

皮膚科領域における Cephapirin の治験

川村 太郎

東大皮膚科*

富沢 尊儀

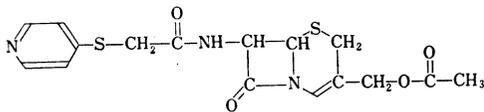
関東労災皮膚科

滝沢 清宏

東大皮膚科

I. 緒 言

新しい合成 Cephalosporin 系抗生物質である Cephapirin (以下 CEP と略記する) の化学名は Sodium 7-[α -(4-pyridylthio)-acetamido]-cephalosporinate で、下記のような化学構造を有する。



われわれはこのたび化膿球菌による諸種化膿性皮膚疾患に対して CEP を使用する機会を得たので、その臨床治験成績ならびに抗菌試験の結果についてここに報告する。

II. 臨床成績

主として昭和 47 年の 1 期間にわれわれの施設を受診した化膿性皮膚疾患の患者のうち 32 名について CEP による治験を行なった。治療の対象とした皮膚疾患は癰、毛囊炎群 15、皮下膿瘍群 6、膿痂疹群 4、熱傷潰瘍 3、急性淋巴管炎 2、その他 2、計 32 例で、そのほとんどが急性化膿性皮膚疾患であり、治験対象に選別した患者は特別な全身的基礎疾患のない、20~65 才の成人 26 名、1~7 才の小児 6 名である。

CEP の用量および用法は成人には 1.0~1.5 g を 1 日 1 回、または 0.5~1.0 g を 6 時間間隔 1 日 4 回 (または 8 時間間隔 1 日 3 回)、小児には 0.5~1.0 g を 1 日 1 回、すべて連日腎筋内に注射した。投与日数は副作用を考慮して、長期に及ぶことのないように 1~8 日間とした。併用療法は後述する第 21 例を除き、他の内服薬または注射を行わず、必要と思われる対症療法だけを行なった。

副作用は軽微なものも見逃さないようにつとめた。

有効性の確認については特別な効果判定基準を設けな

かつたが、だいたい、症状の改善と菌の消失をみたものを有効、症状の改善か菌の消失のいずれかをみたものをやや有効、症状の改善も菌の消失のいずれもみられなかつたものを無効、としてある。従来われわれは、1) 皮疹の消褪と炎症症状の消失、特にその速さ、2) 自覚症状の改善、理学的所見の消失、特にその速さ、3) 臨床検査成績の改善、4) 排膿の停止と膿性分泌物中の病原菌の消失、5) 他の抗生物質などとの比較、6) 医師側の印象、7) 患者側の印象、などの諸点に注意して多少の融通性を持たせて抗生物質の効果を判定しており、特別な判定基準を設けるよりもむしろこのほうがより正確に薬剤の効果を知らることができると考えている。

臨床治験成績は Table 1 に示すように、32 例中 28 例に有効で有効率は 87.5% であった。

つぎに治験症例中、第 13、および第 21 例の 2 症例を選んで詳しく述べる。第 13 例は皮膚科領域においてしばしばみられる癰腫症であるが、第 21 例は比較的稀な病型の膿皮症で、もし生後 1 カ月以内の新生児に発すればリッター氏新産児剥脱性皮膚炎 (Dermatitis exfoliativa neonatorum Ritter) という病名がピッタリするが、年令的に新生児ではないので、いちおう剥脱性皮膚炎という診断名にしておいた水泡性膿痂疹の全身型である。

症例 13 患者 32 才 男

現病歴：約 1 週間前から臀部、胸腹部、両上腕、両大腿等に有痛性紅色の結節性皮疹を生じた。

現症：上述部位に計 4 個の胡桃大の鮮紅色の結節を形成し、その中央に膿栓を認め、自発痛、圧痛が強い (Fig. 1, 2)。膿から *Staph. aureus* 分離。表在リンパ節腫脹なく、体温正常。

治療と経過：CEP 1.0 1 日 1 回 4 日間筋注し、局所には 0.5% アクリノール硼酸亜鉛華軟膏を貼布したところ、約 1 週間後に自覚症状軽快し、皮疹も治癒した。Fig. 3, 4 は 4 日目の皮疹を示す。

