

Cefotiam (SCE-963) の皮膚科領域における臨床使用経験

朝田康夫・梁瀬恵子

関西医科大学皮膚科学教室

赤木正志

八尾市立病院皮膚科

池上隆彦

豊中市立病院皮膚科

尾高達雄

関西医科大学附属香里病院皮膚科

須貝哲郎

大阪回生病院皮膚科

宗義朗

神戸中央市民病院皮膚科

早川実

大阪赤十字病院皮膚科

はじめに

Cefotiam (CTM, SCE-963) は武田薬品中央研究所で作られた cephalosporin 系の注射用新抗生物質であり、その化学名は、 7β -(2-(2-aminothiazol-4-yl) acetamido)-3-[[[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-tetrazol-5-yl]thio] methyl]-ceph-3-em-4-carboxylic acid, dihydrochloride である。

本剤の抗菌スペクトラムは従来の cephalosporin 系薬剤よりさらに拡大され、*Haemophilus influenzae*, *Enterobacter*, *Citrobacter* にもおよび、殊に *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* に対しては抗菌力が極めてすぐれている¹⁾。

本剤の作用機序は一般の合成セファロスポリン剤と同様、細菌細胞壁障害的であり、殊に細胞壁合成過程の最終段階における peptidoglycan-transpeptidase の活性を阻害し、peptidoglycan の生成を障害して、ひいては細菌細胞壁の完成を障害するものである。

今回、昭和53年1月から昭和53年6月まで上記の各機関において、本剤を *Staphylococcus*, *Streptococcus* などの化膿球菌性皮膚感染症に対して試用し、本剤の治療効果ならびに安全性を検討する機会を得たので以下に報告する。

研究方法

1. 対象疾患

癬、癬腫症、よう、膿瘍、蜂窩織炎、丹毒、瘰癧、二次感染潰瘍

2. 投与方法、観察

原則として成人を選び、性別、入院、外来の別は問わず使用した。ただしペニシリン・セファロスポリン系薬剤にアレルギーの既往のある症例、CTM 皮内反応陽性例、妊娠・授乳中の女性、重篤な腎・肝機能障害のある症例は除外した。

筋注および点滴静注により使用した。筋注の場合は筋注用溶解液 3 ml に本剤 500 mg (力価) を溶解し筋肉内に投与した。また点滴静注の場合は30分～2時間位の時間内に注射した。これを1日1～2回行った。

使用開始前および使用後の臨床症状を経時的にチェックした。また、可能な限り使用前および使用後の病巣部から菌の分離培養、同定、感受性試験²⁾を行った。また患者血液について赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、血小板数、ヘマトクリット値の変動、肝機能検査(GOT, GPT, ALP, 総ビリルビン) および腎機能検査 (BUN) についても使用前後の変動を観察した。

