

尿路感染症におけるloracarbefの臨床的検討

藤田和彦・坂本善郎・北川龍一

順天堂大学医学部泌尿器科学教室*

(主任：北川龍一教授)

新しく開発された経口用カルバセフェム系抗生物質であるloracarbef(LCBF)を尿路感染症患者17例に投与し、その有効性および安全性について臨床的検討を行った。単純性尿路感染症では本剤を200mg、1日1回または2回、3日間投与した。UTI薬効評価基準に合致した4症例中、著効2例、有効2例であった。カテーテル非留置の複雑性尿路感染症では、本剤を200mg、1日2回または3回、5日間投与した。UTI薬効評価基準に合致した9症例中、著効4例、有効4例、無効1例であった。自覚的副作用およびLCBF投与に基づくと思われる検査値の異常は認められなかった。

Key words : loracarbef, 尿路感染症, 臨床的検討

Loracarbef(LCBF)は協和醸酵工業(株)東京研究所で開発された経口用カルバセフェム系抗生物質で、セファクロールと近似した化学構造を持つが、イオウ原子を持たないことが特徴である¹⁾。グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、他の、いわゆる第一世代経口セフェムと同様に広域抗菌スペクトラムを示すが、特に*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*など尿路感染症患者より分離されることが多い菌に対して、抗菌力が優れている²⁾。今回、われわれは、尿路感染症患者に本剤を投与する機会を得たのでその成績を報告する。

平成元年9月より、平成2年8月の期間に順天堂大学泌尿器科外来を受診した尿路感染症患者17例を対象とした。疾患別に単純性尿路感染症7例(急性膀胱炎6例、急性腎盂腎炎1例)、カテーテル非留置の複雑性尿路感染症10例(膀胱炎8例、腎盂腎炎2例)であった。投与方法は、単純性尿路感染症ではLCBF、200mgを1日1回または2回、3日間投与し、複雑性尿路感染症ではLCBF、200mgを1日2回または3回、5日間投与した。有効性の判定は、それぞれUTI薬効評価基準(第3版)³⁾に従って行い、同時に主治医判定も行った。安全性に関しては、副作用の発現に関して注意深く経過観察し、また投与前後で可能な限り採血を行い検査値の推移を検討した。

単純性尿路感染症7例の臨床成績をTable 1に示す。主治医判定では、著効5例、有効1例、無効1例であった。UTI薬効評価基準に合致した症例において検討すると急性膀胱炎では3例中、著効1例、有効2例であっ

た(Table 2)。細菌学的に4株中3株が除菌され、*E. coli* (MIC: 25 μ g/ml)1株が存続した。急性腎盂腎炎では1例中、著効1例で、菌も消失した。

複雑性尿路感染症10例の臨床成績をTable 3に示す。主治医判定では、著効5例、有効2例、やや有効1例、無効1例、不明1例(*Candida*による感染)で、不明を除き有効率78%であった。UTI薬効評価基準に合致した9症例において検討すると著効4例、有効4例、無効1例であった(Table 4)。疾患病態群別にみると、単独菌感染である第3群、第4群では全例、有効以上であったが、複数菌感染である第6群では、1例中1例において無効であった(Table 5)。細菌学的に10株中9株が除菌され(除菌率90%)、*Enterococcus faecalis* 1株 (MIC: >200 μ g/ml)が存続した(Table 6)。

副作用については17例において検討し、全例で異常を認めなかった。臨床検査値の変化は15例で検討し、LCBF投与に基づくと思われる異常は、認められなかった(Table 7)。

近年、グラム陰性菌に対し抗菌力が強い第三世代セフェム剤が、泌尿器科領域においても多用される傾向にある。そのため第三世代セフェム剤の抗菌力が弱いcoagulase-negative *Staphylococcus* (CNS), *E. faecalis*が尿路より、また術後には*Staphylococcus aureus*が分離される割合が増えている。ニューキノロン系抗生物質はグラム陽性および陰性菌に対し抗菌力が強いが、安全性において多少問題がある。このため両者に対しバランスのとれた抗菌力を持ち、比較的安全性の確立している第一世代セフェム剤が見直されてきている。

*〒113 東京都文京区本郷2-1-1

Table 1. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with loracarbef

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				dose (mg × /day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr.	
1	21	F	AUC	200 × 1	po	3	## -	## -	<i>E. coli</i> G-D <i>Streptococcus</i> sp. <i>E. faecalis</i> <i>C. albicans</i>	10^7 10^3	0.39 0.78 200	moderate	excellent	-
2	81	M	AUC	200 × 1	po	3	- -	## -	<i>Candida</i> sp. <i>E. coli</i>	10^3 < 10^3	 0.78	/	excellent	-
3	50	F	AUC	200 × 1	po	3	## -	## -	CNS -	< 10^3	3.13	/	good	-
4	23	F	AUC	200 × 2	po	3	## -	+ -	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>E. avium</i>	10^7 10^5	25 25 >200	moderate	excellent	-
5	33	F	AUC	200 × 2	po	3	- -	+ -	<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10^4 10^4	>200 50	/	poor	-
6	47	F	AUC	200 × 2	po	3	## -	+ -	<i>E. coli</i> -	10^7	0.39	excellent	excellent	-
7	20	F	AUP	200 × 2	po	3	+ -	## -	<i>E. coli</i> -	10^7	0.78	excellent	excellent	-

