

Cefadroxil による皮膚感染症の治療成績

滝沢清宏・大原国章・日野治子

関 利仁・渡辺晋一・久木田淳

東京大学医学部皮膚科学教室

(主任:久木田 淳教授)

奥住捷子

東京大学医学部付属病院中央検査部

(部長:山中 学教授)

諸種の細菌性皮膚感染症に対する Cefadroxil の内服による治療効果と病巣分離菌に対する Cefadroxil の抗菌力を検討した。対象患者数は26例(男10例,女16例,年令4~71才)で,その内訳は癰3例,癰腫症3例,多発性毛胞炎3例,伝染性膿痂疹4例,膿疱性痤瘡3例,皮下膿瘍2例,炎症性粉瘤3例,汗腺膿瘍2例,熱傷潰瘍兼2次感染,酒皸性痤瘡,瘰癧各1例であった。1日投与量は成人で0.75~1.5g,小児で0.5g,投与期間は3~35日,投与総量は3~30gであった。その効果判定は著効15例,有効7例,やや有効2例,無効2例で有効率は84.6%であった。病巣分離菌の内訳は *St. aureus* 15株, *St. epidermidis* 6株, *St. hemolyticus*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* 各1株であった。*St. aureus* に対する Cefadroxil の MIC は 10^8 /ml では CEX とほぼ同等, 10^9 /ml では CEX より若干低値を示した。26例中1例で白血球減少, GOT・GPT の軽度上昇を示したほかは副作用を認めなかった。

今回われわれはセファロsporin系抗生物質 Cefadroxil (BL-S 578) を諸種の細菌性皮膚感染症に用い, 若干の治療成績を得た。本剤の病巣分離菌に対する抗菌力の検討も行なったので, それらの成績も合わせて報告する。

Cefadroxil は Bristol-Myers 社で開発された半合成セファロsporin系薬剤で, 比較的広範な抗菌スペクトルを持ち, 経口的に用いても良好な抗菌力を保持し得る薬剤である¹⁾。

I. 症例および使用法

昭和53年6月から昭和54年1月までに東大皮膚科を受診した患者のうち, 癰3例, 癰腫症3例, 多発性毛胞炎3例, 伝染性膿痂疹4例, 膿疱性痤瘡3例, 皮下膿瘍2例, 炎症性粉瘤3例, 汗腺膿瘍2例, 熱傷潰瘍兼2次感染, 酒皸性痤瘡(酒皸様皮膚炎), 瘰癧各1例, 合計26例(男10例, 女16例, 年令4~71才)につき治療を行なった。

投与量は成人で症状が中等度の場合は1日0.75~1.0g, 症状が高度の場合は1日1.5gを内服させた。1日0.75gでは250mgカプセルを3回, 1日1.0gと1.5gでは500mgカプセルを2ないし3回食後に内服させた。10才以下の小児では250mgカプセルを1日2回(朝・夜食後)内服させた。投与期間は3日から35日,

投与総量は3~30gであった。投与薬疹の既往歴を問診し, 抗生物質による薬疹歴の確実な場合は投与しなかった。

II. 効果判定

細菌性皮膚感染症に対する抗生物質の有効性の判定は自・他覚所見, 臨床検査所見, 原因菌の減少ないし消失などを参考に行なわれる²⁾が, 疾患の性質を考慮する必要がある。癰や伝染性膿痂疹のごとき急性化膿性炎では一般に薬剤投与後3~7日後にほとんど治癒状態となり, 菌も消失した場合を著効, 症状の著しい改善をみ, 菌も減少ないし消失した場合を有効, 症状の一部に改善を認める場合をやや有効, 上記の治療期間中全く改善がみられない場合を無効とするのが一般的である³⁾。また癰腫症や多発性毛胞炎など皮膚疹がある期間新生を繰り返す場合は症状の軽快に2週間程度の期間を要しても有効とすべきである。従って効果の判定に要する期間は一律には規定し得ない。今回の治験の効果判定は上記した基準に沿って総合的に下された主治医の判断によった。

III. 治療成績

Table 1, 2 に全症例の内訳と治療成績のまとめを示した。前記の基準に従って効果判定された26例中著効15例, 有効7例, やや有効2例, 無効2例であり, 有効率は84.6%(22/26)であった。

