

眼科領域におけるloracarbefの臨床的・基礎的検討

吉野 啓・石川和男・矢田浩二

藤原隆明

杏林大学医学部眼科学教室*

河合佳江

菊池眼科病院

新しいカルバセフェム系経口抗生剤loracarbefを瞼板腺炎19例、麦粒腫12例、角膜炎、涙嚢炎各1例の合計33例に投与し、その臨床効果を検討した。投与量は1回200mgを1日2回ないし3回投与し、投与期間は2日から9日に及んだ。臨床効果は著効12例、有効21例で有効率100%であった。副作用は全例において認められなかった。

また、本剤200mgを健康成人に空腹時単回投与した際の涙液中濃度と血漿中濃度を測定した。ヒト涙液中濃度は投与後30分付近にピークがあり、その平均値は0.76 μ g/mlであった。これは同時期の血漿中濃度の約9%であった。

Key words : loracarbef, 眼科感染症, 経口カルバセフェム剤

Loracarbef(LCBF)は新しく開発されたカルバセフェム系経口抗生物質であり、その構造はセファクロル(CCL)と近似し、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対しCCLと同様の広域抗菌スペクトラムを示す。単回投与で高い血中濃度と尿中回収率が得られ、連続投与でも血中蓄積性がなく安全性の高いことが確認されている¹⁾。

今回、我々は本剤を外眼部感染症に使用する機会を得たのでその成績を報告するとともに、ヒトにおける涙液移行についても検討したので併せて報告する。

I. 対象および方法

対象は当科外来を受診した外眼部感染症患者で本剤使用の同意を得られた33例とした。投与方法は1回200mgを1日2回ないし3回投与とし、投与期間は2日から9日、総投与量は0.8から4.2gに及んだ。対象は原則として成人とし、重症例もしくは重篤な合併症を有する患者は対象から除外した。臨床効果の判定は眼痛、羞明、流涙、眼瞼腫脹、眼分泌、充血(発赤)などの一般臨床症状の有無を指標とし、眼感染症研究会制定の判定基準²⁾を参照して下記の如く行った。

著効：主症状が4日以内に消失したもの。(涙嚢炎は7日以内)

有効：1週間以内に主症状が消失するか、症状のスコアが1/2になったもの。

やや有効：2週間以内に主症状が消失するか、症状のスコアが1/2になったもの。

無効：症状の改善がみられなかったもの。

一方、涙液移行については、健康成人に本剤200mgを空腹時単回投与し、投与0.5, 1, 2, 3, 4, 6時間後に涙液と血液を同時採取した。1人の被検者からは0.5~6時間のいずれか2~3点を選び採取した。また涙液の採取にはマイクロピペットを用い、1回の採取で約0.1mlを得るようにした。濃度測定は*Micrococcus luteus* PCI 1001を検定菌とし、涙液はペーパーディスク法で、血漿ではcup法で行った。

II. 成績

1. 臨床成績

LCBFを33例の外眼部感染症に使用した。33例の内訳、検出菌、投与量、臨床効果、副作用をTable 1-1, 1-2に示す。瞼板腺炎19例のうちの4例と麦粒腫12例中1例で200mgの1日3回投与であった以外は全て200mgの1日2回投与であった。疾患別臨床効果は瞼板腺炎19例では著効4例、有効15例であり、麦粒腫12例では著効6例、有効6例であった。涙嚢炎の1例は著効、角膜炎の1例も著効であった。全体としては著効12例、有効21例で全例が有効以上であり有効率100%と良好な成績が得られた(Table 2)。細菌学的には複数菌分離例3例を含み12例から17株が分離され

Table 1-1. Clinical results of loracarbef treatment

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Organism	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Efficacy	Side effects
1	33	M	meibomitis	<i>S. epidermidis</i> (-)	200 × 2	7	2.8	good	(-)
2	21	F	meibomitis	<i>P. acnes</i> (-)	200 × 2	9	3.6	good	(-)
3	39	F	meibomitis	(-) (-)	200 × 2	7	2.8	good	(-)
4	38	M	meibomitis	<i>S. epidermidis</i> (-)	200 × 2	3	1.2	excellent	(-)
5	50	M	meibomitis	(-) (-)	200 × 2	7	2.8	good	(-)
6	18	F	meibomitis	<i>P. anaerobius</i> (-)	200 × 2	4	1.6	good	(-)
7	27	F	meibomitis	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i>	200 × 2	7	2.8	good	(-)
8	19	F	meibomitis	(-) (-)	200 × 2	4	1.6	good	(-)
9	46	M	meibomitis	<i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>P. acnes</i> (-)	200 × 3	6	3.6	good	(-)
10	29	M	meibomitis	<i>P. acnes</i> (-)	200 × 3	3	1.8	excellent	(-)
11	21	F	meibomitis	(-) (-)	200 × 3	3	1.6	good	(-)
12	46	F	meibomitis	(-) (-)	200 × 2	5	2.0	good	(-)
13	34	F	meibomitis	(-) (-)	200 × 2	3	1.2	excellent	(-)
14	41	F	meibomitis	(-) (-)	200 × 2	4	1.6	good	(-)
15	42	F	meibomitis	<i>P. acnes</i> (-)	200 × 3	5	3.0	good	(-)
16	17	F	meibomitis	(-) (-)	200 × 2	3	1.2	good	(-)
17	68	M	meibomitis	(-) (-)	200 × 2	3	1.0	good	(-)
18	55	F	meibomitis	<i>P. acnes</i> (-)	200 × 2	5	2.0	good	(-)
19	25	M	meibomitis	(-) (-)	200 × 2	3	1.2	excellent	(-)

