

膿皮症に対する Cefroxadine (CGP-9000) の基礎的、臨床的検討

徳田 安章・柴田東佑夫・東 ちえ子

湯本 薫・佐野真悟・木村孔石

東京医科大学皮膚科学教室
(主任：徳田安章教授)

経口用新 Cephalosporin の Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は CEX にくらべて *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対する抗菌効果が大きいといわれている。皮膚科領域でもいわゆる日和見感染の増加傾向にあり、CXD の有効性の有無の検討は必要である。ここにおいて、若干の検討をおこない、知見が得られたので報告する。

1. 血中濃度、皮膚内濃度につき CXD と CEX を比較すると、CEX は高いピーク値が得られるが持続性において欠ける。CXD はピーク値がやや低値であるが、prolongation が良好であった。ことに皮膚へのそれが良好であった。したがって膿皮症に有利な性格と考えられる。

2. 深在性膿皮症19例に試用して89%の有効率が得られた。

3. 副作用としては臨床検査的に検討した9例で異常所見は全く認められなかった。症状的には嘔気2例、腹部異和感が1例に認められたが、投与中止を要するものはなかった。その他の副作用は皆無であった。

はじめに

1960年代のはじめに Cephalosporin C 剤として Cephaloridine (CER), Cephalotin (CET) が出現して以来、その臨床的な切れ味の良好な点および耐性菌の少ない事実、広い抗菌スペクトルの故に化学療法の一新をもたらした。そのうちでも経口剤は利用率が頻繁な傾向がある。

一般に Cephalosporin は3位と7位の変換が可能であるが、今回われわれがとりあげた新抗生物質 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) も3位に methoxy 基を導入したものである¹⁾。抗菌スペクトルはグラム陽性およびグラム陰性菌にまたがり、実験的感染防禦効果は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対しては Cephalixin (CEX) よりも有意に有効といわれている²⁾。

われわれは本剤についての家兎血中濃度および正常皮膚内濃度を CEX と比較検討し、19例の膿皮症について臨床効果、副作用を検索したのでその概略を報告する。

I. 家兎皮膚内濃度

約3kgの成熟白色家兎に経口挿管法によって CXD および CEX をそれぞれ3羽宛に50 mg/kg 投与し、経時的に血中濃度と皮膚濃度を測定した。検定法は *M. luteus* ATCC 9341株を検定菌とする薄層カップ法である。なお標準曲線作製時の稀釈液は、血中濃度には FCS を、皮膚濃度には家兎皮膚 PBS 浸出液をもってした。

結 果

Table 1 に CEX 50 mg/kg 経口投与時の血中濃度および皮膚濃度を示した。また Table 2 に CXD 50 mg/kg 経口投与時の血中濃度および皮膚内濃度を掲げた。

Fig. 1 に CEX のその平均値を、Fig. 2 に CXD の平均値を示した。CEX と CXD の各濃度の消長を比較すると以下の如くである。

Table 1

a) Serum levels of CEX (Rabbit) 50 mg/kg per os.

	30'	1°	2°	3°	5'
No. 1	32.8	45.5	20.4	5.1	2.9
No. 2	26.5	35.3	13.2	3.5	1.7
No. 3	25.3	24.6	10.7	2.3	1.0
Aver.	30.0	35.13	14.76	3.63	1.86

b) Skin levels of CEX (Rabbit) 50 mg/kg per os.

	30'	1°	2°	3°	5°
No. 1	10.6	10.9	7.3	2.6	1.2
No. 2	12.2	15.4	6.6	1.7	1.0
No. 3	11.5	18.2	4.5	1.1	—
Aver.	11.43	14.83	6.13	1.80	0.73

(μg/ml, μg/g)

Table 2

a) Serum levels of CXD (Rabbit) 50 mg/kg per os.