3. 効果判定

効果の判定は使用開始後7日までの臨床症状の改善度

Table 1 Summary of cases

No.	Sex	Diagnosis	Daily dosage	Period	Organism	CTM		CEZ		Redn.-Swell.-Inflam- ing	Indur- ation	Pain	Hot sen- sation	Pus	Clinical effect	Side effect		
						10 ⁶ MIC	10 ⁶ MIC	10 ⁶ MIC	10 ⁶ MIC									
128	f	Furuncle	0.5 g x 1 i.m.	4	<i>S. epidermidis</i>	0.78	0.39	0.2	0.1	+	+	+	+	→	→	→	Excel- lent	-
253	m	"	0.5 x 1 i.m.	7	-					±	±	±	±	→	→	→	"	-
345	m	"	0.5 x 1 i.m.	4	<i>S. aureus</i>	0.39	0.2	0.2	0.1	±	±	±	±	→	→	→	"	-
457	f	"	0.5 x 2 i.m.	4	<i>S. epidermidis</i>	0.78	0.39	0.1	0.05	±	±	±	±	→	→	→	"	-
518	f	"	1 x 1 i.m.	4	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	0.78	0.39	±	±	±	±	→	→	→	"	-
617	f	"	1 x 1 i.m.	4	<i>S. aureus</i>	0.39	0.2	0.2	0.1	±	±	±	±	→	→	→	"	-
718	f	"	1 x 1 i.m.	9	<i>S. aureus</i>	0.39	0.2	0.2	0.1	±	±	±	±	→	→	→	"	-
823	m	"	1 x 1 i.m.	9	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	0.78 0.2	0.39 0.1	0.2 0.1	0.1 0.05	±	±	±	±	→	→	→	Good	-
956	m	"	1 x 2 d.i.	6	<i>S. aureus</i>	0.2	0.1	0.05	0.025	±	±	±	±	→	→	→	Fair	-
1018	m	Furunculosis	0.5 x 1 i.m.	7	<i>S. aureus</i>	0.39	0.2	0.39	0.2	±	±	±	±	→	→	→	Good	-
1122	m	"	0.5 x 2 i.m.	8	<i>S. aureus</i>	0.39	0.2	0.1	0.05	±	±	±	±	→	→	→	Excel- lent	-
1223	m	"	0.5 x 2 i.m.	8	<i>S. aureus</i>	0.78	0.39	0.2	0.1	±	±	±	±	→	→	→	Good	-
1333	m	"	0.5 x 2 i.m.	11	<i>S. aureus</i>	0.78	0.39	0.78	0.39	±	±	±	±	→	→	→	Fair	-
1450	m	"	1 x 1 d.i.	5	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	0.78 3.13	0.39 0.78	0.39 0.78	0.2 0.39	±	±	±	±	→	→	→	Excel- lent	-

(2)

Case No.	Diagnosis	Daily dosage	Period	Organism	CTM 10 ⁶ MIC 10 ⁶	CEZ 10 ⁶ MIC 10 ⁶	Redn.- Swell- ing- ess	Indur- ation	Pain	Hot.sen- sation	Pus	Clinical effect	Side effect
1521 m	Furunculosis	1×1 i.m.	21	<i>S. aureus</i>	0.39 0.2	0.2 0.1	++±	++	±→	±	+→	Excel- lent	-
1624 f	"	1×1 i.m.	5	<i>S. aureus</i>	0.39 0.2	0.39 0.2	++	++±	++	±	++→	"	-
1734 f	"	1×1 i.m.	12	<i>S. aureus</i>	0.39 0.2	0.2 0.1	++→	++	++	++	++→	Good	-
1834 f	"	1×1 i.m.	6	-			++→	++±	++	+	++±	"	-
1952 f	"	1×2 d.i.	8	-			++→	++±	++	±	→	"	-
2023 m	Infectious atheroma	1×1 i.m.	4	<i>S. aureus</i>	0.78 0.39	0.78 0.39	++±	++	++±	→	++→	"	-
2149 m	"	0.5×1 i.m.	8	<i>E. coli</i>	0.2 0.1	0.78 0.39	++→	++	++±	+	+→±	Fair	-
2263 m	Phlegmon	1×2 d.i.	5	-			++→	++	++	++	→	Good	-
2350 m	Folliculitis	1×2 d.i.	10	<i>Enterobacter S. epidermidis</i> → <i>Serratia</i>	200 50 0.1 0.05	>200 0.025 <0.025	++→	++	++	++	++→	Fair	-
2433 f	Panaritium	1×2 d.i.	5	<i>S. epidermidis</i>	1.56 0.78	0.39 0.2	+→	+	++	+	+→	Excel- lent	-
2556 m	Erysipelas	0.5×2 i.m.	6	-			++	++	++	++	→	"	-
2648 m	Secondary infection of ulcerated surface	0.5×2 i.m.	11	<i>S. aureus S. anaerobium</i>			+→	+	±	+	→	Good	-
2747 f	"	2×1 d.i.	10	<i>S. mitis Candida</i>			++±	++	++	+	→	"	-
2867 f	Secondary infection of decubitus	0.5×1 i.m.	14	-			±	±	+	+	→	"	-
2950 f	Secondary infection of fistula	0.5×1 i.m.	6	<i>S. epidermidis Pseudomonas</i>	3.13 0.78 >200 >200	0.78 MIC >200 >200	++±	++	++	→	±	"	-

Table 2 Clinical effect by disease

Disease	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Furuncle	6	2	1		8/9 88.9
Furunculosis	4	5	1		9/10 90.0
Infectious atheroma		1	1		1/2 50.0
Phlegmon		1			1/1
Folliculitis			1		0/1
Panaritium	1				1/1
Erysipelas	1				1/1
Secondary infected wound		4			4/4 100.0
Total	12	13	4	0	25/29 86.2

