g/g}$ の組織内濃度を示し、同時に採血した血漿中濃度は1.67~10.85 $\mu\text{g/ml}$ であった。4例の扁桃組織へは0.10~0.80 $\mu\text{g/g}$ の組織内濃度を示し、同時に採血した血漿中へは1.00~7.83 $\mu\text{g/ml}$ の血漿中濃度を示した。

経時的変動を加味して血漿中、組織内濃度をFig. 1に示した。

採取時間にばらつきはあるが耳鼻咽喉科領域全体での平均組織内濃度は0.80 $\mu\text{g/g}$ であり、同時に血漿中濃度平均は2.70 $\mu\text{g/ml}$ であり、組織移行率は29.6%であった。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象

平成3年3月から平成3年8月までに東海大学付属病院を受診した中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎等の耳鼻咽喉科感染症の明らかな症例に対し、本剤LCBFを使用することを説明し同意の得られた28症例に対し、LCBFの200 mgを1日3回経口投与し、その臨床効果について検討した。LCBF投与前後には全身チェックとともに血液一般検査、肝機能検査、尿検査を可能な限り実施し、LCBFの安全性についても検討した。LCBF投与中には他の併用薬剤は使用しないこととした。

### 2. 効果判定基準

臨床効果の判定は中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎については日本化学療法学会耳鼻咽喉科領域委員会判定基準に従って判定した。その他の疾患においては、主治医による独自の判定を行った。

また本試験の細菌学的検討を目的として、薬剤投与開始前および投与終了時に検体を採取し、細菌学的検査を実施した。投与終了時については中耳炎、副鼻腔炎では分泌物が認められる場合、扁桃炎では膿苔が認められるか、発赤その他の症状が消失していない場合のみの検体採取とした。

採取した検体は(株)三菱油化ビーシーエルに送付し、細菌の分離同定と感受性測定(MIC)を一括して行った。また一括測定とは別に本施設でも細菌学的検査を実施し、菌の推移を検討した。菌種の採択は主として一括測定のを優先し、そこで菌種が同定できない場合に本施設でのデータを採用した。

### 3. 臨床成績

耳鼻咽喉科領域感染症28例に本薬剤が投与され、その全例において有効性、安全性を検討した。全症例の詳細をTable 2に示した。症例の疾患別の内訳は急性外耳炎2例、慢性中耳炎2例、急性中耳炎4例、急性扁桃炎10例、急性咽喉頭炎4例、慢性副鼻腔炎急性増悪症2例、急性副鼻腔炎3例、急性化膿性耳下腺炎1例の計28例である。投与量は全例において1回200 mgを1日3回4日~16日間経口投与した。以下に疾患毎の詳細を示す。

1) 急性外耳炎: 症例1, 2は急性外耳炎であり1例はcoagulase-negative *Staphylococcus* (CNS) (MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ )が検出され、投与後5日目には耳痛は消失し、投与後14日目に全ての自覚症状が消失し、著効と判定した症例であった。他の1例は耳漏から*Pseudomonas aeruginosa*と*S. aureus* (MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ )が検出されており、本剤投与後3日目には耳痛、外耳道の腫脹は消失し、7日目には外耳道の発赤も消失していた症例である。*P. aeruginosa*は本剤の無効菌種(MIC > 200 $\mu\text{g/ml}$ )であるにもかかわらず除菌された理由は、耳漏採取時に*P. aeruginosa*が混合してしまったものかどうか不明であるが、臨床的には著効を示した。

2) 慢性中耳炎: 症例3はグラム陰性桿菌の混合感染が主体の耳漏を示し、本剤の抗菌スペクトラムからいって有効性が疑われる症例であった。臨床的にも耳漏は7日間(延べ8日間)の投与においても消失せず無効であり、薬剤感受性と合致した成績を示した。症例4は慢性中耳炎急性増悪症例である。CNS (MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ )の検出された症例であり、本剤の7日間の投与において耳漏は減少したにとどまり、やや有効と判定した。

3) 急性中耳炎: Table 2の症例5~8の4例で本剤の有効性を検討した。症例7の*P. aeruginosa* (MIC > 200 $\mu\text{g/ml}$ )の症例を除き、*S. aureus*,  $\alpha$ -haemolytic *streptococcus*, NFRのそれぞれ検出された3例は共に除菌され臨床的にも有効以上であり良好な結果が得られている。これらの菌種のMICはいずれも1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

4) 急性扁桃炎: 症例9~18の10例が急性扁桃炎症例である。これら10例についての臨床効果はTable 2に示すように著効4例、有効5例で有効率は90%であった。これらの起炎菌をみると、*S. pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*,  $\alpha$ -haemolytic *streptococcus*, *S. aureus*等の通常の急性扁桃炎の起炎菌であるグラム陽性球菌が検出されており、本剤に対するMICは全菌種ともに0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下である。また*H. influenzae*も症例12の1例で検出され、そのMICは1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。また

