

呼吸器感染症に対するloracarbefの臨床的検討

石井 彰*・工藤宏一郎・堀内 正・可部順三郎

国立病院医療センター呼吸器科*

(*現 東京大学医学部物療内科)

経口用カルバセフェム剤loracarbefを呼吸器感染症9例に使用し、臨床効果および安全性について検討した。投与期間は、4～21日間であり、総投与量は2.4g～25.2gであった。臨床効果は、肺炎7例では著効2例、有効3例、やや有効2例で、急性気管支炎1例は有効、慢性気管支炎の急性増悪1例はやや有効であり、有効率は6/9であった。細菌学的効果は、9例中5例から6株が分離され、*Haemophilus influenzae* 3株中2株が消失、*Streptococcus pyogenes* 1株も消失、*Pseudomonas aeruginosa* 1株は存続、*Moraxella catarrhalis* 1株も存続で、全体の除菌率は3/6であった。副作用は全例認められず、臨床検査値異常も認められなかった。

Key words : loracarbef, 呼吸器感染症, カルバセフェム系抗生剤

協和醗酵工業株式会社が初めて全合成で創製した経口用カルバセフェム剤loracarbef(LCBF)について、呼吸器感染症9例につきその有効性と安全性に関する検討を行ったので、その成績を報告する。

対象患者は平成1年11月より平成2年7月までに国立病院医療センター呼吸器科外来を受診した呼吸器感染症の患者で、本剤の投与に同意の得られた9例であり、内訳は肺炎7例(このうち基礎疾患を有するものは3例で気管支拡張症2例、気管支喘息1例であった)、慢性気管支炎の急性増悪1例、急性気管支炎1例であった。性別は男性4例、女性5例で年齢は25歳から74歳(平均52歳)までであった(Table 1)。

投与量は200mg×3/日が5例、400mg×2/日が2例、400mg×3/日が2例で、投与期間は4～21日(平均13.2日)、投与総量は2.4～25.2g(平均11.1g)であった。臨床効果は臨床症状と胸部X線像、臨床検査値から総合的に判断し、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。細菌学的効果は喀痰を検査材料とし、起炎菌の消長により判定した。また本剤の安全性の検討を目的としてLCBF投与前後の自他覚症状の観察と末梢血液像、肝・腎機能検査、尿検査等を実施した。

LCBFを投与した9例の臨床効果はTable 2に示したごとく、肺炎7例では著効2例、有効3例、やや有効2例であった。急性気管支炎1例は有効、慢性気道感染症1例はやや有効であった。全体では9例中、著効2例、有効4例、やや有効3例で、有効率は6/9であった。

LCBF投与前の細菌検査で喀痰より菌が検出されたのは9例中5例、6株で、*Haemophilus influenzae* 3株中2株が消失(1株は(+))→(卍)), *Streptococcus pyogenes* 1株も消失、*Pseudomonas aeruginosa* 1株は存続、*Moraxella catarrhalis* 1株も存続((卍))→(+)で、全体の除菌率は3/6であった(Table 3)。このうち、マイコプラズマと*H. influenzae*の混合感染例は*H. influenzae*(+)→(-)なるも本質的にはマイコプラズマ感染症であり、菌効果判定不能とした。また、LCBF投与中に*H. influenzae*が出現した1例はその後消失しており、菌効果判定不能で除菌率の算定には入れていない。

以下、各症例について概要を述べる。

症例1 肺炎 59歳 女

発熱、咳嗽、喀痰にて当科外来受診。胸部X線にて肺炎陰影が認められた。基礎疾患は気管支拡張症。LCBF 400mg×3/日を21日間投与し、臨床症状、臨床検査値、胸部X線像の改善が認められ有効と判定した。投与前の喀痰ではnormal flora、一週後の喀痰で、*H. influenzae*(卍)、最終日では菌は消失し、細菌学的効果に関しては判定不能とした。

症例2 肺炎 52歳 女

気管支喘息にて通院中の患者。発熱、咳嗽、喀痰出現したため、手持ちのcefixime(CFIX) 200mg/日、2日間内服するも症状改善しないため当科受診。胸部X線で肺炎陰影を認め、LCBF 400mg×2/日、6日間投与。その後解熱し、咳嗽も軽快するも、喀痰量は不変

