

皮膚科領域におけるloracarbefの基礎的・臨床的検討

鳥越利加子・山田 琢・阿部能子・下江敬生

神崎寛子・秋山尚範・荒田次郎

岡山大学医学部皮膚科*

経口カルバセフェム剤loracarbef(LCBF)の皮膚科領域における基礎的、臨床的検討を行った。

1. 皮膚感染病巣から分離した*Staphylococcus aureus* 165株に対するLCBFのMICを 10^6 CFU/mlで測定し、同様に測定したcefaclor(CCL)のMICと比較した。MICのピークはLCBFで $1.56\mu\text{g/ml}$ (69株)、CCLで $3.13\mu\text{g/ml}$ (51株)であった。

2. ラットにLCBF 20mg/kgを胃内投与した後の皮膚内濃度は60分後がピークであり、対血漿濃度比は0.151~0.179であった。

3. 4人の手術患者でLCBF 200mg内服後の皮膚内濃度と血漿中濃度を測定した。その比は3例が各0.21, 0.23, 0.32であった。1例は皮膚内濃度が検出限界以下であった。

4. 皮膚科領域の感染症32例にLCBF 1回200mgを1日3回、1例のみ400mgを1日3回経口投与した。評価の対象とした31例中、著効19例、有効10例、やや有効2例、無効0であった。副作用は、頭重感と嘔吐1例、発疹1例、軽度の軟便が1例にみられた。

Key words : loracarbef, dermatology, MIC, skin concentration, clinical study

Loracarbef(LCBF)は協和醸酵工業(株)で開発された、初めての経口カルバセフェム剤である。その構造はcefaclor(CCL)の1位の硫黄が炭素に置き換わったもので、抗菌スペクトラムはCCLとほぼ同等¹⁾、抗菌力もCCLとほぼ同等かそれ以上との報告がある²⁾。

今回、LCBFについて皮膚科領域での検討を行う機会を得たので、基礎的検討を加えて報告する。

I. 材料と方法

1. 皮膚感染病巣より分離された*Staphylococcus aureus*のLCBFに対する感受性の測定

1989年4月から1990年9月までの間に岡山大学医学部付属病院皮膚科で得られた*S. aureus*の165株について、LCBFおよびCCLの最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。 10^6 CFU/mlの菌量で日本化学療法学会標準法(寒天平板希釈法)³⁾に準じて行った。

2. ラットの血漿中および皮膚へ移行したLCBFの濃度の測定

体重200g前後のウイスター系雄ラット20匹に20mg/kgのLCBFを経口投与した。4匹ずつの5群に分け、それぞれ投与後30分または、1, 2, 4, 6時間後に、エーテル麻酔下に採血し、屠殺し皮膚を採取した。血液は尾静脈よりヘパリン入り注射器にとり遠心して血漿を分離した。皮膚は背部を剃毛してから採取

し、皮下組織をはさみで除去後、1gの重量とした。これを細切して0.1Mリン酸緩衝液(pH7.0)を加えてPolytron[®](KINEMATICA社製)高速ホモジェナイザーによりホモジェナイズし、遠心してその上清を被検液とした。測定は協和醸酵工業(株)にてHPLC法で実施した。

3. ヒトにおけるLCBFの血漿中および皮膚内濃度の測定

手術目的で入院した患者4人に、本剤投与の同意を得て、術前にLCBF 200mgカプセルを1カプセル、1回経口投与した。うち2人は投与60分後、他はそれぞれ120分後、135分後に、採血と皮膚採取を同時に行った。血液はヘパリン加採血とし、ただちに遠心し血漿を分離、皮膚は皮下組織を除去し、どちらも -80°C で保存した。前項と同様の処理にて、協和醸酵工業(株)にてHPLC法でLCBFの濃度を測定した。

4. 臨床的検討

1989年6月より1991年6月までの間、岡山大学医学部付属病院皮膚科を受診した皮膚感染症患者で、治療の同意が得られた32例に使用した。疾患は毛包炎2例、膿疱性痤瘡1例、癬4例、蜂窩織炎2例、瘰癧3例、化膿性爪囲炎5例、皮下膿瘍1例、感染粉瘤5例、二次感染9例であった。投与量は1回200mgを1日3

*〒700 岡山市鹿田町2-5-1

回、1例のみ1回400mgを1日3回経口投与した。投与日数は原則として7日間から14日間までとし、7日以内でも治癒した場合はその時点で終了とした。効果判定は、治癒または著明に症状の改善のみられたものを著効とし、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階に評価した。原則として内服開始前および終了後に病巣部の培養をし、細菌の同定を行った。臨床検査は、薬剤投与前後に原則として、赤血球数、血色素、ヘマトクリット、血小板数、白血球数と分画、血清GOT、GPT、ALP、ビリルビン、BUN、creatinine、Na、K、Cl、CRP、血沈の測定、尿中蛋白、尿糖、尿中ウロビリノーゲンの定性試験を行った。

