

Loracarbefの眼科臨床応用のための基礎的、臨床的検討

大石正夫・宮尾益也・本山まり子・阿部達也

新潟大学医学部眼科学教室*

今井 晃

水原郷病院眼科

新しい経口カルバセフェム系抗菌剤, loracarbefは, cefaclorに類似した抗菌スペクトルと抗菌力を示した。臨床分離の*Staphylococcus aureus* 20株は0.78~>100 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布の山がみられた。白色成熟家兎に50mg/kgを1回経口投与して, 2時間後に前房水内にpeak値1.99 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度がえられ, 以後比較的すみやかに減少して6時間後は0.08 $\mu\text{g/ml}$ であった。房血比はpeak時で12.02%であった。2時間値の眼組織内濃度は, 外眼で1.20~5.75 $\mu\text{g/g}$, 眼球内部で0.90~2.00 $\mu\text{g/g}$ or mlであった。眼瞼炎(4), 麦粒腫(28), 瞼板腺炎(11), 急性涙囊炎(1), 慢性涙囊炎(9), 角膜炎(6), 角膜潰瘍(9)の計68例に, 本剤を1回200mg, 1日2ないし3回経口投与して, 臨床効果と安全性を検討した。著効13, 有効46, やや有効7, 無効2の成績がえられて, 有効率86.8%であった。分離菌は*S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, 非発酵菌など68株で, 88.2%の菌消失率がえられた。

副作用は1例(1.5%)に軽度の胃部不快感がみられた。

Key words : loracarbef, 眼科領域, 基礎評価, 臨床評価

Loracarbef(LCBF)は協和醸酵工業株式会社東京研究所で開発された新しい経口用カルバセフェム系抗菌剤である¹⁾。

グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを有し, とくに*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*に対してはcefaclor(CCL)よりすぐれた抗菌力を示す^{2,3)}。経口投与により腸管で吸収され, 代謝されることなく90%以上が尿中に回収される。ヒト血液中での安定性はきわめて良好で, CCLに比べて高い生物学的利用率を示す⁴⁾。

本剤の眼科臨床応用のために基礎的・臨床的検討を行ったので, 以下にその成績を報告する。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存菌株に対する本剤の抗菌力を, 日本化学療法学会標準法⁵⁾に準じて, 菌原液接種でMICを測定した。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

眼感染症患者より分離した*Staphylococcus aureus* 20株に対する抗菌力を, 前記同様の方法で測定した。同

時にCCL, cephalixin(CEX)についても検査した。

3. 眼内移行

白色成熟家兎(体重2.5~3.0kg)に, 本剤を懸濁液として, 50mg/kgをネラトンカテーテルを用いて直接胃腔内に投与した。投与後経時的に前房水および血液を採取して, それぞれのLCBF濃度を測定した。また, 前房水内濃度のpeak時に眼球を摘出して, 眼組織内濃度を測定した。

濃度測定は, *Micrococcus luteus* PCI 1001を検定菌とする薄層Cup法により行った。測定濃度限界値は0.08 $\mu\text{g/ml}$ であった。

4. 臨床実験

症例は1990年2月より1991年11月までに新潟大学医学部附属病院および関連病院(水原郷病院)の眼科外来を受診し, 本治療に同意のえられた外眼部感染症である。年齢は16歳~88歳にわたり, 男32例・女36例, 計68例であった。

症例の内訳は, 眼瞼炎(4), 麦粒腫(28), 瞼板腺炎(11), 急性涙囊炎(1), 慢性涙囊炎(9), 角膜炎(6), 角膜潰瘍(9)である。

*〒951 新潟市旭町通一番町754

LCBFの200mg(力価)カプセルを、1回1カプセル1日2ないし3回食後に内服させた。投与期間は大部分が7日までで、最短3日が2例、最長13日が1例であった。

効果判定は、自他覚所見を主体に、起炎菌の消長を参考として、日本眼感染症学会制定(1985)の判定基準⁶⁾に準じて行った。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

