

皮膚科領域における cefteram pivoxil の検討

山本 康生・玉木 宏幸・池田 政身・荒田 次郎¹⁾

高知医科大学皮膚科教室*

1) 現岡山大学医学部皮膚科教室教授

赤木 理・小原 淳伸・神崎 寛子・金本昭紀子・野原 望²⁾

岡山大学医学部皮膚科教室

2) 現中國中央病院院長

梅 村 茂 夫

岡山市立市民病院皮膚科

中 北 隆

高松赤十字病院皮膚科

野 本 正 志

高知県立中央病院皮膚科

(昭和 63 年 7 月 4 日受付)

新しい経口セフェム剤であるプロドラッグの cefteram pivoxil (以下 CFTM-PI) を皮膚科学的に検討した。

1) 皮膚感染病巣より分離の *Staphylococcus aureus* (以下 *S. aureus*) に対する cefteram (以下 CFTM), cephalexin (以下 CEX), cefaclor (以下 CCL), cefatrizine (以下 CFT), ampicillin (以下 ABPC) の MIC (10^6 cells/ml) を測定した。CFTM, CEX, CCL, CFT では同様の分布パターンを示し、ピークは各、3.13, 6.25, 1.56, 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。ABPC ではピークは 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

2) ラットに CFTM-PI 50 mg/kg を内服させた場合の 30 分, 1, 2, 4 時間後の血清内、皮膚内濃度は各、5.20, 5.45, 7.53, 2.49 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.69, 0.99, 0.87, 0.37 $\mu\text{g}/\text{g}$ (湿重量) (n=4) であった。

3) 皮膚感染症 26 例に CFTM-PI を 1 日 600 mg 3 分服で使用した。著効 10 例、有効 10 例、やや有効 4 例、無効 2 例であった。1 例で下痢がみられ、22 例で行なった臨床検査では 1 例で、S-GOT, S-GPT の上昇がみられた。

Key words: Ceftetram pivoxil, Dermatology, Serum level, Skin level, Clinical studies

Ceftetram pivoxil (以下 CFTM-PI) は新しく開発された経口用エステル型セフェム系抗生剤で、内服後腸管壁のエステラーゼによって速やかに加水分解され抗菌活性を示す ceftetram (以下 CFTM) に変換するプロドラッグである。CFTM はグラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有する。皮膚科領域感染症において重要な *Staphylococcus aureus* (以下 *S. aureus*) に対しては cephalexin (以下 CEX) と同程度の抗菌力である¹⁾。今回、皮膚科領域感染症に使用する機会を得たので、基礎的検討を加えて報告する。

I. 材料と方法

1) 皮膚感染病巣より分離された *S. aureus* に対する MIC：岡山大学皮膚科および高知医科大学皮膚科の外来、入院患者の皮膚感染病巣より採取保存の *S. aureus* を使用し、CFTM, CEX, CCL, CFT, ABPC に対する MIC を日本化学会標準法に準じて 10^6 cells/ml 接種で測定した。CFTM では 109 株、CEX, CCL, CFT では 54 株、ABPC では 100 株を用いた。増菌用培地として Mueller-Hinton broth (Difco)、測定用培地として Mueller-Hinton agar (BBL) を用いた。

* 南国市岡豊町小蓮

ミクロプランターを使用した。

2) ラットにおける CFTM の血清内、皮膚内濃度：200g 前後の ウィスター系雄ラットの胃内に直接金属カテーテルを使用し、CFTM-PI 50 mg/kg を投与した。CFTM-PI は 12.5 mg/ml となるように 0.5% carboxymethylcellulose 溶液に懸濁し使用した。経時に血清内、皮膚内濃度を測定した。投薬後 30 分、1、2、4 時間後に、各時間 4 匹を 1 群としてエーテル麻酔下に頸動脈より採血屠殺し、背部を剃毛した後背皮を採取した。血清は分離採取し測定まで -20°C で凍結保存した。皮膚は皮下組織をはさみで除去した後細切し、1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 2 倍量 (v/w) を加えて Polytron 高速ホモジナイザーにてホモジナイズし、1 時間静置した後、4°C、10,000 rpm、10 分間遠沈し、その上清を被験液とし測定まで -20°C で凍結保存した。皮膚内濃度は材料とした皮膚の単位湿重量当たりに換算した。*Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とし、薄層ペーパーディスク法にて測定した。測定用培地には *Klebsiella* 用培地 (ポリペプトン 10 g、肉エキス 5 g、ブドウ糖 1.5 g、寒天 15 g、蒸留水 1 l、pH 6.5～6.6)²⁾ を用いた。

