

皮膚科領域におけるloracarbefの基礎的、臨床的検討

池田政身・山本康生・小玉 肇

高知医科大学皮膚科学教室*

新しい経口用カルバセフェム系抗生剤loracarbefを皮膚科領域にて検討した。

1. 雄ラットにLCBF 20mg/kg胃内投与(空腹時)した時の30分, 1, 2, 4, 6時間後の血清内, 皮膚内濃度は各11.88, 5.37, 2.83, 0.63, 0.15 μ g/ml, 3.23, 1.56, 0.91, 0.14, 0.08 μ g/g(湿重量)(n=4)であった。

2. 毛嚢炎2例, リンパ管炎1例, 急性爪囲炎1例, 慢性爪囲炎の急性増悪1例, 皮下膿瘍2例, 化膿性汗腺炎1例, 感染性粉瘤1例, 二次感染3例の計12例に対しLCBFを1日600mg食後3分服用を使用した。結果は著効3例, 有効7例, やや有効1例, 無効1例であり有効率は83.3%であった。細菌学的効果では12例中9例で除菌された。本剤によると思われる自, 他覚的副作用は認められず, 臨床検査値異常も認められなかった。

Key words : loracarbef, 皮膚内濃度, 皮膚感染症

Loracarbef(LCBF)は協和醸酵工業(株)が全合成で創製した初めての経口用カルバセフェム剤であり¹⁾, 抗菌スペクトラムはいわゆる第一世代の経口セフェム剤と同様である²⁾。今回, ラットにおける血清内および皮膚内濃度を検討し, さらに皮膚科領域感染症に対して本剤を使用する機会を得たので, その結果を報告する。

I. 材料と方法

1. ラットにおけるLCBFの血清内, 皮膚内濃度

200g前後のWistar系雄ラットの胃内にLCBF 20mg/kgを金属カテーテルにて空腹時に投与し, 経時的に血清内, 皮膚内濃度を測定した。投与後30分, 1, 2, 4, 6時間後に各時間4匹を1群としてエーテル麻酔下に頸動脈より採血屠殺し, 背部を剃毛した後背皮を採取した。血液は遠沈した後, 血清を分離し測定まで-20℃で凍結保存した。皮膚は皮下脂肪組織をさみで切除後できるだけ細く切り, 1/15M Phosphate buffer (pH 7.5)2倍量(V/W)を加えてPolytron高速ホモジェナイザーにてホモジェナイズし, 1時間静置した後, 4℃22,000xg, 10分間遠沈し, その上清を皮膚の試料とし, 測定まで-20℃で凍結保存した。血清内および皮膚内濃度は協和醸酵工業(株)にて高速液体クロマトグラフィー法(HPLC法)によって測定した。

2. 臨床検討

対象症例は平成2年3月から平成3年7月までに高知医科大学皮膚科を受診し, 治療の同意の得られた16歳以上の外来, 入院の皮膚感染症を対象とした。使用

症例は計12例で, その内訳は毛嚢炎2例, リンパ管炎1例, 急性爪囲炎1例, 慢性爪囲炎の急性増悪1例, 皮下膿瘍2例, 化膿性汗腺炎1例, 感染性粉瘤1例, 二次感染3例であった。1日使用量は全例600mg分3とし, 使用日数は5日間から12日間であった。

効果判定は臨床的变化を主治医の主観的な判断により判定された。その判定基準として, 毛嚢炎, リンパ管炎, 爪囲炎, 二次感染は5日目までに著明改善を著効, 改善を有効, やや改善をやや有効, 改善なしまたは増悪を無効とし, 7日目(5日目に判定されたものは除く)までに著明改善を有効, 改善をやや有効, それ以外を無効とした。皮下膿瘍, 化膿性汗腺炎, 感染性粉瘤では7日目までに著明改善を著効, 改善を有効, やや改善をやや有効, 改善なしまたは増悪を無効, 10日目(7日目に判定されたものを除く)までに著明改善を有効, 改善をやや有効, それ以外を無効とした。細菌学的検査については検体を三菱油化ビーシーエル(株)に送付し, 細菌の同定および最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法³⁾に従い測定した。細菌学的効果判定については, 消失(陰性化)の範囲は起炎菌の消失が認められたほか, 次の基準に該当する場合も消失とした。

毛嚢炎:膿疱, 丘疹, 膿瘍が消失した場合。

リンパ管炎, 爪囲炎:無痛性硬結となった場合。

皮下膿瘍, 化膿性汗腺炎, 感染性粉瘤:無痛性硬結となった場合。

二次感染:周囲の発赤, 腫脹が消失した場合。

*〒783 南国市岡豊町小蓮

II. 結 果

1. ラットにおけるLCBFの血清内, 皮膚内濃度

Table 1にラットにおける本剤の血清内, 皮膚内濃度を示す。30分, 1, 2, 4, 6時間後の血清内濃度はそれぞれ11.88, 5.37, 2.83, 0.63, 0.15 $\mu\text{g/ml}$, 皮膚内濃度はそれぞれ3.23, 1.56, 0.91, 0.14, 0.08