Table 1に示すごとくである。

Haemophilus aegyptius (4) 25 μ g/ml, *Moraxella lacunata* (7) 0.2 μ g/ml, *Streptococcus pneumoniae* (8) 1.56~12.5 μ g/ml, *Corynebacterium diphtheriae* (4) 0.39 μ g/ml, *Neisseria gonorrhoeae* (1) 0.2 μ g/ml, *Streptococcus haemolyticus* (2) 0.2 μ g/ml, *Streptococcus viridans* (2) 6.25, 25 μ g/ml, *S. aureus* (4) 0.78~3.13

μ g/ml, *Pseudomonas aeruginosa* (2) >100 μ g/ml, *S. aureus* 209P (1) 1.56 μ g/mlであった。

これを私どもが既に報告したCCL⁷⁾およびCEX⁸⁾の成績と比較すると、抗菌スペクトルは類似して広域性を示している。個々の菌種についても略同様の抗菌力であった。*P. aeruginosa*に対する抗菌力はみとめられなかった。

2. 臨床分離の*S. aureus*感受性

Table 2に示した。

LCBFの0.78~>100 μ g/mlに広い感受性分布を示し、1.56 μ g/mlに8株(40.0%)があつて分布の山をなした。同時に測定したCCLに類似の感受性分布を示しており、CEXに比べて1段階良好な感受性域にあつて、つよい抗菌力がみとめられた。

3. 眼内移行

成績はすべて2ないし3眼の平均値で表した。

Table 1. Antimicrobial spectrum

Organism	No. of strains	(μg/ml)		
		Loracarbef	Cefaclor	Cephalexin
<i>Haemophilus aegyptius</i>	4	25	25	50
<i>Moraxella lacunata</i>	7	0.2	0.39	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8	1.56~12.5	1.56~12.5	1.56~6.25
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	4	0.39	0.39~0.78	0.39~1.56
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1	0.2	0.2	0.2
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	2	0.2	0.39	0.39, 1.56
<i>Streptococcus viridans</i>	2	6.25, 25	12.5, 50	50
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	0.78~3.13	0.78~3.13	0.78~1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	>100	>100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	1	1.56	0.78	1.56

Table 2. Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus*

MIC (μg/ml)	(20 strains)										
	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Loracarbef			2 (10.0)	8 (40.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	2 (10.0)			1 (5.0)
Cefaclor			2 (10.0)	8 (40.0)	5 (25.0)	1 (5.0)	3 (15.0)				1 (5.0)
Cephalexin				2 (10.0)	8 (40.0)	6 (30.0)	3 (15.0)				1 (5.0)

10⁸ CFU/ml, () %

1) 前房水内移行

Fig. 1に前房水内濃度の時間的推移を示した。

経口投与後、30分で0.50 μ g/mlの移行濃度がみられ、1時間後には1.48 μ g/mlに上昇して、2時間に1.99 μ g/mlのpeak値がえられた。以後は比較的すみやかに減少して、4時間0.28 μ g/ml、6時間0.08 μ g/mlが測定された。

同時に測定した血清濃度は1時間後に25.55 μ g/mlのpeak値に達して、以後は急減して6時間では0.30 μ g/mlであった。

房水血清比は、房水内濃度のpeak時で12.02%であった。

2) 眼組織内濃度

経口投与して2時間後の眼組織内濃度をFig. 2に示した。

外眼部組織では球結膜にもっとも高濃度5.75 μ g/gがえられ、眼瞼、外眼筋、強膜はほぼ等しい移行濃度(2.21~2.56 μ g/g)がみとめられた。角膜内濃度は1.20 μ g/gであった。眼球内部では、網脈絡膜(2.00 μ g/g) > 虹彩毛様体(1.54 μ g/g) > 視神経(1.03 μ g/g) > 前房水(0.90 μ g/ml)の順であった。水晶体、硝子体には測定限界値以下であった。血清濃度は9.00 μ g/mlであった。