3) 臨床検討：参加 5 施設の外来、入院患者の皮膚感染症を対象とした。原則として 16 歳以上とした。対象疾患は第 I 群 (毛包炎、尋常性毛瘡、ポックハルト膿瘍疹)，第 II 群 (癌、癌腫症、癰、急性爪周炎 (癌疽を含む))、第 III 群 (伝染性膿瘍疹)，第 IV 群 (蜂窩織炎、丹毒、リンパ管(節)炎)，第 V 群 (皮下膿瘍、化膿性汗腺炎、感染性粉瘤)，第 VI 群 (二次感染 (急性のものに限る)) と群別した。使用症例数は 26 例で、その内訳は毛包炎 3 例、癌 3 例、癌腫症 2 例、急性爪周炎 3 例、伝染性膿瘍疹 1 例、皮下膿瘍 1 例、化膿性汗腺炎 2 例、感染性粉瘤 8 例、二次感染 3 例であった。内服量は 1 日 600 mg 3 分服である。効果判定は、判定基準に基づいて主治医の主観的判断によりなされた。統一判定基準として、第 I～IV 群および第 VI 群では 5 日目までに治癒または著明改善を著効、改善を有効、やや改善をやや有効、改善なしまたは増悪を無効とし、7 日目 (5 日目に判定されたものは除く) までに治癒または著明改善を有効、改善をやや有効、それ以外を無効とした。第 V 群では 7 日目、10 日目までで同様に判定した。分離菌の MIC は東京総合臨床検査センターにて測定した。

Table 1. Sensitivity distribution of *S. aureus*

MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
CFTM							40	23	6	2	3	9	26	109
CEX						1	10	18	2	3	2	6	12	54
CCL						1	17	13		1	3	6	13	54
CFT						17	11	6	2	4	14			54
ABPC	1	3	6	1	3	32	13	5	8	8	17		3	100

(Inoculum size : 10^6 cells/ml)

Table 2. Serum and skin levels of CFTM after oral administration of CFTM-PI (50 mg/kg) in rats (n=4)

Item	No.	Time (h)			
		1/2	1	2	4
Serum concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1	4.30	5.00	7.00	1.35
	2	5.60	5.70	8.00	2.75
	3	5.50	5.50	5.70	2.65
	4	5.40	5.60	9.40	3.20
Mean±SD		5.20±0.52	5.45±0.27	7.53±1.36	2.49±0.69
Skin concentration ($\mu\text{g}/\text{g}$)	1	0.76	1.10	0.90	0.24
	2	0.82	1.18	0.76	0.35
	3	0.64	0.80	0.86	0.39
	4	0.54	0.86	0.94	0.48
Mean±SD		0.69±0.11	0.99±0.16	0.87±0.07	0.37±0.09
Skin/serum		0.13	0.18	0.12	0.15

Test organism : *K. pneumoniae* ATCC 10031

Table 3-1. Clinical results of CFRM-PI

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose (mg)	Duration (days)	Organism	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) ¹⁾	Clinical effect	Side effects	Laboratory findings
1	59	M	folliculitis	600	6	<i>Clostridium perfringens</i>	0.78	good	(-)	
2	17	M	folliculitis	600	5	ND ²⁾	ND	excellent	(-)	
3	44	M	folliculitis	600	7	ND	ND	excellent	(-)	
4	59	M	furuncle	600	8	CNS ³⁾ <i>P. acnes</i>	1.56 0.05	good	(-)	
5	29	F	furuncle	600	7	<i>S. aureus</i>	>100	fair	(-)	
6	71	M	furuncle	300	3	<i>S. aureus</i>	1.56	good	(-)	
7	87	M	furunculosis	600	8	<i>S. aureus</i>	>100	poor	(-)	
8	60	M	furunculosis	600	7	<i>S. aureus</i>	>100	poor	(-)	
9	70	F	acute suppurative paronychia	600	6	<i>E. faecalis</i> <i>Peptost. prevot.</i>	50 0.025	excellent	(-)	
10	22	F	acute suppurative paronychia	600	7	CNS	ND	excellent	(-)	
11	53	M	acute suppurative paronychia	600	7	<i>S. aureus</i>	3.13	good	(-)	
12	31	F	impetigo contagiosa	600	7	<i>S. aureus</i>	3.13	good	(-)	ND
13	67	F	subcutaneous abscess	600	10	CNS <i>Peptost. asacch.</i>	3.13 0.025	good	(-)	
14	35	M	hidradenitis suppurativa	600	3	ND	ND	fair	(-)	ND

