

新しい経口カルバセフェム剤loracarbefの 産婦人科領域における基礎的・臨床的検討

保田仁介・山元貴雄・岩破一博・岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室*

新しく開発された経口カルバセフェム剤であるloracarbef(LCBF)について産婦人科領域における基礎的、臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1) LCBF, 200mg単回投与により血清中濃度は投与後2時間で最高値7.35 μ g/mlとなり、以後漸減した。

2) 性器組織移行についての検討では200mg単回投与により子宮動脈血濃度は末梢静脈血濃度と同等であり、卵巣、卵管、体部筋層、子宮頸部、子宮腔部の各組織への移行は血中濃度の約30%であった。また性器組織濃度は産婦人科性器感染症のおもな起炎菌に対して有効な濃度に達していると考えられた。

3) LCBFの200mg単回投与での乳汁移行について検討したが、投与後6時間までの乳汁中に本剤は検出されず、本剤の乳汁移行はほとんどないと考えられた。

4) 子宮内膜炎12例、子宮付属器炎5例、バルトリン腺膿瘍3例の計20例の産婦人科性器感染症に対して本剤1回200mg, 1日2~3回の投与を行ったところ1例を除いて有効であり、95.0%の有効率を得た。また本剤投与による自覚的副作用および臨床検査値の異常は1例もみられなかった。

以上のことからLCBFは産婦人科性器感染症に対して有用となり得ると考えられた。

Key words : loracarbef, 経口カルバセフェム剤, 産婦人科領域, 組織移行

Loracarbef(LCBF)は協和醸酵工業株式会で合成された初めての経口用カルバセフェム剤で、3位と7位にcefaclor(CCL)と同一の側鎖を有し、CCLに類似した化学構造の薬剤である¹⁾。

本剤はヒト血液およびリン酸緩衝液中での安定性に優れ、速やかに分解するCCLと比較すると化学的にきわめて安定である。

またLCBFはグラム陽性菌、陰性菌にCCL同様広い抗菌スペクトルを有しているが、なかでも*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Peptostreptococcus* sp.など産婦人科領域感染症でしばしばみられる菌に対してはCCLより優れていると報告されている¹⁾。

今回我々はLCBFの産婦人科領域における基礎的検討および臨床的検討を行ったのでその有用性および安全性について報告する。

I. 血清、性器組織および乳汁移行についての検討

1. 方法

婦人科疾患のため行われる子宮全摘術に先立ち同意

の得られた患者に本剤200mgを単回経口投与し、子宮動脈結紮時に末梢静脈血、および子宮動脈血を採取し本剤の血清中濃度を測定し、また合わせて卵管、卵巣、内膜、体部筋層、頸管、子宮腔部の各性器組織濃度を測定した。

乳汁移行については同意の得られた患者に本剤を200mg単回投与後1, 2, 4, 6時間後に乳汁および末梢静脈血を採取しそれぞれにおける濃度を測定した。

血清、乳汁および性器組織での本剤の測定はHPLC法によった。

2. 結果

本剤200mg投与後2時間37分から4時間03分までの間の4例について血清および性器組織での濃度を測定しその結果をTable 1に示した。

末梢静脈血での濃度は投与後2時間37分で4.78 μ g/ml, 3時間23分では0.81 μ g/mlであり、約4時間では平均0.69 μ g/ml(0.34, 1.04 μ g/ml)であった。

子宮動脈血では投与後2時間37分で5.35 μ g/ml, 3時間23分では0.53 μ g/ml, 約4時間では平均0.69 μ g/ml

*〒602 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465

(0.61, 1.06 $\mu\text{g/ml}$)となり、その濃度推移は末梢静脈血と同様の傾向であった。

各性器組織での濃度は投与後2時間37分で0.085~0.990 $\mu\text{g/g}$ (平均0.709 $\mu\text{g/g}$)の移行が認められた。そして約4時間では卵管で0.305 $\mu\text{g/g}$ 、卵巣で0.335 $\mu\text{g/g}$ 、内膜で平均0.208 $\mu\text{g/g}$ 、体部筋層で平均0.245 $\mu\text{g/g}$ 、子宮頸部で平均0.283 $\mu\text{g/g}$ 、子宮腔部で平均0.313 $\mu\text{g/g}$ であった。組織濃度の平均値よりみた血清よりの移行は14.8%から最大45.4%であった。

