

Cefroxadine (CGP-9000) による皮膚感染症の治療成績

滝沢 清宏・日野 治子・関 利仁

山田 清・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)

諸種の細菌性皮膚感染症に対する Cefroxadine (CGP-9000, CXD) の内服療法の効果と病巣分離菌に対する抗菌力を検討した。対象患者数は22例(男15例, 女7例, 年齢2~64歳)で, その内訳は癰2例, 癰腫症2例, 伝染性膿痂疹4例, 膿痂疹様湿疹4例, S.S.S.S. 1例, 膿疱性痤瘡2例, 集簇性痤瘡, 乳児多発性汗腺膿瘍, 炎症性粉瘤, 二次性リンパ管炎, 頭部慢性膿皮症, 二次性潰瘍各1例と尋常性毛瘡と誤診した寄生性毛瘡1例であった。1日投与量は成人で750 mgを原則とし, 小児では250~500 mgを内服させた。投与期間は5~21日, 総投与量は1.75~15.75 gであった。効果判定された21例中著効13例, 有効6例, やや有効1例, 無効1例であり, 有効率は90.5% (19/21) であった。病巣分離菌は *S. aureus* が29株中17株と大半を占め, それら17株の *S. aureus* に対する抗菌力は CXD が CER よりやや優れ, ABPC より格段に優れていた。本剤の使用による副作用は認めなかった。

緒 言

今回われわれはセファロsporin系抗生物質 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) 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。本剤ならびにセフェレキシン (CEX), Ampicillin (ABPC) の病巣分離株に対する抗菌力の検討も行ったので, それらの成績も合わせて報告する。

Cefroxadine は1972年スイス CIBA-GEIGY 社の R. SCARTAZZINI らにより開発された経口用抗生物質で, 比較的広域な抗菌スペクトラムを有し, しかもその抗菌活性は CEX より強いといわれる¹⁾²⁾。

I. 症例および使用法

昭和53年7月から昭和53年10月までに東大皮膚科を受診した患者のうち, 癰2例, 癰腫症2例, 伝染性膿痂疹4例, 膿痂疹様湿疹4例, Staphylococcal scalded skin syndrome (S.S.S.S.) 1例, 膿疱性膿瘍2例, 集簇性痤瘡1例, 乳児多発性汗腺膿瘍1例, 炎症性粉瘤1例, 足白癬に伴う二次性リンパ管炎1例, 頭部慢性膿皮症1例, 機械的刺激による二次性潰瘍1例と尋常性毛瘡と誤診した寄生性毛瘡の1例, 合計22例(男15例, 女7例, 年齢2~64歳)につき本剤による治療を行った。

投与量は成人では1日750 mgの内服を原則とし, 症状の高度の場合には1日1 gを, 小児では1日250~500

mgを内服させた。投与期間は5日から21日, 投与総量は1.75~15.75 gであった。投与前に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, 臨床検査成績, 原因菌の減少ないし消失などを参考として行われる³⁾。これらの参考所見の改善に要する期間に対しては, 疾患の性質を考慮する必要がある。すなわち, 癰や伝染性膿痂疹のごとき急性化膿性炎では, 薬剤投与後3~7日で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, 症状は改善したが, 菌が存続している場合をやや有効, 上記の治療期間中に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⁴⁾。他方癰腫症や多発性毛瘡など皮膚がある期間新生を繰り返す場合は, 症状の改善に2週間程度の期間を要しても有効とすべきであり, 痤瘡においてはいかなる抗生物質といえども, 皮膚の軽快には3週間, さらにそれ以上の期間を要するのが通常である。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おおよその基準に沿って総合的に下された主治医の判断によった。

