

耳鼻咽喉科領域におけるloracarbefの基礎的・臨床的検討

原口兼明・宮崎康博・内菌明裕・大山 勝

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

坂本邦彦・森山一郎・鯨坂孝二・福島泰裕

鹿児島県立大島病院耳鼻咽喉科

深水浩三・河野もとこ

鹿児島県立北薩病院耳鼻咽喉科

廣田常治

薩摩郡医師会病院耳鼻咽喉科

矢野博美・鶴丸浩士

済生会川内病院耳鼻咽喉科

飯田富美子

鹿児島生協病院耳鼻咽喉科

経口用カルバセフェム系抗生物質loracarbefの有用性について基礎的ならびに臨床的に検討し、以下の結果を得た。

1. 本剤200mgを内服し、扁桃・耳下腺組織内濃度、上顎・篩骨洞粘膜内濃度および血清中濃度をbioassayにて測定した。投与後1.2～3.2時間で扁桃組織内濃度は0.06～0.27 $\mu\text{g/g}$ 、対応する血清中濃度は1.21～4.95 $\mu\text{g/ml}$ であった。耳下腺組織内濃度は0.76および0.43 $\mu\text{g/g}$ 、対応する血清中濃度は2.47および2.94 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、上顎洞・篩骨洞粘膜内濃度は0.24～2.27 $\mu\text{g/g}$ 、対応する血清中濃度は3.09～7.10 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 耳鼻咽喉科領域感染症45例に対して本剤を投与した。主治医判定による臨床効果は著効13例、有効12例、やや有効6例、無効13例、判定不能1例であった。著効+有効例は判定可能症例44例中25例で有効率57%であった。細菌学的検討では、評価可能であった全43株中35株が消失し、消失率は81%であった。自他覚的副作用は、下痢1例、発疹2例、口内乾燥感とにがみ1例、頭痛と立ちくらみ1例の計5例11%にみられたがいずれも投与の中止により消失した。臨床検査値の異常は白血球数の減少を1例に認めた。

以上より、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症とくに上気道感染症に対して有用な薬剤と考えられる。

Key words : loracarbef, 耳鼻咽喉科感染症, 組織内濃度, 臨床的検討

Loracarbef(LCBF)は協和醗酵工業株式会社にて開発された初めての経口用カルバセフェム系抗生剤である。本剤は、構造式の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。そして、ヒト血液およびリン酸緩衝液中で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きわめて安定である。また、構造式中にイオウ原子を含まないことから、セフェム剤特有

のイオウ臭がない特徴を有している^{1,2)}。本剤は、いわゆる第1世代の経口セフェム剤と同様に広範囲の抗菌スペクトラムを有している。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ことが確認されている。また、体内動態の研究でも高い血中濃度と尿中回収率が得られることや血中蓄積性がなく安全性の高いことも確認されている³⁾。

今回、われわれは耳鼻咽喉科領域の各種感染症を対象にして、本剤の有用性を基礎的、臨床的に検討をする機会を得たので、その成績を報告する。

1. 基礎的検討

1. 対象および方法

1990年3月から1990年6月までに鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科に入院し、治験の同意の得られた扁桃炎、副鼻腔炎および耳下腺腫瘍の成人手術症例8名に対し、術前空腹時にLCBF, 200mgを経口投与後、1.2~3.2時間後各組織を摘出した。また、同時に末梢静脈血を採取し血清を分離した。本剤の組織移行濃度および血清中濃度の測定は *Micrococcus luteus* PCI1001 を検定菌とする bioassay 法にて検討した。