*〒162 東京都新宿区戸山1-21-1

で、胸部X線、CRPも軽度の改善をみるのみであったためやや有効と判定した。投与前から検出された喀痰中の*P. aeruginosa*は不変であった。その後ciproflo-

xacin hydrochlorideに変更し、胸部X線、CRPのさらなる改善を認めたが、喀痰量、咳嗽は不変であった。

Table 1. Clinical results of loracarbef treatment

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism	Effect		Side effects
			underlying disease	daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)	species (before → after)	clinical	bacteriological	
1	59	F	pneumonia bronchiectasis	400 × 3	21	25.2	normal flora ↓ <i>H. influenzae</i> (##) ↓ (-)	good	unknown	-
2	52	F	pneumonia bronchial asthma	400 × 2	6	4.0	<i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	fair	unchanged	-
3	25	F	<i>mycoplasma pneumoniae</i> —	200 × 3	4	2.4	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ (-)	fair	unknown	-
4	74	M	pneumonia Parkinson's disease bronchiectasis	200 × 3	18	10.8	normal flora ↓ (-)	good	unknown	-
5	44	M	pneumonia —	200 × 3	14	8.4	normal flora ↓ (-)	excellent	unknown	-
6	70	F	pneumonia —	400 × 2	14	11.2	normal flora ↓ (-)	good	unknown	-
7	44	M	pneumonia —	400 × 3	21	25.2	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	excellent	eradicated	-
8	31	M	acute bronchitis —	200 × 3	7	4.2	<i>S. pyogenes</i> ↓ (-)	good	eradicated	-
9	68	F	chronic bronchitis —	200 × 3	14	8.4	<i>M. catarrhalis</i> (##) → (+) <i>H. influenzae</i> (+) → (##)	fair	unchanged	-

Table 2. Clinical efficacy of loracarbef in respiratory infections

Effect	Excellent	Good	Fair	Poor
Pneumonia	2	3	1	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>			1	
Acute bronchitis		1		
Chronic bronchitis			1	
Total	6/9		3	

症例3 肺炎 25歳 女

咽頭痛、発熱にて近医で投薬受け、高熱から微熱になるも、咳嗽・鼻閉が強いため当科受診。胸部X線にて肺炎陰影認め、LCBF 200mg×3/日、4日間投与するも咳嗽不変で、やや有効と判定した(胸部X線はその後撮影せず)。投与前の喀痰から*H. influenzae*検出するもマイコプラズマ抗体価の上昇あり、基本的にはマイコプラズマ肺炎で*H. influenzae*は混合感染と考えられた。5日目よりerythromycin 400mg×3/日に変更するもその後来院せず。

症例4 肺炎 74歳 男

咳嗽、喀痰および胸部X線で肺炎陰影が認められたため、LCBF 200mg×3/日、18日間投与した。基礎疾患は気管支拡張症。臨床症状、検査値の改善、胸部X線像の改善認められたため有効と判定した。

症例5 肺炎 44歳 男

発熱、咳嗽、喀痰および胸部X線で肺炎陰影認められたため、LCBF 200mg×3/日、14日間投与、投与開始後2日目で解熱し、咳嗽、喀痰も減少し、胸部X線、臨床検査値も速やかな改善がみられたため著効と判定した。

症例6 肺炎 70歳 女

発熱、咳嗽および胸部X線で肺炎陰影認められ、LCBF 400mg×2/日、14日間投与、2日目には咳嗽消失、3日目には解熱し、臨床検査値も改善を認め、14日目には胸部X線上での肺炎陰影も消失しており有効と判定した。

症例7 肺炎 44歳 男

発熱、咳嗽、喀痰、軽度の呼吸困難感出現し当科外来受診。胸部X線で肺炎陰影認められ、LCBF 400mg×3/日を21日間投与、2日目には臨床症状の改善を認め、臨床検査値、胸部X線上の肺炎陰影も速やかに改善したため著効と判定した。投与前の喀痰中の*H. influenzae*も消失した。

症例8 急性気管支炎 31歳 男

発熱、咽頭痛、咳嗽、喀痰にて来院。LCBF 200mg

×3/日、7日間投与。投与2日目には咳嗽・喀痰消失し、3日目には解熱したため有効と判定した。LCBF投与前の喀痰検査で*S. pyogenes*検出されるも、投与2日目には喀痰は消失した。

症例9 慢性気管支炎の急性増悪 68歳 女

慢性気管支炎で通院していたが、しばしば急性増悪をおこしていた。今回は発熱、喀痰量の増加、咳嗽頻度の増多にて受診。LCBF 200mg×3/日、14日間投与し、解熱、喀痰量の減少、CRP・胸部X線陰影の改善をみたが、白血球数の改善なく、投与前の喀痰検査でみられた*M. catarrhalis*、*H. influenzae*も不変であり、やや有効と判定した。

9例中本剤と関連すると思われる副作用や臨床検査値異常を認めた症例は1例もなかった。症例5ではGPTは投与前72、投与中44、投与後46で本剤との関係はないと考えられた(Table 4)。

