

皮膚科領域における Cefroxadine (CGP-9000)

山本康生・秋山尚範・柏 尚裕
洲脇正雄・荒田次郎・野原 望

岡山大学医学部皮膚科教室
(主任：野原望教授)

三 好 薫

川崎医科大学附属川崎病院皮膚科

藤 田 慎 一

岡山赤十字病院皮膚科

中 北 隆

高松赤十字病院皮膚科

徳 丸 伸 之

住友別子病院皮膚科

難 波 英 彦

岡山済生会病院皮膚科

萩 山 正 治

呉共済病院皮膚科

武 誠

国立福山病院皮膚科

多 田 宏 嗣

国立岡山病院皮膚科

山 田 真 理 子

岡山市民病院皮膚科

1) 最近、皮膚病巣より採取した黄色ブ菌32株に対する Cefroxadine (CGP-9000, CXD) および Cephalexin (以下 CEX) の MIC を測定した。CXD は1.6 $\mu\text{g/ml}$ に1株, 3.2 に7, 6.3 に6, 12.5に7, 25に5, 50に6で, CEX は3.2 $\mu\text{g/ml}$ に3株, 6.3に13, 12.5に9, 25に2, 50に5であった。

2) ラットに CXD 50 mg/kg を内服させた場合の30分, 1時間, 2時間後の血清内, 皮膚内濃度は各6.0 \pm 3.94, 20.5 \pm 9.62, 21.0 \pm 4.14 $\mu\text{g/ml}$, 2.66 \pm 2.38, 9.26 \pm 3.62, 8.14 \pm 1.75 $\mu\text{g/g}$ (湿重量) (n=4) であった。

3) 皮膚感染症27例に本剤を使用した。著効13例, 有効11例, 無効3例であった。副作用としては, 1例に手がガサガサしたものがあったが, 他に副作用と思われるものは認められなかった。8例で行い得た投与前後の臨床検査では異常と思われる変動は認められなかった。

序 文

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は新しく合成されたセロキシロソリン系抗生物質で, 7 β -[D-2-Amino-2-(1,4-cyclohexadienyl)-acetamido]-3-methoxy-ceph-3-em-4-carboxylic acid である。今回, 本剤について

基礎的, 臨床的検討を行う機会を得たので, その成績を以下に報告する。

I. 材料と方法

1) 最近皮膚科領域より採取した黄色ブ菌に対する CXD および CEX の MIC の分布: 岡山大学皮膚科外

Table 1 MIC of CXD and CEX against 32 strains of *St. aureus* isolated from skin infection

$\mu\text{g/ml}$	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100
CXD				1	7	6	7	5	6	
CEX					3	13	9	2	5	

(Inoculum size $10^6/\text{ml}$)

来入院患者の皮膚感染病巣より採取した黄色ブドウ球菌32株を使用し、化学療法学会標準法に準じて測定した。トリプトン・ヤブイオン(ニッスイ)に一夜培養した菌液をハートインフュージョン培地(ニッスイ)に画線塗抹した。

2) ラットにおける CXD の血清内、皮膚内濃度の比較: Wistar 系雄ラット (200 g 前後) を使用した。50 mg/kg の投与量を 50 mg/ml の懸濁液として金属カテーテルにて空腹時に胃内に投与した後、30分、1時間、2時間後に4匹ずつを1群として頸動脈切断採血屠殺した。背部皮膚を剃毛した後、背部皮膚を採取した。血液は血清分離採取し試験材料とした。皮膚は可及的に皮下組織を除去し、錠で細切した後、2倍量 (v/w) の 0.05 M, pH 7.0, Na-phosphate buffer 中で、polytron 高速ホモジナイザーでホモジナイズし、30分間放置した後、4°C、10分間、10,000 rpm で遠沈し、上清を試験材料とした。皮膚内濃度は、材料とした皮膚の単位湿重量あたりに換算した。検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を用い、薄層カップ法によった。標準線作成は上記 buffer を用いた。

3) 臨床試験: 岡山大学皮膚科, 川崎医科大学附属川崎病院皮膚科, 岡山赤十字病院皮膚科, 高松赤十字病院皮膚科, 住友別子病院皮膚科, 岡山済生会病院皮膚科, 呉共済病院皮膚科, 国立福山病院皮膚科, 国立岡山病院皮膚科, 岡山市民病院皮膚科において皮膚感染症, 計27例に使用した。全例に1日0.5g を朝夕食後2分間で投与した。効果判定は5日目までに著明改善のみられたものを著効, 改善のみられたものを有効, 7日目までに改善のみられたものをやや有効, みられなかったものを無効とした。自・他覚的副作用および可能な症例については臨床検査値を検討した。

II. 結 果

1) 黄色ブドウ球菌に対する CXD および CEX の MIC の分布 (Table 1, Fig. 1): CXD の MIC の分布は1.6 $\mu\text{g/ml}$ に1株, 3.2に7, 6.3に6, 12.5に7, 25に5, 50に6であり, 明らかなピークはみられない。CEX のそれは3.2 $\mu\text{g/ml}$ に3株, 6.3に13, 12.5に9, 25に2, 50に5であり, ピークは6.3 $\mu\text{g/ml}$ にある。