II. 結 果

1. 皮膚感染病巣より分離された*S. aureus*のLCBFに対する感受性の測定

臨床分離*S. aureus* 175株のLCBFとCCLのMIC分布

をTable 1に示した。LCBFでは1.56 μ g/mlが165株中69株とピークを示した。CCLのピークは3.13 μ g/ml (51株)であった。

2. ラットの血漿および皮膚へ移行したLCBFの濃度の測定

結果をTable 2に示した。血漿濃度は投与60分後がピークとなった。皮膚内濃度もピークは60分後で、血漿中濃度に対する比は30分後0.151、60分後0.179、120分後0.179であった。

3. ヒトにおけるLCBFの血漿中および皮膚内濃度の測定

測定結果をTable 3に示す。症例2が1例のみ測定限界以下の低値を示したが、それを除くと血漿中濃度は4.03、6.15、9.56 μ g/mlで、皮膚内濃度は0.92、1.99、2.05 μ g/gであった。血漿中濃度に対する皮膚内濃度の比は0.21、0.23、0.32であった。

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus*

Antibiotic	Inoculum size 10 ⁶ CFU/ml												
	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
loracarbef		1	2		10	69	32	12	6	6	12	7	8
cefaclor		2	8	1	26	21	51	21	5	3	7	10	10

Table 2. Plasma and skin levels of loracarbef in rats after oral administration of 20 mg/kg of loracarbef

	No. of cases	Time (min)				
		30	60	120	240	360
Skin level (μ g/g)	1	2.135	1.510	0.955	<0.25	<0.25
	2	<0.25	1.990	0.915	0.435	<0.25
	3	0.365	1.595	1.68	<0.25	<0.25
	4	1.250	2.765	0.91	<0.25	<0.25
	mean	1.25 (n=3)	1.97	1.12	<0.25	<0.25
Plasma level (μ g/ml)	1	11.30	9.08	5.93	0.65	1.11
	2	1.86	10.66	4.96	2.58	0.60
	3	4.84	9.29	9.52	1.37	0.46
	4	8.64	15.03	4.60	1.07	0.40
	mean	8.26 (n=3)	11.02	6.25	1.41	0.64
Ratio of skin level/plasma level		0.151	0.179	0.179		

Table 3. Plasma and skin levels of loracarbef after oral administration of loracarbef (200 mg) in patients undergoing skin surgery

Case no.	Age (yr)	Sex	Time after administration (min)	Plasma level (μ g/ml)	Skin level (μ g/g)	Ratio (skin/plasma)
1	76	F	60	9.56	2.05	0.21
2	59	F	60	0.12	<0.25	—
3	64	M	120	4.03	0.92	0.23
4	81	F	135	6.15	1.99	0.32

Table 4. Clinical summary of patients treated with loracarbef

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Organisms isolated before treatment	MIC (µg/ml)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
1	33	M	folliculitis	200 × 3	7	<i>S. epidermidis</i>		excellent	eliminated	—
2	38	F	folliculitis	200 × 3	5	<i>S. aureus</i>	6.25	excellent	eliminated	—
3	22	F	acne pustulosa	200 × 3	3	<i>S. epidermidis</i>		good	eliminated	dull headache vomiting
4	34	M	furuncle	200 × 3	5	<i>S. epidermidis</i>		excellent	eliminated	—
5	32	M	furuncle	400 × 3	7	—		good	unknown	—
6	18	F	furuncle	200 × 3	7	<i>S. aureus</i>	3.13	excellent	eliminated	—
7	50	F	furuncle	200 × 3	11	<i>S. epidermidis</i>	1.56	fair	unchanged	—
8	19	F	phlegmon	200 × 3	14	γ-haemolytic streptococcus <i>S. pyogenes</i>		excellent	eliminated	—
9	59	F	phlegmon	200 × 3	7	—		good	unknown	—
10	59	M	felon	200 × 3	7	—		excellent	unknown	—
11	69	F	felon	200 × 3	6	<i>S. aureus</i>	3.13	excellent	eliminated	—
12	57	M	felon	200 × 3	8	<i>S. aureus</i>		excellent	eliminated	—
13	57	M	suppurative paronychia	200 × 3	8	<i>S. aureus</i>		excellent	eliminated	—
14	68	F	suppurative paronychia	200 × 3	5	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	0.1 3.13	fair	unchanged	—
15	34	M	suppurative paronychia	200 × 3	5	<i>S. aureus</i>		excellent	unchanged	—
16	76	F	suppurative paronychia	200 × 3	7	<i>S. auricularis</i>	1.56	excellent	eliminated	—
17	67	M	suppurative paronychia	200 × 3	9	<i>S. aureus</i>		good	unknown	—
18	41	F	subcutaneous abscess	200 × 3	7	<i>S. milleri</i>		good	eliminated	—
19	19	F	infectious atheroma	200 × 3	3	<i>S. epidermidis</i>		excellent	eliminated	—
20	31	M	infectious atheroma	200 × 3	7	<i>K. pneumoniae</i>	0.78	excellent	eliminated	—
21	19	M	infectious atheroma	200 × 3	9	<i>P. magnus</i>	1.56	excellent	eliminated	—
22	33	M	infectious atheroma	200 × 3	5	<i>S. aureus</i>	12.5	excellent	eliminated	—
23	47	M	infectious atheroma	200 × 3	10	—		excellent	unknown	—
24	68	F	secondary infection	200 × 3	8	<i>S. aureus</i>		good	unchanged	—
25	51	F	secondary infection	200 × 3	6	—		excellent	unknown	—
26	81	M	secondary infection	200 × 3	5	—		excellent	unknown	—
27	88	M	secondary infection	200 × 3	3	<i>E. cloacae</i>		good	unknown	—
28	72	M	secondary infection	200 × 3	2	<i>X. maltophilia</i>		unknown	unknown	rash
29	60	F	secondary infection	200 × 3	5	—		good	unknown	—
30	58	F	secondary infection	200 × 3	7	<i>S. epidermidis</i>	0.78	good	eliminated	loose stool
31	57	F	secondary infection	200 × 3	7	—		good	unknown	—
32	46	M	secondary infection	200 × 3	7	<i>S. aureus</i>	3.13	excellent	eliminated	—

