

基礎疾患を有する呼吸器感染症におけるloracarbefの使用経験

石岡伸一・保澤総一郎・山木戸道郎

広島大学医学部第二内科*

新しく開発された経口カルバセフェム系抗生剤loracarbefを膠原病を基礎疾患とする急性気管支炎2例、慢性気管支炎の急性増悪1例、肺線維症の呼吸器感染合併3例、肺炎1例、気管支喘息を基礎疾患とする呼吸器感染3例、基礎疾患の認められない慢性気管支炎の急性増悪1例、びまん性汎細気管支炎の急性増悪1例、計12例に1回200～400mg 1日2～3回、4～14日間経口投与した。

臨床効果は肺線維症の呼吸器感染症において著効1例が認められ、有効4例、やや有効4例、無効3例であり、有効率は41.7%であった。本剤によると思われる副作用、臨床検査値異常変動は認められなかった。

Key words : loracarbef, 膠原病, 呼吸器感染症

Loracarbef(LCBF)は協和醸酵工業(株)で、全合成された経口用カルバセフェム剤である¹⁾。これはグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトラムを有する薬剤であるとされる^{2,3)}。

今回我々は以上の特徴を持ったLCBFを膠原病、気管支喘息等の免疫学的異常を伴った患者における呼吸器感染症患者に投与し、本剤の臨床効果と安全性の検討を行ったので報告する。

対象症例は1990年2月より1990年7月までに広島大学医学部附属病院第二内科を受診し、呼吸器感染症と診断され、本試験参加の同意の得られた12例であった。その内訳は関節リウマチを基礎疾患とする肺炎1例、成人型ステイール病または関節リウマチを基礎疾患とする急性気管支炎2例、アレルギー性血管炎を基礎疾患とする慢性気管支炎の急性増悪1例、シェーグレン症候群または関節リウマチを基礎疾患とする肺線維症に呼吸器感染を併発した3例、以上膠原病を基礎疾患とする症例計7例、気管支喘息を基礎疾患とする呼吸器感染3例、基礎疾患の認められない慢性気管支炎の急性増悪1例、びまん性汎細気管支炎の急性増悪1例であり、大半の例がimmunocopromized hostとみなされる例であった。性別は男性5名、女性7名であった。LCBFの投与量は3例に1回200mgを1日2回(1日400mg)、6例に1回200mgを1日3回(1日600mg)、1例に1回400mgを1日2回(1日800mg)、2例に1回400mgを1日3回(1日1200mg)経口投与し、投与期間は4日から14日間であった。投与は全例食後投与であった。

臨床効果判定は発熱、咳嗽、喀痰量およびその性状、聴診所見、赤沈、白血球数、CRP値などの変動から臨床効果をいずれも著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階に判定した。各症例の概要をTable 1に示した。

本剤投与前に検出された分離菌は症例12のびまん性汎細気管支炎より*Pseudomonas aeruginosa*であったが、投与後は検査未実施であった。

以下各症例について概要を示す。

症例1：急性気管支炎、51歳、男、基礎疾患：成人型ステイール病

数日前より咳嗽、膿性痰、38℃の発熱が続いたため当科受診。LCBF 600mg/日を8日間投与したところ解熱、CRP、喀痰性状の改善がみられたので臨床効果は有効と判定した。

症例2：急性気管支炎、48歳、女、基礎疾患：関節リウマチ

数日前より咳嗽、黄色痰が続いたため当科受診。LCBF 400mg/日を6日間投与したところ、喀痰の色の改善は認められたが、喀痰の量、咳痰に改善が認められず、臨床効果はやや有効とした。

症例3：慢性気管支炎の急性増悪、62歳、男

以前より慢性気管支炎のため通院中の毒ガス傷害者であるが、4～5日前より咳嗽、喀痰の増悪がみられ当科受診。LCBF 600mg/日を7日間投与したところ、咳嗽および喀痰性状に改善を認められたが、胸痛の改善がみられず臨床効果はやや有効とした。

症例4：慢性気管支炎の急性増悪、46歳、女、基礎

*〒734 広島市南区霞1-2-3

疾患：アレルギー性血管炎

1年前よりアレルギー性血管炎のため通院中の患者であるが数日前より37℃の発熱，咳嗽および喀痰が改善しないため当科受診。LCBF 400mg/日を7日間投与したが，本剤投与終了直前まで解熱せず，咳嗽量も