AUC: acute uncomplicated cystitis

po: per os

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

*before treatment

**UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

AUP: acute uncomplicated pyelonephritis

G-D: group D

after treatment

Dr.: Dr.'s evaluation

Table 2. Overall clinical efficacy of loracarbef in acute uncomplicated cystitis (3-day treatment)

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	de-creased	un-changed	cleared	de-creased	un-changed	cleared	de-creased	un-changed	
Bacteriuria	eliminated	1									1
	decreased (replaced)	1									1
	unchanged	1									1
Effect on pain on micturition		3			0			0			patient total
Effect on pyuria		3			0			0			
Excellent					1			overall efficacy rate 3/3			
Moderate					2						
Poor (including failure)					0						

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
4	3	1

*regardless of bacterial count

LCBFは、新しく合成された第一世代の経口用セフェム剤で、*in vitro*でセファクロールと同様の抗菌力を示す²⁾。本剤は投与後速やかに吸収され、セファクロール以上の最高血中濃度(Cmax)および血中濃度曲線下面積(AUC)を示す。また、投与後24時間で90%以上が未変化体のまま尿中に排泄される特徴を持つ¹⁾。このように本剤は、特に泌尿器科領域で、既存の第一世代セフェムより低用量で有用性が期待されている薬剤である。

今回、われわれは泌尿器科外来を訪れた単純性尿路感染症およびカテーテル非留置の複雑性尿路感染症患

者17人に使用し、臨床的検討を行った。UTI薬効評価基準で判定可能な単純性膀胱炎(3例)または単純性腎盂腎炎(1例)では全て有効以上と満足すべき結果を得た。分離菌は*E. coli* 4株、Group D *Streptococcus* sp. 1株であり*E. coli* 1株を除き消失した。この存続した*E. coli*(症例4)はLCBFおよびセファクロールに対してMICがそれぞれ25および>200 μ g/mlであった。このような第一世代セフェム耐性大腸菌が分離されることは、比較的稀であるが、今後尿路において分離頻度が増加するか否か注意する必要があると思われる⁵⁾。

UTI薬効評価基準で判定可能な複雑性尿路感染症

Table 3. Clinical summary of complicated UTI patients treated with loracarbef

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
						dose (mg \times /day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr.	
8	53	F	CCP renal stone	-	G-3	200 \times 2	po	5	+ -	# ++	<i>Corynebacterium</i> sp. -	10 ⁴	0.78	moderate	excellent	-
9	22	F	CCP movable kidney	-	G-3	200 \times 3	po	5	# -	# -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷	0.78	excellent	excellent	-
10	56	M	CCC prostatic hypertrophy			200 \times 2	po	5	- -	# #	<i>C. albicans</i> <i>Candida</i> sp.	10 ⁵ 10 ⁴	-	/	unknown	-
11	54	F	CCC urethral caruncle		G-4	200 \times 2	po	5	# -	# -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷	0.39	excellent	excellent	-
12	78	M	CCC neurogenic bladder		G-4	200 \times 3	po	5	# #	# ±	<i>S. aureus</i> -	10 ⁵	>200	moderate	good	-
13	61	M	CCC prostatic hypertrophy		G-4	200 \times 3	po	5	++ -	++ -	<i>S. saprophyticus</i> -	10 ⁵	3.13	excellent	good	-
14	68	F	CCC bladder diverticulum	-	G-4	200 \times 3	po	5	++ -	# ±	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ <10 ³	0.39 >200 200	moderate	fair	-
15	76	M	CCC prostatic hypertrophy bladder stone	-	G-4	200 \times 3	po	5	- -	# +	CNS -	10 ⁷	1.56	moderate	excellent	-
16	72	M	CCC prostatic hypertrophy	-	G-4	200 \times 3	po	5	# -	# -	<i>K. pneumoniae</i> -	10 ⁷	-	excellent	excellent	-
17	42	F	CCC neurogenic bladder	-	G-6	200 \times 3	po	5	# #	+ -	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁴ 10 ⁵	>200 0.20 >200 >200	poor	poor	-

