

## Cefotiam hexetil の皮膚科領域における 臨床使用経験

朝田康夫<sup>a)</sup>・二村省三

関西医科大学皮膚科学教室\*

西嶋攝子<sup>b)</sup>

兵庫県立塚口病院皮膚科

今村貞夫・堀尾 武・井階幸一

段野貫一郎・宮地良樹・堀口裕治

田中俊宏・立花隆夫・八木晴夫

京都大学医学部皮膚科学教室

荻野篤彦

国立京都病院皮膚科

山田徹太郎・柳田一朗

市立豊中病院皮膚科

須貝哲郎・山本幸代・橋本陽子

大阪回生病院皮膚科

東田敏明・和泉 宏

済生会野江病院皮膚科

早川 実・橋井裕子・吉永花子

大阪赤十字病院皮膚科

東 禹彦・松村雅示

市立堺病院皮膚科

宗 義朗・土井 顕

神戸市立中央市民病院皮膚科

<sup>a)</sup>代表者 <sup>b)</sup>論文執筆者

新しく開発された経口セフェム剤である cefotiam hexetil (CTM-HE) を、各種皮膚感染症 145 例に用い、臨床効果と安全性を検討した。投与方法は 1 回 200 mg を 1 日 3 回毎食後に 7 日間投与したものが主であった。臨床効果は対象外疾患の結節性紅斑 1 例を除く 144 例について評価し、有効以上は 134 例、93.1%の有効率であった。病巣より分離した *Staphylococcus aureus* 56 株に対する本剤の活性本体である cefotiam (CTM) の MIC は  $10^6$  cfu/ml で  $0.2\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  であり、細菌学的効果は 80.4% (45/56) の消失率であった。副作用は消化器症状をはじめとして 4.8%の発現率であったが重篤なものはなかった。臨床検査値の異常化は 11 例にみられたが問題とすべきものはなかった。

さらに、10 例に cefotiam hexetil 400 mg を投与し、皮膚組織への移行を検討した。投与 2 時間後の移行率は平均 44%と良好であった。

総合的に評価して、cefotiam hexetil は臨床的に有用な薬剤であると考えられた。

**Key words** : Cefotiam hexetil, 皮膚細菌感染症, 皮膚組織移行, 臨床使用, 黄色ブドウ球菌

経口 cephalosporin 剤 cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は, cefotiam (CTM) の ethyl ester 誘導体であり, CTM と同様武田薬品中央研究所で作られた広域 cephalosporin 系抗生物質である<sup>1)</sup>。その化学名は, (R,S)-1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) ethyl (+)-(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl) acetamido]-3-[[[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-tetrazol-5-yl] thio] methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate dihydrochloride であり, その化学構造式を Fig. 1 に示した。

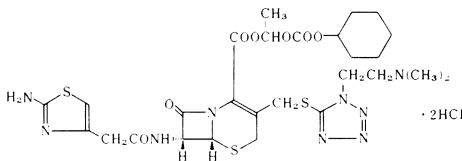


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

本剤はそれ自体には抗菌作用はなく, 経口投与後腸管壁において加水分解をうけ, CTM として血中に移行し抗菌作用を発揮する<sup>2)</sup>。その活性本体である CTM はグラム陽性菌および *Haemophilus influenzae*, indol 陽性 *Proteus*, *Enterobacter cloacae* および *Citrobacter freundii* を含むグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有しており<sup>3)</sup>、皮膚科領域における感染症に対する臨床効果もきわめて高い<sup>4)</sup>。

今回われわれは CTM-HE を各種皮膚感染症に試用する機会を得, また, 少数例ではあるが CTM-HE 投与後の CTM の血中濃度と皮膚組織移行を検討したので, あわせてその成績を報告する。

### I. 対象および投与方法

昭和 61 年 4 月から昭和 61 年 9 月までの期間に Table 1 に示した 10 施設の皮膚科を受診した各種皮膚感染症, すなわち, 膿痂疹, 丹毒, 毛包炎, 癬, よう, 蜂窠炎, 癰疽, 化膿性汗腺炎, 皮下膿瘍, 創傷感染, 感染性粉瘤, リンパ節炎を対象疾患とした。症例の年齢分布は 15 歳から 85 歳までであり, 男性 86 例, 女性 59 例, 合計 145 例であった (Table 2)。

投与方法は 1 回 200 mg を 1 日 3 回毎食後経口投与とし, 治癒症例以外は原則として 7 日間連続投与としたが, 一部投与量を変更した症例もあった (Table 3)。

### II. 観 察 項 目

#### 1. 自・他覚症状

自発痛, 硬結, 圧痛, 発赤, 腫脹, 水疱または膿疱, 病巣新生などの程度について投与開始日, (3 日後), 7 日後, (10 日後, 14 日後), 投与終了時には必ず調査した。また必要があれば体温も測定した。

#### 2. 細菌学的検査

可能なかぎり, 投与開始前および投与終了時に病巣部より起炎菌の検索を行った。

#### 3. 重症度

投与開始日に皮膚症状および全身症状から, 軽症,

Table 1 Institutes attended to the study

Department of Dermatology, Kansai Medical University
Department of Dermatology, School of Medicine, Kyoto University
Department of Dermatology, National Kyoto Hospital
Department of Dermatology, Toyonaka Municipal Hospital
Department of Dermatology, Osaka Kaisei Hospital
Department of Dermatology, Saiseikai Noe Hospital
Department of Dermatology, Osaka Red Cross Hospital
Department of Dermatology, Sakai Municipal Hospital
Department of Dermatology, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital
Department of Dermatology, Kobe Central Municipal Hospital