減少しなかったため，臨床効果は無効とした。

症例5：気管支喘息の呼吸器感染併発，50歳，女，基礎疾患：気管支喘息

数日前より37℃台の発熱，膿性痰および息切れがあり，当科受診。LCBF 600mg/日を7日間投与した

Table 1. Clinical results of loracarbef treatment

Case no.	Age (y) Sex BW (kg)	Diagnosis underlying disease	Isolated* organism (MIC)	Ineffective preceding therapy	Treatment			BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP* (mg/dl)	WBC* (/mm ³)	Sputum*		Cough*	Evaluation		Adverse reactions	Remarks
					daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)					Property	Volume		bacterio- logical efficacy	clinical efficacy		
1	51 M	acute bronchitis	ND	—	200 × 3	8	4.2	38.0	(47) ¹⁾	(10.8) ¹⁾	9700	P	+	++	unevaluated	good	—	1) at day 3
	57	adult still's disease	ND					36.8	32	0.5	(8400) ¹⁾	M	+	+				
2	48 F	acute bronchitis	ND	—	200 × 3	6	3.6	36.9	9.0	0.4	7700	P	+	+	unevaluated	fair	—	
	60	rheumatoid arthritis	ND					36.5				M	++	++				
3	62 M	acute exacerbation of chronic bronchitis	NF	—	200 × 3	7	4.2	36.8	—	—	—	P	+	+	unevaluated	fair	—	
		(—)	ND					36.8				PM	+	+				
4	46 F	acute exacerbation of chronic bronchitis	ND	—	200 × 2	7	2.8	37.1	44	1.4	7500	PM	+	+	unevaluated	poor	—	
	49	allergic angitis	ND					36.9				PM	+	+				
5	50 F	bronchial asthma with infection	ND	—	200 × 3	7	4.2	36.8	—	1.3	—	—	+	+	unevaluated	poor	—	
	68	bronchial asthma	ND					37.3					+	+				
6	39 F	bronchial asthma with infection	ND	—	200 × 3	6	3.6	36.8	—	—	—	P	+	++	unevaluated	good	—	
		bronchial asthma	ND					36.8				M						
7	24 F	bronchial asthma with infection	ND	—	200 × 2	4	1.6	39.6	—	0.3	13300	—	—	—	unevaluated	good	—	
		bronchial asthma	ND					36.4					—	—				
8	57 F	pulmonary fibrosis with infection	NF	NFLX	400 × 3	7	8.4	37.3	10	1.2	10700	M	+	+	unevaluated	fair	—	
		Sjögren syndrome DM	ND					36.5		1.5	9000	M						
9	77 M	pulmonary fibrosis with infection	NF	CTRX	400 × 2	7	5.6	36.0	37	0.9	17600	P	+	+	unevaluated	poor	—	
	47	rheumatoid arthritis	NF					35.5	95	3.5	9500	P	+	+				
10	59 M	pulmonary fibrosis with infection	ND	—	200 × 3	10	6	37.1	111	11.8	13500	P	+	—	unevaluated	excellent	—	
	44	rheumatoid arthritis	ND					36.7	73	0.9	10000	M	+					
11	55 M	pneumonia	ND	—	400 × 3	14	16.8	37.2	58.0	5.1	8800	—	+	+	unevaluated	good	—	
	63.5	rheumatoid arthritis	ND					37.0	37.0	0.4	10800		+	+				
12	58 F	exacerbation of DPB	<i>P. aeruginosa</i>	—	200 × 2	14	5.6	36.6	10.0	—	9600	PM	+	+	unevaluated	fair	—	
	47	(—)	ND					36.7	10.0		8300	PM	+	+				

* Before therapy DM: diabetes mellitus ND: not done CTRX: ceftriaxone NFLX: norfloxacin
After therapy DPB: diffuse panbronchiolitis NF: normal flora P: purulent M: mucoid PM: purulent-mucoid

が、発熱、膿性痰の改善、息切れ等が改善されず、無効と判断した。

症例6：気管支喘息の呼吸器感染併発，39歳，女，基礎疾患：気管支喘息

11年前より気管支喘息のため通院中の患者であるが、数日前より咳嗽、膿性痰が増悪したため当科受診。LCBF 600mg/日を6日間投与したところ咳嗽および膿性痰の改善が認められたため、臨床効果は有効と判断した。