1) Inoculum size : 10^6 cells/ml, 2) ND : Not done, 3) CNS : coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 3-2. Clinical results of CFTRM-PI

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose (mg)	Duration (days)	Organism	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) ¹⁾	Clinical effect	Side effects	Laboratory findings
15	24	M	hidradenitis suppurativa	600	12	CNS ²⁾ <i>P. acnes</i>	3.13 0.2	good	(-)	ND
16	23	M	inflammatory atheroma	600	10	ND ³⁾	ND	good	(-)	
17	58	M	inflammatory atheroma	600	7	CNS <i>P. acnes</i>	1.56 <0.025	excellent	(-)	
18	26	M	inflammatory atheroma	600	7	CNS <i>P. acnes</i>	1.56 0.2	excellent	(-)	
19	64	M	inflammatory atheroma	600	7	CNS	1.56	fair	(-)	
20	56	F	inflammatory atheroma	600	7	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	3.13 >100	excellent	(-)	
21	20	F	inflammatory atheroma	600	7	ND	ND	excellent	(-)	ND
22	45	M	inflammatory atheroma	600	7	<i>P. acnes</i>	0.05	excellent	diarrhea	
23	32	F	inflammatory atheroma	600	7	CNS <i>P. acnes</i>	1.56 0.2	excellent	(-)	
24	75	F	postoperative infection	600	4	<i>S. aureus</i>	3.13	good	(-)	GOT↑ GPT↑
25	78	F	postoperative infection	600	10	<i>S. aureus</i>	ND	fair	(-)	
26	31	F	postoperative infection	600	6	<i>S. aureus</i>	ND	good	(-)	

1) Inoculum size : 10^6 cells/ml, 2) CNS : coagulase-negative *Staphylococcus*, 3) ND : not done

II. 結 果

1) 皮膚感染病巣より分離された *S. aureus* に対する MIC (Table 1) : CFTM の MIC は 3.13 µg/ml から 100 µg/ml 以上に分布し、ピークは 3.13 µg/ml にみられた。その MIC₅₀ は 6.25 µg/ml, MIC₉₀ は 100 µg/ml 以上であった。CEX, CCL, CFT の MIC₅₀ は各 6.25, 3.13, 1.56 µg/ml, MIC₉₀ は各 100 以上, 100, 25 µg/ml であった。CFTM, CEX, CCL, CFT の MIC の分布パターンは同様の傾向を示した。ABPC の MIC は 0.05 µg/ml から 100 µg/ml 以上と広く分布し、ピークは 1.56 µg/ml であった。その MIC₅₀ は 3.13 µg/ml, MIC₉₀ は 25 µg/ml であった。

2) ラットにおける CFTM の血清内、皮膚内濃度 (Table 2) : 30 分, 1, 2, 4 時間後の血清内濃度は 5.20, 5.45, 7.53, 2.49 µg/ml で、それぞれに相当する皮膚内濃度は 0.69, 0.99, 0.87, 0.37 µg/g であり、ピークは血清 2 時間後、皮膚 1 時間後であった。血清内濃度に対する皮膚内濃度比は経時的に、0.13, 0.18, 0.12, 0.15 と推移した。

3) 臨床検討 : 26 例に本剤を使用した (Table 3)。著効 10 例、有効 10 例、やや有効 4 例、無効 2 例であった。疾患別臨床効果 (Table 4) でみると、著効例は半数以上 (6 例) が感染性粉瘤であり、無効 2 例は癌腫症であった。主な分離菌は *S. aureus* 10 株、coagulase-negative *Staphylococcus* (以下 CNS) 8 株、*Propioni-*

bacterium acnes (以下 *P. acnes*) 6 株で、*S. aureus* の 4 株は癌腫症より分離され、そのうち 3 株では CFTM に対する MIC は 100 µg/ml 以上であった。CNS, *P. acnes* は主に感染性粉瘤より分離され、しかも同一検体からのものであった。分離菌別臨床効果 (Table 5) でみると *S. aureus* の有効率は 60% と低かった。副作用は 1 例に下痢がみられた。臨床検査は 22 例で内服前後で行われたが、1 例で S-GOT, S-GPT の上昇がみられた。