Table 2-1 Clinical response treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying and complicated disease	Cefotiam hexetil		Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect Remarks
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Species	MIC (μg/ml)			
1	43 M	Folliculitis	Mild		100 × 3	6	(-)		Unknown	Good	
2	20 M	Folliculitis	Moderate		200 × 3	24	<i>S.pyogenes</i> <i>S.aureus</i>	≤0.1 0.78	Eradicated	Excellent	Upper abdominal pain
3	20 F	Folliculitis	Mild		200 × 3	21	<i>Propionibacterium</i> sp.		Eradicated	Good	
4	36 M	Folliculitis	Mild	Atopic dermatitis Steroid rosacea	200 × 3	8	<i>S.aureus</i>	0.78	Eradicated	Good	
5	47 F	Folliculitis	Mild		200 × 3	3			Unknown	Good	
6	34 M	Folliculitis	Mild		200 × 3	3			Unknown	Good	
7	65 M	Folliculitis	Mild		200 × 3	7			Unknown	Good	
8	29 M	Folliculitis	Mild	Steroid dermatitis	200 × 3	4	(-)		Unknown	Good	
9	71 M	Folliculitis	Moderate		200 × 3	8	<i>S.aureus</i>	0.39	Eradicated	Good	
10	24 M	Folliculitis	Moderate	Eczema	200 × 3	3	<i>S.aureus</i>	0.39	Eradicated	Excellent	
11	33 M	Folliculitis	Moderate	Erythema papulatum	200 × 3	7	<i>S.aureus</i>	0.2	Eradicated	Excellent	
12	67 M	Folliculitis	Moderate		200 × 3	11	<i>S.aureus</i>	0.39	Eradicated	Good	
13	19 M	Folliculitis	Severe		200 × 3	16	CNS*	≤0.1	Eradicated	Fair	

\*Coagulase negative staphylococcus

Table 2-2 Clinical response treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying and complicated disease	Cefotiam hexetil		Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect Remarks
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Species	MIC (μg/ml)			
14	17 M	Folliculitis	Moderate		200 × 3	7	CNS*	≤0.1	Unknown	Good	
15	23 F	Folliculitis	Moderate	Atopic dermatitis	200 × 3	6	CNS*	0.2	Eradicated	Good	
16	43 M	Folliculitis	Moderate		200 × 3	4	CNS*	0.2	Eradicated	Excellent	
17	16 F	Folliculitis	Mild	Atopic dermatitis	200 × 3	7	<i>S. aureus</i>	0.78	Eradicated	Good	
18	27 F	Folliculitis	Moderate		200 × 3	7			Unknown	Good	Stomachache
19	37 F	Folliculitis	Moderate		200 × 3	7	<i>K. oxytoca</i> CNS*	0.2 0.2	Eradicated	Good	
20	85 M	Folliculitis	Mild	Bullous pemphigoid	200 × 3	5	<i>S. aureus</i>	1.56	Eradicated	Good	
21	21 M	Moderate	Moderate		200 × 3	6	CNS*	0.39	Eradicated	Good	
22	28 M	Acne pustulosa	Moderate	Epidermal cyst	200 × 3	5	<i>S. epidermidis</i>		Replaced	Good	
23	48 M	Furuncle	Severe	Atopic dermatitis	100 × 3	14	<i>S. aureus</i>	0.78	Eradicated	Excellent	
24	22 F	Furuncle	Moderate	Atopic dermatitis	100 × 3	7			Unknown	Excellent	
25	57 F	Furuncle	Moderate		100 × 3 ↓ 200 × 3	2 7	<i>S. aureus</i>	0.78	Eradicated	Excellent	GOT ↑ (20 → 72 → 18) GPT ↑ (14 → 88 → 17)
26	69 M	Furuncle	Mild	Prurigo	200 × 3	7	CNS*	0.39	Eradicated	Excellent	

\*Coagulase negative staphylococcus

Table 2-3 Clinical response treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying and complicated disease	Cefotiam hexetil		Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect Remarks
					Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Species	MIC (μg/ml)			
27	62 F	Furuncle	Mild	Angina pectoris	200×3	4	<i>S.aureus</i>	0.39	Eradicated	Excellent	
28	22 M	Furuncle	Moderate		200×3	7	<i>S.aureus</i>	3.13	Eradicated	Excellent	
29	48 F	Furuncle	Moderate		200×3	7	<i>E.coli</i>	0.2	Eradicated	Excellent	
30	72 M	Furuncle	Moderate	Pulmonary emphysema	200×3	6			Unknown	Good	
31	38 M	Furuncle	Moderate		200×3	7			Unknown	Excellent	
32	25 M	Furuncle	Moderate		200×3	7	<i>Micrococcus sp.</i>	≤0.1	Eradicated	Excellent	
33	56 M	Furuncle	Moderate	Seborrheic dermatitis Diabetes	200×3	9	<i>S.aureus</i>	0.39	Eradicated	Good	
34	23 M	Furuncle	Mild		200×3	3			Unknown	Good	
35	70 M	Furuncle	Moderate		200×3	3	(-)		Unknown	Good	GOT ↑ (24 → 50 → 17)
36	59 F	Furuncle	Moderate	Tinea pedis	200×3	7	<i>S.aureus</i>	1.56	Eradicated	Good	
37	51 F	Furuncle	Mild	Tinea pedis	200×3	3	<i>S.pyogenes</i> <i>S.aureus</i>	≤0.1 0.39	Eradicated	Good	
38	32 F	Furuncle	Moderate	Atopic dermatitis	200×3	7	<i>S.aureus</i>	0.39	Eradicated	Good	
39	21 F	Furuncle	Mild		200×3	4	<i>S.aureus</i>	1.56	Eradicated	Good	

Table 2-4 Clinical response treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying and complicated disease	Cefotiam hexetil		Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect Remarks
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Species	MIC (μg/ml)			
40	25 F	Furuncle	Severe	Insect bite	200 × 3	9	<i>S. aureus</i>	0.2	Eradicated	Good	
41	73 M	Furuncle	Moderate	Malignant lymphoma of T-cell	200 × 3	7	<i>S. aureus</i>	3.13	Replaced	Excellent	
42	63 M	Furuncle	Severe	Atopic dermatitis	200 × 3	14	<i>S. aureus</i>	1.56	Eradicated	Excellent	
43	31 M	Furuncle	Moderate		200 × 3	7	<i>S. epidermidis</i>		Unchanged	Good	
44	49 M	Furuncle	Moderate		200 × 3	11	<i>S. aureus</i>	0.78	Unchanged	Poor	
45	34 M	Furuncle	Mild		200 × 3	7	CNS*	0.78	Eradicated	Excellent	
46	66 M	Furuncle	Moderate		200 × 3	11	<i>S. aureus</i>	3.13	Eradicated	Good	
47	18 F	Furuncle	Moderate		200 × 3	5	<i>S. aureus</i>	0.2	Eradicated	Excellent	
48	78 M	Furuncle	Moderate	Eczema	200 × 3	11	<i>S. aureus</i>	0.39	Eradicated	Excellent	
49	25 F	Furuncle	Moderate		200 × 3	7	<i>S. aureus</i>	0.2	Eradicated	Excellent	
50	68 M	Furuncle	Moderate	Diabetes	200 × 3	14			Unknown	Excellent	
51	61 F	Furuncle	Mild		200 × 3	7			Unknown	Excellent	
52	49 M	Furuncle	Moderate		200 × 3	7			Unknown	Excellent	