症例7：気管支喘息の呼吸器感染併発，24歳，女，基礎疾患：気管支喘息

2年前より気管支喘息で通院中の患者であるが、38℃台の発熱、咽頭部痛および左胸痛で当科受診。LCBF 400mg/日を4日間投与したところ解熱および咽頭部痛改善が認められ、臨床効果は有効と判定した。

症例8：肺線維症に合併する呼吸器感染，57歳，男，基礎疾患：シェーグレン症候群，糖尿病

1987年当科入院し、シェーグレン症候群と診断され、抗生剤、ステロイド剤の投与にて症状軽快する。1990年1月頃から呼吸困難、聴診上ベルクロラ音出現。また痰、咳、微熱が出現し、1990年3月に精査加療目的で当科に再入院。LCBF 1200mg/日を7日間投与したところ発熱、咳嗽に関して症状軽快傾向にあり白血球数が改善傾向を示したので、臨床効果はやや有効とした。口腔粘膜ぬぐい液の細菌検査結果は常在菌であった。

症例9：肺線維症に合併する呼吸器感染，77歳，男，基礎疾患：慢性関節リウマチ

1975年頃から労作時に喘鳴が出現。1986年春頃から喀痰、咳嗽が出現し、徐々に増悪する。1990年3月中旬から喀痰、咳嗽に発熱を伴うようになり、近医受診し胸穿上肺線維症が疑われ精査加療目的にて1990年4月当科入院。LCBF 800mg/日を7日間投与し、白血球数は改善したが、CRP、血沈が増悪したので、臨床効果は無効とした。

症例10：肺線維症に合併する呼吸器感染，59歳，男，基礎疾患：関節リウマチ

1987年夏頃55kgあった体重が1988年になって減少しはじめ45kgになったため精査のため当科受診。肺線維症と診断される。数日前より咳嗽、喀痰あり、当科受診。LCBF 600mg/日を6日間投与し、CRP(11.8→0.9)、血沈(111→73)、喀痰性状(P→M)の改善を認め、臨床効果は著効とした。

症例11：肺炎，55歳，男，基礎疾患：関節リウマチ

15日位前より38℃台の発熱、左胸痛、咳嗽、喀痰

があり、近医を受診し、肺炎と診断され抗生剤投与されるも改善しないため当科受診。LCBF 1200mg/日を14日間投与し、肺炎陰影の改善、血沈(58→37)、CRP(5.1→0.4)の改善がみられ、臨床効果は有効とした。

症例12：びまん性汎細気管支炎の急性増悪，58歳，女

1983年よりびまん性汎細気管支炎で当科通院中で、しばしば増悪を繰り返している。数日前より咳嗽、喀痰が増悪したため当科受診。LCBF 400mg/日を14日間投与し、白血球数は改善傾向を示したが、他の所見に改善傾向がみられなかったため、臨床効果はやや有効とした。投与前、喀痰より*P. aeruginosa*が分離されたが、投与後未検であったため、細菌学的効果は判定不能とした。

以上の結果を基礎疾患に膠原病を有する群と有さない群とに層別しての有効率の検討結果をTable 2に示した。

膠原病を基礎疾患に有する感染症群7例中著効1例、有効2例、やや有効2例、無効2例であり、膠原病以外の疾患または基礎疾患を有さない感染症群5例中有効2例、やや有効2例、無効1例であった。

本剤によると思われる副作用は認められなかった。

本剤投与前後に実施した末梢血、肝機能、腎機能などの臨床検査値はTable 3に示した。臨床検査値の異常は認められなかった。

LCBFはグラム陽性菌、グラム陰性菌に抗菌力を有し、ペニシリン結合蛋白(PBP)1Aと3に強い親和性を示し、殺菌的に作用し、服薬後の血中濃度もCCLに比較して高くさらに喀痰中移行も認められること等¹⁾より、外来における呼吸器感染症に対する抗菌薬として期待がもたれた。

今回、我々は既述のごとく膠原病を基礎疾患にもつ呼吸器感染症を主体に12症例に本剤を投与した。続発性免疫不全となる基礎疾患の一つとして膠原病がある。続発性免疫不全に生ずる細菌感染症は宿主の免疫能、病原微生物の種類、および治療に用いられた薬物の種類によってその病態が異なり、さらに、難治性要因が重なってopportunistic infectionの治療を困難にしている²⁾。