Table 1-2. Clinical results of loracarbef treatment

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Organism	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Efficacy	Side effects
20	31	M	hordeolum	(-)	200 × 2	4	1.6	good	(-)
21	61	M	hordeolum	<i>S. epidermidis</i> (-)	200 × 2	5	2.0	good	(-)
22	19	M	hordeolum	(-)	200 × 2	7	2.8	good	(-)
23	24	F	hordeolum	(-)	200 × 2	3	1.2	excellent	(-)
24	19	F	hordeolum	(-) (-)	200 × 2	4	1.6	good	(-)
25	35	F	hordeolum	(-) (-)	200 × 2	2	0.8	excellent	(-)
26	19	F	hordeolum	(-) (-)	200 × 2	3	1.2	excellent	(-)
27	21	F	hordeolum	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> (-)	200 × 3	7	4.2	good	(-)
28	25	M	hordeolum	(-) (-)	200 × 2	3	1.2	excellent	(-)
29	58	F	hordeolum	(-) (-)	200 × 3	4	2.4	excellent	(-)
30	18	F	hordeolum	(-) (-)	200 × 2	3	1.2	excellent	(-)
31	36	F	hordeolum	(-) (-)	200 × 2	8	3.2	good	(-)
32	32	M	dacryocystitis	<i>S. pneumoniae</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Eubacterium</i> sp. <i>Propionibacterium</i> sp. NF-GNR*	200 × 3	7	4.2	excellent	(-)
33	32	F	keratitis	(-) (-)	200 × 3	4	2.4	excellent	(-)

*: Non-glucose-fermentative gram-negative rod

Table 2. Clinical efficacy of loracarbef

Diagnosis	Daily dose (g × times)	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate (%)
			excellent	good	fair	poor	
Meibomitis	0.2 × 2	15	3	12			100
	0.2 × 3	4	1	3			
Hordeolum	0.2 × 2	10	5	5			100
	0.2 × 3	2	1	1			
Keratitis	0.2 × 3	1	1				
Dacryocystitis	0.2 × 3	1	1				
Total		33	12	21			100

た。うち細菌学的に検討が可能であった9例では *Staphylococcus epidermidis* 4株をはじめ全株が除菌された。また、副作用は全例において認められなかった。

2. ヒト涙液中移行成績

健康成人にLCBFを200mg空腹時単回投与した際のLCBFの涙液中濃度と血漿中濃度を測定し比較検討した。経口投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 6時間の各値の平均をTable 3に示す。各時間における測定例数は3~4である。

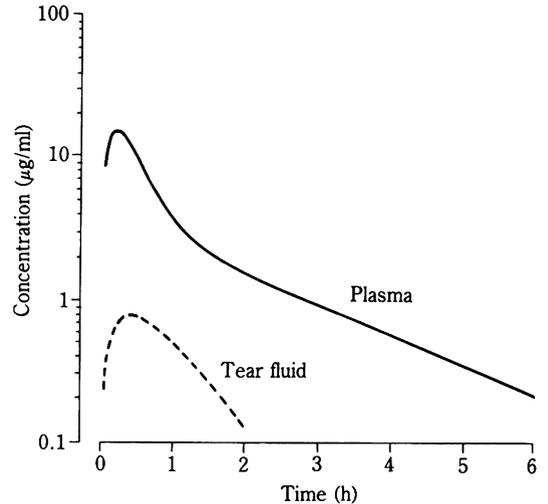
本剤の涙液中濃度、血漿中濃度はともに投与後0.5時間でピークを示し、その平均値は涙液で0.76 μ g/ml、血漿で8.80 μ g/mlであった。その時の涙血比は0.09であった。また、4, 6時間における涙液中濃度は検出限界点以下であった。

各時間の値を血漿ではtwo compartment open model、涙液はone compartment open modelで解析したシミュレーションカーブと各種パラメーターをFig. 1に示す。

Ⅲ. 考 察

眼科領域の感染症の場合、一部の重症感染症を除き大部分の外眼部感染症は外来治療を主としており、抗生剤の剤型としては経口用であることが望ましい。従来より眼科領域ではセフェム系薬剤が広く用いられてきたが、近年ニューキノロン系合成抗菌剤の開発が活発に行われ、薬剤選択の幅も広がってきている。しかし、ニューキノロン系薬剤では非ステロイド系消炎鎮痛剤との併用における中枢神経系の副作用の問題¹⁾が懸念される。また、セフェム系薬剤ではmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*をはじめとする耐性菌の問題、グラム陰性菌に対する抗菌力はすぐれたものの、反面グラム陽性菌に対する抗菌力の低下などの問