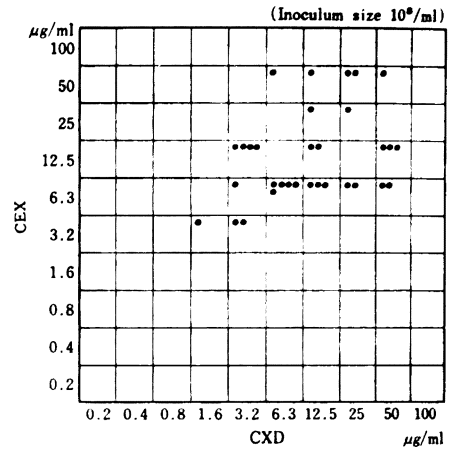
Fig. 1 Correlation of antibiotic susceptibility between CXD and CEX *St. aureus* 32 strains

Table 2 Serum and skin levels of CXD after oral administration in rats (50 mg/kg)

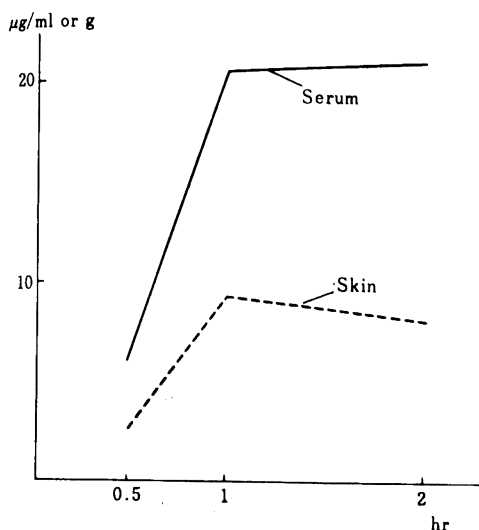
Hour	$\frac{1}{2}$	1	2	
Serum ($\mu\text{g/ml}$)	1	3.0	32.0	19.5
	2	3.3	10.2	25.5
	3	6.2	24.3	23.0
	4	11.5	15.5	16.0
m \pm S.D.		6.0 \pm 3.94	20.5 \pm 9.62	21.0 \pm 4.14
Skin ($\mu\text{g/g}$)	1	1.12	6.66	10.6
	2	1.46	7.58	8.2
	3	1.86	14.6	6.86
	4	6.2	8.2	6.9
m \pm S.D.		2.66 \pm 2.38	9.26 \pm 3.62	8.14 \pm 1.75

Test organism *Micrococcus luteus* ATCC-9341

2) ラットにおける CXD の血清内、皮膚内濃度 (Table 2, Fig. 2): 平均値でみると血清内濃度は30分値 6.0 \pm 3.94, 1時間値 20.5 \pm 9.62, 2時間値 21.0 \pm 4.14 $\mu\text{g/ml}$ であり, 皮膚内濃度は30分値 2.66 \pm 2.38, 1時間値 9.26 \pm 3.62, 2時間値 8.14 \pm 1.75 である。ピークは

Fig. 2 Serum and skin levels of CXD after oral administration in rats (50 mg/kg)

Test organism *Micrococcus luteus*
ATCC-9341



血清内、皮膚内ともに1時間～2時間にある。

3) 臨床成績 (Table 3, Table 4): 癰8例, 毛包炎8例, 伝染性膿痂疹3例, リンパ管炎3例, 癰腫症1例, 蜂窩織炎1例, 爪囲炎1例, 癬1例, 感染性粉瘤1例, 計27例に本剤を使用した。著効13例, 有効11例, 無効3例であった。症例25において, 内服をはじめてから手ががさがしはじめ, 1日1カプセルにするとなおったという訴えがあった。他の26例では副作用と思われるものは認められなかった。8例で行った投与前後の臨床検査では異常を認めなかった。

III. 考 察

黄色ブ菌に対する Cefroxadine (CXD) および CEX の MIC (10^6 /ml) の分布は結果に示すとおりである。CXD は明らかなピークはみられず, $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上に18株 (56.3%) あった。CEX は $6.3 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり, $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上には16株 (50%) あった。いずれも $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の株の比率の高い点が注目される。CXD の抗菌力は CEX とほぼ同等と考えられる。