2. 成績

扁桃組織8検体、上顎洞粘膜2検体、篩骨洞粘膜1検体、耳下腺2検体およびそれらの血清12検体に対し検討を行った。その成績はTable 1に示すとおりである。扁桃組織8検体の内、3検体では検出不能であった。Fig. 1は投与後の検体採取時間と血清中濃度、および扁桃、副鼻腔(上顎洞・篩骨洞)粘膜、耳下腺組織への組織移行濃度の関係を示したものである。Fig. 2は投与後の検体採取時間とそれぞれの組織移行率を示したものである。LCBF 200mg投与後1.2時間から3.2時間までに採取した口蓋扁桃(n=5)、耳下腺(n=2)、副鼻腔粘膜(n=3)の薬剤移行平均濃度は、それぞれ0.11 $\mu\text{g/g}$ 、0.60 $\mu\text{g/g}$ 、0.98 $\mu\text{g/g}$ であった。血清比はFig. 2に示すようにそれぞれ4.0%、22.7%、17.9%であり、扁桃では組織移行率が低かったものの、耳下腺、副鼻腔粘膜では良好な組織移行率が得られた。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

1990年1月から1991年12月までに鹿児島大学耳鼻咽喉科およびその関連施設を受診し、治験の同意の得られた外耳炎2例、急性中耳炎4例、慢性中耳炎1例、慢性中耳炎の急性増悪17例、急性副鼻腔炎9例、慢性副鼻腔炎急性増悪5例、急性扁桃炎7例の総数45例を対象として臨床的検討を行った。性別の内訳は男性9例、女性36例と女性が多く、年齢幅は15歳より77歳

までで、平均年齢は男性37.3歳、女性42.8歳であった。投与方法は、LCBFを1回200または400mgを1日2回朝夕食後または3回食後経口投与した。実際には、1回200mg 1日2回投与例が1例、1回200mg 1日3回投与例が30例、1回400mg 1日2回投与例が12例、1回200mg 1日2回投与後1回400mg 1日2回投与に変更した症例1例、1回400mg 1日2回投与後1回200mg 1日2回投与に変更した症例1例であった。投与日数は1~18日であり、総投与量は0.6~12.8gであった。臨床試験開始前にペニシリンまたはセフェム系経口抗生物質にアレルギーの既往のある患者、高度な腎・肝障害および重篤な基礎疾患、合併症のある患者、妊娠中およびその可能性のある患者、その他主治医が不適当と判断した患者等は対象から除外した。そして原則として他の抗菌剤、ステロイド剤、消炎酵素剤、消炎鎮痛剤など効果判定に影響を与える可能性のある薬剤の投与は避けた。臨床効果判定は、自覚症状、他覚的所見、細菌学的検査などから総合的に勘案して主治医の判断により、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階で評価した。投与前後に細菌学的検索を行ったが投与終了時にすでに主病巣の炎症が消失している症例においては、菌陰性化と判断し検体採取は行わなかった。また臨床検査に関しては可能な限り実施することにした。

2. 成績

耳鼻咽喉科領域の感染症45例に本剤を投与した治療成績はTable 2-1, 2-2に示すとおりである。また、各種疾患別の有効性はTable 3に示すとおりである。

主治医判定による臨床効果は著効13例、有効12例、やや有効6例、無効13例、判定不能1例であった。著効+有効例は判定可能症例44例中25例で有効率57%であった。疾患別有効率は、外耳炎と急性中耳炎では、いずれも有効例がみられず、前者2例中やや有効1例、無効1例、後者では4例中やや有効1例、無効3例であった。一方、慢性中耳炎全体では18例中著効2例、有効6例、やや有効4例、無効6例で有効率は44%であった。しかしながら急性副鼻腔炎では、9例中著効3例、有効5例、無効1例ときわめて良好であり、慢性副鼻腔炎急性増悪では、5例中著効2例、有効1例、無効2例で、急性扁桃炎では、6例中著効6例であった。疾患別では中耳炎で有効率が低く、副鼻腔炎、扁桃炎で有効率が高い結果であった。Table 4はこれらの症例での細菌学的効果を検討したものである。グラム陽性菌では、全体で33株が分離された。そのうち評価可能なものは27株でそのうち23株が消失、2株が持続、2株が菌交代を示した。消失および菌交代まで

併せた菌消失率は93%であった。持続したのは2株とも *Staphylococcus aureus* であった。グラム陰性菌では、全体で20株が分離され、評価可能なものは16例で、そのうち9株が消失、6株が持続、1株が菌交代を示し

た。その菌消失率は、63%であった。持続した菌株のうち3株は *Pseudomonas aeruginosa* で、その他 *Alcaligenes xylosoxidans* が2株、*Acinetobacter calcoaceticus* 1株であった。*Bacteroides* sp.については2株とも消失し