検査成績：CEP 4 日間筋注後の検査は Hb 14.6 g/dl、

* 現在：埼玉医大皮膚科客員教授

Table 1 Clinical results with CEP

Case	Age	Sex	Clinical diagnosis	Site	Organism	Dose	Route (a day)	Duration (days)	Total dose	MIC of cephalapirin	Adjunctive therapy	Side effect	Process	Results
1	60	♀	folliculitis	fifth finger of left hand, back	<i>Staph. aureus</i>	1.5 g	injection 1 (times)	1	1.5 g	0.39	0.5%-acrinol boric acid and zinc oxide ointment applied	(-)	cured 2 days later	+
2	24	♀	"	nose, back	<i>Staph. epidermidis</i>	1.5	1	3	4.5	≤0.19	(-)	"	redness and pain mostly disappeared 2 days later	+
3	34	♀	furunculus	lower part of right thigh	<i>Staph. aureus</i>	1.0	1	2	2.0	≤0.19	0.5%-acrinol boric acid and zinc oxide ointment applied	"	cured 3 days later	+
4	20	♀	"	right eyebrow	"	0.5	4	5	10	≤0.19	"	"	cured 5 days later	+
5	28	♀	"	forehead	"	1.5	1	2	3	≤0.19	"	"	cured 4 days later	+
6	38	♀	"	lower part of left side of chin	"	1.0	1	2	2	≤0.19	"	"	pus-discharge stopped 3 days later	+
7	37	♀	"	right eyebrow	"	1.5	1	3	4.5	0.39	"	"	cured 7 days later	+
8	39	♂	"	right thigh	"	1.5	1	4	6	0.39	"	"	pus-discharge stopped 6 days later	+
9	25	♀	"	mental region	"	1.0	1	2	2	≤0.19	"	"	cured 3 days later	+
10	39	♀	"	right thigh	"	1.0	1	3	3	-	"	"	cured 7 days later	+
11	42	♂	furunculosis	face, neck, both upper limbs	"	1.0	1	7	7	0.39	(-)	"	complicated with polymorphous light eruption pustule disappeared 3 days later	+
12	24	♂	"	chin, lower part of left thigh	"	1.5	1	3	4.5	0.39	0.5%-acrinol boric acid and zinc oxide ointment applied	"	pus-discharge stopped 3 days later cured 7 days later BSG:27-52-4-6	+

13	32	♂	furunculosis	upper part of right arm, hip	<i>Staph. aureus</i>	1.0 g	(injection) 1 (times)	4	4.0 g	0.78	0.5%-acrinol boric acid and zinc oxide ointment applied	(-)	cured 4 days later	+
14	3	♂	"	right hip, both thighs	"	0.5	1	2	1	—	"	"	cured 10 days later	+
15	26	♂	carbunculus	right knee, breast	"	0.5	4	3	6	≤0.19	"	"	pus-discharge stopped 3 days later cured 7-days later	+
16	40	♂	infected atheroma	lower part under left ear	(-)	1.0	1	4	4.0	—	incision, 0.5%-acrinol boric acid and zinc oxide ointment applied	"	cured 7 days later	+
17	63	♀	"	back	<i>Staph. epidermidis</i>	1.5	1	4	6.0	0.39	0.5%-acrinol boric acid and zinc oxide ointment applied	"	cured 13 days later	+
18	45	♂	subcutaneous abscess	"	Gram negative rods	1.0	1	7	7	—	incision, 0.5%-acrinol boric acid and zinc oxide ointment applied	"	pus-discharge stopped 5 days later	+
19	1	♀	"	breast	<i>Staph. aureus</i>	0.5	1	3	1.5	0.78	incision, 0.1%-acrinol water stupe applied	"	cured 7 days later	+
20	48	♀	hidradenitis suppurativa	right armpit	"	1.5	1	2	3	≤0.19	incision, 0.5%-acrinol boric acid and zinc oxide ointment applied	"	cured 7 days later	+
21	1 and 7 months	♂	dermatitis exfoliativa	whole body	"	0.5	1	5	2.5	0.39	Betamethasone valerate and gentamicin ointment, dexamethasone syrup	"	defervescence after first injection	+
22	31	♂	paronychia (infected ingrown-nail)	around toe nails	<i>Staph. aureus</i>	1.5	(injection) 1 (times)	8	12	0.78	0.5%-acrinol boric acid and zinc oxide ointment applied	none	unchanged after 8 days	-