Fig. 1



Fig. 2

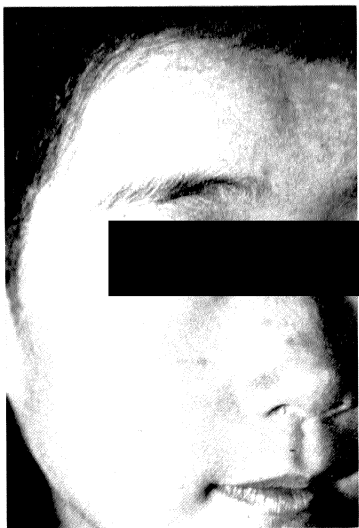


Fig. 3



Fig. 4

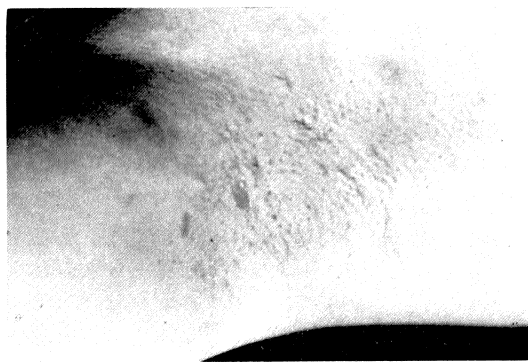


Fig. 5

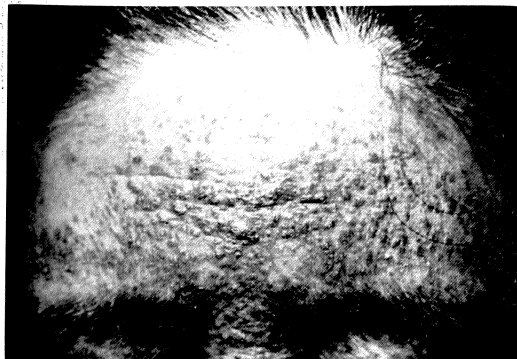


Fig. 6

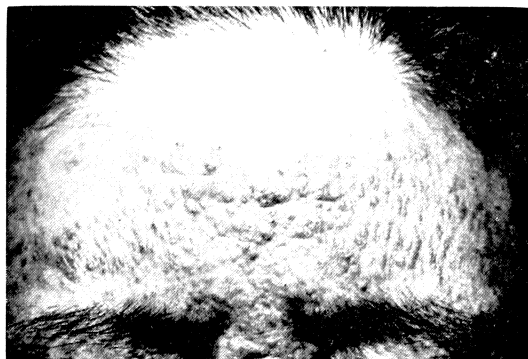


Table 1 Clinical results classified by diagnosis

Disease	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Furuncle	3	2	1		
Furunculosis	3	3			
Multiple folliculitis	3	2	1		
Impetigo contagiosa	4	3	1		
Acne pustulosa	3			2	1
Subcutaneous abscess	2		2		
Inflammatory epidermal cyst	3	3			
Hidradenitis suppurativa	2	1			1
Secondary infection (Burnt ulcer)	1		1		
Rosacea-like dermatitis	1		1		
Panaritium	1	1			
	26	15	7	2	2

＜症例解説＞

(1) 症例4 N. K. 7才 男児。初診：昭和53年8月14日。幼少時よりアトピー性皮膚炎があり、時にステロイド外用剤を使用していたという。初診の約1週間前より顔面に皮疹が出現し急速に増数した。鼻背、右眉毛から右眼瞼の周囲に小豆大迄の発赤と腫脹を伴う硬結が散発し、その一部は膿瘍化している。皮疹の頂部には膿栓がみられる。右鼻背部には結痂が付着する。自発痛、圧痛を伴うが所属リンパ節腫脹、発熱などはなく全身状態は良好である。嚔腫症と診断したが多発性汗腺膿瘍の可能性もある。原因菌は黄色ブドウ球菌 (Cefadroxil のMIC; 3.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10^8 コ/ml) 以下同) であった (Fig. 1)。1日0.5gの内服を行ない5日後には発赤、腫脹、疼痛とも著明に軽快し、皮疹の新生もみられなくなった。10日後には Fig. 2 のごとく治癒した。薬剤中止後も皮疹の再発はなく、副作用も認められなかった。