乳汁移行については3例について検討測定した。

本剤200mg投与後の末梢静脈血濃度は、1時間後それぞれ6.77, 4.69, 5.26 $\mu\text{g/ml}$ で平均5.57 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後では7.74, 5.76, 8.55 $\mu\text{g/ml}$ で平均7.35 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後では5.29, 2.69, 2.53 $\mu\text{g/ml}$ で平均3.50 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後では1.82, 1.58, 0.88 $\mu\text{g/ml}$ で平均1.42 $\mu\text{g/ml}$ であった。

一方、乳汁中の濃度はすべての検体で測定限界以下(<0.1 $\mu\text{g/ml}$)であり、本剤の乳汁への移行は認められなかった(Table 2)。

II. 臨床検討

臨床的検討は同意の得られた20例の女性性器感染症患者に対して本剤を投与した。

症例の内訳は子宮内膜炎12例、子宮付属器炎5例、バルトリン腺膿瘍3例であり、全症例のまとめをTable 3に、効果のまとめをTable 4に示した。

本剤の投与は原則として1回200mg、1日2~3回、7日間とした。

臨床効果の判定は臨床症状、体温、白血球数、赤沈およびCRPなどの自他覚的所見の改善度を指標とし著効、有効、やや有効、無効と判定した。なお無効の判定には少なくとも3日間は投与を行い判定した。

また副作用は自他覚的副作用および投与前後の臨床検査値の異常の有無を併せて判定した。

1. 臨床効果

症例1から12の子宮内膜炎では1回200mg、1日2回投与が3例、1日3回投与が9例であったが、2回投与の3例はすべて有効と判定され、3回投与の9例では*Bacteroides fragilis*の検出された1例が無効であったが他の

Table 1. Serum and tissue concentrations of loracarbef after a single oral administration of 200 mg

Case no.	Age (yr)	Time	Concentration ($\mu\text{g/ml}$, or g)							
			peripheral vein	uterine artery	oviduct	ovary	endo-metrium	myo-metrium	cervix uteri	portio vaginalis
1	47	2°37'	4.78	5.35	0.700	—	0.085	0.785	0.990	0.985
2	42	3°23'	0.81	0.53	—	—	0.635	0.395	0.475	0.385
3	42	3°55'	0.34	0.31	—	ND	0.200	0.200	0.300	0.200
4	52	4°03'	1.04	1.06	0.305	0.335	0.215	0.290	0.265	0.425

ND: not detected

Table 2. Serum and milk concentrations of loracarbef after oral administration (200 mg)

(Fasting)

Case no.		Concentration ($\mu\text{g/ml}$)			
		1 h	2 h	4 h	6 h
1. J.Y.	serum	6.77	7.74	5.29	1.82
	milk	ND	ND	ND	ND
2. S.K.	serum	4.69	5.76	2.69	1.58
	milk	ND	ND	ND	ND
3. K.H.	serum	5.26	8.55	2.53	0.88
	milk	ND	ND	ND	ND

ND: not detected Assay limit: 0.1 $\mu\text{g/ml}$

8例は有効と判定された。

無効と判定された子宮内膜炎は本剤中止後lomefloxacin 1日600mg, 7日間の投与で治癒に至った。

症例13から17までの子宮付属器炎5例はいずれも1

回200mg, 1日3回投与であったが全例有効であった。

症例18から20のバルトリン腺膿瘍3例では, 1例が1日2回投与, 他の2例が3回投与であったがいずれも有効であった。

Table 3. Clinical results of loracarbef treatment

Case no.	Age (yr)	Body weight (kg)	Diagnosis	Loracarbef			Isolate	Bacteriological effect	Clinical efficacy	side effects
				daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (mg)				
1	21	48	endometritis	200 × 2	7	2800	<i>S. epidermidis</i>	eradicated	good	none
2	24	—	endometritis	200 × 2	7	2800	<i>E. agglomerans</i>	eradicated	good	none
3	22	58	endometritis	200 × 2	7	2800	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	eradicated	good	none
4	31	—	endometritis	200 × 3	7	4200	<i>E. coli</i>	eradicated	good	none
5	22	43	endometritis	200 × 3	7	4200	(—)	unknown	good	none
6	24	50	endometritis	200 × 3	7	4200	<i>P. asaccharolyticus</i>	eradicated	good	none
7	25	48	endometritis	200 × 3	7	4200	<i>E. coli</i>	eradicated	good	none
8	26	53	endometritis	200 × 3	7	4200	<i>P. aeruginosa</i>	eradicated	good	none
9	24	49	endometritis	200 × 3	7	4200	(—)	unknown	good	none
10	21	51	endometritis	200 × 3	7	4200	<i>E. cloacae</i> <i>S. aureus</i>	decreased	good	none
11	24	48	endometritis	200 × 3	3	1800	<i>B. fragilis</i>	unchanged	poor	none
12	20	47	endometritis	200 × 3	7	4200	<i>E. cloacae</i>	decreased	good	none
13	28	48	adnexitis	200 × 3	7	4200	(—)	unknown	good	none
14	31	49	adnexitis	200 × 3	7	4200	<i>S. aureus</i>	eradicated	good	none
15	31	50	adnexitis	200 × 3	7	4200	<i>S. epidermidis</i>	eradicated	good	none
16	21	48	adnexitis	200 × 3	7	4200	<i>P. aeruginosa</i>	unknown	good	none
17	24	48	adnexitis	200 × 3	7	4200	<i>N. gonorrhoeae</i>	eradicated	good	none
18	51	—	Bartholin's abscess	200 × 2	7	2800	<i>S. epidermidis</i> <i>E. avium</i>	eradicated	good	none
19	20	45	Bartholin's abscess	200 × 3	7	4200	<i>E. coli</i>	eradicated	good	none
20	20	54	Bartholin's abscess	200 × 3	7	4200	CNS <i>B. bivius</i>	eradicated	good	none