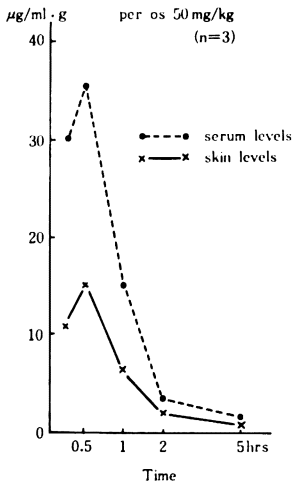
	30'	1°	2°	3°	5°
No. 1	22.5	28.6	19.4	14.7	5.2
No. 2	16.3	19.2	18.8	12.1	4.9
No. 3	14.7	15.5	10.6	9.2	3.5
Aver.	17.83	21.10	16.26	12.0	4.53

b) Skin levels of CXD (Rabbit) 50 mg/kg per os.

	30'	1°	2°	3°	5°
No. 1	2.1	9.3	10.4	6.2	1.8
No. 2	3.5	9.4	8.1	5.6	2.3
No. 3	2.8	5.2	7.5	5.1	2.1
Aver.	2.80	7.97	8.67	5.63	2.07

($\mu\text{g/ml}$, $\mu\text{g/g}$)

Fig. 1 Serum and skin levels of CEX in rabbits



1. 両者とも皮膚内濃度は血中濃度の2分の1弱である。

2. 血中濃度, 皮膚内濃度ともにピークの最高値は CEX の方が高値を示した。

3. 濃度の持続性は CXD が長時間にわたり, とくに3時間値では CXD の方が遙かに高値であった。また皮膚内濃度のピークは CXD では血中濃度のピークに1時間遅れていた。全般的に CXD はそのような傾向が認められた (Fig. 3)。

以上を総括すると, CXD は血中濃度, 皮膚内濃度ともにピーク時の濃度は CEX より低値であるが, pro-

Fig. 2 Serum and skin levels of CXD in rabbits

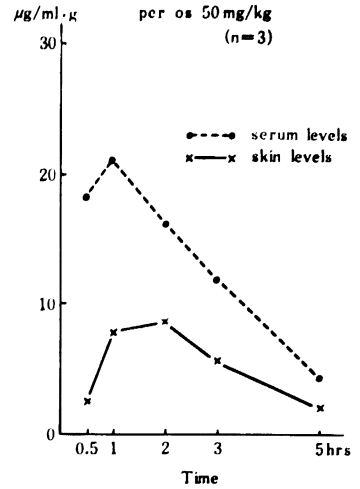
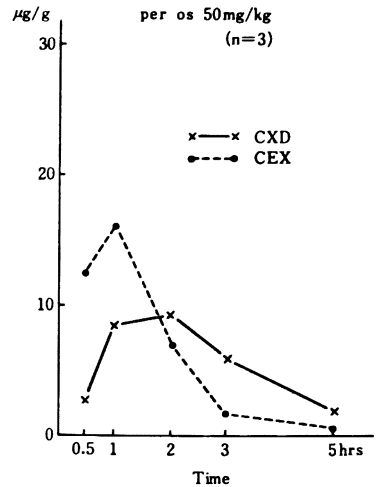


Fig. 3 Skin levels in rabbits



longation が良好といえよう。この相違が生体にとって有利かあるいは不利かは簡単には断じえないが, これが投与量の少量化を招くとすれば, 有利という可能性もあり得るであろう。

II. 膿皮症に対する臨床効果

本治験の対象とした症例は東京医大皮膚科および東京医大霞ヶ浦病院皮膚科外来を昭和53年7月より昭和54年1月までの7ヵ月間に訪れた膿皮症患者である。病類別では癌5例, 癌腫症6例, 伝染性膿痂疹3例, よう2例, 炎症性アテローム2例, 慢性膿皮症1例の計19例で