Table 1. Plasma and tissue levels of loracarbef after administration of 200 mg

No.	Sex	Age (yr)	BW (kg)	Time (h)	Plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tissue ( $\mu\text{g/ml}$ )		
						mastoid antrum sinus	maxillary sinus	tonsil
1	M	54	57	2.00	2.58	1.90		
2	F	27	47	1.83	1.46	ND		
3	F	66	44	3.50	1.53	ND		
4	F	74	42	2.16	2.60	1.20		
5	M	21	66	2.33	1.39	ND		
6	F	58	51	2.50	1.80	ND		
7	F	55	48	2.50	0.32	ND		
8	F	19	73	1.83	1.36	ND		
9	F	54	54	2.33	0.69	ND		
10	F	46	46	3.00	0.18	ND		
11	F	64	46	2.00	0.53	ND		
12	M	47	61	2.58	1.45	ND		
<hr/>								
1	M	26	58	2.00	2.00		0.25	
2	F	52	54	1.33	1.90		0.55	
3	M	48	66	1.42	ND		ND	
4	M	62	64	1.50	3.57		1.25	
5	M	62	62	1.92	10.85		0.56	
	M	62	62	3.67	1.59		0.08	
6	M	53	59	2.57	5.15		1.18	
	M	53	59	3.50	1.67		2.05	
	M	66	68	1.72	5.50		ND	
<hr/>								
1	M	21	60	3.17	3.92			0.10
2	M	20	66	0.75	2.62			ND
3	F	46	52	2.00	7.83			0.80
	F	46	52	2.50	6.72			0.42
4	F	30	57	2.25	1.00			0.10

BW: body weight ND: not detected

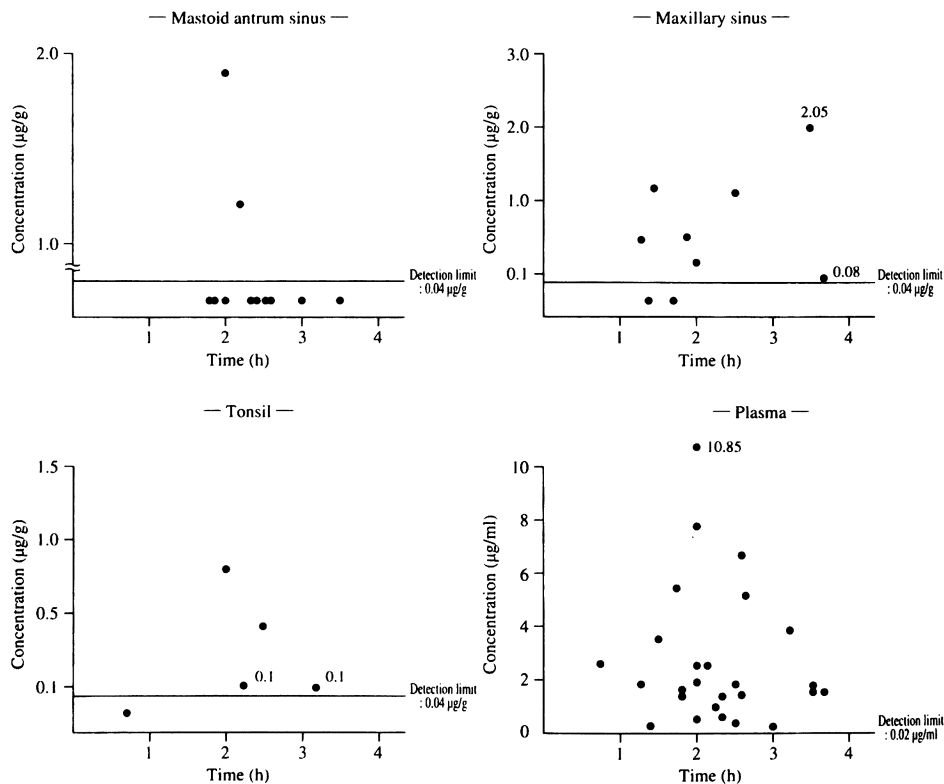


Fig. 1 Plasma and tissue levels of loracarbef after administration of 200 mg.