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 4. Summary of clinical effects

Type of infection	Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Intrauterine infection	endometritis	12		11	1	11/12
Adnexitis	salpingitis	5		5		5/5
External genital infection	Bartholin's abscess	3		3		3/3
Total		20		19	1	19/20 (95.0)

以上から臨床効果は子宮内膜炎12例では有効11, 無効1で有効率91.7%, また子宮付属器炎およびバルトリン腺膿瘍は全例有効であり, 投与症例20例全体では有効19, 無効1となり有効率95.0%であった。

2. 細菌学的効果

細菌学的効果をTable 5に示した。

好気性グラム陽性球菌では*Staphylococcus aureus* 3株, *Staphylococcus epidermidis* 4株, CNS 1株, *Enterococcus avium* 1株の4菌種9株が検出され, *S. aureus*の1株を除き, いずれも除菌された。

好気性グラム陰性菌では*E. coli* 3株, *Enterobacter agglomerans* 1株, *Enterobacter cloacae* 2株, *N. gonorrhoeae* 1株, *Pseudomonas aeruginosa* 2株の5菌種9株が検出された。

このうち子宮内膜炎から検出された*E. cloacae* 2株のうち単独感染例では除菌されず減少にとどまったが*S. aureus*との混合感染例では*S. aureus*は残存したが*E. cloacae*は消失し, ともに臨床的には有効であった。

また2株検出された*P. aeruginosa*では1株は消長不明であったが, 1株は除菌された。

嫌気性菌では*B. fragilis* 1株, *Bacteroides bivius* 1株, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 1株が検出された。

そして*B. bivius*と*P. asaccharolyticus*は除菌されたが, 臨床効果無効と判定された子宮内膜炎より検出された*B. fragilis*は除菌されなかった。

全体としての細菌学的効果は20株中17株が除菌され除菌率85.0%であった。

3. 副作用および臨床検査値異常

本剤投与中に自他覚的副作用の発現は1例もみられなかった。

また本剤投与前後における臨床検査値をTable 6に示したが, 本剤によると考えられる異常値の発現はみられなかった。

Ⅲ. 考 察

産婦人科領域感染症のうち内性器感染症では子宮内感染や付属器炎, 外性器感染症ではバルトリン腺炎(膿瘍)などが経口剤による治療の対象である。そしてこれらの起炎菌としてはなおグラム陰性菌や嫌気性菌がその多くを占めている。

また*S. aureus*などグラム陽性菌もしばしばみられることから, 最近では抗菌力の面からニューキノロン剤が有用とされるが, 本系統の薬剤は安全性の問題から産褥感染症などには投与しにくくセフェム剤より優れるとは言い難い²⁾。

Table 5. Bacteriological response to loracarbef

	Isolates	No. of strains	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown	Eradication rate (%)
G (+)	<i>S. aureus</i>	3	2		1			2/3
	<i>S. epidermidis</i>	4	4					4/4
	CNS	1	1					1/1
	<i>E. avium</i>	1	1					1/1
	sub-total	9	8		1			8/9
G (-)	<i>E. coli</i>	3	3					3/3
	<i>E. agglomerans</i>	1	1					1/1
	<i>E. cloacae</i>	2	1	1				1/2
	<i>N. gonorrhoeae</i>	1	1					1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	2	1				1	1/1
	sub-total	9	7	1			1	7/8
Anaerobes	<i>B. fragilis</i>	1			1			0/1
	<i>B. bivius</i>	1	1					1/1
	<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1					1/1
	sub-total	3	2		1			2/3
	Total	21	17	1	2		1	17/20 (85)