Table 1. Serum and tissue concentrations of loracarbef during treatment

No.	Tissue	Time (h)	Tissue ($\mu\text{g/g}$)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue/Serum ratio (%)
1	Palatine tonsil (R)	2.9	0.06	1.47	4.1
	Palatine tonsil (L)	3.2	0.08	1.21	6.6
2	Parotid gland	2.3	0.76	2.47	30.8
3	Palatine tonsil (R)	2.2	ND	2.80	—
	Palatine tonsil (L)	2.5	ND	2.13	—
4	Palatine tonsil (R)	2.7	0.27	4.95	5.5
	Palatine tonsil (L)	2.9	0.08	4.43	1.8
5	Parotid gland	3.0	0.43	2.94	14.6
6	Palatine tonsil (R)	2.5	ND	2.77	—
	Palatine tonsil (L)	2.3	0.06	2.84	2.1
7	Mucosa of maxillary sinus	2.1	2.27	7.10	32.0
8	Mucosa of maxillary sinus	1.2	0.24	3.09	7.8
	Mucosa of ethmoid sinus	1.2	0.43	3.09	13.9

ND: not detected

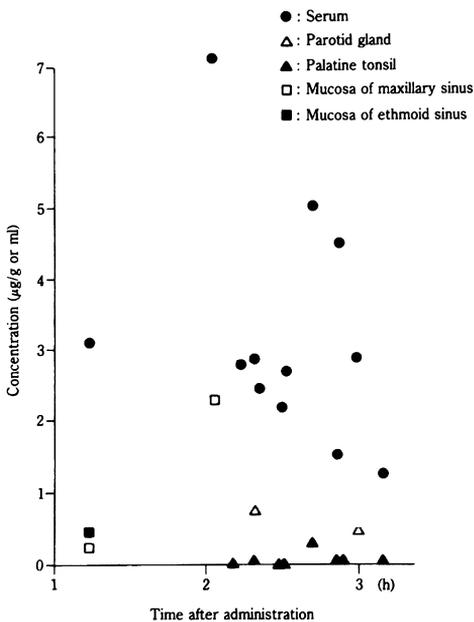


Fig. 1. Tissue concentration of loracarbef after single oral administration (200 mg).

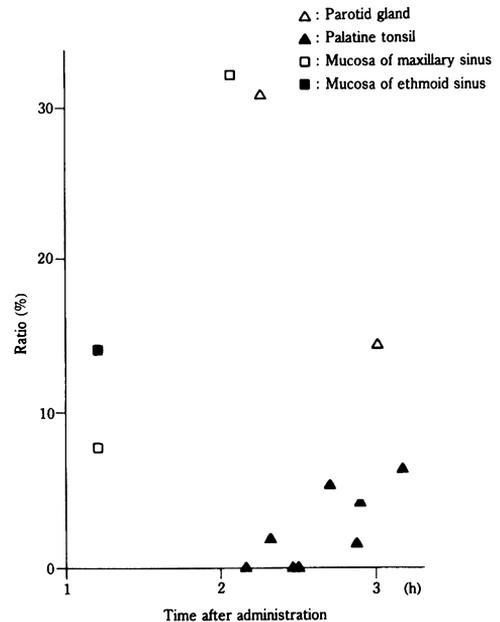


Fig. 2. Ratio (tissue/serum) of loracarbef after single oral administration (200 mg).