\*Coagulase negative staphylococcus

Table 2-5 Clinical response treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying and complicated disease	Cefotiam hexetil		Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect Remarks
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Species	MIC (μg/ml)			
53	80 M	Furuncle	Moderate	Hypertension Chronic eczema	200 × 3	5	<i>S. aureus</i>	1.56	Eradicated	Excellent	
54	20 F	Furuncle	Moderate	Atopic dermatitis	200 × 3	3	(—)		Unknown	Excellent	
55	18 M	Furuncle	Moderate		200 × 3	14	<i>Staphylococcus</i> sp.		Decreased	Fair	
56	37 F	Furuncle	Moderate		200 × 3	8	CNS*	0.2	Eradicated	Excellent	
57	80 F	Furuncle	Moderate		200 × 3	14	CNS*	0.2	Eradicated	Good	
58	36 F	Furuncle	Moderate		200 × 3	5	CNS*	0.39	Replaced	Excellent	
59	36 F	Furuncle	Moderate		200 × 3	3	CNS*	0.39	Unknown	Good	
60	36 F	Furuncle	Moderate		200 × 3	7	<i>P. asaccharolyticus</i>	0.2	Eradicated	Good	
61	36 M	Furuncle	Moderate		200 × 3	7	<i>S. aureus</i>	0.78	Eradicated	Good	Eosino ↑ (2% → 11%)
62	60 F	Furuncle	Moderate		200 × 3	11	<i>S. aureus</i>	1.56	Eradicated	Good	GOT ↑ (21 → 43)
63	65 F	Furuncle	Moderate		200 × 3	7	CNS*	0.39	Eradicated	Good	Diarrhea
64	33 M	Furuncle	Moderate		200 × 3	7	<i>S. pyogenes</i>	≤ 0.1	Eradicated	Good	Malaise
65	73 F	Furuncle	Moderate		200 × 3	9	<i>S. aureus</i>	0.78	Eradicated	Excellent	Constipation

\*Coagulase negative staphylococcus

Table 2-6 Clinical response treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying and complicated disease	Cefotiam hexetil		Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect Remarks
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Species	MIC (μg/ml)			
66	39 F	Furuncle	Moderate	Iron deficiency anemia	200 × 3 ↓ 300 × 3	4 3	<i>S. aureus</i>	1.56	Unchanged	Good	
67	24 F	Furuncle	Moderate		400 × 3	5	<i>S. aureus</i>	0.2	Eradicated	Excellent	
68	46 M	Furuncle	Severe		400 × 3	15	<i>γ-Streptococcus</i>		Eradicated	Excellent	
69	37 M	Furunculosis	Mild		100 × 3 ↓ 200 × 3	7 7	<i>S. aureus</i>	0.39	Eradicated	Excellent	
70	41 F	Furunculosis	Moderate		200 × 3	7	<i>P. aeruginosa</i>	>100	Unknown	Fair	
71	25 M	Furunculosis	Moderate		200 × 3	4	<i>S. aureus</i>	0.78	Unknown	Good	
72	39 F	Carbuncle	Severe		200 × 3	7	<i>S. aureus</i>		Eradicated	Excellent	
73	61 M	Carbuncle	Severe		200 × 3	10	(—)		Unknown	Good	
74	30 F	Carbuncle	Moderate		200 × 3	14	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.78	Eradicated	Excellent	
75	21 M	Impetigo	Severe	Lymphangitis Tinea pedis	200 × 3	5	<i>S. pyogenes</i>	≤0.1	Eradicated	Good	
76	15 M	Impetigo	Severe		200 × 3	8	<i>S. aureus</i>	0.78	Decreased	Excellent	
77	23 F	Impetigo	Mild	Antinuclear antibodies(+)	200 × 3	7	<i>S. aureus</i>	0.39	Eradicated	Excellent	GPT ↑ (18 → 39)
78	39 M	Impetigo	Moderate		200 × 3	14	<i>S. aureus</i>	0.39	Eradicated	Excellent	



Table 2-7 Clinical response treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying and complicated disease	Cefotiam hexetil		Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect Remarks
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Species	MIC (μg/ml)			
79	45 M	Impetigo	Moderate		200×3	3	<i>S. pyogenes</i>	≤0.1	Replaced	Excellent	
80	67 F	Erysipelas	Moderate	Diabetes Polymyositis	200×3	7	<i>S. aureus</i>	3.13	Unknown	Excellent	
81	61 M	Cellulitis	Severe	Chronic pancreatitis Myocardopathy	200×3	14	<i>S. epidermidis</i>		Eradicated	Excellent	
82	27 F	Cellulitis	Moderate		200×3	7	(-)		Unknown	Good	
83	77 F	Cellulitis	Mild	Lymphangitis Tinea pedis	200×3	6			Unknown	Excellent	
84	33 M	Cellulitis	Severe		200×3	7	<i>S. aureus</i>	3.13	Eradicated	Excellent	
85	23 M	Cellulitis	Mild	Lymphangitis	200×3	3	<i>S. pyogenes</i>	≤0.1	Unknown	Good	
86	64 M	Cellulitis	Moderate	Tinea pedis	200×3	14			Unknown	Excellent	
87	23 M	Cellulitis	Moderate		200×3	6	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	0.39	Eradicated	Excellent	
88	32 M	Cellulitis	Moderate	Tinea pedis	200×3	7			Unknown	Excellent	
89	73 M	Cellulitis	Severe	Tinea pedis	200×3	4	<i>S. aureus</i>	0.78	Eradicated	Excellent	
90	69 M	Cellulitis	Severe	Tinea pedis	200×3	9	<i>S. aureus</i>	0.78	Eradicated	Excellent	
91	41 M	Cellulitis	Moderate	Psoriasis	200×3	14	<i>S. aureus</i>		Unchanged	Good	