LCBFは、協和醗酵工業株式会社において全合成法により創製された経口用カルバセフェム剤で、*Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis*、*S. pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Proteus mirabilis*、*H. influenzae* および*Propionibacterium acnes*などのグラム陽性菌、グラム陰性菌に抗菌力を有す。構造式中に硫黄原子を含まないことから、セフェム特有の硫黄臭がない。本剤は、投与8時間までに90%以上が未変化体として尿中に排泄されるという特性を有し¹⁾、代謝を受けず、高い生物学的利用性を示すセフェム剤であると考えられる。

このような特徴を有するLCBFを呼吸器感染症9例に使用し、その臨床効果、副作用について検討を行った。

急性肺炎7例では著効2例、有効3例、やや有効2例であった。やや有効例2例のうち1例はマイコプラズマ肺炎と*H. influenzae*の混合感染であり、他の1例は起炎菌が*P. aeruginosa*で、前抗菌剤(CFIX)無効の症例であった。

Table 3. Bacteriological effects of loracarbef in respiratory infections

Isolated organism	Eradicated	Persisted	Replaced	Bacteriological effectiveness
<i>H. influenzae</i>	2	1		2/3
<i>S. pyogenes</i>	1			1/1
<i>M. catarrhalis</i>		1		0/1
<i>P. aeruginosa</i>		1		0/1
Total	3	3	0	3/6

Table 4. Laboratory findings before and after loracarbef treatment

Case		RBC ($\times 10^3/\text{mm}^4$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)
1	B	299	8.8	6800	21	21	85	9.0	0.8
	A	317	9.4	4800	24	20	85	7.0	0.7
2	B	444	13.5	7900	16	13	121	14.0	0.9
	A	454	13.8	8600	15	17	132	13.8	0.8
3	B	382	12.1	11500	26	17	68	6.0	0.7
	A	—	—	—	—	—	—	—	—
4	B	—	—	—	17	14	101	22.0	1.1
	A	379	12.1	8300	30	41	98	11.0	0.9
5	B	474	14.1	10000	27	72	221	12.7	1.1
	A	485	14.6	4900	24	46	153	13.0	1.0
6	B	379	12.0	6300	39	29	221	14.0	0.7
	A	387	12.1	5400	31	35	161	20.0	0.8
7	B	443	14.1	10300	15	13	79	18.0	1.0
	A	424	13.3	4700	20	35	82	17.0	1.1
8	B	508	16.0	16100	21	19	107	11.0	0.9
	A	—	—	—	—	—	—	—	—
9	B	441	13.5	7700	—	—	—	—	—
	A	446	13.5	10400	27	29	79	13.0	0.8

B: before A: after

慢性気管支炎の急性増悪1例はやや有効であり、この症例は長年急性増悪を繰り返している症例である。

急性気管支炎の1例は有効であった。

細菌学的検査では本剤投与前にすべての症例で喀痰検査を行い、起炎菌として9例中5例、6株が検出された。内訳は*H. influenzae* 3株(2株消失, 1株は存続), *S. pyogenes* 1株(消失), *P. aeruginosa* 1株(存続), *M. catarrhalis* 1株(存続)であった。

本剤投与に関連していると思われる副作用、臨床検査値異常は全症例で認められなかった。

以上のように、少数の使用経験ではあるが、今回検討した呼吸器感染症9例中副作用は1例もなく、その効果も6例が有効以上であり残りのやや有効3例も基礎疾患や合併症を有したり混合感染例であったことなどを考えると、本剤は臨床的に極めて有用性の高い薬剤であると考えられる。

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

Loracarbef in respiratory infections

Akira Ishii*, Koichiro Kudo, Tadashi Horiuchi and Junzaburo Kabe

Division of Pulmonary Disease, National Medical Center Hospital

1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

(*Department of Medicine and Physical Therapy, Faculty of Medicine, University of Tokyo)

We administered loracarbef (LCBF), a new carbacephem antibiotic for oral use, to 9 patients with respiratory infections.

LCBF was administered at a total dose of 2.4 g to 25.2 g for 4 to 21 days. Clinical efficacy was excellent in 2, good in 3 and fair in 2 patients with pneumonia, good in 1 with acute bronchitis and fair in 1 with chronic bronchitis.

In the bacteriological study, 6 isolates were detected from 5 cases. The results of the bacteriological survey showed that *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pyogenes* had been eradicated in 2 of 3 and in 1 of 1 cases, respectively, and *Pseudomonas aeruginosa* and *Moraxella catarrhalis* remained. No side effects or abnormal laboratory findings were observed.