4. 臨床成績

臨床成績の一覧表をTable 3-1, 3-2に示した。眼瞼炎は4例で瞼縁の発赤、腫脹があり、眼脂分泌物の菌

培養で、*S. aureus*, *Propionibacterium acnes*などが検出された。本剤1回200mg1日2ないし3回、4~7日間投与して、著効1例、有効3例の結果がえられた。

麦粒腫は28例である。眼痛を伴い眼瞼の発赤、腫脹をみとめた。分泌物から*S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *P. acnes*, 非発酵菌, *P. aeruginosa*などが検出された。1回200mg1日2ないし3回、3~10日間投与により、4例に著効、21例に有効、3例にやや有効であった。

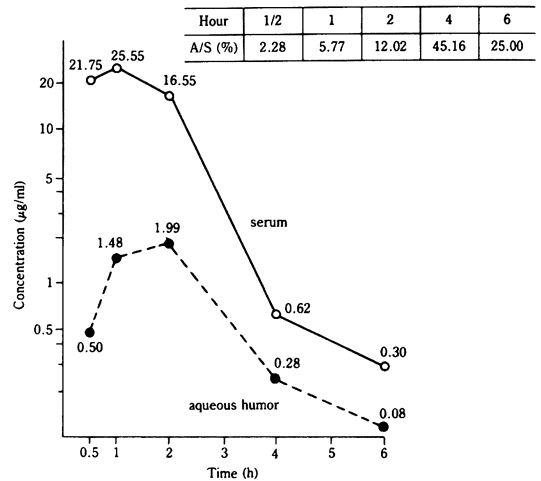


Fig. 1. Aqueous humor and serum levels of loracarbef. (Rabbit eye, 50 mg/kg p.o. n=2)

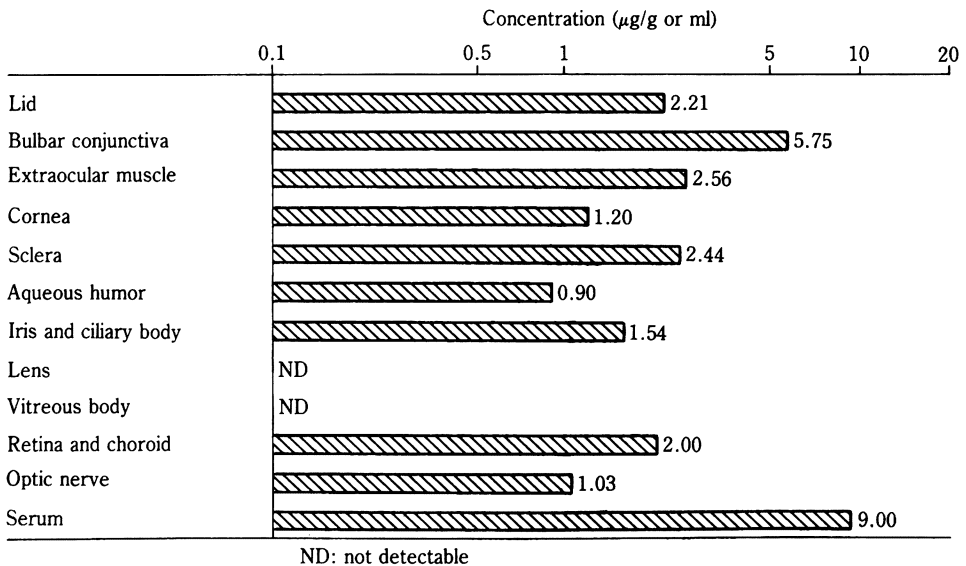


Fig. 2. Ocular tissue concentration of loracarbef. (Rabbit eye, 50 mg/kg p.o. 2 h n=2)