Table 2-8 Clinical response treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying and complicated disease	Cefotiam hexetil		Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect Remarks
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Species	MIC (μg/ml)			
92	43 M	Cellulitis	Moderate	Tinea	200 × 3	14	<i>S. aureus</i>		Eradicated	Excellent	
93	33 M	Cellulitis	Moderate		200 × 3	7	(—)		Unknown	Good	GOT ↑ (30 → 65)
94	66 M	Cellulitis	Moderate	Lymphangitis Tinea pedis	200 × 3	7	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.78	Eradicated	Excellent	
95	59 F	Cellulitis	Severe	Pompholyx	200 × 3	11	CNS*	0.39	Eradicated	Poor	Diarrhea WBC ↓ (6600 → 2800)
96	32 M	Cellulitis	Moderate		200 × 3	5	(—)		Unknown	Excellent	
97	60 M	Lymphangitis	Moderate		200 × 3	7			Unknown	Excellent	
98	25 F	Lymphangitis	Moderate	Tinea pedis	200 × 3	7			Unknown	Excellent	
99	46 F	Lymphangitis	Moderate	Psoriasis	200 × 3	7	(—)		Unknown	Excellent	
100	62 F	Felon	Severe	Diabetes	200 × 3	5	CNS*	0.2	Eradicated	Excellent	
101	30 M	Felon	Moderate		200 × 3	7	<i>S. aureus</i> <i>γ-Streptococcus</i>	0.39	Eradicated	Excellent	
102	48 F	Felon	Moderate		200 × 3	4	<i>K. pneumoniae</i>	0.2	Eradicated	Excellent	
103	58 F	Felon	Mild	Diabetes	200 × 3	7	<i>S. aureus</i>	0.39	Eradicated	Excellent	
104	65 M	Felon	Moderate	Angina pectoris	200 × 3	7	(—)		Unknown	Good	

\*Coagulase negative staphylococcus

Table 2-9 Clinical response treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying and complicated disease	Cefotiam hexetil		Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect Remarks
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Species	MIC (μg/ml)			
105	70 M	Felon	Moderate		200 × 3	8	CNS*	0.78	Eradicated	Good	
106	17 F	Purulent paronychia	Moderate		200 × 3	8	<i>S. aureus</i>	0.78	Decreased	Fair	
107	32 F	Subcutaneous abscess	Severe		100 × 3 ↓ 200 × 3	7 21	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> <i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	0.2 0.78 0.78 ≤ 0.1	Decreased	Excellent	
108	23 F	Subcutaneous abscess	Mild		200 × 3	7			Unknown	Excellent	
109	21 M	Subcutaneous abscess	Severe		200 × 3	5	<i>E. coli</i> CNS*	≤ 0.1 0.39	Decreased	Excellent	
110	67 F	Subcutaneous abscess	Severe	Prickle cell cancer	200 × 3	12	(-)		Unknown	Good	GOT ↑ (20 → 53 → 54) GPT ↑ (20 → 68 → 64)
111	30 M	Infected atheroma	Moderate	Behçet's disease	100 × 3	8	CNS*	0.2	Eradicated	Excellent	
112	32 M	Infected atheroma	Moderate		200 × 3	7	<i>Propionibacterium</i> sp.		Eradicated	Excellent	
113	35 M	Infected atheroma	Moderate		200 × 3	6	(-)		Unknown	Good	
114	59 M	Infected atheroma	Moderate		200 × 3	10	(-)		Unknown	Good	
115	38 F	Infected atheroma	Moderate		200 × 3	7			Unknown	Good	
116	39 M	Infected atheroma	Moderate		200 × 3	7	(-)		Unknown	Good	
117	26 F	Infected atheroma	Mild		200 × 3	3			Unknown	Good	

\*Coagulase negative staphylococcus

Table 2-10 Clinical response treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying and complicated disease	Cefotiam hexetil		Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect Remarks
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Species	MIC (μg/ml)			
118	17 F	Infected atheroma	Moderate		200 × 3	5	<i>S. aureus</i>	0.39	Eradicated	Good	
119	53 F	Infected atheroma	Moderate		200 × 3	13	<i>S. aureus</i>	0.2	Eradicated	Excellent	
120	36 M	Infected atheroma	Moderate		200 × 3	3	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.2	Unknown	Good	Lip swelling
121	18 F	Infected atheroma	Moderate		200 × 3	7	<i>S. epidermidis</i>		Eradicated	Excellent	
122	56 F	Infected atheroma	Moderate		200 × 3	14			Unknown	Good	
123	62 F	Infected atheroma	Moderate		200 × 3	9	CNS*	0.2	Unknown	Good	
124	61 M	Infected atheroma	Severe	Cancer of the liver Diabetes	200 × 3	8	CNS*	0.78	Eradicated	Good	
125	31 M	Infected atheroma	Severe		200 × 3	3	<i>S. aureus</i>	1.56	Unknown	Good	
126	78 M	Infected atheroma	Moderate		200 × 3	19	<i>P. mirabilis</i>	0.2	Decreased	Good	
127	70 M	Infected atheroma	Moderate		200 × 3	11	<i>S. aureus</i>	0.39	Eradicated	Good	
128	19 M	Infected atheroma	Moderate		200 × 3	16	CNS*	0.2	Eradicated	Good	
129	26 M	Infected atheroma	Moderate		200 × 3	8			Unknown	Good	
130	68 M	Infected atheroma	Moderate		200 × 3	7	(-)		Unknown	Fair	Albuminuria (± → +)