III. 考 指

CFTM の *S. aureus* に対する MIC (10^6 cells/ml 接種) は CEX と比較してピークで 1 管感受性側であったが、MIC₅₀, MIC₉₀ はともに 6.25 µg/ml, 100 µg/ml 以上と同等であった。CCL, CFT も分布パターンは CFTM, CEX と同様であるが、ピーク、MIC₅₀, MIC₉₀ いずれもより感受性側にみられた。この傾向は T-2588 (CFTM-PI) 研究会の全国集計¹¹の結果をみても同様である。これら経口セフェム剤に比べ、ABPC は 0.05 µg/ml から 100 µg/ml 以上と広い分布であったが、MIC₅₀, MIC₉₀ は各 3.13 µg/ml, 25 µg/ml で、MIC₅₀ は CCL, MIC₉₀ は CFT のそれと同じであった。

CFTM-PI をラットに 50 mg/kg 投与した時の血清内濃度、皮膚内濃度のピークは各 2 時間後 7.53 µg/ml, 1 時間後 0.99 µg/g で、血清内濃度に対する皮膚内濃度の比 (皮膚内移行) は投与 30 分, 1, 2, 4 時間後に各

Table 4. Total clinical response to CFTM-PI

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Folliculitis	2	1			100
Furuncle・Furunculosis		2	1	2	40
Acute suppurative paronychia	2	1			100
Impetigo contagiosa		1			100
Subcutaneous abscess		1			100
Hidradentis suppurativa		1	1		50
Inflammatory atheroma	6	1	1		87.5
Postoperative infection		2	1		66.7
Total	10	10	4	2	76.9

Table 5. Clinical response of CFTM-PI classified by species of bacterial isolates

Microorganism	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
<i>S. aureus</i>	1	5	2	2	60.0
CNS	4	3	1		87.5
<i>P. acnes</i>	4	2			100
Total	9	10	3	2	79.2

CNS : coagulase-negative *Staphylococcus*

0.13, 0.18, 0.12, 0.15 であった。ラットに CCL 50 mg/kg を内服させた場合の 血清内濃度に対する皮膚内濃度の比は経時的に各 0.30, 0.42, 0.34, 0.54 であった¹⁾。皮膚内移行は CCL の方が良好である。才川ら²⁾はラットに CFTM-PI, CEX, CCL, CFT を各 100 mg/kg 投与し血清内濃度を、CFTM-PI, CEX, CCL では組織内濃度（皮膚を除く）を測定している。その結果、血清内濃度では CFTM (40.7 µg/ml) は CFT (90.0 µg/ml) より低濃度であるが、CCL (24.2 µg/ml), CEX (24.8 µg/ml) に比べ高く持続的に推移し、CFTM の血清内濃度に対する組織内濃度の比は CEX, CCL に比べ低値である。CFTM-PI の皮膚を含めた組織内移行はラットでは他の経口セフェム剤と比べると良くなさそうである。健康成人での 血清内濃度の検討では 食事の影響がみられ、本剤の吸収は軽食後が最も良く、200 mg 単回投与でピークは 2.1 時間後 2.7 µg/ml で、過重食後ではあまり差ではなく、空腹時は劣る結果である³⁾。ラットの成績（2時間後）を単純にヒトにあてはめてみると、皮膚内濃度は 200 mg 内服で 0.32 µg/g となる。*S. aureus* に対する本剤の MIC の分布から考えると *S. aureus* の分離される皮膚感染症を治療するのに充分な皮膚内移行量とはいえない。

臨床成績は、使用した 26 例中著効 10 例、有効 10 例、やや有効 4 例、無効 2 例で有効率（有効以上）76.9% と、MIC、皮膚内濃度の結果から予想されるより良い結果といえる。しかし、*S. aureus* の分離された 10 症例でみると有効率 60%（癌・癌腫症では 40%）であった。現在皮膚科領域から分離される *S. aureus* のコアグラーゼ型別で薬剤感受性をみると、疾患別では第Ⅱ群の癌、癌腫症、第Ⅴ群の化膿性汗腺炎では多剤耐性菌