Table 3-1. Clinical results of loracarbef treatment

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Eye	Organism		Daily dose (g × times)	Days of administration	Total dose (g)	Effect	Side effects
					(before)	→ (after)					
1	74	M	blepharitis	OD	<i>P. acnes</i>	→ <i>P. acnes</i>	0.2 × 2	7	2.8	good	—
2	37	F	blepharitis	OS	<i>P. acnes</i>	→ (—)	0.2 × 3	7	4.2	good	—
3	79	F	blepharitis	OD			0.2 × 3	4	2.4	excellent	—
4	66	F	blepharitis	OS	<i>S. aureus</i> <i>P. cepacia</i>	→ (—)	0.2 × 3	4	2.4	good	—
5	20	M	hordeolum	OS	<i>P. acnes</i>	→ (—)	0.2 × 3	6	3.6	good	—
6	20	F	hordeolum	OD	(—)		0.2 × 2	6	2.4	good	—
7	31	M	hordeolum	OS	<i>S. aureus</i>	→ (—)	0.2 × 3	7	4.2	excellent	—
8	42	F	hordeolum	OD	<i>S. epidermidis</i>	→ (—)	0.2 × 3	7	4.2	good	—
9	50	M	hordeolum	OS	<i>S. epidermidis</i>	→ (—)	0.2 × 3	7	4.2	good	—
10	55	M	hordeolum	OS	(—)		0.2 × 3	7	4.2	excellent	—
11	31	M	hordeolum	OS	(—)		0.2 × 3	7	4.2	good	—
12	22	F	hordeolum	OS	<i>S. aureus</i>	→ (—)	0.2 × 3	7	4.2	excellent	—
13	53	M	hordeolum	OD	<i>S. epidermidis</i>	→ (—)	0.2 × 3	7	4.2	good	—
14	44	F	hordeolum	OS	<i>S. aureus</i>	→ (—)	0.2 × 3	7	4.2	good	—
15	18	F	hordeolum	OS	<i>S. epidermidis</i>	→ (—)	0.2 × 3	7	4.2	fair	—
16	21	F	hordeolum	OD	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i>	→ <i>P. cepacia</i> <i>A. lwoffii</i>	0.2 × 3	7	4.2	good	—
17	64	M	hordeolum	OS	<i>P. acnes</i>	→ <i>P. cepacia</i> <i>A. lwoffii</i>	0.2 × 3	7	4.2	good	—
18	23	M	hordeolum	OS	(—)		0.2 × 3	7	4.2	fair	—
19	33	F	hordeolum	OD	<i>S. aureus</i>	→ <i>P. cepacia</i>	0.2 × 3	7	4.2	fair	—
20	61	M	hordeolum	OS	<i>S. epidermidis</i>	→ <i>S. epidermidis</i>	0.2 × 3	7	4.2	good	—
21	37	F	hordeolum	OS	NFR	→	0.2 × 3	7	4.2	good	—
22	34	F	hordeolum	OD	<i>P. cepacia</i>	→	0.2 × 2	8	3.2	good	—
23	81	F	hordeolum	OD	<i>P. cepacia</i>	→ <i>P. cepacia</i>	0.2 × 2	5	2.0	good	—
24	56	F	hordeolum	OD	<i>P. aeruginosa</i>	→ (—)	0.2 × 3	5	3.0	good	—
25	36	M	hordeolum	OD	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>P. acnes</i>	→ <i>P. cepacia</i> <i>A. lwoffii</i>	0.2 × 2	5	2.0	good	—
26	76	M	hordeolum	OD	<i>Corynebacterium</i> sp.	<i>P. cepacia</i> → <i>A. lwoffii</i> <i>P. acnes</i>	0.2 × 2	5	2.0	good	—
27	56	F	hordeolum	OS	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. lwoffii</i>	→ (—)	0.2 × 2	5	2.0	excellent	
28	22	M	hordeolum	OS	<i>P. cepacia</i> <i>A. lwoffii</i>	→ (—)	0.2 × 3	5	3.0	good	—
29	26	M	hordeolum	OD	<i>P. cepacia</i> <i>A. lwoffii</i>	→ <i>P. cepacia</i> <i>A. lwoffii</i>	0.2 × 3	7	4.2	good	—
30	36	M	hordeolum	OS	<i>S. epidermidis</i> <i>P. cepacia</i> <i>A. lwoffii</i>	→ <i>P. cepacia</i>	0.2 × 3	10	6.0	good	—
31	29	M	hordeolum	OS	<i>P. cepacia</i>	→ (—)	0.2 × 3	3	1.8	good	—
32	36	F	hordeolum	OS	<i>P. acnes</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>P. cepacia</i>	→ <i>A. calcoaceticus</i>	0.2 × 3	4	2.4	good	—

