

皮膚科領域感染症に対するloracarbefの臨床的検討

高橋洋文・野口博光・石橋 明

防衛医科大学校皮膚科学教室*

皮膚科領域感染症16例に対してloracarbefカプセル1日400～600mgを4日～14日間経口投与し、有効性、安全性を検討した結果、次のような成績が得られた。

1. 臨床的有效率は87.5%、細菌学的消失率は100%(12/12)であった。
2. 臨床的副作用および臨床検査に問題とすべき異常は認められなかった。
3. 有効性並びに、安全性から有用率は87.5%と判定した。

以上のことからLCBF剤は皮膚科領域各種感染症に有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words : loracarbef, 経口用カルバセフェム剤, 皮膚科領域感染症

Loracarbef(LCBF)は、協和醗酵工業(株)東京研究所で創製された経口用カルバセフェム系抗生物質であり、構造式において3位と7位にcefaclor(CCL)と同一の側鎖を有している。本剤は、

1) グラム陽性菌、陰性菌に対しCCLと同様の広域抗菌スペクトラムを有し、特に*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*に対してはCCLに優る抗菌力を示す¹⁾。

2) ヒト血液中での安定性は極めて良好であり、CCLと比較して高い生物学的利用率を示す。ヒトで代謝物は確認されていない。

3) 各種毒性試験、生殖試験および一般薬理試験から高い安全性を示す。などの特性が確認されている。

今回、我々はLCBFカプセル経口投与により、皮膚科領域感染症を対象とし、臨床効果並びに安全性を検討したので報告する。

1. 対象

平成2年4月から平成3年12月までの21ヵ月間に、防衛医科大学校病院皮膚科を受診し、感染性皮膚疾患と診断された16歳以上の患者16例を対象とした。

感染性皮膚疾患については発症病因、起炎菌に基づいて次の6群に分類した。

第Ⅰ群：毛嚢炎、膿疱性痤瘡

第Ⅱ群：癬、癬腫症、癰

第Ⅲ群：伝染性膿痂疹

第Ⅳ群：蜂巣炎、丹毒、リンパ管(節)炎、癰疽、化膿性爪囲(廓)炎

第Ⅴ群：皮下膿瘍、化膿性汗腺炎、感染性粉瘤

第Ⅵ群：二次感染、感染性褥瘡

また、以下のいずれかに該当するものは、対象から除外した。

1) 重症感染症で、経口剤による治療では効果が期待できない症例。

2) 本剤投与前に他の抗菌剤療法により症状が改善しつつある症例、または経過不明の症例。

3) セフェム系およびペニシリン系抗生物質に対し、過敏症の既往のある症例。

4) 重篤な基礎疾患・合併症を有し、本剤の有効性・安全性の判定が困難な症例。

5) 高度の腎・肝機能障害のある症例。

6) 妊婦、授乳中の症例。

7) フロセミドなどの利尿剤の使用を必要とする症例。

8) その他担当医師が不適当と判断した症例。

2. 試験薬剤

LCBF 200mg(力価)カプセル

3. 投与方法

1回200mg(力価)カプセルを1日2～3回経口投与する。投与期間は担当医の判断によるが、3～14日間を一応の目安とした。

4. 投与前薬剤および併用薬剤

投与前の抗菌剤に関しては、無効例だけを対象とし、投与中は他の抗菌剤、ステロイド剤、抗炎症剤、解熱鎮痛剤は原則として併用を避けた。しかし基礎疾患の治療に必要な薬剤を投与している場合は、原則としてその処方を変えることなく投与し、薬剤名、投与量を調査表に記載した。