今回検討したLCBFは協和醸酵工業株式会社で開発された新しい経口カルバセフェム剤で、グラム陽性菌から陰性菌に対して広い抗菌スペクトラムを有しているとされ、産婦人科領域でも問題となる臨床分離株に対する抗菌力については、グラム陽性菌ではメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)や*E. faecalis*には他剤同様弱いものの、メチシリン感受性ブドウ球菌(MSSA)に対してはCCL, ceftoram(CFTM)より強く、*S. epidermidis*にはCCL, CFTM, cefixime(CFIX)より強く、また*Streptococcus pyogenes*に対してはCCL, CFIXとほぼ同様とされている。

またグラム陰性菌、嫌気性菌にはCCLより強く、CFTMと同等、CFIXと同等ないしやや弱いとされ、特に*E. coli*, *K. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*, *Peptostreptococcus* sp.などにCCLより強い抗菌力があると報告さ

れているなど本剤が産婦人科領域で有用となり得る抗菌力を示している。

本剤の体液、組織移行については今回200mg単回投与を行い検討した。

その結果、乳汁移行の検討でみられたように、投与後2時間で8.55 μ g/mlの最高血清中濃度が認められ以後漸減した。一方麻酔下での手術時に行った性器組織移行の検討での血清中濃度は乳汁移行の検討の際と比較して同じ時間帯でも低い傾向にあった。このような傾向は以前に検討したcefdinir³⁾, cefpodoxime proxetil¹⁾やcefditoren pivoxil⁹⁾などでもみられ全身麻酔による影響と考えられた。

本剤の性器組織移行についての検討では子宮動脈血清中の濃度は末梢動脈血とほぼ同等の値であり、また各性器組織へは血清の平均約30%程度(14.8~45.4%)

Table 6. Laboratory findings before and after treatment with loracarbef

Case no.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		ESR (mm/h)		CRP (mg/dl)		GOT (IU)		GPT (IU)		ALP (IU)		BUN (mg/dl)		SCr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	398	440	8800	5900	28.1	22.5	12.0	12.1	36.0	37.1	18	10	1.0	0.5	21	14	12	10	125	111	10	11	0.6	0.5
2	413	418	7800	6200	22.6	28.1	13.1	13.3	39.5	40.0	18	/	1.8	0.6	15	14	9	9	79	88	9	10	0.6	0.5
3	404	411	12000	5600	20.7	28.1	12.4	12.6	36.8	37.5	39	22	3.5	0.4	15	14	11	10	76	80	15	14	0.5	0.4
4	473	461	11600	7400	25.3	28.1	13.7	13.5	40.7	41.0	10	14	1.3	0.6	12	14	10	10	117	100	11	10	0.6	0.5
5	452	450	9400	6000	23.7	31.4	14.5	14.5	42.0	41.5	24	22	1.5	0.7	/	16	/	8	/	105	/	12	/	0.6
6	436	426	8900	6900	31.1	36.1	13.4	13.2	40.1	39.8	21	/	0.9	0.4	11	14	9	10	168	181	14	15	0.6	0.7
7	405	410	10100	7600	29.8	32.6	13.0	13.2	38.2	39.1	29	30	1.1	0.5	16	20	10	15	188	160	18	16	0.6	0.5
8	471	466	8800	4600	35.6	39.1	15.1	15.0	43.7	43.5	29	30	1.2	0.4	14	15	9	10	205	201	19	17	0.6	0.6
9	444	461	8900	5200	24.1	30.5	13.7	13.9	40.3	42.1	38	29	2.4	0.6	14	16	10	11	188	160	16	15	0.4	0.6
10	405	410	10900	7600	34.3	36.9	13.0	13.1	40.0	41.1	20	25	2.0	0.6	18	15	14	10	181	180	18	16	0.7	0.6
11	352	355	9900	9200	51.9	42.9	11.7	11.7	34.9	35.1	33	29	0.7	1.0	15	15	16	12	119	126	13	14	0.5	0.5
12	456	450	18200	7400	38.2	43.1	13.8	13.7	40.7	41.0	34	30	2.4	0.6	10	11	6	8	112	121	13	12	0.4	0.6
13	411	408	8400	7000	21.4	24.1	12.6	12.6	37.5	36.5	10	10	0.9	0.3	13	12	13	10	110	105	13	10	0.4	0.5
14	420	422	10000	7800	12.7	18.1	12.3	12.5	36.9	37.0	38	20	2.8	0.6	23	18	26	17	96	101	18	10	0.5	0.4
15	381	386	8800	5100	25.1	19.9	11.0	11.4	33.8	33.7	22	16	2.0	0.4	19	18	11	11	3.0	3.8	14	15	0.8	0.7
16	412	404	8100	6800	27.1	33.1	12.4	12.0	37.3	36.0	35	25	3.0	0.8	/	8	/	10	/	98	/	15	/	0.4
17	409	418	10100	8000	24.0	24.8	13.3	13.5	39.4	40.1	41	28	3.9	0.7	21	19	15	14	184	165	16	17	0.5	0.6
18	398	388	8100	5200	28.5	31.5	12.6	12.5	37.9	37.0	18	10	0.8	0.3	/	13	/	9	/	117	/	9	/	0.6
19	414	421	8400	5500	37.4	38.9	13.1	13.4	40.1	41.8	10	/	1.8	0.8	18	16	11	15	160	171	16	15	0.5	0.6
20	450	441	8200	4900	34.9	38.9	13.8	13.7	42.1	41.8	10	16	1.5	0.4	19	16	14	11	201	191	16	15	0.4	0.6