Table 2-1. Clinical results of loracarbef treatment

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Severity	Treatment			Isolated organisms (MIC: $\mu\text{g/ml}$, 10^6 CFU/ml)	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effects
				daily dose (mg \times times)	duration (days)	total dose (g)				
1	20 F	acute otitis externa	moderate	200 \times 3	4	2.4	<i>S. aureus</i> (6.25)	eradicated	fair	—
2	33 F	chronic otitis externa acute exacerbation	moderate	200 \times 3	8	4.8	<i>S. aureus</i> (0.78) <i>A. calcoaceticus</i> (100) ↓ <i>A. calcoaceticus</i> (25)	decreased	poor	—
3	39 F	acute otitis media	moderate	200 \times 3	3	1.8	—	unknown	poor	—
4	58 M	acute otitis media	moderate	200 \times 3	7	4.2	<i>S. aureus</i> (3.13)	unknown	poor	—
5	52 F	acute otitis media	moderate	200 \times 3	11	6.6	<i>S. aureus</i> (3.13)	eradicated	fair	—
6	33 M	acute otitis media	moderate	400 \times 2	9	6.8	<i>P. aeruginosa</i> (>200)	persisted	poor	—
7	77 F	chronic otitis media	moderate	200 \times 3	18	10.8	<i>A. xylosoxidans</i> (100)	persisted	poor	—
8	70 F	chronic otitis media acute exacerbation	mild	200 \times 3	5	3.0	<i>S. aureus</i> (3.13)	eradicated	good	—
9	59 F	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	200 \times 3	11	6.6	<i>A. xylosoxidans</i> (200)	persisted	poor	—
10	46 F	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	200 \times 3	3	1.8	<i>E. coli</i> (0.39) <i>S. aureus</i> (3.13)	eradicated	good	—
11	41 F	chronic otitis media acute exacerbation	mild	200 \times 3	14	8.4	<i>S. aureus</i> (3.13)	unknown	fair	—
12	65 F	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	200 \times 3	11	6.6	<i>S. aureus</i> (3.13)	eradicated	good	—
13	70 F	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	200 \times 3	7	4.2	<i>S. aureus</i> (1.56) <i>S. epidermidis</i> (6.25) ↓ CNS (3.13)	exchanged	fair	—
14	40 M	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	400 \times 2	8	6.4	<i>S. epidermidis</i>	eradicated	good	—
15	72 F	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	400 \times 2	7	5.6	<i>P. aeruginosa</i> (>200)	persisted	poor	—
16	49 F	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	400 \times 2	6	4.8	<i>S. aureus</i> (50)	persisted	fair	—
17	60 F	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	200 \times 3	7	4.2	<i>K. oxytoca</i> (0.39)	eradicated	good	—
18	47 F	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	400 \times 2	8	6.4	<i>S. aureus</i> (1.56)	persisted	fair	—
19	59 F	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	200 \times 3	4	2.4	<i>P. aeruginosa</i> (>200)	persisted	poor	—
20	37 F	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	200 \times 3	7	4.2	<i>S. aureus</i> (3.13)	unknown	poor	—
21	55 M	chronic otitis media acute exacerbation	mild	200 \times 3	7	4.2	<i>S. aureus</i> (3.13)	eradicated	excellent	—
22	31 F	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	400 \times 2	7	5.6	<i>S. pneumoniae</i> (0.39)	eradicated	excellent	—
23	66 M	chronic otitis media acute exacerbation	mild	200 \times 3	4	2.4	<i>S. aureus</i> (1.56)	unknown	good	—

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 2-2. Clinical results of loracarbef treatment