23	50	♀	phlegmon	upper part of left arm	Gram negative rods	1.5	1	3	4.5	—	"	"	unchanged after 5 days complicated with radiodermatitis	—
24	7	♂	Bockhart's impetigo	both legs	<i>Staph. aureus</i>	1.0	1	6	6	0.39	"	"	complicated with atopic dermatitis defervescence after first injection	+
25	4	♂	impetigo contagiosa	face, trunk upper extremities	"	0.5	1	3	1.5	≤0.19	Betamethasone valerate and gentamicin ointment applied	"	rapidly improved after 2 days	+
26	5	♀	"	"	"	0.5	1	4	2	0.78	"	"	improved after 5 days	+
27	26	♀	3° burn	face, extremities	—	0.5	4	3	6	—	monafuracin ointment applied	"	defervescence after 2 days	+
28	23	♀	burn ulcer	face, breast	<i>Cloaca Staph. epidermidis</i>	0.5 1.0	4 4	6 5	32	— —	"	"	unchanged	—
29	20	♂	burn ulcer contact dermatitis	lower part of right thigh	—	1.0	1	5	5	—	Betamethasone valerate and gentamicin ointment applied	"	WBC: 22,700 → 15,400, organism not cultured after 5 injections	+
30	65	♀	secondary erythroderma	extremities trunk	<i>Staph. aureus</i> <i>Staph. aureus</i>	0.5	4	4	8	≤0.19 ≤0.19	Betamethasone valerate ointment applied	"	defervescence after 2 days WBC: 11,600 → 7,700	+
31	62	♂	acute lymphangitis (infected tinea pedis)	lower part of left thigh	—	1.5	1	4	6	—	0.1%-acrinol solution stupe applied	"	inflammation disappeared after 4 days cured 11 days later	+
32	60	♂	acute purulent lymphangitis	right inguinal region	—	0.5	3	1	1.5	—	(—)	precordia pain after 3 injections → shocklike condition	unknown	

Fig. 1 Case 13 Abdominal eruption before treatment.

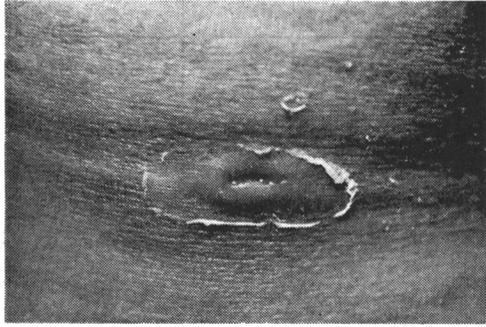


Fig. 3 Case 13 Abdomen, 4 days after treatment.

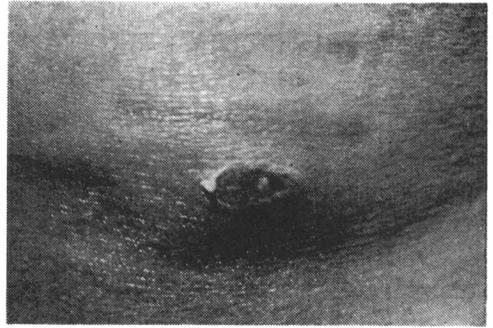
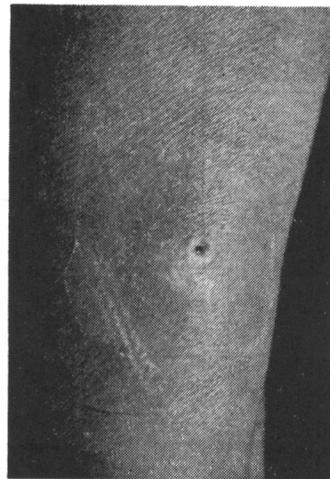


Fig. 2 Case 13 Left thigh eruption before treatment.