Table 3 Clinical effect by causative organism

Organism	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
<i>S. aureus</i>	6	5	2		11/13 84.6
<i>S. epidermidis</i>	3				3/3 100.0
<i>E. coli</i>			1		0/1
<i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i>	1	1			2/2 100.0
<i>S. aureus</i> + <i>S. anaerobium</i>		1			1/1
<i>S. epidermidis</i> + <i>Enterobacter</i>			1		0/1
<i>S. epidermidis</i> + <i>Pseudomonas</i>		1			1/1
<i>S. mitis</i> + <i>Candida</i>		1			1/1
Total	10	9	4		19/23 82.6

に以下の如き基準によって行った。

- 著 効—使用後3日で著しい症状の改善がみられ、5～7日で治癒またはそれに近くなったもの
- 有 効—使用後5日で症状の改善がみられ、7日目には治癒またはそれに近くなったもの
- やや有効—使用後7日にして症状のやや改善がみられたもの
- 無 効—7日以上の使用でも症状の改善がみられなかったもの

4. 検討症例数

癰9例、癰腫症10例、感染性粉瘤2例、蜂窩織炎1例、毛包炎1例、瘰癧1例、丹毒1例、二次感染創4例の計29例において治療効果を追跡し得た。

結果および考察

1. 疾患別臨床効果

個々の症例の起炎菌および症状の推移などは Table 1, 疾患別臨床効果は Table 2 の如くである。Table 2にみられる如く、有効率としては有効ないし著

効例の合計を使用患者総数で除した%として表わした。

各疾患別に有効率をみると癰では88.9%、癰腫症では90%、感染性粉瘤では50%、蜂窩織炎100%、毛包炎0%、瘰癧、丹毒ではそれぞれ100%、二次感染創では100%となっている。これら全疾患における有効率は29例中25例が有効ないし著効で86.2%である。

2. 起炎菌と臨床効果の関係

成績は Table 3 の如くである。

全29症例中投与開始時23症例から菌を分離し得た。すなわち、*Staphylococcus aureus* 16株、*Staphylococcus epidermidis* 7株、*Streptococcus mitis* 1株、*Streptococcus anaerobium* 1株、*E. coli* 1株、*Enterobacter* 1株、*Pseudomonas aeruginosa* 1株、*Candida* 1株の計29株であった。このうち同一症例において2種の菌が同時に分離されたものが6症例あった。

起炎菌と臨床効果の関係について検索し得た23例の成績は Table 3 に見られる如くである。*Staphylococcus aureus* による13例では有効率84.6%、*Staphylococcus epidermidis* による3例では100%、*Staphylococcus aureus* と *Staphylococcus epidermidis* の混合2例では100