Table 1 Results of treatment with CXD

Case No.	Age	Sex	Disease	Isolated organism	Daily dose (g)	Term (days)	Total dose (g)	Side effect	Effect	Topical treatment
1	5	m	Furuncle	<i>S. aureus</i>	0.75	8	6	(-)	Excellent	O-AcBZ
2	24	m	Furuncle	<i>S. aureus</i>	0.75	7	5.25	(-)	Excellent	(-)
3	19	m	Furunculosis	<i>S. aureus</i>	0.75	10	7.5	(-)	Good	GM oint
4	47	m	Furunculosis	<i>S. aureus</i>	1.0	13	13	(-)	Good	O-AcBZ
5	57	m	Impetigo contagiosa	<i>S. aureus</i>	1.0	7	7	(-)	Excellent	GM + betamethasone oint
6	7	m	Impetigo contagiosa	<i>S. aureus</i>	0.5	10	5	(-)	Excellent	O-AcBZ
7	2	m	Impetigo contagiosa	<i>S. aureus</i>	0.25	7	1.75	(-)	Excellent	GM + betamethasone oint + O-AcBZ
8	42	m	Impetigo contagiosa	<i>S. aureus</i>	1.0	7	7	(-)	Excellent	O-AcBZ
9	22	m	Eczema impetiginosum	<i>S. aureus</i> <i>S. hemolyticus</i>	0.75	7	5.25	(-)	Excellent	GM + betamethasone oint
10	18	f	Eczema impetiginosum	<i>S. aureus</i>	0.75	7	5.25	(-)	Excellent	GM + betamethasone oint + O-AcBZ
11	8	f	Eczema impetiginosum	<i>S. aureus</i>	0.75	6	4.5	(-)	Excellent	GM + betamethasone oint + O-AcBZ
12	22	f	Eczema impetiginosum	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i>	0.75	7	5.25	(-)	Excellent	GM + betamethasone oint
13	4	m	S.S.S.S.	<i>S. aureus</i>	0.5	7	3.5	(-)	Excellent	GM + betamethasone oint + O-AcBZ
14	20	f	Acne pustulosa	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i>	0.75	21	15.75	(-)	Fair	(-)
15	15	m	Acne pustulosa	<i>S. epidermidis</i>	0.75	21	15.75	(-)	Good	(-)
16	14	m	Acne conglobata	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	0.75	20	15	(-)	Poor	Aq. Kummerfeldii
17	3	f	Multiple sweat gland abscess	<i>S. aureus</i>	0.5	7	3.5	(-)	Excellent	(-)
18	23	m	Inflammatory epidermal cyst	<i>S. epidermidis</i> <i>Enterobacter</i>	0.75	17	12.25	(-)	Good	O-AcBZ
19	18	m	Secondary infection due to Tinea pedis	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. pyogenes</i>	0.75	5	3.75	(-)	Excellent	O-AcBZ
20	42	f	Chronic pyoderma	<i>S. aureus</i>	0.75	21	15.75	(-)	Good	O-AcBZ
21	28	f	Secondary ulcer	<i>S. aureus</i>	0.75	14	10.5	(-)	Good	GM oint
22	64	m	Sycosis parasitaria	<i>Trichophyton rubrum</i>	0.75	14	10.5	(-)	Unknown	GM oint

Fig. 1

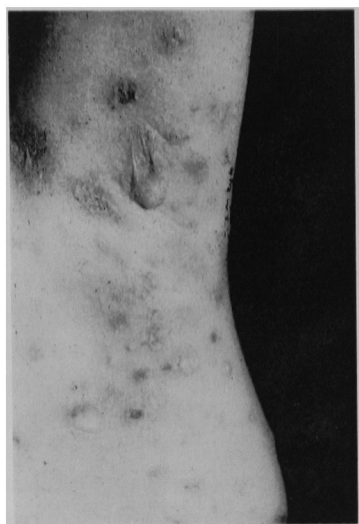


Fig. 2



Fig. 3

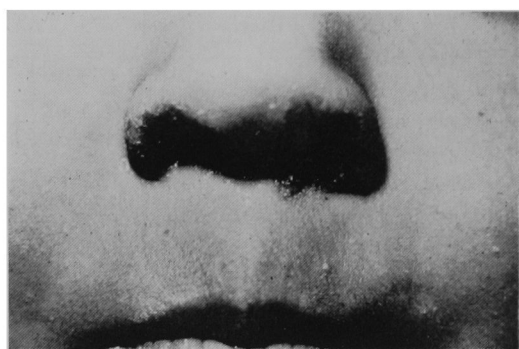


Fig. 4



III. 治 療 成 績

Table 1 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21例中、著効13例、有効6例、やや有効1例、無効1例であり、有効率は90.5% (19/21) であった。

症 例 解 説

(1) 症例7 S. D. 2歳男児。初診：昭和53年8月10日。初診の約10日前左腋窩部に虫刺され様の痒疹を伴う紅色丘疹が少数生じた。掻爬するうち皮疹は増数し、初診の4日前より水疱を形成し始めたため来院した。左腋窩部を中心に、左上腕内側と左側胸部に小豆大から爪甲大の紅斑が散在性に多発し、紅斑部には浅い水疱が形成され、一部に弛緩性の膿性水疱がある。痒疹は強く、掻爬により水疱は容易に破れ、糜爛面となっている。左