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Severity	Treatment			Isolated organisms (MIC: $\mu\text{g/ml}$, 10^6 CFU/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
				daily dose (mg \times times)	duration (days)	total dose (g)				
24	15 M	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	200 \times 3	5	2.6	GNF-GNR (50) ↓ <i>A. xylosoxidans</i> (25)	exchanged	poor	—
25	35 F	acute sinusitis	moderate	200 \times 3	11	6.6	<i>Streptococcus</i> sp. (1.56) <i>Pseudomonas</i> sp. (25)	eradicated	excellent	—
26	32 M	acute sinusitis	moderate	200 \times 3	7	4.2	<i>Peptococcus</i> sp.	eradicated	excellent	—
27	26 F	acute sinusitis	moderate	200 \times 3	7	4.2	<i>P. micros</i> (12.5) <i>Bacteroides</i> sp. (0.39)	eradicated	good	—
28	29 F	acute sinusitis	moderate	200 \times 3	15	9.0	<i>H. influenzae</i> (6.25)	unknown	good	—
29	24 F	acute sinusitis	moderate	200 \times 3	15	9.0	<i>M. catarrhalis</i> (0.78) <i>P. micros</i> (0.39)	eradicated	good	—
30	57 F	acute sinusitis	moderate	400 \times 2	16	12.8	—	unknown	good	—
31	33 F	acute sinusitis	moderate	200 \times 2 ↓ 400 \times 2	3 ↓ 4	4.0	<i>S. pneumoniae</i>	unknown	poor	—
32	30 F	acute sinusitis	moderate	400 \times 2	12	8.8	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	eradicated	good	diarrhea
33	31 F	acute sinusitis	moderate	400 \times 2	7	5.6	<i>P. aeruginosa</i> (100) <i>S. pneumoniae</i> (0.78)	eradicated	excellent	—
34	64 F	chronic sinusitis acute exacerbation	moderate	200 \times 3	7	4.2	<i>S. marcescens</i> (200)	unknown	poor	rash
35	37 F	chronic sinusitis acute exacerbation	moderate	200 \times 3	7	4.2	<i>S. epidermidis</i>	unknown	good	—
36	19 M	chronic sinusitis acute exacerbation	moderate	200 \times 3	7	4.2	<i>S. pneumoniae</i> (0.78)	eradicated	excellent	—
37	52 F	chronic sinusitis acute exacerbation	moderate	400 \times 2	3	2.4	—	unknown	excellent	bitter taste xerostomia
38	35 F	chronic sinusitis acute exacerbation	moderate	200 \times 2	12	4.8	—	unknown	poor	—
39	19 F	acute tonsillitis	moderate	200 \times 3	2	0.8	<i>E. aerogenes</i> (200) <i>C. freundii</i> (6.25)	unknown	unknown	headache dizziness on standing up
40	19 F	acute tonsillitis	moderate	200 \times 3	1	0.6	α - <i>Streptococcus</i> sp. (0.78) <i>Bacteroides</i> sp. (0.10)	eradicated	excellent	—
41	23 F	acute tonsillitis	moderate	400 \times 2	4	3.2	<i>S. pyogenes</i> (≤ 0.025)	eradicated	excellent	rash
42	18 M	acute tonsillitis	moderate	400 \times 2 ↓ 200 \times 2	7 ↓ 6	8.0	α - <i>Streptococcus</i> sp. (6.25)	eradicated	excellent	—
43	32 F	acute tonsillitis	moderate	400 \times 2	5	3.6	<i>S. pyogenes</i> (0.10) <i>A. lwoffii</i> (0.78)	eradicated	excellent	—
44	38 F	acute tonsillitis	moderate	200 \times 3	3	1.6	<i>S. pyogenes</i> (0.20) <i>S. pneumoniae</i> (0.39)	eradicated	excellent	—
45	29 F	acute tonsillitis	moderate	200 \times 3	4	2.2	<i>S. pneumoniae</i> (0.78)	eradicated	excellent	—

GNF-GNR: glucose non-fermentative gram-negative rod

た。全体では、評価可能であった全43株中35株が消失し、消失率は81%であった。

重症度別でみると慢性中耳炎では軽症が4例みられるだけで他の40例はすべて中等症であった。したがって重症度別での有効率については症例の偏りのために検討できなかった。1日投与量別での検討では、600mgでは29例中有効以上が16例の55%、800mgでは12例中有効以上が8例の67%と両者で大きな差はなかった。随伴症状については、下痢1例、発疹2例、口内乾燥感とにがみ1例、頭痛と立ちくらみ1例の計5例11%にみられたがいずれも投与の中止により消失した。臨床検査値の異常は1例において白血球数が8000/mm³から2000/mm³へと減少が認められた。

Ⅲ. 考 察

耳鼻咽喉科領域は、生体において解剖学的にその門戸として位置するためさまざまな細菌に暴露される。したがって、一旦感染が成立すると近接した耳鼻咽喉科領域内のみならず、下気道などへの炎症の拡大が懸念されるため適切な治療が要求される¹⁵⁾。