効果判定；著効。

(2) 症例22 K. Y. 21才 女子学生。初診：昭和53年6月19日。昭和52年9月頃より月に1回位の割で左腋窩に痛性硬結が出現し、そのたびに切開・排膿を繰り返していた。初診の約1週間前より再び痛性硬結が出現した。左腋窩部に点状ないし切開後の線状癰痕が散在し、左上腕内側～腋窩部に胡桃大の発赤と腫脹を伴う皮下硬結が単発し圧痛が強い。圧迫によりその頂部より少量の排膿(血性)をみる。成人アポクリン汗腺膿瘍と診断した (Fig. 3)。原因菌は黄色ブドウ球菌 (MIC; 6.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。1日1.5g内服5日後には Fig. 4 のとおり略治した。

以後の来院はなく再発の有無は不明である。

効果判定；著効。

(3) 症例25 I. K. 45才 主婦。初診：昭和53年6月22日。初診の約2年前より初め口囲に、やがて前額、両頬部にも軽度の痒疹を伴う紅斑が出現し、そのつどステロイド剤の外用を行なっていた。次第に発赤と痒疹が増強し連日外用しても皮疹は消退傾向を示さなくなり、初診の2～3カ月前より紅色丘疹や膿疱が多発してきた。顔面全体が浮腫状で慢性に発赤し、著明な毛細血管の拡張を伴っている。前額、両頬部、口囲には粟粒大から半米粒大の紅色丘疹が多発し、少数の膿疱が混在する。ムズムズする感じの痒疹がありはてり易い (Fig. 5)。全身状態は良好である。ステロイド外用剤の長期連用による酒皰様皮膚炎と診断。膿疱部には毛嚢虫(一)、カンジダ菌(一)、一般細菌培養で黄色ブドウ球菌 (MIC; 3.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を分離。ステロイドの外用中止後数日で顔面の発赤、腫脹、痒疹が増強したが徐々に軽減し、12日後には膿疱はほぼ消失し、丘疹も減少した (Fig. 6)。以後患者の都合で通院が不可能となったため他医を紹介した。

効果判定；有効。

(4) 症例16 A. F. 29才 女子。独身。初診：昭和53年7月25日。昭和52年9月頃より顔面に皮疹が出発していた。一時近医にて治療を受けたが軽快しなかった。生理増悪傾向(+)。顔面(前額・頬・頤部)および頸部に多数の面皰と粟粒大毛孔一致性の紅色丘疹が散在し、膿疱、小硬結、小癰痕、点状褐色色素沈着が混在する。自覚症状(一)。初診時より同8月2日迄1日0.75g、8月

Table 2 Results of treatment with cefadroxil

Case No.	Age	Sex	Disease	Isolated organisms	Daily dose (g)	Term (days)	Total dose (g)	Side effect	Effect	Topical treatment
1	47	♀	Furuncle	<i>St. aureus</i>	0.75	6	4.5	(-)	Good	Acrinol-Boric acid and zinc oxide ointment
2	15	♂	"	"	1.5	7	10.5	(-)	Excellent	"
3	29	♀	"	"	1.0	20	20	(-)	"	(-)
4	7	♂	Furunculosis	"	0.5	10	5	(-)	"	Gentacin ointment
5	6	♂	"	(-)	0.5	7	3.5	(-)	"	(-)
6	41	♀	"	(-)	1.0	6	6	(-)	"	"
7	12	♀	Multiple folliculitis	<i>St. aureus</i>	1.0	5	5	(-)	"	Acrinol-Boric acid and Zinc oxide ointment
8	19	♀	"	<i>St. epidermidis</i>	0.75	14	10.5	(-)	Good	(-)
9	30	♀	"	<i>St. aureus</i>	1.0	10	10	(-)	Excellent	(-)
10	29	♂	Impetigo contagiosa	"	1.0	7	7	(-)	"	Rinderon VG ointment
11	4	♂	"	"	0.5	7	3.5	(-)	"	"
12	4	♂	"	"	0.5	6	3	(-)	"	Acrinol-Boric acid and Zinc oxide ointment
13	61	♂	"	<i>St. hemolyticus</i>	1.5	20	30	(-)	Good	Rinderon VG ointment
14	20	♀	Acne pustulosa	<i>St. epidermidis</i>	0.5	8	4	(-)	Fair	(-)
15	20	♀	"	"	0.75	35	26.25	(-)	"	"
16	29	♀	"	<i>St. epidermidis</i> <i>Enterobacter</i> <i>Achromobacter</i>	0.75 ~1.0	9	17.75	(-)	Poor	"
17	71	♀	Subcutaneous abscess	<i>St. aureus</i>	1.0	18	18	(+)	Good	"
18	19	♂	"	"	1.0	28	28	(-)	"	Acrinol-Boric acid and Zinc oxide ointment.