腋窩リンパ節は軽度腫脹するも全身状態は良好である。伝染性膿痂疹と診断した。原因菌は *S. aureus* (CXDのMIC; 3.13 $\mu\text{g/ml}$ ($10^8/\text{ml}$), CEX; 3.13, ABPC; 50以下同じ) であった (Fig. 1)。1日125 mg (1カプセル内の粉末として) を朝・夜2回計250 mgの内服を行わせたと、7日後には水疱は乾燥化し、小葉状鱗屑の付着する軽度の紅斑を残すのみとなった (Fig. 2)。この時点で菌は検出されなくなり、薬剤中止後も皮疹の新生はなかった。

効果判定；著効。

(2) 症例13 M.N. 4歳男児。初診：昭和53年9月25日。初診の約10日前より鼻孔周辺、腰部に発赤、水疱、糜爛、痂皮などを認め痒疹があった。5～6日後皮疹の増数とともに37～38℃台の熱発、咽頭痛とともに顔面、腹部～腰部を中心にびまん性に発赤が拡がり、ビリビリした疼痛が出現した。初診時37℃前後の発熱と軽度の全

Fig. 5

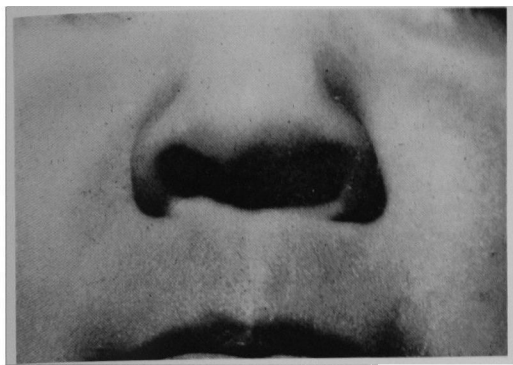


Fig. 6

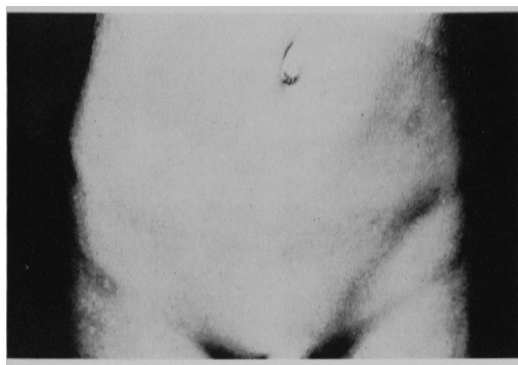


Fig. 7

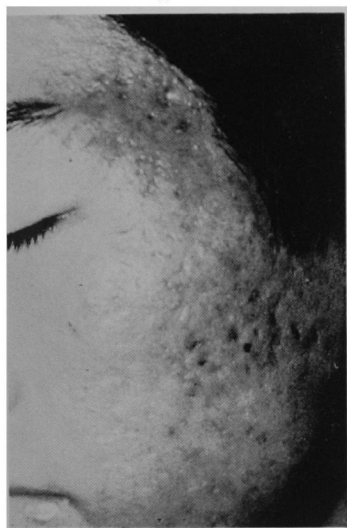


Fig. 8



身倦怠感があった。顔面、軀幹、四肢などはほぼ全身性に発赤し、やや浮腫状を呈し、ピリピリした痛みを訴える。鼻孔周辺 (Fig. 3)、腹部 (Fig. 4)、腰背部には大小の糜爛面が形成され、部分的に痂皮あるいは葉状の鱗屑が付着している。一般臨床検査で白血球増多(15,200)と尿蛋白(±)を認めた。糜爛面の分泌物からは *S. aureus* (CXD; 1.56, CEX; 1.56, ABPC; 50) を検出した。扁桃肥大をみた咽頭ぬぐい液の培養では *S. aureus* も溶連菌も分離されなかったが、臨床像から S.S.S.S. と診断した。初診日より CXD 500 mg/日、セレスタミン (ベタメサゾン・抗ヒスタミン剤合剤) 2錠/日の内服、リンデロン VG 軟膏 (ベタメサゾン・GM 含有) とアクリノール 硼酸亜鉛華軟膏 (O-AcBZ) の部分的な外用を併せ行い、1週間後 Fig. 5, 6 のごとく治癒した。効果判定; 著効。