耳鼻咽喉科領域感染症の起炎菌に関する特徴は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌と広範囲に及んでいることである。急性中耳炎での起炎菌は、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*が多く⁶⁾、慢性中耳炎では、*S. aureus*, *Proteus* sp., *P. aeruginosa*などの検出率が高くなり、一般に*S. aureus*との混合感染のかたちをとることが多くなると言われている⁷⁾。急性副鼻腔炎では、急性中耳炎における検出菌と類似しているが、慢性副鼻腔炎では、急性副鼻

腔炎の起炎菌に加えて*P. aeruginosa*をはじめとするグラム陰性桿菌や、嫌気性菌も増加する。一方扁桃炎では、他の部位と異なり急性と慢性とで起炎菌が大きく変わることはなく、一般に*Streptococcus*などの球菌類の検出率が高いといわれている。また、扁桃周囲膿瘍などでは嫌気性菌が高率に検出されたという報告もなされている⁸⁾。以上のことを念頭に置くならば耳鼻咽喉科領域においては抗菌スペクトルの広い抗生剤が望まれるところである。

今回、協和醸酵工業株式会社で開発されたLCBFはグラム陽性菌からグラム陰性菌、嫌気性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有している。

今回の組織移行についての検討では扁桃組織では低かったものの耳下腺、副鼻腔粘膜では良好な移行率を呈していた。臨床例で扁桃炎、副鼻腔炎での有効率は高かったことよりこれらの組織移行成績は主要検出菌に対し必要十分量が病巣に移行していることを意味する結果と考えた。菌交代まで含めた菌消失率が81%と高いにもかかわらず、急性および慢性中耳炎症例に有効率が低かったことについては、今回の臨床例において本剤に感受性のない*P. aeruginosa*などのグラム陰性桿菌が起炎菌となった症例や、薬剤耐性を示す*S. aureus*が起炎菌となった症例がこれらの疾患において多かったことが原因と考えた。しかし、近年セフェム系薬剤に耐性を示す黄色ブドウ球菌が増えている⁹⁾ことが言われており留意すべき点と言える。細菌学的効果ではグラム陽性菌で93%と高い消失率を示したが、グラム陰性菌では63%と低い消失率であった。これ

Table 3. Clinical efficacy of loracarbef

Diagnosis	Cases	Clinical effect					Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	unknown	
Otitis externa	2			1	1		0/ 2
Acute otitis media	4			1	3		0/ 4
Chronic otitis media	1				1		0/ 1
Chronic otitis media acute exacerbation	17	2	6	4	5		8/17
Acute sinusitis	9	3	5		1		8/ 9
Chronic sinusitis acute exacerbation	5	2	1		2		3/ 5
Acute tonsillitis	7	6				1	6/ 6
Total	45	13	12	6	13	1	25/44 (57)

Table 4. Bacteriological response to loracarbef

Isolate	No. of strains	Bacteriological response				Eradication rate (%)*
		eradicated	persisted	exchanged	unknown	
<i>S. aureus</i>	14	7	2	1	4	8/10
<i>S. epidermidis</i>	3	1		1	1	2/ 2
<i>S. pyogenes</i>	3	3				3/ 3
<i>S. pneumoniae</i>	7	6			1	6/ 6
α -Streptococcus	2	2				2/ 2
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1				1/ 1
<i>P. micros</i>	2	2				2/ 2
<i>Peptococcus</i> sp.	1	1				1/ 1
G (+) Sub-total	33	23	2	2	6	25/27 (93)
<i>E. coli</i>	1	1				1/ 1
<i>C. freundii</i>	1				1	—
<i>K. oxytoca</i>	1	1				1/ 1
<i>E. aerogenes</i>	1				1	—
<i>S. marcescens</i>	1				1	—
<i>P. aeruginosa</i>	4	1	3			1/ 4
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1				1/ 1
<i>H. influenzae</i>	2	1			1	1/ 1
<i>M. catarrhalis</i>	1	1				1/ 1
<i>A. xylosoxidans</i>	2		2			0/ 2
<i>A. calcoaceticus</i>	1		1			0/ 1
<i>A. lwoffii</i>	1	1				1/ 1
NGF-GNR	1			1		1/ 1
<i>Bacteroides</i> sp.	2	2				2/ 2
G (-) Sub-total	20	9	6	1	4	10/16 (63)
Total	53	32	8	3	10	35/43 (81)