(Continued)

		Inflammatory epidermal cyst	unknown	0.75	7	5.25	(-)	Excellent	(-)
19	32	♀							
20	44	♂	<i>St. epidermidis</i>	1.5	3	4.5	(-)	"	Acinol-Boric acid and Zinc oxide ointment
21	59	♂	"	0.75	7	5.25	(-)	"	"
22	21	♀	Hidradenitis suppurativa	1.5	5	7.5	(-)	"	(-)
23	33	♀	"	1.5	7	10.5	(-)	Poor	(-)
24	44	♀	Secondary infection (Burnt ulcer)	0.75	21	15.75	(-)	Good	Gentacin ointment
25	45	♀	Rosacea-like dermatitis	0.75	11	8.25	(-)	"	(-)
26	16	♀	Paranitiun	0.75	7	5.25	(-)	Excellent	Acinol-Boric acid and Zinc oxide ointment

3日から8月13日迄1日1.0g計17.75gを投与したが皮疹の改善はみられず、丘疹と膿疱の新生が続いた。一般細菌培養で当初表皮ブ菌(同一皮疹より色調の異なる2種類の集落を得た。いずれも表皮ブ菌と同定されたが、MICは6.3μg/ml, 1.6μg/mlと相違がみられた)が分離されたが、内服10日後には新生した膿疱から *Enterobacter*, *Acinetobacter* が分離され、それぞれのMICは100μg/ml以上であった。21日後の膿疱の培養で再び表皮ブ菌が分離され、MICは50μg/mlと初診時の分離株より上昇していた。内服による副作用を認めなかったが、効果判定は無効とした。以後 Tetracycline hydrochloride 1日1.0gに変更し皮疹は順調に軽快に向かっており、現在1日0.25~0.5gの内服を継続中である。

(5) 症例17 T. T. 71才女子。皮膚筋炎兼粘液水腫の診断で当科入院精査中の患者である。昭和53年5月初旬より、打撲などの外傷の既往なしに右膝蓋部に疼痛が出現し、軽度の発赤と腫脹を伴った。湿布などで経過を観察したが次第に症状が増悪した。このため6月19日より Cefadroxil 1日1gと Pontal 1日750mgを投与した。投与前、右膝蓋のほぼ全体が発赤、腫脹し、局所熱感、自発痛、圧痛が強く一部より血性黄色調の排泄をみた。皮疹の改善はやや遅延したが、内服3週間後には略治した。原因菌は黄色ブ菌(MIC; 12.5μg/ml)であり、内服10日後に菌は陰性化した。しかし、一般臨床検査成績で Fig. 7のごとく検査値の変動をみた。基礎疾患のため本剤の内服前より白血球の減少を認めたが、GOT・GPTは正常範囲内にあった。内服10日後白血球数2300, GOT 39, GPT 18となり、16日後白血球数1800, GOT 44, GPT 17となったため、本剤による副作用とみなし18日間投与後内服を中止した。中止後4日目白血球数は4000と旧に復したが、GOT・GPTは軽度上昇のままであった。これらの値は内服中止3週後正常となった。本例は内服期間中基礎疾患の増悪を示す徴候はなく、上記の諸検査値の変動は、短期間併用した Pontal よりは本剤による可能性が強い。しかし内服中止時には既に皮疹の改善と菌の陰性化を認めていたため、効果判定は有効とした。

IV. 病巣分離菌と薬剤感受性

対象患者26例中原因菌と考え得る細菌を分離し得た症例は21例であり、本剤の投与後病巣から原因菌が消失した症例は13例、消失しなかった症例は3例(ただし、3例共治療中に分離された)、原因菌が分離できなかった症例は4例(このうち3例は投与前他の抗生物質を内服していた)、患者が切開を希望せず菌の分離ができなかった例が1例あった。残る5例は皮疹の軽快時に菌の培

Fig. 7 Case No. 17 T. T. 71 Yr. F subcutaneous abscess

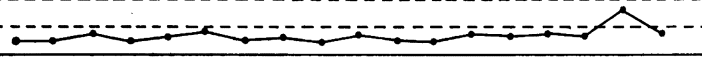
Date	19/VI							26/VI							4/VII							10/VII	
Days of illness	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	22				
Therapy	Cefadroxil 1.0g/day Pontal 750 mg/day																						
Temperature																							
Exanthema																							
ESR	42-95 /h /2h							14-38														7-22	
WBC	3600							2300							1800							4000	
GOT	29							39							44							47	
GPT	11							18							17							30	
Culture	St. aureus (—)																						