OD: oculus dexter OS: oculus sinister NFR: non-glucose fermentative gram-negative rod

Table 3-2. Clinical results of loracarbef treatment

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Eye	Organism (before → after)	Daily dose (g × times)	Days of administration	Total dose (g)	Effect	Side effects
33	18	F	meibomianitis	OS	<i>S. epidermidis</i> →	0.2 × 3	7	4.2	good	—
34	67	F	meibomianitis	OD	<i>Eubacterium</i> sp. → <i>Peptostreptococcus</i> sp.	0.2 × 2	7	2.8	good	—
35	43	M	meibomianitis	OS	<i>S. epidermidis</i> → (—)	0.2 × 2	7	2.8	good	—
36	57	M	meibomianitis	OS	<i>S. epidermidis</i> →	0.2 × 3	7	4.2	good	—
37	31	M	meibomianitis	OS	<i>S. epidermidis</i> → (—)	0.2 × 3	7	4.2	excellent	stomach discomfort
38	31	M	meibomianitis	OD	(—)	0.2 × 3	7	4.2	good	—
39	66	M	meibomianitis	OD	<i>E. cloacae</i> → (—)	0.2 × 2	7	2.8	good	—
40	16	M	meibomianitis	OS	(—)	0.2 × 3	4	2.4	excellent	—
41	36	M	meibomianitis	OD	<i>P. cepacia</i> <i>A. lwoffii</i> → (—)	0.2 × 3	7	4.2	good	—
42	74	M	meibomianitis	OD	<i>E. cloacae</i> <i>P. cepacia</i> <i>A. lwoffii</i> → (—)	0.2 × 2	3	1.2	good	—
43	51	M	meibomianitis	OS	(—)	0.2 × 3	7	4.2	good	—
44	66	F	acute dacryocystitis	OS	<i>S. pneumoniae</i> → (—)	0.2 × 3	7	4.2	excellent	—
45	47	F	chronic dacryocystitis	OD	<i>P. acnes</i> → (—)	0.2 × 3	9	5.4	excellent	—
46	54	M	chronic dacryocystitis	OD	<i>S. epidermidis</i> → (—)	0.2 × 3	7	4.2	good	—
47	65	F	chronic dacryocystitis	OD	<i>S. pneumoniae</i> → (—)	0.2 × 2	7	2.8	good	—
48	81	F	chronic dacryocystitis	OD	<i>α-Streptococcus</i> → (—)	0.2 × 3	7	4.2	poor	—
49	86	F	chronic dacryocystitis	OD	(—)	0.2 × 3	7	4.2	fair	—
50	58	F	chronic dacryocystitis	OS	<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i>	0.2 × 2	7	2.8	poor	—
51	78	F	chronic dacryocystitis	OD	<i>P. cepacia</i> → (—)	0.2 × 3	7	4.2	fair	—
52	88	F	chronic dacryocystitis	OD	<i>Corynebacterium</i> sp. → (—)	0.2 × 3	11	6.6	good	—
53	59	F	chronic dacryocystitis	OS	<i>P. aeruginosa</i> →	0.2 × 2	13	5.2	fair	—
54	79	F	keratitis	OD	<i>Propionibacterium</i> sp. → (—)	0.2 × 2	5	2.0	good	—
55	38	F	keratitis	OS	<i>S. epidermidis</i> → (—)	0.2 × 3	5	3.0	good	—
56	62	F	keratitis	OD	<i>S. epidermidis</i> → (—)	0.2 × 3	7	4.2	excellent	—
57	41	F	keratitis	OS	<i>P. cepacia</i> → (—)	0.2 × 2	7	2.8	good	—
58	25	M	keratitis	OS	<i>P. cepacia</i> <i>A. lwoffii</i> → (—)	0.2 × 2	7	2.8	excellent	—
59	33	F	keratitis	OS	NFR → (—)	0.2 × 3	7	4.2	good	—
60	52	M	corneal ulcer	OS	<i>P. acnes</i> → (—)	0.2 × 3	7	4.2	excellent	—
61	70	F	corneal ulcer	OS	<i>Propionibacterium</i> sp. → (—)	0.2 × 3	5	3.0	fair	—
62	56	F	corneal ulcer	OS	<i>S. epidermidis</i> → (—)	0.2 × 3	7	4.2	good	—
63	33	M	corneal ulcer	OD	<i>P. cepacia</i> → (—)	0.2 × 3	7	4.2	good	—
64	36	F	corneal ulcer	OS	(—)	0.2 × 3	7	4.2	good	—
65	53	F	corneal ulcer	OS	<i>P. cepacia</i> → (—)	0.2 × 3	7	4.2	good	—
66	24	M	corneal ulcer	OS	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i> → (—)	0.2 × 3	7	4.2	excellent	—
67	44	M	corneal ulcer	OD	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i> → (—)	0.2 × 3	7	4.2	good	—
68	50	M	corneal ulcer	OS	<i>P. cepacia</i> →	0.2 × 3	6	3.6	good	—