Table 2. Clinical efficacy of loracarbef

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Surgical procedure	Treatment			Organism (MIC: $\mu\text{g/ml}$ )	Bacteriological response	Clinical effect	Notes
					daily dose (mg $\times$ times)	duration (days)	total dose (g)				
1	37	M	acute otitis externa	—	200 $\times$ 3	14	8.4	CNS (1.56)	eradicated	excellent	—
2	51	M	acute otitis externa	—	200 $\times$ 3	7	4.2	<i>P. aeruginosa</i> (>200) <i>S. aureus</i> (1.56)	eradicated	excellent	—
3	42	F	chronic otitis media	—	200 $\times$ 3	7	4.2	<i>P. mirabilis</i> (1.56) <i>P. stuartii</i> (6.25) <i>Corynebacterium</i> sp. (3.13)	decreased	poor	—
4	52	F	chronic otitis media (acute exacerbation)	—	200 $\times$ 3	7	4.2	CNS (3.13)	unchanged	fair	—
5	56	F	acute otitis media	—	200 $\times$ 3	11	6.4	<i>S. aureus</i> (1.56)	eradicated	good	—
6	16	F	acute otitis media	incision	200 $\times$ 3	7	4.2	$\alpha$ -haemolytic streptococcus (0.78)	eradicated	excellent	—
7	47	F	acute otitis media	incision	200 $\times$ 3	3	1.8	<i>P. aeruginosa</i> (>200) <i>E. aerogenes</i> (50)	unknown	poor	—
8	21	M	acute otitis media	incision	200 $\times$ 3	7	4.2	NFR (1.56)	eradicated	good	—
9	21	M	acute tonsillitis	—	200 $\times$ 3	7	4.2	$\alpha$ -haemolytic streptococcus (0.78)	eradicated	good	—
10	20	F	acute tonsillitis	—	200 $\times$ 3	4	2.4	normal flora	unknown	good	—
11	26	F	acute tonsillitis	—	200 $\times$ 3	7	4.2	<i>H. parainfluenzae</i> (3.13) <i>S. agalactiae</i> (0.78)	eradicated	fair	stomach ache
12	38	M	acute tonsillitis	—	200 $\times$ 3	7	4.2	<i>H. influenzae</i>	eradicated	good	—
13	20	F	acute tonsillitis	—	200 $\times$ 3	7	4.2	<i>H. influenzae</i>	eradicated	excellent	—
14	26	F	acute tonsillitis	—	200 $\times$ 3	5	3.0	<i>S. aureus</i> (1.56) <i>S. pyogenes</i> (0.10)	eradicated	excellent	—
15	45	M	acute tonsillitis	—	200 $\times$ 3	7	4.2	$\alpha$ -haemolytic streptococcus (0.78)	eradicated	excellent	—
16	19	M	acute tonsillitis	—	200 $\times$ 3	15	9	<i>P. fluorescens</i> (>200)	eradicated	good	—
17	41	F	acute tonsillitis	—	200 $\times$ 3	9	5.4	<i>S. aureus</i> (0.78)	eradicated	excellent	—
18	51	M	acute tonsillitis	—	200 $\times$ 3	14	8.4	normal flora	unknown	good	—
19	25	M	acute pharyngolaryngitis	—	200 $\times$ 3	7	4.2	$\alpha$ -haemolytic streptococcus (0.39)	eradicated	good	—
20	36	M	acute pharyngolaryngitis	—	200 $\times$ 3	14	8.4	$\alpha$ -haemolytic streptococcus (3.13)	eradicated	excellent	—
21	64	M	acute pharyngolaryngitis	—	200 $\times$ 3	9	5.4	<i>S. pneumoniae</i> (0.78)	eradicated	excellent	—
22	63	M	acute pharyngolaryngitis	—	200 $\times$ 3	4	2.4	$\alpha$ -haemolytic streptococcus <i>H. parahaemolyticus</i> (1.56)	unknown	poor	—
23	21	M	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	—	200 $\times$ 3	22	13.2	no growth	unknown	good	—
24	48	M	chronic paranasal sinusitis	puncture	200 $\times$ 3	11	6.6	<i>M. catarrhalis</i>	eradicated	excellent	—
25	23	M	acute paranasal sinusitis	—	200 $\times$ 3	7	4.2	<i>Propionibacterium</i> sp. (0.20)	eradicated	excellent	—
26	52	F	acute paranasal sinusitis	puncture	200 $\times$ 3	14	8.4	<i>S. pneumoniae</i>	eradicated	excellent	—
27	33	M	acute paranasal sinusitis	puncture	200 $\times$ 3	14	8.4	<i>Peptococcus</i> sp.	unknown	fair	—
28	20	M	acute parotitis	—	200 $\times$ 3	7	4.2	$\alpha$ -haemolytic streptococcus (1.56)	eradicated	excellent	—

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus* NFR: glucose-non fermentative gram-negative rod

症例11の*S. agalactiae*が検出された症例だけがやや有効と判定された。この菌種のLCBFのMICは0.78 $\mu$ g/mlであり、菌は薬剤投与後に消失したにもかかわらず、臨床的には扁桃の膿栓は消失せず、やや有効にとどまった症例であった。