細菌性皮膚感染症のなかで高頻度に生ずる癰・癰腫症

・伝染性膿痂疹などの原因菌の多くは *S. aureus* である。CXD は後述する通り *S. aureus* に対して良好な抗菌力を示し、臨床的にも比較的速効性の効果をみた。

(3) 症例15 H.S. 15歳男。初診: 昭和53年7月24日。11~12歳時より前額、頬部、側頸部に面皰、毛孔一致性紅色丘疹、膿疱、硬結などが出沒していたが、昭和53年春より皮疹の増悪をみたため来院した (Fig. 7)。臨床像より膿疱性痤瘡と診断し、本剤を1日750 mg 内服させた。3週間後丘疹の新生は減少し、膿疱や硬結の数も減じた (Fig. 8)。一般臨床成績も含め本剤による副作用を思わす所見はみられなかった。効果判定; 有効。

痤瘡の各種の病型のなかで抗生物質内服療法が行われるのは膿疱性痤瘡である。本治験では2例の膿疱性痤瘡と1例の集簇性痤瘡 (1種の慢性膿皮症) に本剤を使用し、有効1例、やや有効1例、無効1例の成績を得た。

現今、痤瘡の抗生物質内服はテトラサイクリン系薬剤

Table 2 Sensitivity of organism against CXD and other antibiotics

Case No.	Isolated organisms	CXD		CEX		ABPC		Disease
		10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	
1	<i>S. aureus</i>	6.25	3.13	12.5	6.25	200	50	Furuncle
2	<i>S. aureus</i>	100	50	400	100	200	50	Furuncle
3	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	3.13	3.13	50	12.5	Furunculosis
4	<i>S. aureus</i>	1.56	0.78	3.13	1.56	100	25	Furunculosis
5	<i>S. aureus</i>	1.56	0.78	1.56	1.56	25	6.25	Impetigo contagiosa
6	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	6.25	3.13	200	25	Impetigo contagiosa
7	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	3.13	1.56	50	25	Impetigo contagiosa
8	<i>S. aureus</i>	1.56	0.78	1.56	0.78	25	12.5	Impetigo contagiosa
9	<i>S. aureus</i>	0.78	0.39	0.78	0.78	12.5	6.25	Eczema impetiginosum
	<i>S. hemolyticus</i>	0.78	0.39	1.56	0.78	<0.1	<0.1	
10	<i>S. aureus</i>	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Eczema impetiginosum
11	<i>S. aureus</i>	0.39	0.2	0.78	0.39	12.5	6.25	Eczema impetiginosum
12	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	6.25	3.13	25	12.5	Eczema impetiginosum
	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i>	N.D. N.D.	N.D. N.D.	N.D. N.D.	N.D. N.D.	N.D. N.D.	N.D. N.D.	
13	<i>S. aureus</i>	1.56	0.78	1.56	0.78	50	12.5	S. S. S. S.
14	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.2	0.39	0.2	12.5	6.25	Acne pustulosa
	<i>P. acnes</i>	0.39	0.39	0.78	0.78	0.1	<0.1	
15	<i>S. epidermidis</i>	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Acne pustulosa
16	<i>P. aeruginosa</i>	>800	>800	>800	>800	>800	>800	Acne conglobata
	<i>S. epidermidis</i>	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
17	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	6.25	3.13	50	25	Multiple sweat gland abscess
18	<i>S. epidermidis</i>	1.56	0.78	1.56	1.56	6.25	1.56	Inflammatory epidermal cyst
	<i>Enterobacter</i>	400	100	800	200	200	25	
19	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	3.13	1.56	50	12.5	Secondary infection due to
	<i>S. epidermidis</i>	0.78	0.39	0.78	0.39	0.2	0.1	
	<i>S. pyogenes</i>	0.39	0.2	0.39	0.39	0.1	<0.1	
20	<i>S. aureus</i>	1.56	0.78	1.56	0.78	25	12.5	Chronic pyoderma
21	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	3.13	3.13	12.5	6.25	Secondary ulcer

が first choice とされており、その際臨床効果が明瞭となるのは3～6週後である。今回は3例とも3週間の内服で中止したので、その効果判定にはなお検討の余地があらう。