*〒359 埼玉県所沢市並木3-2

5. 局所処置

切開、排膿は膿汁の性状観察のため全例に実施したが、その際抗菌剤、ステロイド剤等の局所投与は行わず、消毒だけとした。

6. 評価および観察項目

1) 感染症重症度

治療開始日の皮膚症状および全身症状から重症度を次の3段階で評価し、調査表に記入した。

- 1: 軽症
- 2: 中等症
- 3: 重症

2) 病型

次の3段階で評価し、調査表に記入した。

- 1: 急性
- 2: 慢性
- 3: 慢性の急性増悪

3) 体温は観察日の最高体温とした。

4) 自他覚症状

群別の評価項目は下記の通りとした。

第Ⅰ群: 丘疹, 膿疱, 発赤, 膿瘍, 硬結, 発疹新生

第Ⅱ群: 硬結, 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹, 膿瘍, 排膿

第Ⅲ群: 発赤, 水疱, びらん, 発疹新生, 湿潤

第Ⅳ群: 硬結, 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹, 膿瘍, 排膿

第Ⅴ群: 硬結, 膿疱, 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹, 膿瘍, 排膿

第Ⅵ群: 自発痛, 圧痛, 周囲の発赤, 腫脹, 膿苔附着, 浸出液, 膿瘍形成, 排膿

症状の程度は4段階で評価し、調査表に記入した。

卅: 高度, 卍: 中等度, +: 軽度, -: なし

5) 細菌学的検査

病巣部の細菌学的検査は、投与前、投与後において実施し、採取した検体は当施設または三菱油化ビーシーエルにおいて細菌の分離、同定を行い、起炎菌については可能な限りMICを測定した。

6) 臨床検査

投与開始前および終了時に下記の臨床検査を実施した。

- ①血液検査: 赤血球, Hb値, Ht値, 白血球数, 白血球分画, 血小板数, プロトロンビン時間など
- ②肝機能検査: S-GOT, S-GPT, ALP, ビリルビンなど
- ③腎機能検査: BUN, 血清クレアチニンなど
- ④尿所見: 蛋白, 糖, ウロビリノーゲンなど
- ⑤その他: 血清電解質, 血沈, CRP, クームス試験

など

臨床検査値に有意な異常変動を認めた場合は、可能な限り追跡調査し、治験薬剤との因果関係を、次の5段階に分けて判定し、調査表に記載した。

- 1: 明らかに関係あり
- 2: 多分関係あり
- 3: 関係あるかもしれない
- 4: 関係ないらしい
- 5: 関係ない

7) 副作用

投与開始以後に生じた随伴症状について、その症状の種類、程度、発現日、処置、転帰などを調査表に記載した。また、薬剤との因果関係を、次の5段階で判定した。

- 1: 明らかに関係あり
- 2: 多分関係あり
- 3: 関係あるかもしれない
- 4: 関係ないらしい
- 5: 関係ない

7. 効果判定

1) 臨床効果

臨床症状(自他覚症状・所見)の推移により、

- 1: 著効(治癒)
- 2: 有効
- 3: やや有効
- 4: 無効
- 5: 判定不能(不明)

の5段階で判定した。

2) 細菌学的効果

起炎菌の消長をもとに、

- 1: 消失(陰性化)
- 2: 減少(一部消失)
- 3: 不変
- 4: 菌交代
- 5: 判定不能

の5段階で判定した。

3) 有用性

臨床効果、副作用、臨床検査値などをもとに、

- 1: 非常に満足
- 2: 満足
- 3: まずまず満足
- 4: 不満
- 5: 非常に不満
- 6: 判定不能

の6段階で判定した。

8. 治療成績

Table 1に全症例の内訳, 分離菌, 治療効果をまとめた。対象患者は男性13例, 女性3例の計16例で, 年齢は18~60歳(平均37.3歳)であった。疾患別にみると毛嚢炎2例, 癬1例, 蜂巣炎および爪囲炎4例, 皮下膿瘍および感染性粉瘤7例, 二次感染2例であった。