Table 3 Clinical results of CXD treatment for pyoderma profunda

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Causative organism	Dosage			Effect	Course	Side effect
				Daily dose(mg)	Duration (days)	Total (g)			
1	5, m	Furuncle	<i>S. aureus</i>	500	4	2	Excellent	Markedly improved (4th day)	Not observed
2	11, f	Furuncle	<i>S. aureus</i>	500	6	3	Excellent	Markedly improved (6th day)	Not observed
3	20, f	Furuncle	<i>S. aureus</i>	1000	10	10	Good	Markedly improved (7th day)	Not observed
4	19, f	Furuncle		1000	10	10	Good	Cured (8th day)	Not observed
5	22, m	Furuncle	<i>S. aureus</i>	750	10	7.5	Good	Almost cured (6th day)	Not observed
6	50, m	Furunculosis		1000	14	14	Good	Almost cured (7th day)	Nausea
7	27, m	Furunculosis	<i>S. aureus</i>	1000	10	10	Fair	Slightly improved (10th day)	Abdominal discomfort
8	47, m	Furunculosis	<i>S. aureus</i>	1000 →750	14	12.25	Good	Almost cured (7th day)	Not observed
9	17, m	Furunculosis	<i>S. aureus</i>	1000	14	14	Excellent	Almost cured (4th day)	Not observed
10	23, m	Furunculosis	<i>S. aureus</i>	750	6	4.5	Fair		Not observed
11	23, f	Furunculosis	<i>S. aureus</i>	750	6	4.5	Good	Almost cured (6th day)	Not observed
12	9, f	Impetigo	<i>S. aureus</i>	500	10	5	Good	Almost cured (5th day)	Not observed
13	13, f	Impetigo	<i>S. aureus</i>	750	9	6.75	Excellent	Markedly improved (6th day)	Not observed
14	16, m	Impetigo	<i>S. aureus</i>	750	4	3	Excellent	Cured (5th day)	Not observed
15	25, f	Carbuncle	<i>S. aureus</i>	1000	14	14	Excellent	Almost cured (5th day)	Nausea
16	28, f	Carbuncle	<i>S. aureus</i>	1000	12	12	Excellent	Improved (7th day)	Not observed
17	42, m	Infected atheroma		1000	6	6	Good		Not observed
18	26, m	Infected atheroma		750	5	3.75	Excellent	Almost cured (3rd day)	Not observed
19	21, m	Pyoderma chronica	<i>S. epidermidis</i>	750	12	9	Excellent	Almost cured (3rd day)	Not observed

ある。CXD (1 Cap. 250 mg) を1日500~1,000 mg, 4~16日間経口投与して症状の消長, 細菌学的効果を検索した。なお, 切開などの外科的処置, 他の抗生物質, 消炎剤の併用はできるだけ避けた。

臨床効果判定基準は筆者らが1964年および1971年に設定したもの³¹⁾によった。すなわち,

著効(卍): 3日以内にかなりの改善, 5日以内に略治。

有効(卍): 5日以内にかなりの改善, 7日以内に略治。

やや有効(+): 一般的には明らかに症状の改善が認められるが, 上記以上の期間を要したもの。

無効(-): 治療効果が殆ど認められないか, 悪化したもの。

さらに個体の感染防禦力を勘案して, 上記の著効, 有効をもって統計処理上の有効とした。したがってやや有

効, 無効例は集計上無効とした。

臨床成績 (Table 3)

1. 癰および癰腫症 (11例)

CXD 投与11例中で著効3例, 有効6例, やや有効2例, 無効0であり, 有効率は82%であった。

〔第3例〕I. M. 20歳女。

1週間前から右頬部に有痛性紅斑を生じ, 次第に発赤増強し, 膿疱を形成。

膿疱から培養により黄色ブドウ菌を検出した。Fig. 4は初診時の臨床像である。これにCXDを1日1,000 mg 宛経口投与したところ6日間で発赤を残すのみで, 疼痛, 膿疱は消失した (Fig. 5)。引き続き2日間の投与により完治した。