\*Coagulase negative staphylococcus

Table 2-11 Clinical response treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying and complicated disease	Cefotiam hexetil		Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect Remarks
					Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Species	MIC ( $\mu$ g/ml)			
131	39 M	Infected atheroma	Moderate		200 X 3	9	CNS*	0.39	Eradicated	Good	
132	56 F	Infected atheroma	Moderate		200 X 3	9	CNS*	0.2	Eradicated	Poor	
133	49 M	Infected atheroma	Severe		400 X 3	10	CNS*	0.39	Eradicated	Excellent	
134	60 M	Periproctal abscess	Moderate		200 X 3	8	<i>E. durans</i> <i>E. coli</i>	12.5 0.2	Eradicated	Excellent	
135	18 F	Hidradenitis suppurativa	Severe		200 X 3	7	<i>S. aureus</i>	0.39	Unchanged	Poor	
136	69 F	Secondary infection of burn	Mild		200 X 3	10	<i>S. aureus</i>	0.39	Decreased	Good	
137	23 M	Secondary infection of keloid	Mild		200 X 3	7	CNS*	$\leq 0.1$	Eradicated	Excellent	
138	51 M	Secondary infection of raphe penis cyst	Mild		200 X 3	13	<i>E. coli</i>	0.2	Eradicated	Excellent	
139	23 F	Secondary infection after operation of ingrown nail	Moderate		400 X 3	9	<i>S. aureus</i>	0.78	Eradicated	Excellent	Eosino $\uparrow$ (3% $\rightarrow$ 7%)
140	23 M	Secondary infection of burn	Severe	Schizophrenia	200 X 3	7	<i>S. aureus</i>	0.78	Decreased	Fair	

\*Coagulase negative staphylococcus

Table 2-12 Clinical response treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying and complicated disease	Cefotiam hexetil		Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect Remarks
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Species	MIC (μg/ml)			
141	46 M	Secondary infection of ulcer	Moderate	Behçet's disease	200 × 3	7	<i>S. aureus</i>	0.39	Unchanged	Good	
142	23 F	Secondary infection of contact dermatitis	Mild	Contact dermatitis	200 × 3	5	<i>β-Streptococcus S. epidermidis</i>		Decreased	Good	
143	32 M	Secondary infection of steroid rosacea	Severe	Atopic dermatitis	200 × 3	14	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>A. calcoaceticus</i>	≤ 0.1 0.2 0.2 25	Decreased	Good	GOT ↑ (21 → 63 → 30) GPT ↑ (15 → 53 → 29)
144	51 M	Secondary infection of tinea pedis	Severe	Diabetes	200 × 3	8	<i>S. aureus</i>	0.78	Eradicated	Excellent	
145	42 F	Erythema nodosum	Severe	Behçet's disease	200 × 3	28	(—)		Unknown	Exclusion	

Table 3 Clinical response of cefotiam hexetil classified by daily dose

Daily dose (mg × times)	No. of caese	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
100 × 3	4	3	1			4/4 (100)
100 × 3 ↓ 200 × 3	3	3				3/3 (100)
200 × 3	132	58	64	6	4	122/132 (92.4)
200 × 3 ↓ 300 × 3	1		1			1/1
400 × 3	4	4				4/4 (100)
Total	144	68	66	6	4	134/144 (93.1)

中等症、重症の3段階で評価した。

#### 4. 副作用

試験薬剤投与後発現した副作用（随伴症状）について、その症状名、程度（重度、中等症、軽症）、発現日、試験薬剤との因果関係、症状の経過、処置（試験薬剤投与の継続、減量、中止、治療の内容）について記載した。試験薬剤との因果関係は次の5分類で評価した。

##### ① 明らかに関連あり

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置など試験薬剤以外の要因が完全に除外される場合。

##### ② 多分関連あり

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置など試験薬剤以外の要因がほぼ除外される場合。

##### ③ 関連ないともいえない

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置など他の要因も推定されるが、試験薬剤による可能性\*も除外できない場合。

(\*類似化合物を含めて過去に同様の報告がある。薬理作用、毒性から推定されるもの。)

##### ④ 関連なし

時間的相関関係がほとんどないもの。原疾患、合併症、併用薬、併用処置など他の要因が考えられる場合。

##### ⑤ 関連不明

評価材料不足のもの（判定保留を含む）。

#### 4. 臨床検査

原則として、投与開始時および投与終了時に少なくとも下記項目について検査を実施することとした。検査値の正常、異常について判定し、試験薬剤投与後に異常変動（悪化）がみられた場合には追跡検査を行い、その結果も参考にして試験薬剤との因果関係を前記5分類で評価した。

血液検査：血球数、白血球分画、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数

肝機能検査：S-GOT, S-GPT,  $\gamma$ -GTP, Al-P, 総ビリルビン

腎機能検査：S-クレアチニン, BUN

尿所見：蛋白, 糖

### III. 評価項目

主治医は以下の判定を行うこととした。なお、何らかの理由で判定できない場合は判定不能（または判定保留）とし、その根拠を明記した。

#### 1. 臨床効果

自・他覚症状の推移、投与中の処置、試験薬剤の服用状況、自然経過などを考慮し、自・他覚症状の改善に試験薬剤がどの程度寄与したかという観点から、試験薬剤の効果を下記の5分類で判定した。

① 著効, ② 有効, ③ やや有効, ④ 無効, ⑤ 判定不能（または判定保留）

#### 2. 細菌学的効果

次の5分類で判定した。

① 消失：起炎菌（推定を含む）が消失したものの。

② 減少または一部消失：起炎菌（推定を含む）が減少したもの、または複数の起炎菌（推定を含む）が認められ、その一部が消失したものの。

③ 菌交代：治療開始時の起炎菌（推定を含む）が消失し、新たな起炎菌が出現したものの。

④ 不変：起炎菌（推定を含む）の減少が不明確なもの、減少しなかったもの、および増加したものの。

⑤ 不明：起炎菌が不明のもの、または起炎菌の推移が明らかでないもの。

### IV. 臨床効果

#### 1. 投与量

1日投与量は原則として600mgとしたが、症例によっては、300mg, 900mg, 1,200mg, とした場合もあった。投与量別臨床効果をTable 3に示した。