Fig. 4 Case 13 Left thigh, 4 days after treatment.



RBC 450 万, WBC 5400, 尿所見: 正常, GOT 18, GPT 5, TTT 3, CCLF (-), LDH 264 で正常。

副作用: みとめない。

効果判定: 有効。

症例 21 患者 1才7カ月, 女。

現病歴: 昭和 47 年 10 月末, 両大腿に大豆大の水疱および糜爛が数個生じ, 某医にて“とびひ”としてアイロゾン内服と外用療法を受けたが軽快せず, 11 月 5 日救急入院した。

現症: 顔面は全体に粗糠様から小葉状の落屑をともなつて潮紅し, そのところどころに糜爛形成および痂皮付着をみる。両眼瞼部は浮腫あり眼瞼結膜は強く充血し膿性分泌物をみる。四肢(特に大腿), 軀幹(特に腰背から臀部にかけて), 瀰漫性浮腫性紅潮と部分的に大小の糜爛, 結痂局面がみられる((Fig. 5, 6, 7, 8)。左大腿部でニコルスキー現象がみとめられた。膿性分泌物から *Staph. aureus* を分離した。体温 39.2°C。

治療と経過: 入院後, CEP 0.5g 1日1回筋注, デカ

ドロン 1.0mg, ポララミン 3mg の内服, リンデロン VG 軟膏塗擦にて加療したところ, 翌日には下熱し, 水疱あるいは膿疱の新生もなく, 浮腫性紅潮も急速に消滅し, 菌(-), 漸次鱗屑が除去され, 8日後ほぼ健全な皮膚に復した(Fig. 9, 10, 11, 12)。

検査所見: 入院時(11月5日) Hb 12.6g/dl, RBC 419 万, WBC 10,200, BSG 31/1h~60/2h, 尿所見: 正常, GOT 12, GPT 5, LDH 286, TTT 2, BUN 14.3, CRP (++)。CEP 0.5g を 1日 1回 5日筋注後(11月12日) Hb 12.8g/dl, RBC 432 万, WBC 8800, BSG 20/1h~34/2h, 尿所見 正常, GOT 10, GPT 5, LDH 266, TTT 2, BUN 13.8, CRP (-)。

副作用: みとめない。

効果判定: 有効。

III. 抗菌試験

治験症例の皮膚病巣部から分離された菌はほとんどが *Staph. aureus* で起炎菌と考えられる。他に少数例におい

Fig. 5~8 Case 21 Eruption before treatment.



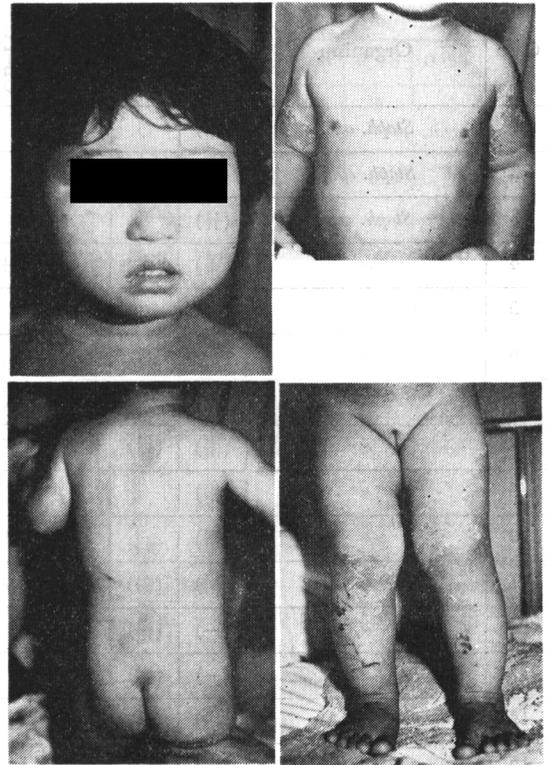
て *Staph. epidermidis* とグラム陰性桿菌が分離されているが、前者は病原性があるとみなしてよいと思われるが後者の病原性は不明である。治験症例の病巣部分離菌（全例ではないが）に対する各種抗生物質の感受性は1濃度 Disc 法（一部3濃度 Disc 法による）で Table 2 に示すとおりであった。