*: (Eradicated + Exchanged)/(Eradicated + Persisted + Exchanged)

は、今回の臨床症例で*P. aeruginosa*をはじめとする感受性のない菌が多数検出されたことが原因と考えた。安全性については、下痢や発疹などの随伴症状が45例中5例にみられたが、重篤なものは1例もなく投薬中止により速やかに回復した。また、臨床検査値異常をきたした症例は1例しか認められなかった。このことは、本剤の安全性については特に問題とすべき点はないと考えられた。

以上の結果からLCBFは耳鼻咽喉科領域感染症とくに上気道感染症に対して幅広い抗菌スペクトルを有する有用性の高い安全な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Mochida K, Ogasa T, Shimada J, Hirata T, Sato K and Okachi R : Synthesis and antibacterial activity of novel 3-substituted carbacephems. J Antibiotics 42 : 283~292, 1989
- 2) Matsukuma I, Yoshiie 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
- 3) 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
- 4) 大山 勝：感染症の成立をめぐって。抗生物質から化学療法の領域 1：371～375，1985
- 5) 大山 勝：感染症の変貌と化学療法，耳鼻科。抗生物質から化学療法の領域 1：75～79，1985
- 6) 大山 勝：耳鼻咽喉科領域感染症と経口抗菌剤，局所解剖学的特徴と細菌学的成績を中心に。Progress in Medicine 7(Suppl 1)：2227～2233，1987
- 7) 馬場駿吉：抗生物質の使い方－耳鼻科医の立場から－。JOHNS vol. 1 No.10: 1027～1032，1985
- 8) 馬場駿吉：耳鼻咽喉科領域の感染症。Medical Tribune, vol. 11, No.13, 1980
- 9) 出口浩一：耳鼻咽喉科感染症患者由来の薬剤感受性。目耳鼻感染症研究会会誌 2：135～140，1984

Basic and clinical studies of loracarbef in infectious diseases
in the otolaryngological field

Kaneaki Haraguchi, Yasuhiro Miyazaki, Akihiro Uchizono and Masaru Ohyama
Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Kagoshima University
8-35-1 Sakuragaoka Kagoshima-shi 890, Japan

Kunihiko Sakamoto, Ichirou Moriyama, Kouji Ajisaka and Yasuhiro Hukushima
Department of Otolaryngology, Kagoshima Prefectural Ohsima Hospital

Kouzoh Fukami and Motoko Kohno
Department of Otolaryngology, Kagoshima Prefectural Hokusatsu Hospital

Johji Hirota
Department of Otolaryngology, Satsumagun Ishikai Hospital

Hiromi Yano and Hiroshi Tsurumaru
Department of Otolaryngology, Sendai Saiseikai Hospital

Fumiko Iida
Department of Otolaryngology, Kagoshima Seikyo Hospital

Pharmacokinetic, clinical and bacteriological studies were carried out with loracarbef (LCBF) in infectious diseases in the otolaryngological field. The following results were obtained.

1. The levels of LCBF in tonsil tissue and in serum were 0.06 $\mu\text{g/g}$ to 0.27 $\mu\text{g/g}$ and 1.21 $\mu\text{g/ml}$ to 4.95 $\mu\text{g/ml}$, respectively, at 2.2 to 3.2 hours following the oral administration of 200 mg. The mean ratio of tissue concentrations to each serum level was 4.0%.

2. In the clinical study, 45 patients with otolaryngological infection were given LCBF at a dose of 200 mg or 400 mg, 3 or 2 times a day by oral administration. The overall efficacy rate was 57% in 44 cases. In otitis externa as well as acute and chronic otitis media, most of the isolated organisms were non-sensitive to LCBF like *Pseudomonas aeruginosa*. The bacteriological eradication rate was 81% in 35 of 43 strains isolated from the subjects.

3. As for adverse effects, rash in 2 cases, diarrhea in one case, xerostomia with bitter gustation in one case, and headache and positional dizziness in one case were observed, but none of them was severe. Abnormal laboratory findings were noted in one case.