5) 急性咽喉頭炎: 症例19~22の4例が急性咽喉頭炎症例である。2例が著効、1例が有効であったが症例22の1例が無効であった。この症例22は投与後4日目に来院し、声帯の発赤は消褪していたが、咽頭痛が強くなり、本剤の投与を中止し、他剤に変更した症例であった。白血球数は6800から6100へとほとんど変化がなかった。また投与後の菌検索が行われておらず、菌の消長については判定不能となった症例である。

6) 慢性副鼻腔炎および慢性副鼻腔炎急性増悪症: 症例23が慢性副鼻腔炎急性増悪症、症例24が慢性副鼻腔炎症例である。症例23は頭痛を主訴とした症例であった。投与前の培養検査では常在菌のみが検出され、菌の消長を検索できなかったが、頭痛は1週間で消失し、他の自覚症状も3週間後には消失し臨床的には有効と判定した。症例24においては投与前の上顎洞穿刺において*Moraxella catarrhalis*が検出され、投与後には菌は消失していた。臨床的には7日間の投与により自覚症状は消失し著効と判定した。

7) 急性副鼻腔炎: 症例25~27の3例が急性副鼻腔炎症例である。症例25においては投与前の上顎洞穿刺において嫌気性菌の*Propionibacterium* sp. (MIC 0.20 $\mu$ g/ml)が検出され、投与後7日間で自覚症状は消失し、著効と判定した。膿性鼻漏は消失し、除菌を確認した。X線学的にも上顎洞陰影は+++から+へと2段階改善した。症例26は*S. pneumoniae*の検出された症例であったが投与2週間で自覚所見は改善し、有効と判定した。症例27は頬部痛を主訴とした症例であったが、投与14日目にはX線学的には改善傾向を示したが、頬部痛、鼻漏等が残存しやや有効と判定した症例であった。

8) 急性化膿性耳下腺炎: 症例28は急性化膿性耳下腺炎症例である。ステノン管からの膿性分泌物により細菌感染と診断し、本剤1日600 mgを投与した。投与7日目に自覚症状が完全に消失し、著効と判定した。

以上の臨床効果の判定できた28症例のまとめをTable 3に示した。全体では28例中著効13例有効9例で、有効率は78.6%という良好な成績が得られた。

細菌学的効果を見ると、Table 4に示すように*S. aureus*は5例中4例で除菌され、グラム陽性菌全体で19

株中17株89.5%、グラム陰性菌では*H. influenzae*は2株検出され、2株とも除菌されているのが注目される他、グラム陰性菌全体では9株中8株88.9%の高い除菌率を示した。

安全性の判定できた28例について、症例11において軽度の胃痛を認めたが一過性であり、1日600 mgの本剤服用継続が可能であり、胃痛は翌日には軽快した症例を経験した。その他の症例においては副作用は認めず本剤の高い安全性が示された。また臨床検査値は28例中20例で投与前後に臨床検査が行われているが、Table 5-1, 5-2に示すように1例で軽度のBUNの上昇(19.2→28.0 mg/dl)を認めた。他には本剤によると思われる臨床検査値異常は認められず本剤の高い安全性が示唆された。

以上の臨床成績および安全性を鑑み、LCBFは耳鼻咽喉科領域の感染症に対し、有用性の高い薬剤であると考えられた。

### Ⅲ. 考 案

耳鼻咽喉科領域の細菌感染症からの分離菌は、化学療法剤の普及、汎用、また生体側の条件の変化により、その検出菌種および、薬剤感受性分布が徐々に変化してきており、抗生剤を使用する医師側もそれに応じて、投与薬剤を変更していく必要がある。

近年における耳鼻咽喉科領域の細菌の変化は、methicilline-resistant *S. aureus*を代表とする耐性ブドウ球菌と $\beta$ -lactamaseを産生するグラム陰性菌(*H. influenzae*, *M. catarrhalis*など)の増加および*P. aeruginosa*の問題が上げられる。例えば、溶連菌でおこる急性扁桃炎では古典的なアンピシリン誘導体を使用することにより現在でも高い有効性を示している。しかし、急性中耳炎、急性副鼻腔炎などの代表的な耳鼻咽喉科疾患の起炎菌の一つであるインフルエンザ菌の約20%に $\beta$ -lactamase産生株があり、ampicillin (ABPC)に耐性を示すことが分かってきた。またグラム陰性桿菌である*M. catarrhalis*が上気道感染症の起炎菌として注目され、またそのほとんどのものが $\beta$ -lactamase産生株であることが報告されるようになってきた<sup>2)</sup>。この傾向は従来のABPCや第一世代のセフェム系のスタンダードな薬剤に対し無効例が増加してきていることにつながっていると考えられる。

そのためこの*H. influenzae*を中心としたグラム陰性桿菌をターゲットにして新しいセフェム系薬剤が開発されてきた<sup>3-7)</sup>。しかし、これらの薬剤はグラム陽性菌には弱い傾向がある。すなわち、連鎖球菌や肺炎球菌には良いが、*S. aureus*は適応菌種とならない新しいセフェム系の薬剤もある。また*P. aeruginosa*に対して