投与方法は1日400mg投与2例, 600mg投与14例で, 投与日数は4日~14日であった。

治療前に14症例から採取した分泌物・膿汁から分離菌を同定した結果, 12症例から15株が同定され, その大半がグラム陽性球菌であった。*Staphylococcus aureus* 3株, *Staphylococcus epidermidis* 2株, coagulase

negative *Staphylococcus* (CNS) 3株, *Propionibacterium acnes* 2株, *Propionibacterium* species 1株, *Staphylococcus saprophyticus* 1株, *Enterococcus avium* 1株, *Klebsiella oxytoca* 1株, *Pseudomonas aeruginosa* 1株。

投与終了後に, 治癒症例は菌消失とみなし, 検体は摂取しなかったが, 結果は12例全例で菌は消失し, 消失率は100%であった。

LCBFの分離菌に対するMIC分布(Table 2)をみると, *S. aureus* 3株では3.13 μ g/mlが2例, 50 μ g/mlが1例, *S. epidermidis* 0.20, 0.78 μ g/ml, CNS 0.39~1.56 μ g/ml, *P. acnes* 0.05 μ g/mlであった。

Table 1. Clinical summary of loracarbef

Case no.	Age-Sex (yr)	Body weight (kg)	Diagnosis	Daily dose (mg \times time)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated microorganisms		Effect		Side effects
							species	MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml)	bacteriological	clinical	
1	24-M	67	folliculitis	200 \times 3	7	4.2	<i>P. acnes</i> (+)	0.05	eliminated	excellent	(-)
2	21-M	—	folliculitis	200 \times 3	5	3.0	(-)		—	fair	(-)
3	22-M	68	furuncle	200 \times 3	7	4.2	<i>S. aureus</i> (++)	50	eliminated	excellent	(-)
4	59-M	59	phlegmone	200 \times 3	4	2.0	(-)		—	poor	(-)
5	60-F	53	phlegmone	200 \times 3	11	6.0	no growth		—	good	(-)
6	21-M	72	paronychia	200 \times 3	8	4.8	CNS (+)	1.56	eliminated	good	(-)
7	56-M	68	paronychia	200 \times 3	5	2.6	<i>S. epidermidis</i> (++) <i>E. avium</i> (#)	0.78 1.56	eliminated	good	(-)
8	18-M	61	subcutaneous abscess	200 \times 2	7	2.8	no growth		—	excellent	(-)
9	52-M	63	subcutaneous abscess	200 \times 3	7	4.2	CNS (++)	0.39	eliminated	good	(-)
10	43-M	64	infected atheroma	200 \times 3	14	7.8	<i>S. epidermidis</i> (+)	0.20	eliminated	excellent	(-)
11	48-M	78	infected atheroma	200 \times 3	7	4.2	<i>S. saprophyticus</i> (#)	3.13	eliminated	excellent	(-)
12	56-M	65	infected atheroma	200 \times 3	7	4.2	CNS	3.13	eliminated	excellent	(-)
13	25-M	65	infected atheroma	200 \times 3	5	3.0	<i>Propionibacterium</i> sp. (++)	0.10	eliminated	good	(-)
14	34-M	—	infected atheroma	200 \times 3	4	2.0	<i>P. acnes</i> (-)	0.05	eliminated	excellent	(-)
15	21-F	50	secondary infection	200 \times 3	7	4.2	<i>S. aureus</i> (++)	3.13	eliminated	excellent	(-)
16	36-F	—	secondary infection	200 \times 2	7	2.8	<i>K. oxytoca</i> (#) <i>S. aureus</i> (#) <i>P. aeruginosa</i> (++)	100 3.13 >200	eliminated	good	(-)

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

臨床的効果(Table 3)は、著効8例、有効6例、やや有効1例、無効1例で、有効以上の有効率は87.5%であった。群別にはII群の癩、IV群の爪囲炎、V群の皮下膿瘍、感染性粉瘤、VI群の2次感染の有効率は100%、I群の毛嚢炎、IV群の蜂巣炎は50%であった。

臨床的には本剤によると思われる副作用は認めなかった。また、投与前後に測定した臨床検査値も本剤に起因すると思われる異常値は認められず(Table 4)、副作用の発生率は0%であった。