CCP: chronic complicated pyelonephritis
CCC: chronic complicated cystitis

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*
po: per os

*before treatment
after treatment

**UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr.: Dr.'s evaluation

(カテーテル非留置)9例では、有効以上が8例と他薬剤の複雑性尿路感染症(カテーテル非留置)に対する有効率と比較し⁶⁾、良好な成績であった。その理由として、主に本剤の優れた特性に基づくものと考えられる

が、一方、今回の検討では、*E. coli*, *K. pneumoniae*といった本剤の抗菌力の強い菌が多く分離され、*Pseudomonas* sp.や*Serratia* sp.が分離されなかったことも考慮する必要がある。無効例の1例は、*E. faecalis*と

Table 4. Overall clinical efficacy of loracarbef in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	4	3	1	8
Decreased				0
Replaced				0
Unchanged	1			1
Effect on pyuria	5	3	1	patient total 9
Excellent		4		overall efficacy rate 8/9
Moderate		4		
Poor (including failure)		1		

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
10	9 (90%)	1

*regardless of bacterial count

Table 5. Overall clinical efficacy of loracarbef classified by the type of infection

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	0	0	0	0	
	group 2 (post-prostatectomy)	0	0	0	0	
	group 3 (upper UTI)	2	1	1	0	2/2
	group 4 (lower UTI)	6	3	3	0	6/6
	sub-total	8	4	4	0	8/8
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	0	0	0	0	
	group 6 (no indwelling catheter)	1	0	0	1	0/1
	sub-total	1	0	0	1	0/1
Total		9	4	4	1	8/9

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	0	0	0	0	
No	9	4	4	1	8/9
Total	9	4	4	1	8/9

Table 6. Bacteriological response to loracarbef in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1	0
<i>S. epidermidis</i>	1	1	0
<i>S. saprophyticus</i>	1	1	0
CNS	1	1	0
<i>E. faecalis</i>	1	0	1
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1	0
<i>E. coli</i>	3	3	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	0
Total	10	9 (90%)	1

*regardless of bacterial count CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 7. Laboratory findings before and after treatment with loracarbef

Patient no.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential count (%)					Platelet (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (KAU)	Bil. (mg/dl)		BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Electrolyte (mEq/l)		
						Ba.	Eo.	Neu.	Ly.	Mo.					D	T			Na	K	Cl
1	before	356	12.6	37.4	6300	0	1	73	24	2	8.8	22	9	7.2	0.4	1.0	16	0.9	148	4.6	105
	after	326	11.6	34.4	4200	0	0	69	25	6	10.3	21	7	7.0	0.3	0.9	17	0.8	147	4.3	105
2	before	425	11.8	36.1	20200	1	0	86	6	7	18.6	22	20	6.7	0.2	0.6	18	1.1	148	4.2	107
	after	386	10.9	33.0	4500	0	0	62	31	7	19.8	21	16	5.8	0.1	0.3	12	1.0	145	4.4	107
3	before	426	13.2	39.1	9600	2	1	64	24	9	24.4	24	19	4.8	0.1	0.2	10	0.7	144	4.7	101
	after	431	13.2	40.2	7600	0	1	50	44	5	24.7	22	22	5.5	0.1	0.3	11	0.8	143	4.4	103
4	before	420	12.6	37.3	6400	0	3	46	49	2	30.7	13	3	7.9	0.1	0.3	11	0.6	146	4.5	100
	after	427	12.8	38.0	7000	1	1	52	41	5	30.7	13	3	5.9	0.1	0.3	11	0.6	146	3.8	107
5	before	401	12.1	36.2	7100	0	0	60	35	5	25.3	20	7	3.4	0.4	1.0	12	0.7	145	4.5	106
	after	405	12.1	36.3	6700	0.5	0.5	70.5	27	1.5	25.6	17	5	3.6	0.2	0.5	8	0.9	148	4.9	105
6	before	420	13.4	38.8	8100	0	4	42	52	2	26.9	15	9	5.5	0.1	0.2	12	0.6	147	4.2	105
	after	424	13.5	39.1	8300	1	5	46	43	5	25.7	14	8	5.2	0.1	0.3	8	0.6	147	4.4	107
7	before	379	12.2	36.2	10000	0	3	81	13	3	21.3	9	4	4.1	0.1	0.4	8	0.6	146	4.1	106
	after	412	13.6	39.7	6200	0	6	55	31	8	26.1	10	6	4.2	0.1	0.4	10	0.7	144	4.1	106
8	before	421	13.0	39.2	5600	2	4	43	51	0	24.6	29	25	6.7	0.2	0.4	18	0.8	146	4.3	102
	after	408	12.8	38.8	3300	0	3	39	54	4	22.0	40	39	7.8	0.2	0.4	15	0.8	146	4.3	109
9	before	383	12.0	37.0	9300	0	1	81	16	2	33.9	15	5	4.5	0.2	0.5	17	0.9	147	4.3	103
	after	412	13.5	39.4	9100	0	1	79	19	1	35.8	19	5	4.8	0.2	0.4	16	0.9	143	4.1	101
10	before	504	15.9	47.7	12600	0	1	53	43	3	43.9	14	10	8.1	0.2	0.5	19	1.0	144	4.7	105
	after	489	15.6	46.8	15300	0	1	60	36	3	33.4	17	17	8.4	0.2	0.6	14	1.1	149	5.2	108
11	before	383	11.8	36.2	6700	0	0	52	43	5	28.9	26	23	6.1	0.1	0.3	15	0.7	148	4.2	107
	after	378	12.0	35.9	6000	0	3	40	50	7	29.1	23	15	5.8	0.1	0.3	17	0.6	147	4.8	109
12	before	446	14.8	44.0	7100	1	1	76	18	4	24.6	12	5	10.5	0.1	0.3	13	1.3	141	4.8	100
	after	430	14.3	42.3	7900	0	0	63	34	3	25.1	11	7	8.9	0.1	0.2	11	1.1	142	4.6	100
13	before	450	16.0	46.9	11800	0	1	66	28	5	24.0	21	8	6.1	0.4	0.9	16	1.0	149	4.3	110
	after	436	15.5	45.4	7500	0	2	54	39	5	22.1	16	9	6.9	0.1	0.4	17	1.0	145	4.4	111
14	before	409	12.6	38.8	6600	1	0	73	23	3	23.7	25	14	7.1	0.1	0.3	17	0.8	148	4.6	107
	after	402	12.8	38.7	4600	1	0	75	21	3	24.9	20	10	6.6	0.1	0.2	18	0.8	146	4.9	103
16	before	387	11.0	34.4	7100	0	4	66	23	7	28.3	10	11	6.9	0.1	0.3	21	1.1	146	4.7	105
	after	385	11.0	33.9	7900	1	1	74	19	5	39.4	12	8	6.9	0.2	0.4	23	1.2	146	4.7	105