Table 5 Clinical laboratory result

No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		Ht (%)		BUN (mg/dl)		Serum creat. timine(mg/dl)		GOT unit		GPT unit		Al-P unit		Total bili- rubin(mg/dl)		Remarks	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After		
2	486	501	10800	11400	14.9	15.5			44	46					19	13	15	25	12.0	10.1	0.4	0.7		
4	310	300	2700	3100	6.8	6.5	5.4	6.0	21	20	11	12	0.8	0.8	53	55	20	20	13.0	14.0	0.8	0.7	Marked anemia prior to treatment a patient w/gastricancer	
5	410	445	10200	5500	12.9	12.7	37	33	36	40	13.7	14.3			27	32	13	22	6.5	8.0				
6	430	432	4600	4600	7.7	7.2	36	43	27	27	16.3	17.5	1.11	0.90	8	7	5	5						
7	445	458	5500	5000	12.7	13.0							0.89	0.84	32	50	22	36						
8	481	482	7100	4300	15.8	16.1			46	45	17.3	17.5	1.45	1.10	7	33	6	16	10.3	8.8				
9	464	422	10000	10300	14.2	13.1	20.4	22.8	43	41	14	16	0.9	1.0	26	33	24	22	10.3	9.1	0.2	0.5		
10	543	562	11000	6400	15.9	16.0			47	46	12	14	1.0	1.1	19	21	18	19	7.1	6.1	0.6	0.6		
11	496	505	10800	7500	16.4	15.9	30	30	46	46					14	30	23	39	6.0	7.5	0.5	0.2	4th day after discontinuation of GOT 20, GPT 31	
12	468	430	6300	7800	15.1	13.7			42	39					22	43	17	44	7.7	9.2				
13	481	456	13300	14200	16.7	16.4	16	34	48	48	14.5	11.1	0.76	0.97	16	16	24	27						
14	469	487	8800	7700	14.4	15.5	20.8	22.4	43	46	12	14	1.0	1.2	35	38	28	36	5.7	7.3	0.6	0.7		
15	445	453	5200	6200	14.9	14.4	23	29	40	43	14.3	14.5	1.05	0.96	12	14	9	18	4.9	4.3				
16	435	454	7200	5700	13.4	13.5	17	32	39	40	17.3	20.6	0.80	0.86	12	16	8	7	5.7	6.0				
17	480	434	9500	5200	15.3	13.8	38	30	43	41	13.1	17.0	0.64	0.89	28	33	20	26	3.8	3.9				
19	439	404	10000	5000	13.9	12.9	21.5	26.8	43.1	39.3	13	19	1.0	1.0	24	23	25	18	4.2	4.5	0.7	0.2		
22	460	424	7500	6900	14.9	12.8	30.4	20.8	42	39	14	11	1.2	1.3	16	23	10	13	6.1	5.2	0.7	0.6		
23	465	460	10800	9200	14.5	14.1			43	40	13	11			8	16	4	15	10.0	10.4	0.7	0.9		
24	452	434	4600	5900	14.1	12.9	24.6	23.2	41	36	10	6	0.7	0.7	16	31	8	16	5.8	6.3	0.3	0.4	A patient with liver cirrhosis	
25			11000	9400	14.2	12.8	2.6	9.9	42	38					121	143	35	60						
26	389	401	5200	4400	9.9	10.1			31.9	31.9				1.2										
27	438	483	4200	5300	14.0	15.4	19.3	15.7	41.0	44.2	14	16	1.1	1.0	23	30	23	25	16.4	10.5	0.7	0.8		
29	459	427	5000	4000	14.6	14.0			40	40	15	15	1.1		20	30	13	16	6.1	5.8	0.8	0.8		

Table 4 Efficacy rate by daily dosage

Daily dosage	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
0.5 g	2	4	1		6/7 85.7
1	9	6	1		15/16 93.8
2	1	3	2		4/6 66.7
Total	12	13	4	0	25/29 86.2

%, *Staphylococcus aureus* と *Streptococcus anaerobium* 混合例 1 例では100%と何れも *Staphylococcus*, *Streptococcus* 属による症例 19 例中 17 例に有効ないし著効を示し、有効率は89%と極めて優れた成績を示している。

その他 *E. coli* が分離された 1 症例ではやや有効、*Staphylococcus epidermidis* と *Pseudomonas* が混在していた 1 症例では有効、*Streptococcus mitis* と *Candida* が混在していた 1 症例では有効、*Staphylococcus epidermidis* と *Enterobacter* が混在していた 1 症例ではやや有効となっている。

3. 薬剤使用量と臨床効果の関係

薬剤使用量は原則として 1 日 1~2 g としたが全 29 例についてみると 0.5 g 使用例 7 例, 1 g 使用例 16 例, 2 g 使用例 6 例となった。成績を一括すると Table 4 の如くである。

0.5 g 使用群 6 例では有効率85.7%, 1 g 使用群 16 例では有効率93.8%, 2 g 使用群 6 例では有効率66.7%であった。2 g 使用群で有効率が低い成績を示すことについて検討してみると, 2 g を使用して何れもやや有効で

あった 2 例のうち, 症例 10 は背部瘡の患者で起炎菌は *Staphylococcus aureus* であり, 本剤の MIC は 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ とすぐれた成績を示すにもかかわらず効果判定ではやや有効であった。この点については理由は不明である。また症例 23 は *Enterobacter* と *Staphylococcus epidermidis* が混合して分離された症例であり, 投与後 *Serratia* に菌交代しており効果はやや有効であった。グラム陰性菌 *Serratia* に対する本剤の MIC は 50~200 $\mu\text{g/ml}$ と高く, この点からして臨床効果が悪かったのであろうと考えられる。