(4) 症例22 T.S. 64歳男。初診：昭和53年6月30日。初診の3～4ヵ月前より腹部や後頭部に毛疱炎様または

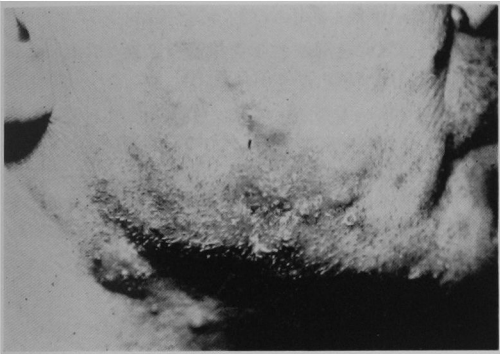
癰様皮疹を生じたが、抗生物質含有ステロイド軟膏の外用にて数日で軽快した。しかし昭和53年5月頃より生じた右頬部の同様の皮疹は同じ軟膏を外用しても軽快せず、逆に左頬部や頤部にも増数した。初診時 Fig. 9のごとく髪の毛部を中心に毛疱炎ないし癰様硬結が散在し、一部ではそれらが融合して肉芽腫様局面を形成してい

Table 3 Laboratory findings before and after treatment with CXD

Case No.	RBC (×10 ⁴)		Hb (g/dl)		WBC		GOT		GPT		Al P		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
2	524	516	15.8	15.5	11300	12600	17	28	21	52	100	95	13	9	1.0	1.0
3	490	—	14.7	—	6200	—	17	14	18	10	79	79	12	13	0.9	1.0
13	523	502	14.1	13.5	15200	14400	27	—	13	—	196	—	10	—	0.7	—
14	450	422	13.1	12.2	5500	5800	15	16	8	7	50	45	14	13	0.8	0.8
15	437	—	12.5	—	9000	—	26	28	19	15	161	124	9	8	0.8	0.8
20	437	439	13.1	13.0	9700	7900	18	—	9	—	—	—	10	—	0.9	—
Normal value	♂ 410~530 ♀ 380~480		♂ 14~18 ♀ 12~16		5000~8500		10 33		4 50		30 85		8 18		♂ 0.7~1.4 ♀ 0.5~1.1	

B : Before, A : After

Fig. 9



る。自覚症状、圧痛、排膿は軽微である。所属リンパ節腫脹はなく、一般臨床検査成績でも赤沈値の軽度亢進(22/h~57/h)をみる以外には異常を認めなかった。尋常性毛瘡と診断し、膿疱内容の細菌および真菌培養のうち、CXD 1日750 mgの内服とゲンタマイシン軟膏の外用を行った。1週間後、発赤と腫脹は僅かに軽減したが、膿疱の新生が続いた。一般細菌培養は初診時、1週間後とも陰性であった。内服2週間後の時点で、臨床経過の遷延と初診時の真菌培養で *Trichophyton rubrum* (猩紅色菌) が得られたことから、寄生性毛瘡であることが判明した。その後グリセオフルビンの内服に変更し、2ヵ月後には完全に病巣は消失した。近時ステロイド軟膏の濫用や誤用による異型顔面白癬の増加が指摘されている。成人男子の場合、鬚剃りで微小な外傷を受けるためか、角質層に寄生する白癬菌が真皮内に侵入し、毛包炎あるいは癰様皮疹を生ずる病型(寄生性毛瘡)も稀ならずみられる。これは尋常性毛瘡と誤診され易いので注意が必要と思われる。誤診例をあえて記載した理由である。

IV. 病巣分離菌と薬剤感受性

効果判定を行い得た対象患者21例の全てから原因菌と

考え得る細菌を分離した。本剤の投与後病巣から原因菌が消失した症例は14例あり、多くは1週間後に菌の消失をみたが、1例(症例20)のみは内服12日後にも菌(*S. aureus*)は陽性で、18日後に陰性化した。残る7例は臨床症状の改善時に菌の培養を行っていない。病巣分離菌の内訳は *S. aureus* 17株、*S. epidermidis* 6株、*S. haemolyticus* 2株、*Propionibacterium acnes* 2株、*P. aeruginosa*, *Enterobacter* 各1株であった。化学療法学会標準法で接種菌量10⁶, 10⁸/mlの2つの条件でCXD, CEX, ABPCに対するMICを測定した(Table 2)。