今回投与した7例の膠原病を基礎疾患とする感染症の原因菌は不明であり、細菌学的効果は判定不能とせざるを得なかったが、臨床的効果は7例中、著効1例、有効2例、と難治性要因をもつ症例背景を考えると比較的良好な成績を示していると考えられる。本薬剤が経口の抗生剤であることを考えると、外来の軽～中等

Table 2. Clinical efficacy of loracarbef

Group	Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
I (underlying disease: collagen disease)	acute bronchitis	2		1	1		1/2
	acute exacerbation of chronic bronchitis	1				1	0/1
	pulmonary fibrosis with infection	3	1		1	1	1/3
	pneumonia	1		1			1/1
	sub-total	7	1	2	2	2	3/7
II (underlying disease: others or none)	acute exacerbation of chronic bronchitis	1			1		0/1
	bronchial asthma with infection	3		2		1	2/3
	acute exacerbation of DPB	1			1		0/1
	sub-total	5		2	2	1	2/5
Total		12	1	4	4	3	5/12 (41.7)

DPB: diffuse panbronchiolitis

Table 3. Laboratory findings before and after administration of loracarbef

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	PLTS ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	EOS (%)	ESR (mm/h)	CRP	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	529	16.2	51.0	9700	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	A	503	15.4	48.7	8400	—	—	3.2	0.5	17	27	71	14	0.59
2	B	419	12.2	38.5	7700	20.1	2.0	9.0	0.4	14	12	69	18.3	0.4
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	B	420	10.6	34.2	7500	25.2	0.7	44	1.4	28	24	80	14.9	—
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	B	468	14.8	45.7	13700	25.6	—	—	—	—	—	—	—	—
	A	—	—	—	—	—	—	—	1.3	25	28	75	23	1.03
7	B	445	12.7	42.3	13300	—	0.8	—	0.3	11	9	50	11.0	0.8
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	B	475	14.6	44.1	10700	18.0	—	10	1.2	27	35	80	20	0.50
	A	432	14.5	41.8	9000	19.9	—	17	1.5	35	46	111	21	0.66
9	B	455	14.0	45.1	17600	—	4	37	0.9	22	16	122	33	1.00
	A	361	12.8	35.7	9500	28.9	3	95	3.5	25	23	101	25	0.85
10	B	407	11.8	37.8	13500	—	1.2	111	11.8	14	8	120	21.5	1.1
	A	447	12.8	40.2	10000	—	3.0	73	0.9	19	32	60	19.2	0.9
11	B	558	14.0	46.3	8800	55.9	0.3	58	5.1	22	45	—	16.2	0.6
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12	B	487	14.9	46.3	9600	20.4	—	10	—	36	40	7.6	11.5	0.7
	A	494	14.9	46.2	8300	—	0.8	10	0.0	35	36	7.4	10.2	0.7

Case no. 3, 6: not tested B: before A: after

症の感染症が適応となると考えられるが、患者の状況を把握していれば基礎疾患を有する中等症～重症の感染症にも使用可能と考えられる。

副作用、臨床検査値異常については既述の如く、問題となるものはなかったもので、以上から、本剤は症例を適切に選択すれば重症～中等症の呼吸器感染症においても使用可能と推察されるが、さらなる症例の蓄積が必要と考えられる。

文 献

- 1) 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
- 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 N X and Neu H C: In-vitro activity and β -lactamase stability of LY163892. 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) 広田正毅, 原 耕平: 免疫不全・抑制状態における感染症・細菌感染症。臨床免疫 19: 210~215, 1987

Clinical study of loracarbef in respiratory tract infection with underlying disease

Shinichi Ishioka, Soichiro Hozawa and Michio Yamakido

Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

The clinical efficacy of loracarbef (LCBF), a new oral carbacephem antibiotic, was studied in 12 patients: 2 cases of acute bronchitis, 1 case of acute exacerbation of chronic bronchitis, 3 cases of pulmonary fibrosis with infection and 1 case of pneumonia, all with underlying collagen disease; 3 cases of infection (underlying disease was bronchial asthma); 1 case of acute exacerbation of bronchial asthma without underlying disease, and 1 case of acute exacerbation of diffuse panbronchiolitis. LCBF was given orally at a dose of 200 mg or 400 mg, two or three times a day. Duration was 4~14 days.

Clinical response to LCBF was excellent in 1 case of pulmonary fibrosis with infection, good in 4 cases, fair in 4 cases and poor in 3 cases, an efficacy rate of 41.7%. No adverse reactions or abnormal laboratory data were observed.