Table 5. Summary of clinical effect of loracarbef

Group	Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
			excellent	good	fair	poor	
I	folliculitis	2	2				2/2
	acne pustulosa	1		1			1/1
II	furuncle	4	2	1	1		3/4
IV	phlegmon	2	1	1			2/2
	felon	3	3				3/3
	suppurative paronychia	5	3	1	1		4/5
V	subcutaneous abscess	1		1			1/1
	infectious atheroma	5	5				5/5
VI	secondary infection	8	3	5			8/8
Total		31	19	10	2		29/31 (93.5%)

4. 臨床的検討

臨床使用32例のまとめをTable 4に、その効果のまとめをTable 5に示す。I群では有効率3/3、II群では3/4、IV群では9/10、V群では6/6、VI群では8/8で、全体で93.5%の有効率であった。副作用は、3例にみられた。1例は、頭重感と嘔吐が生じ、投与中止にて1日で症状は消失した。1例は発疹がみられ、投与中止しステロイド外用治療にて14日後には略治した。軟便の1例はごく軽度のため投与を継続した。臨床検査値の異常化はみられなかった。

Ⅲ. 考 按

皮膚科領域の感染症の主な起炎菌が*S. aureus*であるが、LCBFの当科で臨床分離された*S. aureus*に対するMICはCCLとほぼ同等であった。

ラットの皮膚内濃度は60分でピークとなり、CCLや他の経口セフェム剤のピークが30分または60分というデータ⁴⁾と比較して変わりなかった。

ヒトにおける皮膚内濃度は、今回検討例は少ないが、1例を除く3例の結果より、ほぼ良好な皮膚内移行が示唆された。

皮膚内濃度とMICとを比較しても、臨床使用時の体

内での抗菌力は充分期待できる。

臨床使用の結果は、I、V、VI群は全例、II群は4例中3例、IV群は10例中9例が有効以上であり、副作用も特に重篤なものはみられず、安全性は比較的高く、皮膚科領域の感染症には有用な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) Cao C, Chin N X, Neu H C: *In-vitro* activity and β -lactamase stability of LY163892. *J Antimicrob Chemother* 22: 155~165, 1988
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改正について(1968年制定, 1974年改訂)。*Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 4) 秋山尚範, 他: ラットにおける各種抗生剤の皮膚内移行について。日皮会誌101: 943~950, 1991

Basic and clinical studies on loracarbef in the field of dermatology

Rikako Torigoe, Taku Yamada, Yoshiko Abe, Keisei Shimoe,
Hiroko Kanzaki, Hisanori Akiyama and Jirô Arata
Department of Dermatology, Okayama University Medical School
Shikata-cho 2-5-1, Okayama 700, Japan

Loracarbef (LCBF), a new oral carbacephem, was evaluated in the field of dermatology.

1) Minimum inhibitory concentrations (MICs) of LCBF and cefaclor (CCL) were determined against 165 isolates of *Staphylococcus aureus* from skin and skin structure infections. LCBF showed a peak MIC distribution at 1.56 $\mu\text{g/ml}$ (69 strains), CCL at 3.13 $\mu\text{g/ml}$ (51 strains).

2) Plasma and skin concentrations of LCBF after a single oral administration (20 mg/kg) were determined in rats. The peak of skin concentration was seen at 60 min, and the skin/plasma concentration ratio was 0.151 (n=4) at the peak time.

3) Plasma and skin concentrations of LCBF after a single oral administration (200 mg) were determined in 4 skin surgery patients. The skin/plasma concentration ratios in 3 cases were 0.21, 0.23 and 0.32, respectively. In one case the skin concentration was below the level of sensitivity of the HPLC assay.

4) LCBF was administered to 32 patients with skin and skin structure infections at a dose of 200 mg or 400 mg t.i.d. The results were excellent in 19 cases, good in 10, fair in 2, and poor in 0. Dull headache and vomiting were observed in one case, rash in one, and slightly loose stool in one.