OD: oculus dexter OS: oculus sinister NFR: non-glucose fermentative gram-negative rod

瞼板腺炎は11例である。*S. epidermidis*, *Enterobacter cloacae*, 非発酵菌, 嫌気性菌などが検出されている。1回200mg, 1日2ないし3回, 3~7日間投与により, 著効2例, 有効9例の結果であった。

急性涙囊炎の1例は, 眼痛, 眼脂分泌を伴い, 左涙囊部皮膚は高度に発赤, 腫脹し, 分泌物から*S. pneumoniae*が検出された。1日600mg分3投与を開始して3日までに眼痛は消失, 7日目には発赤, 腫脹は消退して著効を示した。

慢性涙囊炎は9例である。いずれも急性増悪の症例で, 流涙と眼脂分泌があり, 涙囊洗浄により多量の膿性分泌物の逆流がみとめられた。分泌物の菌培養で, *S. pneumoniae*, α -*Streptococcus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*などが検出された。生食水による涙囊洗浄を併用して, 1回200mg1日2ないし3回を7~13日間投与した。1例に著効, 3例に有効に作用し, やや有効3例, 無効2例であった。*P. aeruginosa*が検出された症例50, 53の2例は無効, やや有効の結果であった。

角膜炎の症例は6例で, 軽度の眼痛, 異物感と毛様充血を伴って, 角膜表層にびまん性混濁がみとめられた。コンドロン点眼, フラビタン点眼などを併用して, 本剤1回200mg1日2ないし3回を5~7日間投与した。著効2例, 有効4例の結果がえられた。

角膜潰瘍は9例である。誘因として角膜異物除去, ツキ目などの外傷, その他により眼痛, 流涙, 毛様充血を伴って, 角膜実質の浮腫と小潰瘍と, 前房水内にフロータをみとめた。潰瘍の擦過検体より, *S. epidermidis*, *Pseudomonas cepacia*, *P. acnes*が培養で検出された。フラビタン点眼液, またはコンドロン点眼液の点眼を行い, 本剤1日600mg3回分服せしめて, 5~7日間投与して, 2例に著効, 6例に有効, 1例やや有効の成績であった。

以上, 全68症例において1例(1.5%)に軽度の胃部不快感を訴えたが, 内服は継続されて終了後症状は改善された。

以上の臨床成績をまとめると, Table 4のようになる。

著効13例, 有効46例, やや有効7例, 無効2例で, 著効, 有効併せて59例, 有効率86.8%であった。

これを1日投与量別に臨床効果をみたものがTable 5である。

1日200mg×2が17例で88.2%の有効率, 1日200mg×3が51例で86.3%の有効率で, 両者間にはとくに有意差はみられなかった。著効例では1日200mg×2群で11.8%(2/17), 1日200mg×3群で21.6%(11/51)と後者で高値を示した。

