

## 呼吸器感染症におけるloracarbefの臨床的検討

蝶名林直彦・坪井栄保・成井浩司  
中谷龍王・中森祥隆・中田紘一郎  
虎の門病院呼吸器科\*

杉 裕子  
虎の門病院細菌検査室

わが国で合成された経口用カルバセフェム系抗生物質loracarbef(以下本剤)を呼吸器感染症8例に使用し、その臨床効果および副作用を検討した。疾患の内訳は、肺炎1例、気管支喘息に発症した急性気管支炎1例、気管支拡張症3例、びまん性汎細気管支炎2例、肺気腫症1例を基礎疾患に持つ慢性気道感染症である。投与方法は、本剤1回200mgまたは400mgを1日2~3回、7~21日投与し、総投与量は $12.7 \pm 6.1g$ であった。

臨床の有効率は、肺炎1例は有効、気道感染症では、有効2例、やや有効3例、無効2例であり、全体では8例中3例が有効であった。起炎菌別にみると、グラム陽性菌では、*Streptococcus pneumoniae* 2株中1株除菌、他の1株は除菌できず、*Streptococcus agalactiae* 1株は除菌しえた。一方、グラム陰性菌では*Moraxella catarrhalis* 2株中1株は除菌されたが、他の1株は除菌できず、また*Haemophilus influenzae* 1株、*Pseudomonas aeruginosa* 2株は、いずれも除菌されなかった。

本剤によると考えられる副作用は認められなかったが、検査値で、1例に軽度の血小板減少が見られ、本剤との関係が疑われた。

**Key words** : loracarbef, 呼吸器感染症, 臨床的検討

Loracarbef(LCBF)は、わが国で初めて合成された経口用カルバセフェム系抗生物質であり、化学構造上3位と7位にセファクロル(CCL)と同一の側鎖を有し、CCLに近似しているが、ヒト血液においてCCLよりも化学的に安定しており、また抗菌スペクトラム上、臨床分離株の*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*に対しCCLより優れた抗菌力を有するとされる<sup>1)</sup>。

今回、LCBF(以下本剤)を、呼吸器感染症8例に使用し、その臨床効果および副作用を検討したので報告する。

対象は、平成2年1月から平成2年7月まで当科へ通院した8例の呼吸器感染症患者である。性別は、全例男性であり、年齢は平均59歳(42~75歳)である。基礎疾患の内訳は急性肺炎1例、他の7例は気道感染症である。後者の気道感染症のうち、1例は気管支喘息を基礎疾患に持つ急性気管支炎であり、他の6例は慢性気道感染症で、その基礎疾患は気管支拡張症3例、びまん性汎細気管支炎(以下DPB)2例、肺気腫症1例

である。

喀痰から有意菌が(2+)以上培養された場合、それを起炎菌と判断したが、本検討対象では、複数菌感染を含めて、*Streptococcus pneumoniae* 2株、*Moraxella catarrhalis* 2株、*Haemophilus influenzae* 1株、*Pseudomonas aeruginosa* 2株、*Streptococcus agalactiae* 1株であった。

なお対象症例のうち、すでに他の抗生物質あるいは抗菌剤の前投与があったものは3例であり、これら症例に対するLCBFの効果は、無効2例、やや有効1例であった。

本剤の投与は、経口的に毎食後、1回200mg(1例)あるいは400mg(7例)を1日2回(4例)ないし3回(4例)とし、投与日数は7日から21日で、平均 $13.4 \pm 3.9$ 日間、総投与量は $12.7 \pm 6.1g$ ( $5.6g \sim 25.2g$ )であった。

治療効果判定の基準については、臨床症状、炎症所見を反映する検査結果(血沈・白血球数・CRPなど)と共に、気道感染症では1日痰量とその性状の変化を、

\*〒105 東京都港区虎の門2-2-2

肺炎では胸部X線所見を重視し、著効、有効、やや有効、無効の4段階に分け判定した。

副作用に関しては、発熱、発疹などの臨床症状の変化の有無を、また臨床検査値の異常の有無を明らかにするため、本剤投与前後で血液像、血小板数、肝、腎機能などを検討した。