4. 副作用

全 29 例につき特記すべき副作用はなかった。

本剤の投与前後に実施した 23 例の臨床検査成績は Table 5 に示した。症例 4 は赤血球数, ヘモグロビン, 血小板数, ヘマトクリット値が投与前後も低値を示したが, この症例は投与前より著明な貧血の胃癌患者である。症例 12 では GOT, GPT が投与後それぞれ 22→43 単位, 17→44 単位と軽度上昇したが, 投与終了後 4 日目には GOT は 20 単位, GPT は 31 単位へと改善していた。症例 25 は投与前後で GOT 121→143 単位, GPT 35→60 単位と高値を示したが, 本症例は肝硬変患者である。その他の症例では正常範囲内の変動であった。

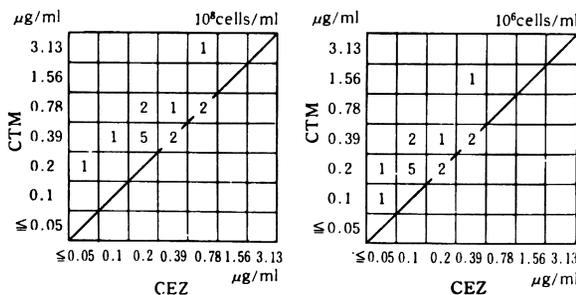
5. 分離ブドウ球菌に対する本剤の感受性試験

病巣から分離し得た *Staphylococcus aureus* 15 株につき CTM および CEZ の MIC を測定した。成績は Table 6 の如くである。MIC は Table に示す如く接種菌量 10^6 cells/ml では 0.1~1.56 $\mu\text{g/ml}$, 接種菌量

Table 6 Distribution of susceptibility of *S. aureus* 15 strains MIC : $\mu\text{g/ml}$

Agent	Inoculum size	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13 ($\mu\text{g/ml}$)
CTM	10^8 cells/ml			1	8	5		1
	10^6		1	8	5		1	
CEZ	10^8	1	1	7	3	3		
	10^6	2	7	3	3			

Fig. 1 Correlation of susceptibility of *S. aureus* 15 strains



10^8 cells/ml では 0.2~3.13 $\mu\text{g/ml}$ にわたる。比較に使用した CEZ に比し, *Staphylococcus aureus* に対する本剤の MIC はやや劣るといえる。*Staphylococcus aureus* 15株の CEZ と CTM 両者に対する感受性の相関は Fig. 1 に示す如くである。

ま と め

Cephalosporin 系の新しい注射用抗生物質 Cefotiam (SCE-963)の皮膚科領域における膿皮症に対する治療効

果と安全性を検討した。本剤は *Staphylococcus* および *Streptococcus* による化膿性皮膚感染症に対してすぐれた治療効果を示した。本剤の 4 日~21 日におよぶ使用では見るべき副作用は認められなかった。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム SCE-963, 1978
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975

CLINICAL STUDIES ON CEFOTIAM (SCE-963) IN DERMATOLOGY

YASUO ASADA and KEIKO YANASE

Department of Dermatology, Kansai Medical College

MASASHI AKAGI

Department of Dermatology, Yao Municipal Hospital

TAKAHIKO IKEGAMI

Department of Dermatology, Toyonaka Municipal Hospital

TATSUO ODAKA

Department of Dermatology, Kohri Hospital
attached to Kansai Medical College

TETSURO SUGAI

Department of Dermatology, Osaka Kaisei Hospital

YOSHIKI SOH

Department of Dermatology, Kobe Central Citizens Hospital

MINORU HAYAKAWA

Department of Dermatology, Osaka Red Cross Hospital

Therapeutic efficacy and safety of cefotiam (SCE-963), a new injectable cephalosporin, were studied in the field of dermatology.

Twenty-nine patients with pyoderma were treated with cefotiam in daily doses of 0.5~2 g for 4~21 days. Responses were excellent in 12 patients, good in 13 and fair in 4. Patients with pyoderma caused by *Staphylococcus* or *Streptococcus* satisfactorily responded to therapy in 89.5% (17/19).

No noteworthy side effects were observed.