Table 3 Clinical use of CXD in dermatology

No.	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Daily dosis	Duration (days)	Effect	Side effect
1	62	f	Furuncle		250 mg × 2	4	Excellent	—
2	31	m	"		"	6	Good	—
3	25	m	"		"	3	"	—
4	42	m	"		"	7	Excellent	—
5	22	f	"		"	4	Good	—
6	53	f	"	<i>S. aureus</i>	"	7	"	—
7	20	m	"	"	"	10	"	—
8	17	f	"	"	"	6	"	—
9	10	f	Folliculitis	"	"	7	Excellent	—
10	28	m	"	<i>Micrococcus sp.</i>	"	4	Good	—
11	76	m	"		"	8	Excellent	—
12	31	f	"		"	7	Good	—
13	30	f	"		"	4	Excellent	—
14	56	m	"		"	5	Poor	—
15	50	m	"		"	5	Good	—
16	24	m	"	<i>S. epidermidis</i>	"	14	Poor	—
17	7	m	Impetigo contagiosa	<i>S. aureus</i>	"	1	Excellent	—
18	12	f	"	"	"	7	"	—
19	9	f	"	"	"	7	"	—
20	52	m	Lymphangitis		"	5	"	—
21	58	f	"		"	10	Good	—
22	42	f	"	<i>S. aureus</i>	"	7	Excellent	—
23	53	m	Furunculosis	"	"	8	"	—
24	25	m	Phlegmone	"	"	3	"	—
25	47	f	Paronychia	<i>S. aureus</i>	250 mg × 2 → 250 mg × 1	5	"	+
26	33	f	Carbuncle	"	250 mg × 2	7	Poor	—
27	46	m	Infectious atheroma		"	7	Good	—

Table 4 Laboratory examination before and after CXD use

No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC		GOT (U)		GPT (U)		BUN (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	n.d.*	n.d.	n.d.	n.d.	23	27	21	21	8	13
4	507	529	16300	11400	223	125	52	73	n.d.	n.d.
6	455	421	5500	5200	21	13	20	10	16	n.d.
8	444	471	6500	8300	12	12	6	5	n.d.	n.d.
10	505	505	6100	5300	13	12	13	11	6	9
12	460	437	8000	11800	12	14	14	15	12	16
13	431	413	4700	4200	19	16	8	9	17	16
25	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	17	18	8	4	n.d.	n.d.

* n.d. : Not determined

全国集計のデータ¹⁾においても、同等の分布を示し、いずれもピークは6.3 $\mu\text{g/ml}$ にある。

ラットにおける血清内、皮膚内濃度は結果に示すとおりで、ピークはいずれも1時間～2時間にある。血清内濃度に対する皮膚内濃度の比は、1時間0.45、2時間0.39と高い皮膚内移行を示した。ちなみに、以前、われわれが行ったラットにおける CEX²⁾ (50 mg/kg) のピーク時(1時間)の比は0.21であった。

臨床成績は、投与した27例中著効13例、有効11例、無効3例であり、有効以上は88.9%であった。MICの分布から考えてよい成績といえる。今回の成績で、通常の皮膚感染症に対しては1回250 mg 1日2回でほぼ目的は達せられたと考えられるが、なお今後の検討を要する。

副作用としては、薬疹をはじめとするアレルギー症状、消化器症状は認められなかった。症例25において、内服を始めてから手がガサガサしはじめ1日1カプセルにするとなおったという訴えがあった。8例で行った投与前後の臨床検査では異常を認めなかった。

文 献

- 1) 第27回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム IV. CGP-9000, 1979
- 2) 山本康生, 洲脇正雄, 荒田次郎, 野原 望: 皮膚科領域における Cefaclor の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 27(S-7): 727~731, 1979

CEFROXADINE (CGP-9000) IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

YASUO YAMAMOTO, NAONORI AKIYAMA, NAOHIRO KASHIWA,

MASAO SUWAKI, JIRO ARATA and NOZOMI NOHARA

Department of Dermatology, Okayama University Medical School

(Director : Prof. NOZOMI NOHARA)

KAORU MIYOSHI

Department of Dermatology, Kawasaki Medical Hospital

SHINICHI FUJITA

Department of Dermatology, Okayama Red Cross Hospital

TAKASHI NAKAKITA

Department of Dermatology, Takamatsu Red Cross Hospital

SHINJO TOKUMARU

Department of Dermatology, Sumitomo Besshi Hospital

HIDEHIKO NANBA

Department of Dermatology, Okayama Saiseikai Hospital

MASAHARU HAGIYAMA

Department of Dermatology, Kure Kyosai Hospital

MAKOTO TAKE

Department of Dermatology, National Fukuyama Hospital

KOJI TADA

Department of Dermatology, National Okayama Hospital

MARIKO YAMADA

Department of Dermatology, OkayamaCity Hospital

1) MICs of Cefroxadine (CGP-9000, CXD) and cephalexin against 32 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from the lesions of skin infection were studied. MIC of CXD was 1.6 $\mu\text{g/ml}$ in 1 strain, 3.2 in 7, 6.3 in 6, 12.5 in 7, 25 in 5 and 50 in 6. MIC of cephalexin was 3.2 $\mu\text{g/ml}$ in 3 strains, 6.3 in 13, 12.5 in 9, 25 in 2 and 50 in 5.

2) Serum and skin levels of CXD after oral administration (50 mg/kg) were determined in rats at 0.5, 1 and 2 hours. Serum levels were 6.0 ± 3.94 , 20.5 ± 9.62 , 21.0 ± 4.14 $\mu\text{g/ml}$ respectively at 0.5, 1 and 2 hours. The corresponding skin levels were 2.66 ± 2.38 , 9.26 ± 3.62 , 8.14 ± 1.75 $\mu\text{g/g}$ (wet skin) (n=4).

3) CXD was used clinically in 27 cases of skin infection with the following result : excellent in 13 cases, good in 11 cases, poor in 3 cases.