また、痰中より起炎菌を検索し、その菌の消長、感受性測定(MIC)を可能な限り実施した。

本剤投与による症例毎の治療成績をTable 1に示す。また臨床効果について、研究方法で述べた判定基準に従い4段階(著効・有効・やや有効・無効)に判定し、疾患別の有効率(著効+有効例数/疾患別症例数)をTable 2に示した。

肺炎1例は、起炎菌を明らかに出来なかったが、胸部X線の陰影は改善し有効と判定した。一方気道感染症では、急性気管支炎で、起炎菌の消失はみなかったが、約1週間の投与で炎症所見が改善したことより、やや有効と判定した。他の6例の慢性気道感染症では有効2例(症例4, 7)、やや有効2例(症例3, 5)、

無効2例(症例6, 8)で、有効率は2例/6例であった。従って全体では8例中3例が有効であった。

一方喀痰より明らかにできた8株の起炎菌については*S. pneumoniae* 2株中1株は除菌できたが、他の1株は減少にとどまり、また起炎菌とは言えないものの喀痰から*S. pneumoniae*が(+)検出された症例6は不変であった。*M. catarrhalis* 2株は、いずれも複数菌感染であったが1株除菌、1株は不変であった。*H. influenzae* 1株、*P. aeruginosa* 2株は、いずれも除菌されなかった。

本剤によると考えられる副作用は特に認められなかった。臨床検査値異常に関してはTable 3に示したが、症例1で、血小板数が本剤使用後43万/mm<sup>3</sup>から7日目で27.3万/mm<sup>3</sup>、14日目(投与終了日)に19.9万/mm<sup>3</sup>と減少した。本例には、特に基礎疾患はなく、また、本剤以外に投与された薬もないことから、この血小板減少は、本剤との関係が疑われた。ただ、その後の採血がなく、残念ながら本剤使用後の経過は明らかではない。

冒頭にも述べた如く、LCBFは構造上CCLに近似し

Table 1. Clinical results of loracarbef treatment

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis Underlying disease	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism*			Effect		Adverse effect	Abnormal laboratory findings
							before after	count	MIC (10 <sup>6</sup> , µg/ml)	clinical	bacterio- logical		
1	59	M	pneumonia —	200 × 3	12	7.2	normal flora —			good	unknown	—	platelets 43.0 → 19.9
2	53	M	acute bronchitis bronchial asthma	400 × 2	7	5.6	<i>S. pneumoniae</i> # <i>M. catarrhalis</i> # <i>S. pneumoniae</i> ++ <i>M. catarrhalis</i> #		0.39 1.56 0.78 1.56	fair	persisted	—	—
3	75	M	RTI pulmonary emphysema	400 × 2	14	11.2	normal flora —			fair	unknown	—	—
4	68	M	RTI bronchiectasis	400 × 2	14	11.2	<i>K. pneumoniae</i> —	+	0.39	good	unknown	—	—
5	70	M	RTI bronchiectasis	400 × 2	14	11.2	<i>S. pneumoniae</i> ++ <i>H. influenzae</i> # <i>H. influenzae</i> #		25	fair	decreased	—	—
6	42	M	RTI diffuse panbronchiolitis	400 × 3	11	13.2	<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. pneumoniae</i> +			poor	unknown	—	—
7	64	M	RTI bronchiectasis	400 × 3	14	16.8	<i>S. agalactiae</i> ++ <i>P. aeruginosa</i> ++ <i>P. aeruginosa</i> ++		0.10 >200 >200	good	decreased	—	—
8	44	M	RTI diffuse panbronchiolitis	400 × 3	21	25.2	<i>M. catarrhalis</i> ++ <i>P. aeruginosa</i> # <i>P. aeruginosa</i> ++		200	poor	decreased	—	—

RTI: respiratory tract infection \* Before treatment  
After treatment

ているが、その抗菌力をみると *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus mirabilis*, *H. influenzae* などは、ほぼCCLと同じMIC分布であり、いわゆる第一世代経口セフェム剤と同等である<sup>2)</sup>。しかし *E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては、CCLの4倍程度優れているとされるが、*S. pneumoniae* に対してはCCLより約1/2管MICは劣る成績である<sup>1)</sup>。