$\mu\text{g/g}$ (湿重量)であった。30分後のピーク時の血清内濃度に対する皮膚内濃度比(皮膚移行率)は0.27であった。

2. 臨床検討

今回の検討症例12例の一覧をTable 2に, また各疾患群別の臨床効果をTable 3に示した。著効3例, 有効

Table 1. Serum and skin levels of loracarbef

		0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h
Serum ($\mu\text{g/ml}$)	1	14.69	6.36	2.58	0.47	0.21
	2	15.75	4.39	2.82	0.92	0.11
	3	10.02	6.26	2.79	0.55	0.12
	4	7.05	4.47	3.13	0.59	0.17
Mean \pm SD		11.88 \pm 4.07	5.37 \pm 1.09	2.83 \pm 0.23	0.63 \pm 0.20	0.15 \pm 0.05
Skin ($\mu\text{g/g}$)	1	4.20	2.35	0.87	0.10	0.09
	2	4.54	1.09	0.95	0.21	0.04
	3	2.58	1.58	0.87	0.13	0.09
	4	1.58	1.23	0.96	0.10	0.08
Mean \pm SD		3.23 \pm 1.39	1.56 \pm 0.56	0.91 \pm 0.05	0.14 \pm 0.05	0.08 \pm 0.02

Table 2. Clinical results with loracarbef

No.	Age-Sex	Diagnosis	Dose (mg/days)	Isolated microorganism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ($10^6/\text{ml}$)	Effects		Side effects
						clinical	bacterio- logical	
1	87-F	folliculitis	600 \times 7	<i>S. aureus</i>	1.56	good	eradicated	(-)
2	23-F	folliculitis	600 \times 5	<i>P. acnes</i>	0.10	excellent	eradicated	(-)
3	31-F	lymphangitis	600 \times 7	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	0.39 3.13	good	eradicated	(-)
4	59-F	acute paronychia	600 \times 9	<i>S. aureus</i>	3.13	good	eradicated	(-)
5	63-F	chronic paronychia acute exacerbation	600 \times 10	<i>E. faecalis</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>P. vulgaris</i>	200 0.78 200	poor	unchanged	(-)
6	21-M	subcutaneous abscess	600 \times 9	γ -haemolytic <i>streptococcus</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Bacteroides</i>	\leq 0.025 0.20 0.10	good	eradicated	(-)
7	36-M	subcutaneous abscess	600 \times 12	<i>Peptostreptococcus</i>	3.13	good	eradicated	(-)
8	26-F	hidradenitis suppurativa	600 \times 10	<i>S. epidermidis</i> CNS	0.78 0.39	good	replaced	(-)
9	30-M	infected atheroma	600 \times 12	CNS	1.56	good	eradicated	(-)
10	19-F	secondary infection	600 \times 5	-	-	excellent	unknown	(-)
11	60-M	secondary infection	600 \times 7	<i>S. aureus</i>	1.56	excellent	eradicated	(-)
12	69-M	secondary infection	600 \times 7	<i>S. aureus</i>	3.13	fair	eradicated	(-)

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 3. Clinical efficacy of loracarbef

Group	Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
			excellent	good	fair	poor	
I	folliculitis	2	1	1			
IV	lymphangitis	1		1			
	acute paronychia	1		1			
	chronic paronychia	1				1	
	sub-total	3		2		1	
V	subcutaneous abscess	2		2			
	hydradenitis suppurativa	1		1			
	infected atheroma	1		1			
	sub-total	4		4			
VI	secondary infection	3	2		1		
Total		12	3	7	1	1	83

7例、やや有効1例、無効1例と有効率は83.3%であった。分離菌としては*Staphylococcus aureus*が5株、 γ -haemolytic *streptococcus* が1株、coagulase-negative *Staphylococcus* が2株、*Staphylococcus epidermidis*が1株、*Propionibacterium acnes*が1株、*Streptococcus pyogenes*が1株、*Enterococcus faecalis*が1株、*Proteus vulgaris*が1株、*Corynebacterium sp.*が1株、*Corynebacterium*が1株、*Bacteroides*が1株、*Peptostreptococcus*が1株検出された。分離菌の感受性をみると症例5の分離菌を除いてすべて感受性菌であった。細菌学的効果を見ると12例中菌が陰性化したものが9例、不変が1例、菌交代が1例、不明が1例であった。副作用は全例に認められなかった。Table 4に臨床検査値を示したが、全症例で異常はみられなかった。

Ⅲ. 考 察

ラットにおけるLCBFの血清内および皮膚内濃度のピークは30分後であり、それぞれ11.88 μ g/mlおよび3.23 μ g/gで、皮膚移行率は0.27であった。これは他のセフェム系の抗生物質の皮膚移行率が0.3から0.5程度である¹⁾に比較するとやや悪い数値であるが、本剤の*S. aureus*に対するMICのピーク値が1.56 μ g/mlである²⁾ことを考えあわせると、十分臨床的效果が期待できる皮膚内濃度であると思われる。