Fig. 8 Correlation between cefadroxil and CEX *Staphylococcus aureus* (14 strains)

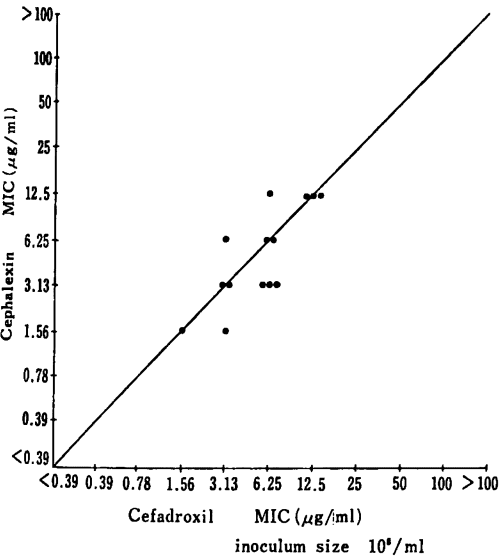
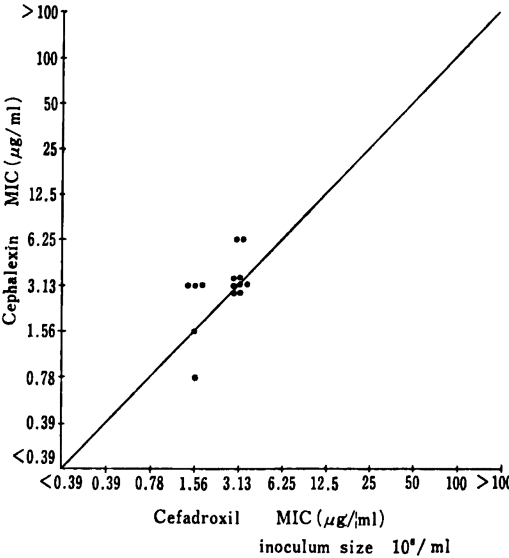


Fig. 9 Correlation between cefadroxil and CEX *Staphylococcus aureus* (14 strains)



養を行っていない。病巣分離菌の内訳は *Staphylococcus aureus* 15株, *St. epidermidis* 6株, *Streptococcus hemolyticus*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* 各1株であった。化学療法学会標準法で接種菌量 10^6 , 10^8 コ/mlの2つの条件で本剤と CEX に対する MIC を測定した (Table 3)。*St. aureus* に対する Cefadroxil と CEX の MIC の correlogram は Fig. 8, 9 のとおりで, 10^8 コ/ml では CEX とほぼ同等の, 10^6 コ/ml では CEX より若干優れた抗菌力を示した。株数は少ないが, [*St. epidermidis* に対する抗菌力には両者に差はみられないよう

であった。*Enterobacter*, *Acinetobacter* 各1株は両者に耐性であった

V. 副作用

本剤の内服中胃部不快感, 胃痛, 便秘, 下痢などの消化器症状を訴えたものはなく, 薬疹も生じなかった。前述のとおり, 症例17において, 本剤によると思われる白血球減少, GOT・GPT の軽度上昇を認めた。他の症例では検索した限り諸検査値の異常を示さなかった。