2. 伝染性膿痂疹 (3例)

CXD 投与3例のうち著効2例, 有効1例であった。

3. よう (2例)

Fig. 1 Case 3. 20 aged female, furuncle, before the treatment of CXD



Fig. 6 Case 15. 25 aged female, carbuncle, before the treatment of CXD

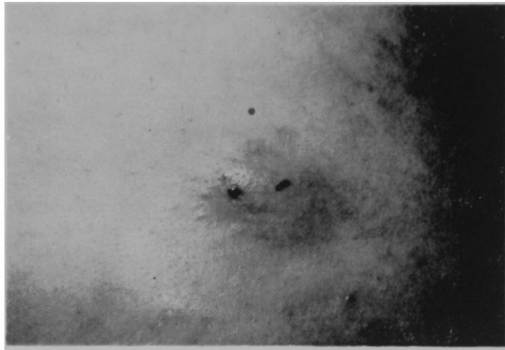
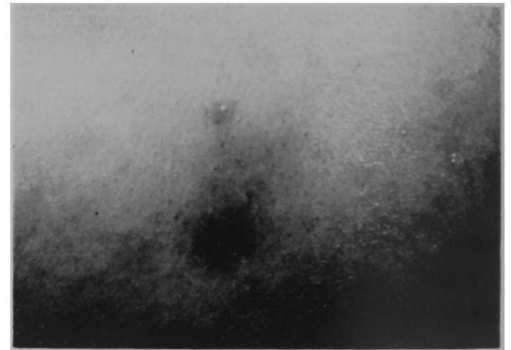


Fig. 5 Case 3. After the treatment of CXD, six days



Fig. 7 Case 15. After the treatment of CXD, 10 days



2例ともに1日1,000 mg の CXD の経口投与をおこない著効であった。

〔第15例〕 Y. T. 25歳女。

約1週間前から腹部に有痛性硬結を生じた。次第に腫脹し、自発痛および圧痛が増強するにいたった。

初診時所見は Fig. 6 に示すように腹部に明瞭な膿栓2個、小膿栓1~2個を認めた。膿栓から黄色ブ菌と *Corynebacterium* sp. を検出した。MIC は黄色ブ菌が CXD, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ (10^8), 1.56 $\mu\text{g/ml}$ (10^6), CEX では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ (10^8), 3.13 $\mu\text{g/ml}$ (10^6), ABPC では 50 $\mu\text{g/ml}$ (10^8), 25 $\mu\text{g/ml}$ (10^6) であった。これに CXD を1日1,000 mg 経口投与したところ5日で著明な改善が認められた。投与10日目の臨床像を Fig. 7 に掲げた。

4. その他 (3例)

炎症性粉瘤2例、慢性膿皮症1例については著効2例、有効1例であった。

以上の19例を総括すると、著効9例、有効8例、やや

有効2例となり、有効率は89%であった。

III. 副作用について

1. 臨床検査

Table 4 に表示したが、9例につき CXD 投与前後の RBC, 血小板数, WBC, GOT, GPT, BUN, Creatinine 値を測定して変動を検索した。その結果は、すべての症例が正常値範囲内であった。