病巣分離菌に対する CEP の抗菌試験は *Staph. aureus* および *Staph. epidermidis* についてだけ行なった。なお、治験対象症例以外の膿皮症の病巣分離菌の *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, さらに標準株 *Staph. aureus* 209 P, *E. coli* NIHJ の抗菌試験も併せ行なった。方法は Agar-streak method で培地は Heart infusion agar を用いた。この結果は Table 3 に示すとおりである。

IV. 考 察

治験対象症例はほとんど膿皮症であるが、有効率 87.5% と極めて高い有効性を示した。これは今まで著者らが皮膚科領域において種々の抗生物質の治験を行なつて得られた成績のいずれよりも良い。しかしこの結果は CEP が膿皮症に対し極めてよく効くということを表わしているのではない。今回の CEP の治験対象症例は慢

Fig. 9~12 Case 21 8 days after treatment.



性膿皮症が少なかったことが高い有効率を挙げた理由であると考えられる。膿皮症に対する抗生物質の全身的投与の効果は急性の場合かなり有効であっても、慢性になるとかならずしも有効でなくむしろ無効のことが多い（急性増悪は別として）のを著者らは経験している。すなわち従来抗生物質の治験において慢性膿皮症は無効の場合が多かった。慢性膿皮症は病因を単に細菌感染という1因だけに帰せられないからである。

さて第 21 例の剥脱性皮膚炎に対して著効を呈したのは注目値する。われわれは Cephalosporin 系抗生物質、とくに Cephalexin など小児の重症の膿皮症を僅か 1, 2 回の注射で劇的に治癒に向かわせたことを何度か経験しているが、第 21 例も他の併用療法が当を得ていたとはいえ、CEP もやはり Cephalosporin 系抗生物質のよい面を有しているといつてよからう。しかし CEP は皮膚科領域においてしばしばみられる軽症の膿皮症に対しては、とくに選択的に使用した印象を持っていない。

抗菌力については、膿皮症の病巣部から分離した化膿菌に対する CEP の最小発育阻止濃度 (MIC) は Table 3 に示すように、*Staph. aureus* では ≤ 0.19 mcg/ml から 0.78 mcg/ml の間に、*Staph. epidermidis* では ≤ 0.19 mcg/ml から 0.39 mcg/ml の間に分布しており、皮膚科

Table 2 Sensitivity of various antibiotics to the organisms isolated from foci

Case	Organism	PC-G	MPI-PC	AB-PC	CB-PC	CER	CEX	TC	CP	EM	SM	KM	GM
1	<i>Staph. aur.</i>	(#)						(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	
2	<i>Staph. epid.</i>	(#)						(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	
3	<i>Staph. aur.</i>	(#)						(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	
4	"	(+)	(#)		(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)
5	"	(#)		(#)		(#)	(#)	(#)	(#)		(#)	(#)	(#)
6	"	(#)		(#)		(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)
7	"	(#)				(#)	(#)	(#)	(#)	(+)	(#)	(#)	(#)
8	"	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(+)	(+)	(#)	(#)	(+)	(#)
9	"	(#)		(#)		(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)
10	"	(#)				(#)		(#)	(#)	(#)			
11	"	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)
12	"	(-)	(#)	(-)		(#)	(#)	(+)	(#)	(#)	(#)	(#)	
13	"	(-)	(#)	(+)		(#)	(#)	(+)	(+)	(+)	(+)	(#)	
14	"	(#)				(#)	(#)	(#)	(#)	(#)			(#)
15	"	(#)	(#)	(#)	(+)	(#)	(#)	(+)	(#)	(#)	(+)	(+)	(#)
17	<i>Staph. epid.</i>	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)
18	Gram negative rods	(#)	(#)	(#)		(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(-)	(#)	(#)
19	<i>Staph. aur.</i>	(+)		(#)		(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(+)
20	"	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)
21	"	(#)				(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)
22	"	(-)		(+)		(#)	(+)	(+)	(+)	(-)	(#)	(#)	(#)
23	Gram negative rods	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)
24	<i>Staph. aur.</i>	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	
25	"	(+)				(#)		(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)
26	"	(-)				(#)	(#)	(-)	(#)	(-)	(#)	(#)	(#)
28	<i>Cloaca</i>	(-)	(-)	(#)		(-)	(-)	(#)	(+)	(+)	(+)	(#)	(#)
	<i>Staph. epid.</i>	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(#)	(-)
30	<i>Staph. aur.</i>	(+)						(#)	(+)	(#)	(#)	(#)	