#### 2. 疾患別臨床効果

対象外疾患とした結節性紅斑（症例No. 145）を除く144例の疾患別臨床効果をTable 4に示した。有効以上の有効率は、毛囊炎、膿疱性痤瘡で21/22 (95.5%)、癬、癬腫症、ようで49/52 (94.2%)、膿痂疹で5/5 (100%)、丹毒で1/1、蜂窠炎で15/16 (93.8%)、リンパ管（節）炎で3/3 (100%)、癩疽、爪囲炎で6/7 (85.7%)、皮下膿瘍で4/4 (100%)、感染性粉瘤で21/23 (91.3%)、肛門膿瘍で1/1、二次感染で8/9 (88.9%)と、汗腺炎の1例が無効であったのを除くと、いずれも85%以上の高い有効率であり、平均で93.1%であった。

#### 3. 細菌学的効果

検出された原因菌113株についての細菌学的効果

Table 4 Clinical response of cefotiam hexetil classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
Folliculitis Acne pustulosa	22	4	17	1		21/22( 95.5)
Furuncle Furunculosis Carbuncle	52	28	21	2	1	49/52( 94.2)
Impetigo	5	4	1			5/5(100 )
Erysipelas	1	1				1/1
Cellulitis	16	11	4		1	15/16( 93.8)
Lymphangitis	3	3				3/3(100 )
Felon Suppurative paronychia	7	4	2	1		6/7( 85.7)
Subcutaneous abscess	4	3	1			4/ 4(100 )
Infected atheroma	23	5	16	1	1	21/23( 91.3)
Periproctal abscess	1	1				1/1
Hidradenitis suppurativa	1				1	0/1
Secondary infection	9	4	4	1		8/9( 88.9)
Total	144	68	66	6	4	134/144( 93.1)

Table 5 Bacteriological response of cefotiam hexetil classified by isolated organisms

Isolated organism	No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
<i>S.aureus</i>	56	45	11	45/56( 80.4)
CNS*	28	25	3	25/28( 89.3)
<i>Staphylococcus</i> sp.	3	2	1	2/3( 66.7)
<i>S. pyogenes</i>	7	7		7/7(100 )
$\beta$ - <i>Streptococcus</i>	1	1		1/1
$\gamma$ - <i>Streptococcus</i>	2	2		2/2
<i>E. durans</i>	1	1		1/1
<i>Micrococcus</i> sp.	1	1		1/1
<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1		1/1
<i>Propionibacterium</i> sp.	2	2		2/2
<i>E. coli</i>	4	4		4/4 (100 )
<i>C. freundii</i>	1	1		1/1
<i>K. pneumoniae</i>	3	3		3/3(100 )
<i>K. oxytoca</i>	1	1		1/1
<i>P. mirabilis</i>	1		1	0/1
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1		1/1
Total	113	97	16	97/113( 85.8)

\* : Coagulase negative staphylococci



Table 6 Sensitivity distribution of clinical isolates to cefotiam and cefaclor (Inoculum size:  $10^6$  cfu/ml)

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
<i>S. aureus</i>	CTM		7	19	17	8	5							56
	CCL				4	11	22	1	3	2	5	2	6	56
CNS*	CTM	3	11	8	3									25
	CCL		2	8	4	3	8							25
<i>S. pyogenes</i>	CTM	8												8
	CCL	3	5											8

CTM: cefotiam, CCL: cefaclor

\*: Coagulase negative staphylococci

Table 7 Side effects

Symptoms		Relation to the drug		Total (%: Frequency)
		Probable	Possible	
Gastrointestinal tract symptoms	Upper abdominal pain		1	1 (0.7)
	Stomachache		1	1 (0.7)
	Diarrhea	1	1	2 (1.4)
	Constipation	1		1 (0.7)
	Sub total	2	3	5 (3.4)
Other symptoms	Malaise		1	1 (0.7)
	Lip swelling	1		1 (0.7)
	Sub total	1	1	2 (1.4)
Total		3	4	7 (4.8)

(No. of cases side effect evaluated: 145)

を Table 5 に示した。113 株中 97 株の消失をみており、その消失率は 85.8% であった。最も多く検出された細菌は *Staphylococcus aureus* と coagulase negative staphylococci (CNS) であり、その消失率は 80.4% と 89.3% であった。

*S. aureus*, CNS, *Streptococcus pyogenes* に対する CTM と cefaclor (CCL) の MIC を Table 6 に示した。

*S. aureus* に対する CTM の MIC のピークは 0.39  $\mu\text{g/ml}$  にあり CCL より 3 管程優れていた。CNS に対する CTM の MIC のピークは 0.2  $\mu\text{g/ml}$  にあり、CCL より 1 管程優れていた。*S. pyogenes* に対する CTM の MIC のピークは  $\leq 0.1$   $\mu\text{g/ml}$  にあり、CCL より 1 管程優れていた。

#### 4. 安全性の検討

安全性の検討をした 145 例中何らかの副作用を認めた症例は 7 例 (4.8%) であり、そのうちわけは上腹部痛 1 例、胃痛 1 例、下痢 2 例、便秘 1 例、倦怠感 1 例、口唇腫脹 1 例であった (Table 7, 8)。臨

床検査値の異常変動は 11 例であり、WBC  $\downarrow$  が測定例数 91 例中 1 例に、Eosino  $\uparrow$  が 88 例中 2 例に、GOT  $\uparrow$  が 91 例中 3 例に、GPT  $\uparrow$  が 91 例中 1 例に、GOT  $\cdot$  GPT  $\uparrow$  が 91 例中 3 例に、蛋白尿が 61 例中 1 例に認められた (Table 9)。

### V. 皮膚組織への移行

#### 1. 対象および方法

昭和 62 年 6 月から 9 月までの期間に兵庫県立塚口病院の皮膚科で手術を行った 10 例を対象とした。空腹時に CTM-HE 400 mg を 1 回投与し、投与後約 1.5 または 2 時間後に血清および皮膚組織を採取し、武田薬品工業 (株) 試験分析センターにて濃度測定を行った。CTM の濃度測定は皮膚組織については 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を加え、ホモジネートし、その遠沈上清を被検液とした。標準液の希釈は同じリン酸緩衝液で行い、*Providencia rettgeri* ATCC 9250 および MacConkey 寒天 (pH 8.0) 培地を用いる Agar well 法で行った。血清について