*Staphylococcus epidermidis*の複数菌感染によるもので、*S. epidermidis*は消失したが、*E. faecalis*は存続した。*E. faecalis*による感染に関しては、他の臨床分離株でのMIC₅₀においても>100μg/mlであり²⁾、あまり臨床的効果は期待できないと思われる。

UTI薬効評価基準致症例から、グラム陽性菌は、*S. aureus* 1株、*S. epidermidis* 1株、*Staphylococcus saprophyticus* 1株、CNS 1株、Group D *Streptococcus* sp. 1株、*E. faecalis* 1株が投与前に分離され(≥10⁴ CFU/ml)、投与後、*E. faecalis*を除き消失した。投与後の新たな出現菌(菌数に関係なく)は*E. faecalis* 2株、*Enterococcus avium* 1株であった。グラム陰性菌では、*E. coli* 7株、*Corynebacterium* sp. 1株、*K. pneumoniae* 1株が投与前に分離され(≥10⁴ CFU/ml)、投与後、*E. coli* 1例を除き消失した。投与後の新たな出現菌(菌数に関係なく)は*Pseudomonas aeruginosa* 1株、*Enterobacter cloacae* 1株であった。以上の結果より総合的に判断し、LCBFは単純性尿路感染症および、カテーテル非留置の複雑性尿路感染症の治療薬として安全で有用な薬剤と考えられた。

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) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 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) Deguchi K, Yokota N, Koguchi M, Nakane Y, Fukushima Y, Fukayama N, Ishihara R, Oda S, Tanaka S and Sato K: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討Ⅱ。Chemotherapy 38: 1020~1026, 1990
- 6) 坂田正樹, 藤井忠男, 河村信夫: 尿路感染症に各種化学療法剤を投与するときの指標(Ⅳ)。泌尿器外科 1: 377~378, 1988

Clinical study on loracarbef in urology

Kazuhiko Fujita, Yoshiro Sakamoto and Ryuichi Kitagawa
Department of Urology, School of Medicine, Juntendo University
2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

The therapeutic efficacy and safety of loracarbef (LCBF), a new synthetic antibiotic, was evaluated in 17 patients visiting our urology clinic. Patients with uncomplicated urinary tract infections were administered 200 mg of LCBF orally once or twice a day for 3 days. The clinical response was excellent in two and moderate in two of the four cases which satisfied the criteria of the Japanese UTI Committee. Patients with complicated urinary tract infections but no indwelling urethral catheter were administered 200 mg of LCBF twice or thrice a day for 5 days. The response was excellent in four, moderate in four and poor in one of the 9 cases which satisfied the criteria. No side effects or abnormal clinical findings were observed in any of the patients. We conclude that LCBF is an effective antibiotic for the treatment of urinary tract infections.