領域以外の疾患からの分離菌に対する諸家の成績ともほぼ一致する。他剤耐性黄色ブドウ球菌に対する CEP の MIC は 0.78 mcg/ml であることが多い。E. coli NIHJ に対する CEP の MIC は 12.5 mcg/ml であり、Pseudo-

monas aeruginosa に対しては感受性がなかったが、これらについても既知のデータと一致する。

副作用は第 32 例、すなわち右鼠径部の急性化膿性淋巴腺炎の入院患者で 1 回投与量 0.5 g、6 時間間隔で 1

Table 3 Results of antibacterial activity of CEP

Organism	Number of strains	Minimum inhibitory concentration of CEP (mcg/ml)										
		>100	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤0.19
<i>Staph. aureus</i>	25 (21)									5 (5)	10 (7)	10 (9)
<i>Staph. epidermidis</i>	8 (2)										3 (1)	5 (1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (0)	3 (0)										
<i>Staph. aureus</i> 209 P	3 (0)											3 (0)
<i>E. coli</i> NIHJ	2 (0)					2 (0)						

Note: Figures in parenthesis indicate the number of strains isolated from foci of cases tested.

日4回の筋注を開始したところ、3回目に強い心窩部痛を訴え、ショック状態になった1例があった。この症状発現が CEP によるかどうか明確ではないが、患者は注射が原因だとはつきりいつているので副作用に加えた。しかしこの症例以外には自覚的にも臨床検査成績等、他覚的にも副作用はなかつた。われわれの本剤の使用期間が1~8日と短いこともあろうが、予期していたほど副作用の強い薬剤ではないようである。

V. 結 語

- 1) 32例の皮膚疾患(主として膿皮症)患者に対して Cephapirin の治験を行ない、有効87.5%の成績を得た。
- 2) Cephapirin は急性の化膿性皮膚疾患に対し有効

である。

3) 化膿性皮膚疾患の病巣から分離した菌に対する Cephapirin の最小発育阻止濃度は *Staph. aureus* で ≤ 0.19 mcg/ml から 0.78 mcg/ml の間に、*Staph. epidermidis* では ≤ 0.19 mcg/ml から 0.39 mcg/ml の間に分布している。

4) 1日4.0g以下で使用期間が8日以内では、特異体質者を除いて副作用はない。

文 献

- 1) R.C. GORDON, *et al.*: Laboratory and pharmacologic studies of BL-P 1322 in children. *Corr. Ther. Res.* **13** (6) 398-406 (1971)

TREATMENT OF DERMATOLOGICAL CASES WITH SODIUM 7-[2-(4-PYRIDYL-THIO)-ACETAMIDE]-CEPHALOSPORINATE

TARO KAWAMURA

Department of Dermatology, Tokyo University School of Medicine

TAKANORI TOMIZAWA

Department of Dermatology, Kanto-Rosai Hospital

KIYOHIRO TAKIZAWA

Department of Dermatology, Tokyo University School of Medicine

Thirty-two cases were treated with systemic cephalirin. The majority of them were acute primary pyoderma, a few of them being acute secondary pyoderma, infected atheroma for instance.

Cephalirin was more or less effective in 28 cases (87.5%) out of 32 cases treated. Thus, cephalirin was estimated to be effective in acute pyodermic conditions.

The survey with strains from pyodermic lesions have proved the MIC of cephalirin to be between ≤ 0.19 and 0.78 mcg/ml for *Staph. aureus* and between ≤ 0.19 and 0.39 mcg/ml for *Staph. epidermidis*.

Except for one case, no untoward effect was encountered with our dosage not more than 0.4 g daily and not longer than 8 days.