Table 8 Side effects

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying and complicated disease)	Daily dose (mg)	Duration (days)	Symptom	Severity	Date of onset	Relation to the drug	Treatment and course
2	20 M	Folliculitis (-)	600	24	Upper abdominal pain	Mild	22	Possible	Continued Disappeared a week after start of treatment with antiulcer drug at the end of the test
18	27 F	Folliculitis (-)	600	7	Stomachache	Mild	3	Possible	Continued Disappeared a day after occurrence of symptom by treatment with antiulcer drug
63	65 F	Furuncle (-)	600	7	Diarrhea	Mild	4	Possible	Continued The follow-up was not done.
64	33 M	Furuncle (-)	600	7	Malaise	Mild	3	Possible	Continued Disappeared 2 days after occurrence of symptom
65	73 F	Furuncle (-)	600	9	Constipation	Moderate	2	Probable	Continued Disappeared after start of treatment with purgative at the end of the test
95	59 F	Cellulitis (+)	600	11	Diarrhea	Moderate	12	Probable	Withdrawn Disappeared a day after discontinuation of the test
120	36 M	Infected atheroma (-)	600	3	Lip swelling	Moderate	3	Probable	Withdrawn Disappeared a day after discontinuation of the test

Table 9 Abnormal alterations of laboratory findings

Item	No. of examined case	Relation to the drug				Total (%: Frequency)
		Definite	Probable	Possible	Unknown	
WBC ↓	91			1		1 (1.1)
Eosino. ↑	88				2	2 (2.3)
GOT ↑	91		1	1		3 (3.3)
GPT ↑	91				1	1 (1.1)
GOT・GPT ↑	91	1	2			3 (3.3)
Albuminuria	61				1	1 (1.6)
Total		1	3	2	5	11

Table 10 Serum and skin tissue concentrations of cefotiam after oral single administration of cefotiam hexetil 400 mg (potency) at fasting

No.	Name	Age・Sex	Diagnosis	Location	Time after administration (hr)	Concentration		Skin/Serum ratio
						Serum ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Skin ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	
1	K.N	50・F	Skin tumor	Face	1.5	2.0	0.9	0.45
2	S.N	50・F	Skin tumor	Back	1.5	1.3	0.5	0.38
3	M.H	23・F	Skin tumor	Hand finger	1.5	3.1	0.9	0.29
4	M.Y	40・M	Skin tumor	Hand finger	1.5	1.6	1.0	0.63
5	M.T	60・F	Skin tumor	Head	1.5	4.3	0.8	0.19
6	T.A	57・M	Skin tumor	Arm	1.5	2.2	0.2	0.09
7	A.H	80・M	Skin tumor	Breast	1.5	5.3	1.4	0.26
				Breast	2.0	3.3	1.8	0.55
8	S.K	78・F	Bedsore	Low back	2.0	5.0	3.4	0.68
9	M.S	20・F	Skin tumor	Lip	2.0	2.2	0.8	0.36
10	T.K	76・M	Skin tumor	Thigh	2.0	4.6	0.8	0.17
Mean ± SD					1.5	2.8 ± 1.5	0.8 ± 0.4	0.33 ± 0.18
					2.0	3.8 ± 1.3	1.7 ± 1.2	0.44 ± 0.22

は無希釈とし、標準液の希釈は市販の標準血清（コンセーラ）で行い、*Proteus mirabilis* ATCC 21100 および DST 寒天 (pH 8.0) 培地を用いる Agar well 法で行った。

## 2. 成績

症例の成績一覧表を Table 10 に示した。CTM-HE 400 mg 投与後の CTM の血清中濃度は 1.5 時間後 1.3~5.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2 時間後 2.2~5.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、皮膚組織内濃度は 1.5 時間後 0.2~1.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2 時間後 0.8~3.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、移行率は 1.5 時間後 9~63%、2 時間後 17~68% であった。移行率の平均は 1.5 時間後で 33%、2 時間後で 44% であり、2 時間後には血中濃度の約 1/2 が皮膚へ移行しているものと考えられた (Fig. 2)。

## VI. 考 察

皮膚細菌感染症の原因菌は黄色ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性の球菌が主であり、これまでグラム陽性球菌に優れた抗菌力を有する抗菌剤が好んで使用されてきた。しかし少数ではあるがグラム陰性桿菌の検出される症例もあり、また近年、メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) をはじめとしてブドウ球菌の耐性化傾向が増加しはじめている<sup>5,6)</sup>。

皮膚科領域における感染症の治療は経口投与で治療可能な場合が多い。そのため皮膚感染症の治療には黄色ブドウ球菌に対して強い抗菌力を有し、かつグラム陰性菌にも有効な抗菌剤が望まれている。

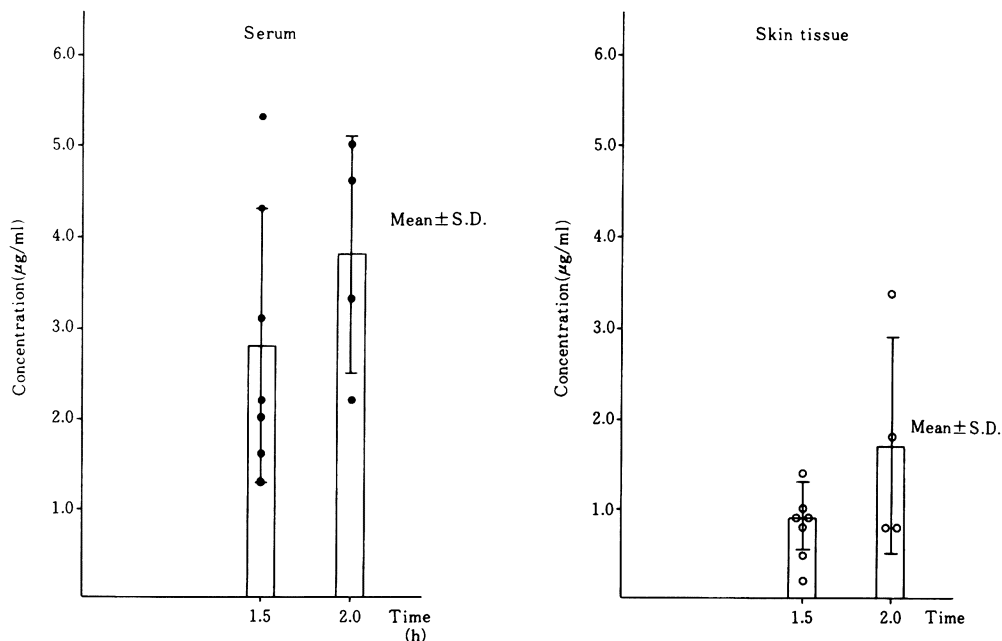


Fig. 2 Serum and skin tissue concentration of cefotiam after oral single administration of cefotiam hexetil 400mg (potency) at fasting

