皮膚科領域におけるCS-807の基礎的・臨床的検討

山本康生・玉木宏幸・池田政身・広谷由佳里・荒田次郎
高知医科大学皮膚科学教室

新しく開発された経口用セファロスポリン剤であるCS-807を皮膚科学的に検討した。

1）皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 51株に対するR-3746（CS-807の活性体R-3763のNa塩），セファレキシン（以下CEX），セファトリジン（以下CFT）のMICを10^6/ml接種で測定した。R-3746は3.13μg/ml以上に分布し，100μg/ml以上に26株であった。CEXは1.56μg/ml以上に分布し，100μg/ml以上に24株であった。CFTは0.78μg/mlから50μg/mlまでに分布していた。

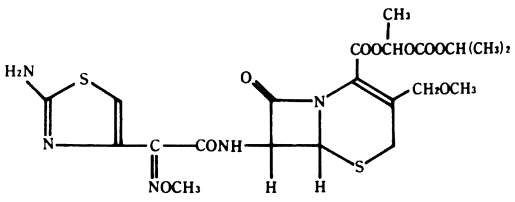
2）ラットにR-3746 20mg/kgを陰茎背静脈より静注30分後の血清内，皮膚内濃度は各16.4±0.7μg/ml，9.0±0.6μg/g(湿重量)（n＝5）で，皮膚移行率（血清内濃度に対する皮膚内濃度比）は平均0.55であった。

3）当科を訪れた皮膚感染症21例（1日200mg17例，400mg 3例，200mgから400mgに増量1例）にCS-807を使用した。著効5，有効8，やや有効7，無効1例で有効以上61.9%であった。1日200mg使用例のみでみると著効5，有効6，やや有効6例で有効以上64.7%であった。副作用として1例に軟便がみられた。13例で行った使用前後の臨床検査値において，本剤との関連が疑われた異常変動は，好酸球数の増加（2例），S－K，S－GPT，LDHの上昇（各1例）であった。

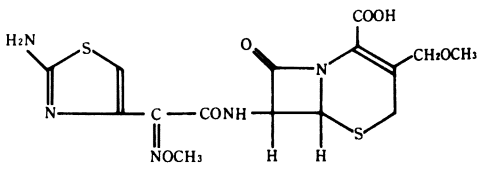
CS-807は新しく開発された経口用セファロスポリン剤である。本剤は，優れた抗菌活性を示すが経口吸収されないR-3763の4位のカルボン酸にイソプロポキシカルボニルオキシエチルをエステル結合させることにより経口吸収性を高めた薬剤である。CS-807，R-3763の構造式をFig. 1に示す。R-3763はグラム陽性，陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し，これまで経口用セファロスポリン剤が抗菌力を有していない *Enterobacter*, *Serratia*, indole(＋) *Proteus* にも抗菌力が及んでいる[1]。今回，皮膚科領域での検討を行う機会を得たので以下に報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CS-807 and R-3763

CS-807



R-3763



I. 材料と方法

1）皮膚感染病巣より分離された黄色ブドウ球菌に対するR-3746（R-3763のNa塩），CEXおよびCFTのMIC分布：高知医科大学皮膚科外来，入院患者の皮膚感染病巣より採取分離した *S. aureus* 51株を使用し，日本化学療法学会標準法[2]に準じて測定した。増菌用培地としてMueller Hinton broth(BBL)，測定用培地としてMueller Hinton agar(BBL)を用いた。接種菌量は10^6CFU/mlとしミクロプランターにて接種を行った。

2）ラットにおけるR-3763の血清内，皮膚内濃度：

200g前後のウィスター系雄ラット5匹の陰茎背静脈よりR-3746 20mg/ml水溶液を20mg/kg静注し，30分後の血清内，皮膚内濃度を測定した。エーテル麻酔下に頸動脈より採血屠殺し，背部を剃毛後，背皮を採取した。血清は分離採取し被験液とした。皮膚は皮下組織をはさみで除去した後細切し，PBS 2倍量（V/W）を加えて，Polytron高速ホモジナイザーによりホモジナイズし，1時間静置した後，4°C，10,000rpm，10分間遠沈し，その上清を被験液とした。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。*E. coli* NIHJ JC-2株を検定菌とし，薄層カップ法にて測定した。標準液はPBSにて希釈した。

3）臨床検討：昭和61年1月より昭和62年1月の間に高知医科大学皮膚科にて経験した皮膚感染症21例，すなわち，既存皮膚病変部への二次感染6例，感染性粉瘤5例，癤・癤腫症4例，蜂窩織炎3例，多発性膿瘍，急性爪囲炎，毛包炎各1例に使用した。内服量は1日200mgあるいは400mgの朝夕2分服である。効果判定は，以下の判定基準に基づいて担当医の主観的判断によりなされた。判定基準として，急性経過をとる症例では，5日目までに治癒，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を除く）までに治癒，著明改善を有効，改善をやや有効，それ以外を無効とした。慢性経過をとる症例では，7日目までに治癒，著明改善を著効，改善を有効，やや改善をやや有効，14日目までに治癒，著明改善を有効，改善をやや有効，それ以外を無効とした。