の多いⅣ型菌が多い⁴⁾。他科領域からの 病原性的明確な *S. aureus* においても Ⅳ型菌に多剤耐性菌が多い結果である⁵⁾。したがって、Ⅳ型菌の分離頻度の高い癌、癌腫症などでは従来の経口セフェム剤と同様に CFTM-PI は第一次選択剤とはなり難い。しかし、CNS, *P. acnes* の分離された感染性粉瘤の有効率は 87.5% と高く、本剤も疾患を選べば充分効果は期待できると考える。

文 献

- 1) 第 33 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム, T-2588, 東京, 1985
- 2) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 南 新三郎, 林 敏雄, 熊野克彦, 高橋礼子: 新しいエステル型経口用セフェム剤, T-2588 の体液内濃度測定法。Chemotherapy 34 (S-2) : 109~114, 1986
- 3) 山本康生, 秋山尚範, 柏 尚裕, 洲脇正雄, 荒田次郎, 野原 望: 皮膚科領域における Cefaclor。Chemotherapy 27 (S-7) : 727~731, 1979
- 4) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 南 新三郎, 高橋礼子, 貞木 浩: 新しいエステル型経口用セフェム剤, T-2588 の実験動物における体内動態について。Chemotherapy 34 (S-2) : 122~133, 1986
- 5) 斎藤 玲: T-2588 の体内動態に関する研究。Chemotherapy 34 (S-2) : 134~143, 1986
- 6) 荒田次郎, 池田政身, 山本康生: 皮膚ブドウ球菌感染症—原因黄色ブドウ球菌の性状と抗菌薬感受性一。日皮会誌 96 : 1458~1469, 1986
- 7) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永武 裕, 力富直人, 高橋 淳, 鈴木 寛: 本邦における最近の病原性的明確な黄色ブドウ球菌、第 3 報: コアグラーゼ型の分類における検体別、地方別、施設別検討及び薬剤感受性成績。Chemotherapy 32 : 527~533, 1984

STUDIES ON CEFTERAM PIVOXIL (CFTM-PI) IN DERMATOLOGY

YASUO YAMAMOTO, HIROYUKI TAMAKI, MASAMI IKEDA and JIRO ARATA

Department of Dermatology, Kochi Medical School
Kohasu, Oko-cho, Nankoku-city, Kochi 781-51, Japan

OSAMU AKAGI, ATSUNOBU OHARA, HIROKO KANZAKI
AKIKO KANAMOTO and NOZOMI NOHARA

Department of Dermatology, Okayama University Medical School

SHIGEO UMEMURA

Department of Dermatology, Okayama City Hospital

TAKASHI NAKAKITA

Department of Dermatology, Takamatsu Red Cross Hospital

MASASHI NOMOTO

Department of Dermatology, Kochi Municipal Central Hospital

1) The MICs (10^6 cells/ml) of CFTM, CEX, CCL, CFT, ABPC were determined against *S. aureus* isolated from the lesions of skin infections. MICs of CFTM were more than $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ for all strains and its MIC_{50} was $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$, whereas the MICs of CEX were more than $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ for all strains and its MIC_{50} was $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$. The MICs of CCL were $0.78\sim100 \mu\text{g}/\text{ml}$ for all strains, those of CFT were $0.78\sim25 \mu\text{g}/\text{ml}$ for all strains, and those of ABPC distributed wider than oral cephems and its MIC_{50} was $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$.

2) Serum and skin levels of CFTM after oral administration (CFTM-PI 50 mg/kg) were determined in rats. Serum levels were 5.20, 5.45, 7.53 and $2.49 \mu\text{g}/\text{ml}$, and the corresponding skin levels were 0.69, 0.99, 0.87 and $0.37 \mu\text{g}/\text{g}$ (wet skin) at 0.5, 1, 2 and 4 hours after administration, respectively ($n=4$).

3) CFTM-PI was used clinically in 26 cases of skin infection and the following results were obtained: excellent in 10 cases, good in 10, fair in 4, and poor in 2. As to side effects and abnormal laboratory findings, diarrhea and elevated S-GOT/S-GPT were observed in 1 case each.