CTM の黄色ブドウ球菌に対する MIC は 0.2~3.13  $\mu\text{g/ml}$  であり、そのピークは 0.39  $\mu\text{g/ml}$  とときわめて低かった。また、CNS に対する MIC も  $\leq 0.1$  ~0.78  $\mu\text{g/ml}$  であり、そのピークは 0.2  $\mu\text{g/ml}$  と良好であり、CTM に耐性のブドウ球菌は認められなかった。加えて少数例の検討ではあるが、CTM-HE 投与後の皮膚組織への CTM の移行率は、2 時間後で平均 44% であり、血中濃度の約半分が皮膚組織に移行すると考えられ、CTM の皮膚組織への移行は良好と考えられる。一方、副作用は消化器症状をはじめとして、4.8% に認められたが、重篤なものはない。臨床検査値の異常は、本剤との因果関係不明のものまで含めて 11 例に認められたが、問題とすべきものはなかった。有効率は平均で 93.1% とときわめて高い値であった。

以上の結果より新しい経口セフェム剤 CTM-HE は、黄色ブドウ球菌に対して強い抗菌力を有し、皮膚科領域の感染症に使用して非常に有効であるとともに安全性もすぐれた薬剤であると考えられた。

#### 文 献

1) NISHIMURA T, YOSHIMURA Y, MIYAKE A,

YAMAOKA M, TAKANOHASHI K, HAMAGUCHI N, HIRAI S, YASHIKI T, NUMATA M: Orally active 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) alkyl ester prodrugs of cefotiam. J. Antibiotics 40: 81~90, 1987

- 2) 横田 健, 斎藤 篤: SCE-2174 の抗菌作用及び体内動態について。第 35 回日本化学療法学会講演抄録, 演題 230, 盛岡, 1987
- 3) 土屋皖司, 木田 誠, 近藤正照, 小野英男, 野路弓子, 武内真理子, 西 武: 新広域 Cephalosporin, Cefotiam (SCE-963) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について。Chemotherapy 27 (S-3): 73~93, 1979
- 4) 朝田康夫, 染瀬恵子, 赤木正志, 池上隆彦, 尾高達雄, 須貝哲郎, 宗 義朗, 早川 実: Cefotiam (SCE-963) の皮膚科領域における臨床使用経験。Chemotherapy 27 (S-3): 676~682, 1979
- 5) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 土条仁子, 佐々木宗男, 畠山 勤, 稲松孝思, 浦山京子: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と 41 抗菌剤に対する感受性。Chemotherapy 31: 835~841, 1983
- 6) 西嶋攝子, 赤松治彦, 朝田真木, 久保桂子, 名村章子, 白井絹江, 塩田理恵, 朝田康夫: 関西医大皮膚科におけるメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌の現状。皮膚 29: 385~390, 1987

## CEFOTIAM HEXETIL IN DERMATOLOGY

YASUO ASADA and SHOZO FUTAMURA

Department of Dermatology, Kansai Medical University,

1 Fumizono-cho, Moriguchi 570, Japan

SETSUKO NISHIJIMA

Department of Dermatology,

Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital, Amagasaki

SADAO IMAMURA, TAKESHI HORIO, KOICHI IKAI,

KIICHIRO DANNO, YOSHIKI MIYACHI, YUJI HORIGUCHI,

TOSHIHIRO TANAKA, TAKAO TACHIBANA and HARUO YAGI

Department of Dermatology,

Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto

ATSUHIKO OGINO

Department of Dermatology, National Kyoto Hospital, Kyoto

TETSUTARO YAMADA and ICHIRO YANAGIDA

Department of Dermatology, Toyonaka Municipal Hospital, Toyonaka

TETSURO SUGAI, SACHIYO YAMAMOTO and YOHKO HASHIMOTO

Department of Dermatology, Osaka Kaisei Hospital, Osaka

TOSHIAKI HIGASHIDA and HIROSHI IZUMI

Department of Dermatology, Saiseikai Noe Hospital, Osaka

MINORU HAYAKAWA, YUKO HASHII and HANAKO YOSHINAGA

Department of Dermatology, Osaka Red Cross Hospital, Osaka

NOBUHIKO HIGASHI and TADASHI MATSUMURA

Department of Dermatology, Sakai Municipal Hospital, Sakai

YOSHIRO SOH and AKIRA DOI

Department of Dermatology, Kobe Central Municipal Hospital, Kobe

We investigated a new oral cephem antibiotic, cefotiam hexetil (CTM-HE), a pro-drug of cefotiam (CTM), for its clinical efficacy and safety.

Cefotiam hexetil was administered in 100-400 mg doses postprandially three times a day to 145 patients with various skin infections for 3 to 28 days.

Clinical response was excellent or good in 134 cases, and the efficacy rate was 93.1%. One case with erythma nodosum was not assessed.

The MIC of CTM for 56 clinically isolated strains of *Staphylococcus aureus* was 0.2-3.13  $\mu\text{g/ml}$  ( $10^6$  cfu/ml). The bacteriological effect on *S. aureus* was eradicated in 45 of 56 strains, and the eradication rate was 80.4%.

Side effects were observed in 4.8%, the majority being gastrointestinal disorders. Abnormal clinical laboratory findings were observed in 11 cases. But neither serious side effects nor serious abnormal laboratory findings were noted.

The ratio of skin tissue level to serum level of CTM was 44% on average at 2 hours after administration of 400 mg of cefotiam hexetil to 10 patients.

From the results of these studies, we consider cefotiam hexetil to be useful for the treatment of skin infections.