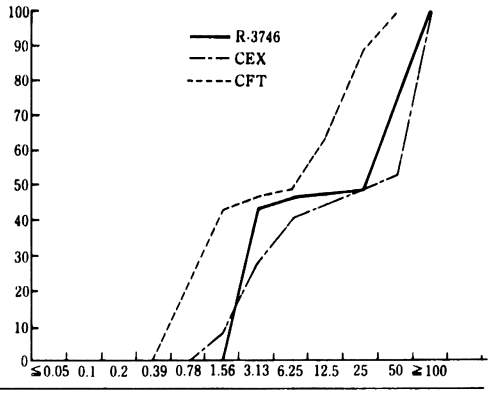
II. 結　　果

1）皮膚感染病巣より分離された *S. aureus* に対するR-3746，CEXおよびCFTのMICの分布：R-3746のMICは3.13μg/ml以上に分布し，3.13μg/mlに22株，100μg/ml以上に26株がみられた。CEXでは1.56μg/ml以上に分布し，3.13μg/mlに11株，100μg/ml以上に24株がみられた。CFTでは0.78μg/mlから50μg/mlまでに分布し，0.78μg/mlに11株，1.56μg/mlに11株，25μg/mlに12株がみられた（Fig.2）。

2）ラットにおけるR-3763血清内，皮膚内濃度：R-3746 20mg/kg静注30分後の血清内，皮膚内濃度の5匹平均は各16.4±0.7μg/ml，9.0±0.6μg/gであり，皮膚移行率（血清内濃度に対する皮膚内濃度比）は平均0.55であった（Table 1）。

3）臨床検討：Table 2に示す21例に使用した。1日使用量は17例で200mg，3例で400mg。1例で200mgから400mgに増量した。著効5，有効8，やや有効7，無効1例で有効以上61.9%であった。1日200mg使用例のみでみると著効5，有効6，やや有効6例で有効以上64.7%であった。副作用として1例に軟便がみられた。13例で行った使用前後の臨床検査において，本剤に関連あるかもしれないと思われた異常変動値は，好酸球の増加が2例で，S-K，S-GPT，LDHの上昇が各1例でみられた。いずれも重篤なものではなかった。

Fig. 2 Sensitivity distributions of *S.aureus* (51 strains) (inoculum size : 10^6 CFU/ml)



	≦0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100	total
R-3746							22 (43.1)	2 (47.1)		1 (49.0)		26 (100)	51
CEX						4 (7.8)	11 (29.4)	6 (41.2)	2 (45.1)	2 (49.0)	2 (52.9)	24 (100)	51
CFT					11 (21.6)	11 (43.1)	2 (47.1)	1 (49.0)	8 (64.7)	12 (88.2)	6 (100)		51

Table 1 Serum and skin levels of R-3763 at 30 minutes after venous injection of 20 mg/kg to rats (n=5)

Rat No.	Serum (μg/ml)	Skin (μg/g)	Ratio (Skin/Serum)
1	17.0	8.8	0.52
2	15.6	8.0	0.51
3	17.0	9.6	0.56
4	17.0	8.8	0.52
5	15.6	9.6	0.62
Mean	16.4±0.7	9.0±0.6	0.55±0.04

Test organism : *E.coli* NIHJ JC-2

III. 考　　案

今回の臨床検討の分離菌をみると，癤・癤腫症4例全てにおいて *S. aureus* が分離され，感染性粉瘤5例では，2例において菌の分離ができず，3例では *S. epidermidis* であり，これまでの報告[3]に一致する。皮膚科領域で主要な起炎菌となる *S. aureus* に対するR-3746の