以上の臨床効果、細菌学的効果、副作用より有用性を評価した。非常に満足8例、満足6例、やや満足1例、不満1例で満足以上の有用率は87.5%であった。

9. 考察

皮膚科領域感染症では、原因菌としてグラム陽性球菌の占める割合が多く、特に、癩、癩腫症は病原性、侵入性の強い黄色ブドウ球菌が原因菌の大半を占めている。また、皮膚常在菌である表皮ブドウ球菌は毛嚢炎、炎症性粉瘤の原因菌として分離されやすい^{2,3)}。

LCBFの抗菌スペクトラムは*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*の範囲で、いわゆる第一世代の経口セフェム剤と同等と報告されている¹⁾。

自験例では分離された15株中13株(80%)がグラム

Table 2. MIC against isolated organisms of loracarbef

Isolated organisms	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	50	100	200<
<i>S. aureus</i>	3							2	1		
<i>S. epidermidis</i>	2			1		1					
<i>S. saprophyticus</i>	1							1			
CNS	3				1		1	1			
<i>P. acnes</i>	2	2									
<i>Propionibacterium</i> sp.	1		1								
<i>E. avium</i>	1						1				
<i>K. oxytoca</i>	1									1	
<i>P. aeruginosa</i>	1										1
Total	15	2	1	1	1	1	2	4	1	1	1

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		1/2
II	furuncle	1	1				1/1
IV	phlegmone	2		1		1	1/2
	paronychia	2		2			2/2
V	subcutaneous abscess	2	1	1			2/2
	infected atheroma	5	4	1			5/5
VI	secondary infection	2	1	1			2/2
Total		16	8	6	1	1	14/16 (87.5)

Table 4. Laboratory findings before and after treatment with loracarbef

Case no.	Before After	RBC (/mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Plt. (10 ⁴ /mm ³)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	ALP (mU/ml)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Urinalysis	
																		Pro.	Glu.
1	B	535	15.9	48.5	9700	0	2	59	35	4	27.7	22	24	162	0.8	22	0.8	-	-
	A	530	16.1	47.2	6200	0	7	49	40	4	26.4	25	32	159	0.9	19	0.9	-	-
2	B	531	15.9	48.0	6800	1	0	67	27	5	20.6	16	18	279	0.5	12	0.9	-	±
	A	534	15.5	48.4	6300	1	3	58	36	3	21.9	15	18	111*	0.3	10	0.7	±	-
3	B	498	14.8	45.9	13900	0	3	80	15	2	28.5	21	25	230	1.5	17	0.9	±	-
	A	492	14.6	45.8	7200	0	2	60	35	2	29.0	20	21	220	1.2	12	0.8	-	-
4	B	454	14.1	41.1	4300	0	1	49	42	8		21	29	189	0.4	16	0.9		
	A																		
5	B	388	12.0	36.0	8200	0	1	72	26	1	23.4	22	12	284	1.2	15	0.6		
	A	530	12.6	37.7	5300	1	2	67	24	6	21.9	16	13	104*	0.9	11	0.5		
6	B	469	14.7	43.2	8100	0	6	58	33	3	34.7	18	12	107*	0.9	16	0.9	-	-
	A	480	15.4	44.9	4900	0	2	58	25	9	38.4	14	15	55*	0.4	13	0.8	-	-
7	B	498	15.0	44.0	4900	1	0	60	32	7	20.4	24	29	212	0.7			-	3+
	A																		
8	B	521	16.2	48.0	7700	0	0	73	25	2	23.4	19	13	248	0.7	15	0.8	-	-
	A	524	16.2	49.7	6300	0	2	54	41	3	24.2	15	7	250	0.7	15	0.9		
9	B	303	8.6	28.2	5100	0	9	61	22	8	23.7	11	19	164	0.4	42	9.6		
	A	303	8.9	28.2	5000	0	3	69	20	8		19	21	176	0.4	42	9.2		
10	B	469	14.8	44.3	10200	0	0	59	35	6	30.7	16	12	182	1.0	18	0.9	±	-
	A	485	15.0	45.8	8900	0	4	53	41	2	34.0	13	12	170	0.9	17	0.9	-	-
11	B	484	15.3	46.7	6900	1	4	54	39	2	25.1	30	33	174	0.5	15	0.9	-	-
	A	491	15.7	47.2	7300	0	3	48	48	1	26.2	33	44	177	0.4	15	0.9	-	-
12	B	522	16.2	49.7	8500	0	2	60	34	4	34.9	28	38	266	0.6	12	1.0	-	-
	A	514	16.6	48.4	6300	0	0	56	42	2	36.5	27	34	234	0.6	14	1.0	-	-
13	B	500	15.3	47.6	7000	2	1	57	31	9	25.4	13	7	199	0.5	11	0.9	-	-
	A																		
14	B	494	16.1	47.3	4900	0	0	64	29	7	18.4	17	15	175	0.7	12	0.8	-	-
	A																		
15	B	422	10.7	34.6	4500	1	1	68	27	3	17.3	13	5	171	0.6	16	0.9	-	-
	A	414	10.8	34.5	4400	0	5	52	38	5	18.6	14	4	166	0.6	16	1.0	-	-
16	B	438	12.7	38.4	11300	1	0	70	26	3	29.6	15	5	171	0.5	11	0.7	-	-
	A	435	12.3	37.6	6600	0	3	46	43	8	29.1	15	7	165	0.5	14	0.5	-	-