分離菌別の細菌学的効果をTable 6に示した。グラム陽性菌では95.0%(38/40)の菌消失率, グラム陰性菌で78.6%(22/28)の菌消失率で, 全体として88.2%(60/68)の菌消失率がえられた。

Ⅲ. 考 察

新しい経口カルバセフェム剤LCBFの眼科臨床応用のために, 基礎的, 臨床的検討を行ってえられた成績を, 先に私どもが報告した経口セフェム剤における成績と比較検討する。

抗菌作用については, 本剤はグラム陽性球菌および*P. aeruginosa*を除くグラム陰性桿菌に広い抗菌スペクトルを示し, CCL⁷⁾, CEX⁸⁾と類似の抗菌作用がみとめられた。

臨床分離の*S. aureus*の感受性検査では, CCLに類似の感受性分布を示し, CEXに比べてよりすぐれた抗菌力を示した。

新薬シンポジウム¹⁾の全国集計の成績によれば, メチシリン感受性*S. aureus* 575株は本剤の0.1~>100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布して, 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布の山がみられた。同時に検査されたCCLに類似して, ceftoram, cefiximeより高感受性側にあった。

私どもの成績もこれに類似していた。

家兎眼を用いた眼内移行の成績では, 50mg/kg 1回経口投与して2時間後に1.99 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の前房水内濃度peak値がえられた。この房血比は12.02%であった。以後比較的すみやかに減少して6時間後の前房水内濃度は0.08 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

これを先に私どもが報告したCCL⁷⁾の成績と比べると, 同様50mg/kg経口投与して1時間後1.08 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のpeak値がえられ, 房血比は6.97%であった。

従って, LCBFの前房水内移行は, CCLに比べておそくpeak値に達して, CCLより高い移行濃度と高い房血比を示した。

家兎眼組織内移行濃度は前房水内濃度のpeak時, すなわち経口投与後2時間で測定され, 外眼部組織に1.20~5.75 $\mu\text{g}/\text{g}$, 眼球内部には0.90~2.00 $\mu\text{g}/\text{g}$ or mlの濃度がみとめられた。これらは*S. aureus*の感受性分布の山をなした1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ をカバーするものであった。

臨床成績では, 外眼部感染症68症例に1回200mg, 1日2ないし3回内服せしめて, それぞれ88.2%, 86.3%の有効率がえられた。全体として著効13例, 有効46例, やや有効7例, 無効2例で, 有効率86.8%であった。

これら症例から検出された原因菌は, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*などグラム陽性球菌, およ

Table 4. Clinical effects of loracarbef

Diagnosis	No. of cases	Effect				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Blepharitis	4	1	3			4/4
Hordeolum	28	4	21	3		25/28 (89.3)
Meibomianitis	11	2	9			11/11 (100)
Acute dacryocystitis	1	1				1/1
Chronic dacryocystitis	9	1	3	3	2	4/9
Keratitis	6	2	4			6/6
Corneal ulcer	9	2	6	1		8/9
Total	68	13 (19.1%)	46 (67.6%)	7	2	59/68 (86.8)

Table 5. Relation between daily dose and clinical effects

Daily dose (mg × times)	No. of cases	Clinical effects				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
200 × 2	17	2	13	1	1	15/17 (88.2)
200 × 3	51	11	33	6	1	44/51 (86.3)
Total	68	13	46	7	2	59/68 (86.8)