2. 症候的副作用

投与中に軽度の嘔気2例、腹部異和感を訴えたもの1例があった。しかしどれも有効例であったため投与を引き続き行ったが順日で消失した。

む す び

CXD は3位に methoxy 基を導入した新 Cephalos-

Table 4 Changes of laboratoric findings before and after CXD treatment

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		Platlet ($\times 10^4$)		WBC		GOT		GPT		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
5	463	493	21.5	23.6	7300	6100	41.5	38.5	38.2	25.1	21.5	23.8	0.9	0.95
6	445	450	29.0	26.0	8900	6300	45.0	52.0	41.0	48.0	23.6	20.4	—	—
7	520	480	26.0	23.0	9800	7200	45.0	—	50.0	—	12.4	—	1.0	—
8	420	550	26.0	29.9	9200	6500	43.2	34.7	40.0	28.5	21.2	23.6	0.9	1.12
10	458	425	22.6	24.3	6100	5300	33.0	36.0	30.3	25.4	21.6	18.3	1.41	1.30
13	446	469	—	—	7100	5400	41.5	36.5	29.3	21.3	18.5	21.8	0.9	1.30
14	463	441	25.6	23.6	4800	5300	34.1	30.6	22.4	26.5	—	—	—	—
15	380	410	23.0	23.0	14000	6800	45.0	45.0	42.0	38.0	10.2	16.0	0.8	1.0
16	418	443	25.3	27.6	7600	5300	36.3	31.1	27.8	21.5	19.5	21.3	1.25	1.10

B : Before, A : After

porin 剤 (経口剤) である。

皮膚科領域における臨床応用という観点から若干の検討をおこない、以下の如き結果を得た。

1) 家兎に50 mg/kg を経口投与して、血中濃度、皮膚内濃度の消長を検討した。対照とした CEX と比較すると、血中濃度、皮膚内濃度とも CEX に比しピーク値は低値であったが、濃度の減少が緩徐であり、prolongation の良好なことが CXD の特長と考えられる。

2) 深在性膿皮症19例の CXD を投与し、著効9例、有効8例、やや有効2例、無効0で有効率は89%であった。

3) 副作用：1. 投与前後で臨床検査をおこないえた9例では異常所見は全く認められなかった。

2. 症候的副作用としては嘔気2例、腹部異和感1例があったが、投与中止を要するものはなかった。

以上から有用抗生物質と勘案される。

文 献

- CASTAÑER, J. & A. C. PLAYLE : CGP-9000. *Drugs of the Future* 2 : 574~578, 1977
- ZAK, O. ; W. A. VISCHER, C. SCHENK, W. TOSCH, W. ZIMMERMANN, J. REGÖS, E. R. SUTER, F. KRADOLFER & J. GELZER : CGP-9000 : A new orally active, broad-spectrum cephalosporin. *J. Antibiotics* 29 : 653~655, 1976
- 徳田安章, 池上寿彦, 渡辺規矩夫, 塩原貞子 : 膿皮症の抗生物質療法。皮膚臨床 6 : 251~261, 1964
- 徳田安章 : 膿皮症の抗生物質療法, その基礎と疹型を中心として。皮膚臨床 13 : 246~262, 1971
- 徳田安章 : 膿皮症の化学療法。皮膚病診療 1 : 439~443, 1974

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF CEFROXADINE (CGP-9000) IN THE TREATMENT OF PYODERMA

YASUAKI TOKUDA, HARUO SHIBATA, CHIEKO AZUMA,
KAORU YUMOTO, SHINGO SANO and KOOH KIMURA
Department of Dermatology, Tokyo Medical College
(Director : Prof. YASUAKI TOKUDA)

Cefroxadine (CGP-9000, CXD), a new orally active Cephalosporin, is reported to exert stronger antibacterial activity against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* than CEX. Since opportunistic infection appears to increase in the dermatological field, it is necessary to investigate the usefulness of CXD in this field. Some studies were done with this new antibiotic, and the following results were obtained.

1. The blood and intradermal concentrations of CXD were compared with those of CEX. CEX attained a high peak value, but its duration was short. On the other hand, CXD showed a somewhat low peak level, but it was well sustained, especially in the skin. The new antibiotic seems to be suitable for the treatment of pyoderma.

2. CXD was tried in 19 patients with deep pyoderma. It was effective in 89%.

3. Laboratory examinations were carried out in 9 patients. No abnormal finding was noted at all. As subjective symptoms, nausea occurred in 2 cases and abdominal discomfort in 1 case. It was not necessary to discontinue the drug administration. No other side effect was noted.