Table 3. Efficacy of loracarbef classified by clinical diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Acute otitis externa	2	2				2/2
Chronic otitis media	1				1	0/1
Chronic otitis media (acute exacerbation)	1			1		0/1
Acute otitis media	4	1	2		1	3/4
Sub-total	6	1	2	1	2	3/6
Acute tonsillitis	10	4	5	1		9/10 (90.0)
Acute pharyngolaryngitis	4	2	1		1	3/4
Chronic paranasal sinusitis	1	1				1/1
Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	1		1			1/1
Acute paranasal sinusitis	3	2		1		2/3
Sub-total	5	3	1	1		4/5
Acute parotitis	1	1				1/1
Total	28	13	9	3	3	22/28 (78.6)

Table 4. Bacteriological response to loracarbef

	Organism	No. of strains	Eradicated	Replaced	Persisted	Unknown	Eradication rate (%)
Gram (+) bacteria	<i>S. aureus</i>	5	4		1		4/5
	CNS	1	1				1/1
	<i>S. epidermidis</i>	1	1				1/1
	<i>S. pneumoniae</i>	2	2				2/2
	<i>S. pyogenes</i>	1	1				1/1
	<i>S. agalactiae</i>	1	1				1/1
	$\alpha$ -haemolytic streptococcus	7	6			1	6/6
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1			1		0/1
	<i>Peptococcus</i> sp.	1				1	
	<i>Propionibacterium</i> sp.	1	1				1/1
Sub-total		21	17		2	2	17/19 (89.5)
Gram (-) bacteria	<i>E. aerogenes</i>	1				1	
	<i>P. mirabilis</i>	1		1			1/1
	<i>P. fluorescens</i>	1	1				1/1
	<i>P. stuartii</i>	1			1		0/1
	<i>P. aeruginosa</i>	2	1			1	1/1
	NFR	1	1				1/1
	<i>H. influenzae</i>	2	2				2/2
	<i>H. parainfluenzae</i>	1	1				1/1
	<i>H. parahaemolyticus</i>	1				1	
	<i>M. catarrhalis</i>	1	1				1/1
Sub-total		12	7	1	1	3	8/9
Total		33	24	1	3	5	25/28 (89.3)

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

NFR: glucose-non fermentative gram-negative rod

Table 5-1. Laboratory findings before (B) and after (A) administration of loracarbef

Case no.	RBC (10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Differential count (%)				Plt (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	s-GOT (U/l)	s-GPT (U/l)	ALP (U/l)	T-Bil (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)			CRP	ESR (mm)	
					baso.	eosino.	neutro.	lympho. mono.								Na	K	U			
1	B	468	14.0	39.7	2900	0	2.0	68.0	25.0	4.0	15	18	114	0.2	11.2	1.0	145	5.2	107	—	—
	A	485	14.4	41.2	3300	1.5	3.0	52.2	34.9	8.4	14	21	102	0.2	10.5	1.0	139	4.3	103	—	—
2	B	483	15.5	46.1	6900	0.7	1.9	64.2	28.7	4.5	19	25	205	0.8	8.6	0.7	137	4.2	104	—	—
	A	491	15.7	46.7	4900	0.8	2.1	58.5	33.2	5.4	21	26	188	0.4	11.2	0.7	138	4.4	104	—	—
3	B	465	14.2	41.6	6300	0.6	2.8	62.9	28.5	5.2	11	7	123	0.3	10.2	0.6	138	4.1	104	—	—
	A	461	14.3	41.4	6900	0.7	3.1	54.2	36.3	5.7	12	10	116	0.5	10.6	0.5	140	4.3	102	—	—
4	B	454	14.2	43.4	5400	1.5	1.5	50.7	41.5	4.8	29	49	226	0.2	11.1	0.6	140	3.9	100	—	—
	A	439	13.8	41.7	4700	0.6	2.1	49.8	40.5	7.0	27	50	212	0.3	11.6	0.7	142	4.5	105	—	—
5	B	378	11.5	35.6	7200	0.7	1.7	70.8	22.0	4.8	32	28	226	0.3	12.4	0.6	137	3.9	100	—	—
	A	394	12.4	35.6	5400	—	—	—	—	—	25	12	—	—	14.0	—	144	4.1	99	—	—
6	B	427	13.4	40.0	10100	0.5	1.0	75.1	17.7	5.7	15	9	130	0.3	9.2	0.7	142	4.0	105	—	—
	A	420	13.5	38.9	6700	—	—	—	—	—	15	10	—	—	—	—	142	4.2	110	—	—
7	B	408	12.9	38.7	8100	0.2	0.6	69.5	24.8	4.9	13	13	95	0.4	9.5	0.4	141	4.1	103	—	—
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	B	484	15.1	44.3	7900	1.1	2.0	77.1	16.3	3.5	15	13	130	0.4	9.5	0.8	139	4.1	100	—	—
	A	447	14.6	40.6	7600	—	—	—	—	—	18	13	—	—	12	—	143	3.9	104	—	—
9	B	499	15.8	44.0	11000	0	0	67.0	22.0	11.0	13	8	121	0.9	10.9	1.0	140	4.3	99	—	—
	A	488	15.5	43.8	4700	—	—	—	—	—	18	9	—	—	14.0	—	146	4.1	104	—	—
10	B	453	13.4	39.5	8300	1.0	2.0	60.0	27.0	7.0	252	372	364	0.6	11.1	0.6	134	4.8	101	—	—
	A	439	12.9	38.5	5400	1.0	2.0	36.0	57.0	4.0	101	204	266	0.5	9.7	0.6	138	4.8	104	—	—
11	B	437	10.5	33.1	5400	1.1	5.0	49.3	39.9	4.7	21	11	87	0.2	7.3	0.6	138	4.4	102	—	—
	A	449	10.7	33.7	11300	0.4	2.0	80.5	13.2	3.9	18	9	84	0.3	8.5	0.6	139	4.2	102	<0.06	24
12	B	475	15.4	44.2	14800	1.0	5.0	65.0	10.0	19.0	20	32	194	0.3	14.0	0.6	139	3.7	101	4.43	—
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13	B	450	13.2	39.0	5100	0.4	4.2	58.5	29.2	7.7	14	7	—	0.6	9.2	0.6	139	4.2	104	—	—
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14	B	508	11.1	36.3	7100	0.8	2.8	67.7	24.8	3.9	14	7	111	0.2	12.2	0.6	140	4.3	103	—	—
	A	497	10.8	35.7	8200	0.2	3.7	64.2	28.4	3.5	12	5	100	0.2	—	—	139	4.2	103	—	—