VI. 考察

症例解説のところで若干の症例にふれたが, 黄色ブ

Table 3 Sensitivity of organism against cefadroxil and cephalixin

Case No.	Isolated organism	MIC of Cefadroxil		MIC of CEX	
		10 ^a	10 ^b	10 ^a	10 ^b
1	1. <i>St. aureus</i>	12.5	3.2	12.5	3.2
	2. " (after 4 days)	12.5	3.2	12.5	3.2
2	<i>St. aureus</i>	1.6	1.6	1.6	1.6
3	"	ND	ND	ND	ND
4	"	3.2	3.2	3.2	3.2
5	(-)				
6	(-)				
7	<i>St. aureus</i>	6.3	3.2	6.3	6.3
8	<i>St. epidermidis</i>	3.2	1.6	3.2	0.8
9	<i>St. aureus</i>	ND	ND	ND	ND
10	"	6.3	1.6	3.2	3.2
11	"	6.3	1.6	3.2	3.2
12	"	6.3	1.6	3.2	3.2
13	<i>St. aureus</i>	3.2	1.6	1.6	0.8
	<i>Str. hemolyticus</i>	3.2	1.6	0.8	0.8
14	<i>St. epidermidis</i>	1.6	1.6	1.6	1.6
15	"	1.6	1.6	3.2	3.2
16	1. <i>St. epidermidis</i> (i)	6.3	6.3	12.5	12.5
	(ii)	1.6	1.6	3.2	3.2
	2. <i>Enterobacter</i> (after 10 days)	>100	>100	>100	>100
	<i>Acinetobacter</i> (")	>100	>100	>100	>100
17	3. <i>St. epidermidis</i> (after 21 days)	50	25	50	25
17	<i>St. aureus</i>	12.5	3.2	12.5	6.3
18	<i>St. aureus</i>	6.3	3.2	12.5	3.2
19	unknown				
20	<i>St. epidermidis</i>	1.6	1.6	3.2	-
21	(-)				
22	<i>St. aureus</i>	6.3	3.2	6.3	3.2
23	(-)				
24	<i>St. aureus</i>	3.2	3.2	6.3	3.2
25	<i>St. aureus</i>	3.2	3.2	3.2	3.2
26	<i>St. epidermidis</i> (i)	3.2	3.2	3.2	3.2
	(ii)	3.2	1.6	6.3	3.2
Control	<i>St. aureus</i> 209P	1.6	1.6	1.6	1.6

を原因菌とする癰、癰腫症、伝染性膿痂疹などでは全例が著効ないし有効と判定され満足すべき成績を示した。特に症例3、29才女子に生じた癰では黄色ブ菌（MIC：未検）が検出され、Minocycline（200 mg/日）や Cephalexin（1.0 g/日）の内服が無効であったにもかかわらず、本剤の内服（1.0 g/日）が著効を示した点は興味深い。一方、瘡瘍に対するペニシリン系やセファロスポ

リン系抗生物質の全身投与はテトラサイクリン系抗生物質にくらべ効果の劣ることが経験的に知られている。本剤を比較的長期間（20日間）投与した症例（前述）でも皮疹に対する効果はなく、菌交代現象を生じている。本剤の中止後に投与された Tetracycline hydrochloride の内服療法は良好な結果を示した点を考慮すると、本剤も他のセファロスポリン系抗生物質と同様、瘡瘍に対し

ては1次選択剤にはなり得ないと考えられる。

文 献

- 1) BUCK, R. E. & K. E. PRICE: Cefadroxil, a new broad-spectrum cephalosporin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11: 324~330, 1977
- 2) 川村太郎, 高橋 久, 富沢尊儀: 皮膚科領域における Cefazolin の治験。Chemotherapy 18: 795~797, 1970
- 3) 滝沢清宏, 玉置邦彦, 日野治子, 中林康青, 久木田淳: T-1220 による皮膚感染症の治療成績。Chemotherapy 25: 1467~1473, 1977

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CEFADROXIL

KIYOHITO TAKIZAWA, KUNIYAKI OHARA, HARUKO HINO,
YOSHIOHITO SEKI, SHINICHI WATANABE and ATSUSHI KUKITA
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tokyo University

KATSUKO OKUZUMI
Laboratory Department, Tokyo University Hospital

Laboratory and clinical studies were made on cefadroxil, a new broad spectrum cephalosporin, and the results were obtained as follows.

1. Twenty-six patients with cutaneous bacterial infections, aged from 4 to 71 years, were treated with cefadroxil. The antibiotic was given orally in 2 to 4 divided doses for 3 to 35 days at a daily dose of 0.5 g in children and 0.75~1.5 g in adults.

The results obtained were excellent in 15 cases, good in 7 cases, fair in 2 cases and poor in 2 cases, overall efficacy rate being 84.6 %.

Most of cases with acute cutaneous bacterial infection due to *Staphylococcus aureus*, that is furuncle and impetigo contagiosa, showed an excellent result, whereas no improvement was revealed in 3 cases of acne vulgaris.

2. MIC of cefadroxil was compared with that of cephalixin on clinical isolates; 15 strains of *Staphylococcus aureus* and 6 strains of *Staphylococcus epidermidis*. The results revealed that MIC of both antibiotics was almost equal.

3. No adverse reactions were noted except one patient exhibited leucopenia and minimal and transient elevation of GOT and GPT. These reactions disappeared within 3 weeks after withdrawal of the administration.

Clinical course of this patient was not affected by the above reactions, and causative relationship with cefadroxil administration was rather apparent.