題点が挙げられる。更に抗菌力に優れ、副作用の少ない薬剤の開発が望まれている。CCLは最も汎用される薬剤のひとつであるが、これに近似した構造をもつLCBFは抗菌力ではCCLとほぼ同等だが、尿中回収率



Pharmacokinetic parameters of loracarbef

	Tmax (h)	Cmax (μ g/ml)	T _{1/2} (h)	AUC (μ g·h/ml)
Plasma	0.5	8.80	1.34	10.5
Tear	0.5	0.76	0.501	0.900

Fig. 1. Tear and plasma levels of loracarbef after a single oral administration at a dose of 200 mg in healthy subjects.

Table 3. Tear and plasma levels of loracarbef after a single oral administration at a dose of 200 mg in healthy subjects

Time after administration (h)		0.5	1	2	3	4	6
Tear level* (μ g/ml)	n	3	3	4	4	3	3
	Mean \pm SD	0.76 \pm 0.25	0.47 \pm 0.31	0.13 \pm 0.12	0.03 \pm 0.03	—	—
Plasma level** (μ g/ml)	n	3	3	4	4	3	3
	Mean \pm SD	8.80 \pm 3.05	3.33 \pm 1.86	1.60 \pm 0.55	0.70 \pm 0.24	0.73 \pm 0.21	0.17 \pm 0.06
Tear level / Plasma level		0.09	0.14	0.08	0.04	—	—

*Assay limit 0.04 μ g/ml

**Assay limit 0.01 μ g/ml

に優れ¹⁾、安全性の向上がなされていると思われた。

今回、LCBFを瞼板腺炎19例、麦粒腫12例、角膜炎、涙囊炎各1例の計33例の外眼部感染症に使用したが、全例で有効以上という優れた結果が得られた。細菌学的効果においても除菌率100%と良好であった。副作用の発現例もなく安全性の面でも問題なかった。全国集計¹⁾では、副作用は全体の2.9%と報告されており、胃部不快感、下痢、軟便などの消化器症状が大半を占めていた。

ヒト涙液内移行については、本剤の涙血比はニューキノロン系合成抗菌剤^{4,5)}に比べ低値であったが、我々の検討によればセフェム系薬剤の涙液内移行は一般にニューキノロン系薬剤に比して不良であり、本剤の涙血比はセフェム系薬剤としては平均的な値と言える。血漿中濃度、涙液内濃度に関しては、むしろセフェム系薬剤の中ではかなり優れた値であり^{6,7)}、血管に富む組織である眼瞼、涙液に覆われた眼球表面の感染症に対する有用性を示唆しており、今回の優れた臨床成績の一因と考えられる。

以上よりLCBFは眼科領域における感染症に対し、安全で有用性の高い薬剤であると考えられた。

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) 三井幸彦, 他: 細菌性外眼部感染に対する汎用性抗生物質等点眼薬の評価基準1985。日眼会誌90: 511~515, 1986
- 3) 厚生省薬務局: エノキサシンとフェンブフェンの相互作用による瘰癧ん発作。医薬品副作用情報No.81: 1~2, 1986
- 4) 大石正夫, 藤原隆明, 原 二郎, 他: Fleroxacin (FLRX)の基礎的検討ならびに臨床評価。あたらしい眼科8(10): 1627~1645, 1991
- 5) 河合佳江, 矢田浩二, 樋田哲夫, 藤原隆明: 眼科領域におけるSparfloxacinの涙液移行と臨床的検討。臨床眼科45(13): 1891~1894, 1991
- 6) 矢田浩二, 清水千尋, 徳田久弥: 眼科学領域におけるCefuroxime axetil (CXM-AX)の臨床的・基礎的検討。Chemotherapy 34(S-5): 1104~1107, 1986
- 7) 川嶋尚平, 矢田浩二, 藤原隆明, 徳田久弥: 眼科領域におけるCefdinirの臨床的・基礎的検討。Chemotherapy 37(S-2): 1096~1100, 1989

Clinical efficacy of loracarbef in external eye diseases and its penetration into human tear

Kei Yoshino, Kazuo Ishikawa, Koji Yata and Takaaki Fujiwara
Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kyorin University
6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Japan

Yoshie Kawai
Kikuchi Eye Hospital

To evaluate its clinical efficacy, we gave loracarbef (LCBF), a new carbacephem antibiotic, to a total of 33 patients: 19 with meibomitis, 12 with hordeolum, 1 with keratitis and 1 with dacryocystitis. The drug was given at 200 mg two or three times a day. The duration of administration ranged from 2 to 9 days. Clinical efficacy was excellent in 12 patients and good in 21, the efficacy rate being 100%. There were no side effects.

After a single dose of 200 mg of LCBF in fasting healthy volunteers, LCBF levels in tear and plasma were determined. The peak levels in tear were achieved at 30 minutes after dosing, and the mean peak level was 0.76 $\mu\text{g}/\text{ml}$, which corresponded to about 9% of the mean plasma level at the time.