*U/I

陽性菌で、内9株はグラム陽性球菌であった。分離菌に対するLCBFのMIC分布は $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布のピークがあり、3株に耐性を認めしたが、本剤200mg食後内服の血中濃度が3時間で $3.57 \mu\text{g/ml}$ 、皮膚/血中濃度比率0.75との報告⁵⁾から、有効な皮膚組織内濃度により、高い菌消失率を得ることができたと考えられる。

副作用については、河野ら⁶⁾はLCBF投与1903例中55例(2.89%)に認められ、消化器症状37例(1.94%)、発疹等のアレルギー症状11例(0.58%)、その他7例(0.37%)であった。また臨床検査値異常は1381例中47例(3.40%)で、内容は従来の経口セフェム剤と同質で発現頻度は比較的低いと報告している。自験例では副作用は認めなかった。

以上、有効性、安全性の面からLCBFカプセルは皮膚科領域各種感染症に対して有用と判断した。

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) Jawetz E, Meinick J L and Adelberg E A : Suppurative germ. Review of Medical microbiology 15th Ed, pp.287 ~ 363. LANGE Medical Publication, 1982
- 3) 野原 望, 山本康生 : 研修医のための細菌感染症治療の実際; 大越正秋監修, pp.221 ~ 233, 皮膚科領域の感染症, 1980
- 4) 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
- 5) 柴 孝也 : 新薬シンポジウム。KT3777, III. 吸収・分布・代謝・排泄, 第40回日本化学療法学会西日本支部総会, 岡山, 1992
- 6) 河野 茂 : 新薬シンポジウム。KT3777, IV. 副作用, 第40回日本化学療法学会西日本支部総会, 岡山, 1992

Clinical trial of loracarbef in the dermatological field

Hirofumi Takahashi, Hiromitsu Noguchi and Akira Ishibashi

Department of Dermatology, National Defense Medical College

3-2 Namiki, Tokorozawa, Saitama 359, Japan

Loracarbef (LCBF) was administered to 16 patients with suppurative skin and soft tissue infections at a daily dose of 400~600 mg for 4~13 days. The following results were obtained.

1. The overall clinical efficacy rate was 87.5% (14/16). The eradication rate was 100% against causative organisms.
2. No side effects or abnormal laboratory findings were observed.
3. Judging from the clinical efficacy and safety, the usefulness rate was evaluated as 87.5%. From the results of this study it can be said that LCBF is an effective antibiotic for infections in the dermatological field.