B: before A: after

Table 5-2. Laboratory findings before (B) and after (A) administration of loracarbef

Case no.	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Differential count (%)					Plt (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	s-GOT (U/l)	s-GPT (U/l)	ALP (U/l)	T-Bil (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)			CRP	ESR (mm)	
					baso.	eosino.	neutro.	lymph.	mono.								Na	K	U			
B 15	419	13.4	39.7	6800	0.7	2.5	59.3	32.5	5.0	19.5	23	40	163	0.5	19.2	0.8	140	4.1	102	—	—	
A 15	415	13.2	38.9	8100	0.4	1.7	55.2	39.4	3.3	25.9	19	19	138	0.3	28.0	0.8	143	4.2	104	—	—	
B 16	478	14.0	42.4	6900	0.7	1.4	65.2	26.5	6.2	26.7	15	20	104	0.6	14	0.8	141	4.4	104	<0.06	—	
A 16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
B 17	430	13.6	40.3	7900	1.0	1.5	69.5	23.5	4.5	27.7	14	13	100	0.6	7.3	0.6	138	3.8	104	—	—	
A 17	427	13.5	39.6	7400	1.1	5.0	55.1	33.6	5.2	22.8	13	10	99	0.2	9.2	0.6	138	3.9	105	—	—	
B 18	430	13.6	41.5	7400	0.9	1.6	64.1	23.3	10.1	11.7	18	21	120	0.7	0.2	0.8	139	3.8	102	—	—	
A 18	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
B 19	527	15.4	46.6	5600	0.5	5.7	59.5	27.5	6.8	23.6	17	19	103	0.3	13.5	0.9	141	4.1	103	—	—	
A 19	504	14.9	43.5	5000	1.0	5.0	55.0	36.0	3.0	23.4	16	17	105	0.3	13.0	0.8	138	4.0	100	—	—	
B 20	475	15.5	45.4	6700	0.9	1.2	66.2	24.6	7.1	19.4	15	14	158	0.4	13.3	0.9	138	3.7	104	—	—	
A 20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
B 21	429	14.0	40.5	8300	0.6	1.5	78.4	13.1	6.4	19.1	16	12	50	0.3	14.7	0.7	138	4.0	106	—	—	
A 21	448	14.8	42.4	5500	0.9	4.2	58.7	27.2	9.0	28.5	18	22	52	0.2	13.8	0.9	141	4.6	101	—	—	
B 22	452	15.2	43.9	6800	0.6	1.6	53.4	41.9	2.5	15.0	16	11	190	0.2	15.2	0.8	148	4.5	105	—	—	
A 22	422	14.0	41.1	6100	0.5	1.7	62.1	30.2	5.5	14.3	17	15	155	0.2	12.6	0.8	141	4.4	105	—	—	
B 23	490	15.4	44.7	8700	0.8	9.2	60.7	21.6	7.7	24.4	11	11	131	0.4	12.7	1.0	139	3.8	99	—	—	
A 23	470	14.8	42.8	7200	1.0	8.0	4.0	32.0	5.0	19.5	15	16	118	0.5	14.0	0.8	140	3.9	101	—	—	
B 24	460	14.7	41.8	9400	0.2	1.3	76.6	16.4	5.5	35.0	16	20	162	0.4	16.9	0.9	140	9.2	99	—	—	
A 24	469	14.8	41.4	5400	0.4	1.5	73.5	22.0	2.6	27.2	22	24	149	0.6	17.2	1.0	139	3.9	102	—	—	
B 25	499	15.3	44.4	11100	0.6	2.0	71.3	19.1	7.0	32.9	24	28	198	0.5	9.9	0.8	139	4.6	99	1.65	—	
A 25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
B 26	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
A 26	448	13.3	38.7	7100	0.7	3.4	41.4	52.0	2.5	31.1	16	16	118	0.5	14.4	0.9	145	3.6	103	—	—	
B 27	556	16.4	50.8	9500	1.1	3.1	61.7	27.8	6.3	26.7	30	73	236	0.4	12.7	0.9	141	3.5	100	—	—	
A 27	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
B 28	510	16.5	48.2	16200	—	—	—	—	—	24.5	10	12	142	1.0	14.4	0.9	140	4.2	103	—	—	
A 28	476	15.3	43.8	5700	0.7	1.6	54.6	37.8	5.3	25.1	9	8	117	0.3	13.8	1.0	141	4.3	105	—	—	