一方体内動態においては、イヌの単回投与の成績ではCmax, AUCともLCBFがCCLに比べ明らかに良好で、投与4時間値では約3倍の血中濃度を示していた<sup>1)</sup>。

これらの特徴をもった本剤を、今回、急性肺炎や気道感染症に使用したが、それらの起炎菌は、呼吸器感染症の起炎菌として頻度が高い *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* 等であり、これらの菌に対する本剤の抗菌力は他剤に比しやや劣ると考えられる菌種である。この点が血中濃度などの影響でどうカバーされるかが今回の試験の重要な点の1つであった。

まず症例2の気管支喘息+急性気道感染症では、*S. pneumoniae* に対する本剤のMICは、0.39 $\mu$ g/mlとかなりよい値を示したが、*M. catarrhalis* に対しては、1.56

Table 2. Clinical efficacy of loracarbef

Diagnosis	Underlying disease	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
Pneumonia		1		1			1/1
Acute bronchitis	bronchial asthma	1			1		0/1
RTI	bronchiectasis	3		2	1		2/3
	diffuse panbronchiolitis	2				2	0/2
	pulmonary emphysema	1			1		0/1
	Sub-total	6		2	2	2	2/6
	Total	8		3	3	2	3/8

RTI: respiratory tract infection

Table 3. Laboratory findings before and after administration of loracarbef

Case no.		RBC ( $\times 10^4$ / mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Differential count (%)					Platelets ( $\times 10^4$ / $\mu$ l)	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-P (KAU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)			Urine	
						baso.	eosino.	neutro.	lympho.	mono.								Na	K	Cl	protein	glucose
1	B	432	13.5	41.0	4900	3	0	45	42	10	43.0	18	8	5.1	0.3	13	0.9	NT	NT	NT	-	-
	A	462	14.3	44.4	4800	1	0	66	32	1	19.9 $\downarrow$	14	7	5.6	0.5	17	0.9	NT	NT	NT	-	-
2	B	416	12.6	38.1	7400	0	3	60	29	8	29.5	8	5	5.7	0.4	10	1.0	141	4.1	104	-	-
	A	450	13.7	40.7	9900	0	0	82	14	4	38.9	12	6	7.2	0.2	11	1.1	144	4.1	107	-	-
3	B	453	14.4	44.0	4700	2	3	51	37	7	24.9	11	6	5.2	0.4	17	1.0	NT	NT	NT	-	-
	A	443	13.7	41.9	4000	0	0	71	23	6	20.8	10	6	5.0	0.4	20	1.1	NT	NT	NT	-	-
4	B	535	14.9	46.4	7300	0	1	84	10	5	21.0	14	6	5.2	0.6	24	1.5	142	5.3	104	$\pm$	-
	A	534	15.0	48.6	4200	1	6	55	32	6	18.0	14	6	4.3	0.9	21	1.3	141	4.9	103	$\pm$	-
5	B	441	14.0	42.4	12600	0	0	64	33	3	25.6	13	6	6.0	0.6	14	1.1	139	4.4	101	-	-
	A	449	14.1	41.6	11900	1	0	61	7	31	23.7	14	6	6.5	0.9	12	1.0	144	3.8	104	-	-
6	B	426	13.5	39.8	11800	0	1	82	16	1	28.0	10	8	4.9	0.8	14	0.8	140	4.4	101	-	-
	A	457	14.7	42.9	14200	0	0	76.5	22	1.5	33.7	13	11	5.7	0.8	20	0.9	138	4.7	100	-	-
7	B	439	13.1	38.4	4300	0	3	73	20	4	21.8	19	4	NT	0.4	11	0.9	145	3.6	108	-	-
	A	477	13.9	42.3	5400	1	1	72	22	4	22.0	16	4	NT	0.5	11	1.0	143	4.1	105	-	-
8	B	442	13.8	41.7	11300	NT	NT	NT	NT	NT	34.4	9	4	5.5	0.7	15	1.1	139	3.9	99	$\pm$	-
	A	432	13.0	39.8	11100	0	3	82	13	2	41.6	8	4	5.7	0.4	17	1.1	144	3.8	107	$\pm$	-