S. aureus に対する10⁸/mlのMICについてCXDとCEX, CXDとABPCのcorrelogramをFig. 10, 11に示した。CXDはCEXと同等ないやや優れた抗菌力を示した。今回の対象患者由来の*S. aureus*はABPCに対して中等度~高度耐性を示す株がほとんどであった。

Fig. 10 Correlogram of CXD and CEX against *S. aureus*

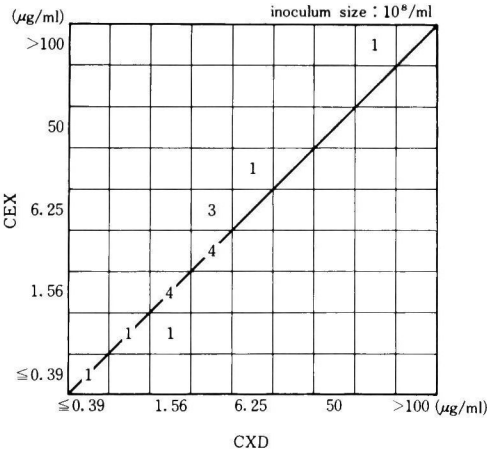
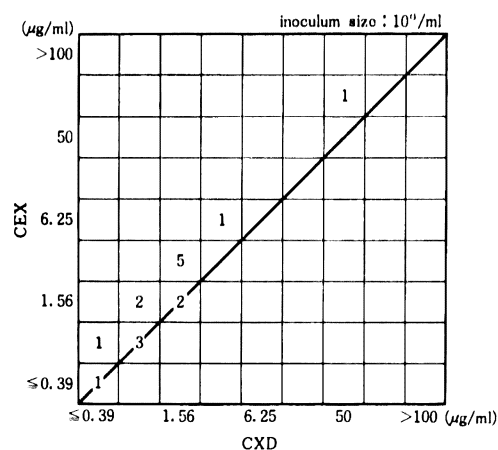


Fig. 11 Correlogram of CXD and CEX against *S. aureus*



副作用

本剤の内服による副作用と思われる症状は、検索し得た一般臨床検査成績も含めて全く認められなかった (Table 3)。

まとめおよび考察

- (1) CXD を諸種の細菌性皮膚感染症患者計21例に用

い、著効13、有効6、やや有効1、無効1例 (有効率90.5%) の成績を得た。

(2) 病巣より分離された *S. aureus* に対する抗菌力は CEX と同等かこれよりやや優れ、ABPC に対する優位は明瞭であった。

(3) *S. aureus* を原因菌とする急性化膿性疾患に対して速効性の優れた治療効果を示した。

(4) 座瘡に対しては治療効果の不十分な症例が2例あったが、投薬期間などにさらに検討が加えられるべきである。

(5) 副作用は認められなかった。

文 献

- 1) CASTAÑER, J. & A.C. PLAYLE : CGP-9000. *Drugs of the Future* 2 : 574~578, 1977
- 2) 第27回日本化学療法学会総会 : 新薬シンポジウム IV. CGP-9000 昭和54年6月
- 3) 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
- 4) 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 CEFROXADINE (CGP-9000)

KIYOHITO TAKIZAWA, HARUKO HINO, YOSHIHITO SEKI, KIYOSHI YAMADA,

SHINICHI WATANABE and ATSUSHI KUKITA

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tokyo University

(Director : A. KUKITA)

The results of laboratory and clinical studies of Cefroxadine (CGP-9000, CXD) a new broad spectrum cephalosporin, were as follows :

1. Twenty two cases, aged from 2 to 64 years, with various cutaneous infections including one case of sycosis parasitaria misdiagnosed as sycosis vulgaris were treated with this antibiotic.

The daily dose was 0.25~0.5 g per day in children and 0.75~1.0 g per day in adults, and was given orally in 2 to 4 divided doses for 5 to 21 days.

The overall efficacy rate was 90.5%, i.e. excellent in 13 cases, good in 6 cases, fair in one case and poor in one case.

Most of cases with acute cutaneous bacterial infection due to *Staphylococcus aureus*, i.e. furuncle and impetigo contagiosa showed excellent results, however poor improvement was revealed in two cases with acne.

2. In several clinical isolates, namely 17 strains of *Staphylococcus aureus*, MIC of CXD, Cephalexin, Ampicillin were determined with the dilute plate method. The inhibitory activity of CXD was revealed to be almost similar to that of Cephalexin and much higher than that of Ampicillin

3. No adverse reactions were noted.