臨床成績では12例中著効3例、有効7例、やや有効1例、無効1例と有効率は83.3%であった。以上より本剤は皮膚科領域感染症に対して、副作用も少なく有用性の高い薬剤であると考えられる。

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) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76-79, 1981
- 4) 秋山尚範, 鳥越利加子, 山田 琢, 阿部能子, 下江敬生, 神崎寛子, 荒田次郎, 赤木 理, 山本康生, 池田政身：ラットにおける各種抗生物質の皮膚内移行について。 *日皮会誌* 101: 943-950, 1991

Table 4. Laboratory findings

Case no.	Before After	WBC (/mm ³)	Differential count (%)				RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plat (10 ⁴ /mm ³)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Urine	
			neutro.	eosino.	baso.	lympho.											mono.	protein
1	B	6800	47	1	1	44	7	363	11.6	36.0	16	12	122	0.6	17	0.7	(-)	(-)
	A	3700	40	0	4	45	11	348	10.9	34.5	16	6	101	0.5	11	0.6	(-)	(-)
2	B	7200	59	0	2	30	9	461	13.3	41.5	14	12	155	0.6	10	0.7	(±)	(±)
	A	6300	59	0	1	33	7	464	13.5	41.5	15	16	153	0.4	12	0.8	(-)	(-)
3	B	10900	83	0	1	9	7	471	14.5	44.5	14	19	230	0.5	8	0.6	(-)	(-)
	A	8300	61	0	2	27	10	444	13.5	41.5	12	17	189	0.3	7	0.5	(-)	(-)
4	B	8100	53	0	0	36	11	446	13.0	40.5	33	43	207	0.8	11	0.6	(-)	(-)
	A	5400	37	1	1	57	4	432	12.5	38.5	28	29	169	0.7	18	0.6	(±)	(±)
5	B	7200	54	2	3	36	4	493	15.2	42.0	18	12	136	0.5	19	0.7	(-)	(-)
	A	—	50	1	4	25	20	455	14.0	41.0	15	8	115	0.5	18	0.8	(-)	(-)
6	B	14800	58	0	0	40	2	549	16.9	48.5	17	27	148	0.7	10	0.9	(-)	(-)
	A	10000	60	1	1	35	3	529	16.4	46.5	14	27	133	0.4	11	0.8	(-)	(-)
7	B	15500	69	1	0	22	8	546	16.7	48.0	12	17	168	0.4	11	0.9	(-)	(-)
	A	9800	77	1	0	16	6	557	17.0	50.0	11	15	146	1.0	12	0.9	(-)	(-)
8	B	3400	51	0	0	44	5	400	12.9	38.5	10	14	94	0.5	19	0.5	(±)	(±)
	A	3800	57	0	2	33	8	413	13.4	40.0	14	12	98	0.5	12	0.5	(-)	(-)
9	B	3800	32	2	2	56	8	366	11.6	34.5	15	11	151	0.6	15	1.0	(±)	(±)
	A	3800	41	1	1	48	9	365	11.9	35.0	14	14	150	0.6	16	0.9	(±)	(±)
10	B	4300	47	1	0	40	12	418	12.9	38.5	14	8	95	0.9	7	0.5	(-)	(-)
	A	6900	69	0	1	21	9	431	13.3	40.0	12	8	100	0.7	8	0.7	(-)	(-)
11	B	10200	66	1	0	27	6	429	13.7	41.0	18	27	164	0.8	13	1.1	(±)	(±)
	A	6800	38	0	4	47	11	434	14.0	42.0	13	17	150	0.6	16	1.1	(±)	(±)
12	B	4800	31	0	2	56	11	412	12.5	39.5	33	23	168	0.5	—	—	(-)	(-)
	A	3700	61	1	0	26	12	414	12.7	39.5	34	20	150	0.4	11	0.8	(-)	(-)

Basic and clinical studies on loracarbef in dermatology

Masami Ikeda, Yasuo Yamamoto and Hajime Kodama

Department of Dermatology, Kochi Medical School,

Okohcho, Nankoku, Kochi 783, Japan

1. Serum and skin levels of loracarbef (LCBF) after oral administration (20 mg/kg, fasting) were determined in rats. Serum levels were 11.88, 5.37, 2.83, 0.63, 0.15 $\mu\text{g/ml}$, and the corresponding skin levels were 3.23, 1.56, 0.91, 0.14, 0.08 $\mu\text{g/g}$ (wet weight) at 0.5, 1, 2, 4 and 6 h after administration ($n=4$), respectively.

2. The clinical efficacy of LCBF was studied in 12 patients: 2 with folliculitis, 2 with subcutaneous abscess, 3 with secondary infection and one each with lymphangitis, acute paronychia, exacerbation of chronic paronychia, hidradenitis suppurativa and infected atheroma. LCBF was used at 600 mg divided into 3 doses. Clinical response to LCBF was excellent in 3 cases, good in 7, fair in 1, and poor in 1, an efficacy rate of 83.3%. Bacteriologically, 9 of 12 patients showed eradication after treatment with LCBF. No adverse reactions or abnormalities in clinical data were noted.