B: before A: after



は、内服剤でも有効性の高いニューキノロン系薬剤が開発され、臨床応用が行われている<sup>9)</sup>。しかし耳鼻咽喉科領域感染症においては急性中耳炎、急性副鼻腔炎、急性扁桃炎などの小児に多い疾患などでは、これらの薬剤は小児に対して安全性が確立されておらず、また他剤との併用においては危険性も伴うことが報告されているので、耳鼻咽喉科の小児の感染症においてはキノロン剤は使いにくいのが現状である。

一方、セフェム系薬剤はペニシリン剤ほどの強いアナフィラキシー反応が少なく安全面の点で安心して使える薬剤と言える。日常の外来診療においては、抗菌剤を使用する上で小児科の年齢層で安心して使えることも大事な点である。

LCBFは、初めての経口用カルバセフェム系薬剤であり、化学構造式においてはCCLに類似する薬剤であるが、ヒト血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安定である。今回の我々の検討においては、基礎的にLCBFの吸収および、組織移行性について少数例ではあるが検討することができた。その結果、LCBFの通常使用量である200 mg投与後45分～3時間45分において23例の平均で2.70 $\mu$ g/mlの血中濃度が得られている。一方組織内濃度は中耳肉芽へは1.20～1.90 $\mu$ g/gのLCBFの薬剤移行を示し、上顎洞粘膜では0.08 $\mu$ g/gから2.05 $\mu$ g/gの組織内濃度を示し、扁桃組織へは0.10～0.80 $\mu$ g/gの薬剤移行を示した。3種類の組織における平均薬剤濃度は単純に合計を行うことは危険ではあるが13検体で0.80 $\mu$ g/gであり、組織移行率は29%を示した。

これらの結果から血中濃度の2.70 $\mu$ g/mlに関しては、LCBFが対象とする菌による耳鼻咽喉科感染症の原因菌を除菌させるには十分な血中濃度であると考えられるが、各種耳鼻咽喉科組織内濃度の平均は0.80 $\mu$ g/gであり、理論的には0.78 $\mu$ g/ml以下のMICを持つ菌でなければ除菌しないことになり、菌のMICが1.56 $\mu$ g/ml以下であれば有効であった臨床検討とのdiscrepancyがおこる。これは本剤に限ったことではなくセフェム系薬剤全般での傾向であり、組織内濃度の測定方法に問題があるのか、また組織間液への移行がよければ組織内濃度が少なくとも十分な臨床効果を発揮するという考えを示唆する所見なのかは、今後とも検討すべき問題と考えられる。

LCBFはまたグラム陽性菌、グラム陰性菌に対しCCLと同様の広い抗菌スペクトラムを示すとされている。我々の臨床的検討では、その*in vitro*の成績を反映し、臨床成績はTable 3に示したように78.6%という良好な有効率が得られた。その成績は我々が検討した

新しい経口セフェム系薬剤とほぼ同等またはそれ以上の良好な成績と考えられる<sup>3-8)</sup>。

今回検討した28株の臨床分離株のうち5例において*S. aureus*が検出されている。そのうち4株で菌は消失しており、本剤は*S. aureus*に対し強い抗菌力を有する薬剤と考えられる。MICをみると1例が0.78 $\mu$ g/ml、3例が1.56 $\mu$ g/mlであり、これらはすべて除菌できている。1例で施設測定しかなかった症例のみが菌が残存している結果であり、残念ながらこの菌のMICを測定することができなかった。4例のMICをCCLと比較すると1株が同等、2株が1管、1株が2管低いMICをもっており、本剤の特徴がでているものと考えられる。