Table 6. Bacteriological response to loracarbef

Isolated organisms	No. of strains	Eradicated	Unchanged	Eradication rate (%)
<i>S. aureus</i>	5	5		5/5
<i>S. epidermidis</i>	15	14	1	14/15 (93.3)
<i>S. pneumoniae</i>	2	2		2/2
<i>α-Streptococcus</i>	1	1		1/1
<i>Eubacterium</i> sp.	1	1		1/1
<i>P. acnes</i>	11	10	1	10/11 (90.9)
<i>Propionibacterium</i> spp.	2	2		2/2
<i>Corynebacterium</i> spp.	3	3		3/3
sub-total	40	38	2	38/40 (95.0)
<i>E. cloacae</i>	2	2		2/2
<i>P. aeruginosa</i>	3	2	1	2/3
<i>P. cepacia</i>	14	11	3	11/14 (78.6)
<i>A. calcoaceticus</i>	1		1	0/1
<i>A. lwoffii</i>	7	6	1	6/7
NFR	1	1		1/1
sub-total	28	22	6	22/28 (78.6)
Total	68	60	8	60/68 (88.2)

NFR: non-glucose fermentative gram-negative rod

び*E. cloacae*, *P. cepacia*などグラム陰性桿菌で, 全68菌株中60株が消失して88.2%の菌消失率がえられた。

副作用は1例, 1.5%にみとめられ, 軽度の胃部不快感であった。

新薬シンポジウム¹⁾における全国集計では, 全1903症例で55例, 2.89%に消化器症状を主とする副作用がみられている。

以上, LCBFの基礎的・臨床的検討の成績から, 眼感染症の軽症, 中等症の治療に投与して, 安全性がたかく十分な臨床効果が期待できる経口用カルバセフェム剤であると考えられた。

文 献

- 1) Matsukuma I, Yoshiye 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
- 2) Sato K, Okachi R, Matsukuma I, Mochida K and Hirata T: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of KT3777 a new orally active carbacephem. *J Antibiotics* 42: 1844 ~ 1853, 1989
- 3) Cao C, Chin NX and Neu HC: In-vitro activity and β -lactamase stability of LY 163892. *J Antimicrob Chemother* 22: 155~165, 1988
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 三井幸彦, 北野周作, 内田幸男, 田中直彦, 小林俊策, 徳田久弥, 大石正夫, 嶋田幸吉, 原 二郎, 塩田 洋: 細菌性外眼部感染症に対する汎用性抗生物質点眼薬の評価基準. *日眼会誌*90: 511~515, 1986
- 7) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: 眼感染症に対するcefactorの基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 27(S-7): 711~717, 1979
- 8) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋篁子: Cephalexinの眼科的応用. *Chemotherapy* 18: 985~990, 1970

Basic and clinical studies of loracarbef in ophthalmology

Masao Ooishi, Masuya Miyao, Mariko Motoyama and Tatsuya Abe

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Niigata University

757 Ichibancho, Asahimachidori, Niigata 951, Japan

Akira Imai

Department of Ophthalmology, Suibarago Hospital

Loracarbef (LCBF) has a broad antibacterial spectrum, similar to that of cefaclor (CCL). The susceptibility of 20 clinical isolates of *Staphylococcus aureus* to LCBF ranged from 0.78 to >100 $\mu\text{g/ml}$, showing a peak at 1.56 $\mu\text{g/ml}$. The concentration in the aqueous humor of the anterior chamber reached a peak of 1.99 $\mu\text{g/ml}$ 2 hours after oral administration of 50 mg/kg to mature white rabbits, and the ratio of anterior chamber to blood concentration was 12.02%. Extraocular tissue concentration 2 hours after administration was 1.20~5.75 $\mu\text{g/g}$; intraocular tissue concentration was 0.90~2.00 $\mu\text{g/g}$ or ml. In the clinical efficacy and safety studies, LCBF was administered orally at dose of 200 mg twice or three times a day to 68 patients with blepharitis (4), hordeolum (28), meibomianitis (11), acute dacryocystitis (1), chronic dacryocystitis (9), keratitis (6), and corneal ulcer (9). Clinical response was excellent in 13 cases, good in 46, fair in 7 and poor in 2, the efficacy rate being 86.8%. *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, non-glucose fermentative gram-negative rods and others were isolated from clinical specimens. The eradication rate was 88.2%. The only side effect was stomach discomfort in one case.