B: before A: after

の移行が認められた。

この程度の性器移行はこれまで検討したセフェム剤と比較してほぼ同様の移行であるが、今回の検討からは200mgの単回投与により、性器組織濃度は最高で約1.0 μ g/g強程度は期待される。

この組織濃度は本剤の新薬シンポジウムで報告¹⁾された臨床分離株の感受性分布などと比較してみると産婦人科領域感染症の起炎菌として多く分離される *Streptococcus agalactiae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *N. gonorrhoeae* や *Peptostreptococcus* sp. などに対して十分な移行であり、これらによる感染症に対して有効であることが期待された。

本剤の乳汁移行は検討した投与後6時間までのいずれの時間帯においても測定限界以下(<0.1 μ g/ml)で、200mgの投与では乳汁移行はないと考えられ、安全性の点で産褥感染症に対しても授乳しつつ使用できると考えられた。

この点で最近よく使われているニューキノロン剤が比較的乳汁移行がよいため授乳を一時的にしろ中止せざるを得ないことと比較するとやはり本剤のようなセフェム剤は有利であろう。

以上のような基礎的検討をもとに臨床的検討を行った。今回は12例の子宮内膜炎、5例の子宮付属器炎、3例のバルトリン腺膿瘍の計20例が対象であったが、1回200mg、1日3回までの投与の7日間で1例を除いて有効であった(有効率95.0%)。また臨床検討において

自他覚的な副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

今回新しい経口カルバセフェム剤であるLCBFについて基礎的および臨床的検討を行った。その結果、本剤は産婦人科領域感染症に対して有用であると考えられ、今後の臨床応用が望まれる。

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
- 2) 岡田弘二, 保田仁介: 婦人科感染症. ニューキノロン剤の正しい使い方(藤井良知, 島田 馨編), pp.176~182, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1991
- 3) 山元貴雄, 保田仁介, 岡田弘二, 金尾昌明: 産婦人科領域におけるCefdinirの基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 37(S-2): 940~949, 1989
- 4) 山元貴雄, 保田仁介, 金尾昌明, 岡田弘二: 産婦人科領域におけるCS-807の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 36(S-1): 967~978, 1988
- 5) 保田仁介, 山元貴雄, 岩破一博, 金尾昌明, 岡田弘二: 新しい経口セフェム剤ME1207の産婦人科領域における有用性の検討. *Chemotherapy* 40(S-2):610~613, 1992

Pharmacokinetic and clinical studies on loracarbef in the field of obstetrics and gynecology

Jinsuke Yasuda, Takao Yamamoto, Kazuhiro Iwasaku and Hiroji Okada
Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine
465 Kajii-cho, Hirokoji-Agaru, Kawaramachi, Kamigyo-ku, Kyoto 602, Japan

Basic and clinical studies on loracarbef (LCBF), a newly developed oral carbacephem, were performed, and the following results were obtained.

LCBF (200 mg) was orally administered and its concentration was determined in serum, female reproductive organs and milk.

The peak concentration of LCBF in peripheral serum was 7.35 $\mu\text{g/ml}$ at 2 h after administration. The serum concentration in the uterine artery was the same as that in the peripheral vein. The concentration in the female reproductive organs was about 30% of the serum concentration. The excretion of LCBF in human milk was not found.

In the clinical trial, LCBF was administered to 20 patients with gynecological infections (12 with endometritis, 5 with adnexitis and 3 with Bartholin's abscess).

Clinical results were evaluated as good in 19 cases (efficacy rate:95.0%). No side effects were observed in any cases treated with LCBF.