また他の菌種にも*P. aeruginosa*を除いて高い抗菌力を有しているのが特徴である。除菌率では、グラム陽性菌で89.5%、グラム陰性菌で88.9%、全体で89.3%という高い除菌率が得られ、*P. aeruginosa*、*Providencia stuartii*等のグラム陰性桿菌を除く耳鼻咽喉科領域の原因菌のほとんどをカバーする抗菌スペクトルを反映する結果がえられ、本剤の耳鼻咽喉科領域での有用性が示唆されている。

LCBFの安全性については、副作用は1例に軽度の胃痛を示した症例以外は副作用は認められず、また臨床検査値においても投与前後で検索した20例において1例に軽度のBUNの上昇を認めた以外検査値異常を認めず、本剤の高い安全性が示された。

以上からLCBFは耳鼻咽喉科領域の感染症においては、起炎菌とその抗菌スペクトラムからみて、*P. aeruginosa*を除くほとんど全ての細菌に対し有効性があるものと推測され、*S. aureus*にも強い抗菌活性を有することからも本剤が耳鼻咽喉科領域感染症において有用性の高い薬剤であるということが出来る。

## 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) 馬場駿吉：ニューキノロンと感染症・耳鼻咽喉科領域。診断と治療74：1386～1391、1986
- 3) 新川 敦、田村嘉之、清水浩二、三宅浩郷：耳鼻咽喉科領域におけるCefotiam hexetilの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36(S.6)：805～811、1988
- 4) 新川 敦、田村嘉之、清水浩二、三宅浩郷：耳鼻咽喉科領域におけるCS-807の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 36(S.1)：1046～1055、1988

- 5) 新川 敦, 田村嘉之, 小川 裕, 三宅浩郷 : 耳鼻咽喉科領域におけるBMY-28100の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 37(S-3) : 766 ~ 774, 1989
- 6) 新川 敦, 三宅浩郷 : Cefuroxime axetil (CXM-AX)の耳鼻咽喉科領域における臨床的検討。Chemotherapy 34(S-5) : 1049~1055, 1986
- 7) 新川 敦, 木村栄成, 橋田 豊, 三宅浩郷, 佐藤むつみ, 坂井 真, 秋田谷 直, 飯田政弘, 出井教雄, 小松信行, 穴原正文, 松川純一, 宮永 守, 萩野仁志, 田村嘉之, 所 芳男 : 耳鼻咽喉科領域におけるME1207の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 40(S-2) : 627 ~ 635, 1992
- 8) 新川 敦, 木村栄成, 橋田 豊, 出井教雄, 三宅浩郷, 佐藤むつみ, 高橋秀明, 坂井 真 : 耳鼻咽喉科領域におけるS-1108の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 41(S-1) : 645 ~ 655, 1993
- 9) 新川 敦, 小川 裕, 田村嘉之, 清水浩二, 三宅浩郷 : 耳鼻咽喉科領域におけるT-3262の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 36(S-9) : 1360~1368, 1988
- 10) 新川 敦, 小川 裕, 坂井 真, 三宅浩郷 : 各種内服抗生剤の組織内移行性の検討。日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌6 : 66 ~ 69, 1988

### Loracarbef in otorhinolaryngological infections

Atsushi Shinkawa, Hideshige Kimura, Makoto Sakai and Hirosato Miyake

Department of Otorhinolaryngology, Tokai University School of Medicine

Bouseidai, Isehara 259-11, Japan

Basic and clinical studies were performed on loracarbef (LCBF) in otorhinolaryngological infections, and the following results were obtained.

1) Serum and tissue concentrations of LCBF in sinus mucosa were determined : the mean concentration of LCBF was 2.70  $\mu\text{g}/\text{ml}$  in serum and 0.08~2.05  $\mu\text{g}/\text{g}$  in tissue 1~4 hours after LCBF 200 mg p.o. was given. The tissue concentration of LCBF in granulation tissue of the middle ear was 1.20~1.90  $\mu\text{g}/\text{g}$ , and that in tissue of the tonsil was 0.10~0.80  $\mu\text{g}/\text{g}$ .

2) Clinical results: LCBF was used clinically in 28 cases of acute otitis media, chronic otitis media, acute paranasal sinusitis, chronic paranasal sinusitis, acute tonsillitis, acute otitis externa and acute sialoadenitis, and its overall efficacy rate was 78.6%.

3) No adverse effects were observed except for one case of slight stomach ache. No abnormal changes in laboratory findings were noticed except for one case of elevation of BUN.

The results suggest that LCBF is a useful oral antibiotic for the treatment of various otorhinolaryngological infections.