B: before A: after NT: not tested

$\mu\text{g/ml}$ とやや高く、本剤の7日間の使用では、両者とも除菌されなかった。投与後の痰から検出された*S. pneumoniae*に対するMICは、 $0.78\mu\text{g/ml}$ と、投与前に比し1管上昇しているものの $1.0\mu\text{g/ml}$ 以下であり臨床的に除菌できなかった理由は明らかではない。

症例4の*K. pneumoniae*に対する本剤のMICは $0.39\mu\text{g/ml}$ と低く、これらは予想通り除菌でき、有効であった。症例5の*S. pneumoniae*は除菌できたが、症例6のそれは除菌できず、臨床的にはやや有効以下であった。

症例7, 8は緑膿菌を含む複数菌感染であり、本剤のMICから緑膿菌に対する効果は望めないが、もう一方の菌の*S. agalactiae*, *M. catarrhalis*はいずれも除菌できた。慢性気道感染症では、複数菌感染はしばしば遭遇するが、それらの菌の1つが急性増悪に深く関係しており、その他の菌は持続感染菌である場合がしばしばであり、松本らはそれぞれを喀痰細菌の定量培養法により証明している<sup>3)</sup>。従って、複数菌感染の場合すべての菌に感受性がなくても、その増悪をおこしていると推定される菌に対する抗生剤を使用することは意義あることと考えられる。

以上の本剤の効果をまとめると、有効率38%であり、本剤の呼吸器感染症に対する臨床評価は、グラム陽性・陰性いずれの細菌によるものであっても、その有効性は低いと考えられる結果であった。

呼吸器感染症に対する経口薬の条件としてすでに渡

辺ら<sup>1)</sup>も指摘している通り、*H. influenzae*と*S. pneumoniae*の双方をカバーすることが条件であり、その意味から、本剤はペニシリンやニューキノロンに比し不利である。またマクロライドやテトラサイクリン系のような特徴ある有用性(マイコプラズマやクラミジア感染症、あるいはDPB<sup>5)</sup>に対する)もないため使用する機会は比較的限定されるものと考えられる。

#### 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) Sato K, Okachi R, Matsukuma I, Mochida K and Hirata T: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of KT3777, a new orally active carbapenem. *J Antibiotics* 42: 1844~1853, 1989
- 3) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛, 力富直人: 難治性慢性呼吸器疾患における菌交代症とその化学療法デザイン。日内会誌 70: 534~545, 1981
- 4) 渡辺 彰: 抗菌薬の選択と使用の実際-外来の軽症感染症。Medical Practice 8(4): 561~566, 1991
- 5) 蝶名林直彦, 野口昌幸, 吉村邦彦, 中谷龍王, 中森祥隆, 中田紘一郎, 谷本普一: 呼吸器感染症におけるTE-031の検討。Chemotherapy 36(S.3): 586~592, 1985

Clinical study of loracarbef in the treatment of eight patients  
with respiratory infections

Naohiko Chonabayashi, Eiyasu Tsuboi, Kouzi Narui, Tatsuo Nakatani,  
Yositaka Nakamori and Koichiro Nakata  
Department of Chest Diseases, Toranomon Hospital  
2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Hiroko Sugi  
Department of Bacteriology, Toranomon Hospital

Eight patients with respiratory infections were treated with loracarbef (LCBF), a new carbacephem derivative, at a daily oral dose of 600~1200 mg for 7~21 days.

The diseases consisted of one case of pneumonia, 7 of airway infections, including 3 of bronchiectasis, 2 of diffuse panbronchiolitis and one of chronic emphysema, and one case of acute bronchitis.

LCBF was effective in only 2 cases of 7 airway infections, though one case of pneumonia showed a good response. Eight pathogens were isolated from sputum before treatment. *Streptococcus pneumoniae* was eradicated from the sputum in one of two cases, *Streptococcus agalactiae* in one of one case and *Moraxella catarrhalis* in one of two cases. However, the other pathogens including one *S. pneumoniae*, one *M. catarrhalis*, one *Haemophilus influenzae* and two *Pseudomonas aeruginosa* remained.

Neither side effects nor abnormal laboratory data were observed after therapy, except a slight decrease of platelets in one case.

These data indicate that LCBF has poor effectiveness against airway infections caused by both gram-positive cocci and gram-negative rods.