Table 2 Clinical summary

No.	Age	Sex	Diagnosis	Dose (mg×day)	Organism	MIC (10^6/ml)	Clinical results	Side-effect	Abnormal laboratory data
1	55	F	Folliculitis	200×11	*P.acnes*	≦0.05	Fair	(−)	(−)
2	21	F	Furuncle	200×18	*S.aureus*		Good	(−)	(−)
3	72	M	Furuncle	200× 9	*S.aureus*	3.13	Good	(−)	(−)
4	67	M	Furuncle	200×10	*S.aureus*	>100	Fair	(−)	n.d.
5	16	F	Acute paronychia	200× 9	(−)		Good	(−)	(−)
6	55	M	Furunculosis	200×15	*S.aureus*	25	Fair	(−)	S-K↑
7	23	F	Phlegmon	200× 7 400× 7	*S.aureus*	3.13	Good	(−)	n.d.
8	27	M	Phlegmon	200× 8	(−)		Excellent	(−)	n.d.
9	16	M	Phlegmon	200× 7	*S.pyogenes*	≦0.05	Good	(−)	Eosinophils↑
10	40	M	Multiple abscess	400× 3	(−)		Fair	(−)	n.d.
11	43	M	Infectious atheroma	200× 7	*S.epidermidis*	0.39	Good	loose stool	n.d.
12	73	F	Infectious atheroma	200× 7	(−)		Excellent	(−)	(−)
13	27	F	Infectious atheroma	200×11	(−)		Fair	(−)	(−)
14	40	M	Infectious atheroma	200× 4	*S.epidermidis*	1.56	Excellent	(−)	Eosinophils↑
15	79	M	Infectious atheroma	400×13	*S.epidermidis*		Good	(−)	(−)
16	69	M	Secondary infection	200×11	*S.aureus*	>100	Fair	(−)	LDH↑
17	67	M	Secondary infection	400× 7	*S.aureus*	6.25	Poor	(−)	S-GPT↑
18	17	F	Secondary infection	200×10	*S.aureus*	>100	Good	(−)	(−)
19	17	F	Secondary infection	200× 8	(−)		Excellent	(−)	n.d.
20	23	F	Secondary infection	200× 4	*S.hominis* *S.haemolyticus*	3.13 3.13	Excellent	(−)	n.d.
21	65	F	Secondary infection	200×14	*S.marcescens* *P.aeruginosa*	0.39 >100	Fair	(−)	n.d.

n.d.: not done

MICの分布は，従来の経口用セファロスポリン剤のMICの分布状況[3]と同様パターンをとり，CEXと同程度であった。

CS-807の血清内濃度のピークは全国集計[1]の結果では，200mg空腹時単回投与で3時間後に2.2μg/ml，食後単回投与ではやはり3時間後2.8μg/mlと食後投与が有利となっている。皮膚科領域においては，血清内濃度はもちろんのことではあるが皮膚への移行がさらに重要となる。ラットにおけるR-3746静注30分後の皮膚移行率は0.55であり，従来の経口用セファロスポリン剤ではCEX（セファレキシン），CFT（セファトリジン），CCL（セファクロール），CDX（セファドロキシル）では0.4以下である[4]のに対し，CXD（セフロキサジン）[4]とともに良好であった。

臨床検討では21例に使用し，有効以上61.9%であった。やや有効7例，無効1例の内訳をみてみると毛包炎，多発性膿瘍，感染性粉瘤各1例，癤・癤腫症2例，二次感染3例であり，多発性膿瘍，感染性粉瘤は本来，菌の関与が一次的ではなく素因が基盤になって発症してくる疾患である。癤・癤腫症，二次感染の分離菌は，*S. aureus* 4例，*S. marcescens* と *P. aeruginosa* の混合感染1例で，そのMICは *S. aureus* 100μg/ml以上2例，25μg/ml，6.25μg/ml各1例であり，ヒトの血清内濃度，ラットでの皮膚内濃度および皮膚移行率の成績から推測することが許されるならば，上記の菌に対しては無効となる。

今回の使用量は主に1日200mg 2分服で行ったが，*S. aureus* のMICの分布，血清内・皮膚内濃度の成績から考えると十分な効果を得られず，少なくとも1日400mg 2分服が必要と思われる。

副作用1例，臨床検査値の異常変動5例がみられたがいずれも重篤なものではなかった。

文　献

1）第35回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムII，CS-807，1987,盛岡
2）MIC測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度（MIC）測定法再改訂について。Chemotherapy 29：76～79，1981
3）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—。日皮会誌，96：1458～1469，1986
4）山本康生，玉木宏幸，荒田次郎：抗生物質と皮膚薬動力学。日皮会誌，96：1456～1458，1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CS-807 IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

YASUO YAMAMOTO, HIROYUKI TAMAKI, MASAMI IKEDA, YUKARI HIROTANI and JIRŌ ARATA
Department of Dermatology, Kochi Medical School, Kochi

1) MICs (10^6CFU/ml) of R-3763, CEX and CFT were determined against 51 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from the lesions of skin infections. MICs of R-3763 were more than 3.13μg/ml for all strains and more than 100μg/ml for 26 strains, whereas MICs of CEX were more than 1.56μg/ml for all strains and more than 100μg/ml for 24 strains, and MICs of CFT were 0.78-50μg/ml for all strains.

2) Serum and skin levels of R-3763 after venous injection (20mg/kg) were determined in rats at 30 min. Serum levels were 16.4±0.7μg/ml, and the corresponding skin levels were 9.0±0.6μg/g (wet skin) (n = 5).

3) CS-807 was used clinically in 21 cases of skin infections and the following results were obtained: excellent 5, good 8, fair 7 and poor 1. As to side-effects and abnormal laboratory findings, loose stool was observed in one case, as were elevated eosinophils in two, S-GPT in one. S-K in one, and LDH in one.