

皮膚科領域における Cefotiam hexetil の基礎的、臨床的検討

池田政身・山本康生・玉木宏幸・荒田次郎

高知医科大学皮膚科学教室*

(主任：荒田次郎教授)

Cefotiam (CTM) をエステル化し内服できる製剤とした cefotiam hexetil (CTM-HE) につき皮膚科学的に検討した。

1) 皮膚感染病巣より分離の *Staphylococcus aureus* 51 株に対する CTM, cefatrizine (CFT) および cephalixin (CEX) の MIC を測定した。MIC 分布では CTM < CFT < CEX で CTM が最もすぐれ、MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は CTM 31.4%, CFT 51.0%, CEX 58.8%であった。

2) ラットに CTM として 20 mg/kg の cefotiam hexetil を経口投与し、CTM の血清および皮膚内濃度を検討した。血清内および皮膚内濃度はそれぞれ 30 分後 1.84 $\mu\text{g/ml}$, 1.09 $\mu\text{g/g}$, 1 時間後 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 0.44 $\mu\text{g/g}$, 2 時間後は検出できなかった (n=4)。

3) 臨床応用として皮膚科領域感染症 7 例に cefotiam hexetil を投与し、著効 3 例、有効 4 例で有効率は 100%であった。副作用としては 1 例で多型滲出性紅斑型薬疹、1 例で便秘を認めた。臨検値異常としては 1 例で軽度の好酸球増加、S-GOT, S-GPT の上昇、1 例で軽度の S-GPT の上昇を認めた。

Key words : Cefotiam hexetil, 抗菌力, ラット皮膚移行, 臨床検討, 皮膚感染症

Cefotiam (CTM) をエステル化することにより経口投与を可能とした内服用セフェム剤である cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174)¹⁾ を皮膚科領域感染症に使用し、その基礎的実験成績および臨床成績について検討を行った。

I. 方法と材料

1. 感受性：当科外来を受診した皮膚感染症患者から分離した *Staphylococcus aureus* 51 株に対する CTM, cefatrizine (CFT), cephalixin (CEX) の MIC を化学療法学会標準法に準じて測定した。増菌用培地としては Mueller Hinton broth (BBL), 測定用培地として Mueller Hinton agar (BBL) を使用した。接種菌量は 10^6 cells/ml で実施した。

2. ラット生体内濃度：約 200 g 前後のウィスター系雄ラット各 4 匹をもちい、cefotiam hexetil を

CTM として 20 mg/kg 経口投与し、投与 30 分、1 時間および 2 時間後にエーテル麻酔下に血液および皮膚を採取した。血液は遠沈した後、血清を分離し、それを試料とした。皮膚はラットの背を剃毛し、アセトンにて汚れを除去した後採皮し、皮下脂肪織をハサミにて切除したものをを用いた。採皮片をハサミにてできるだけ細切したあと、2 倍量の PBS に浮遊させた後、polytron 高速ホモゲナイザーにてホモゲナイズし、1 時間静置した後、高速遠沈 (4°C, 21700 G, 10 分) を行い、その上清を皮膚の試料とした。Bioassay 法としては *Proteus mirabilis* ATCC 21100 株を検定菌としペーパーディスク法にて測定した。なお標準液の希釈には血清内濃度測定の場合は正常ラット血清を、皮膚内濃度測定の場合は 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。また、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

* 〒 781-51 南国市岡豊町小蓮

た。

3. 臨床的検討：昭和 61 年 7 月から昭和 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 7 例，すなわち，二次感染 3 例，癬 1 例，感染粉瘤 1 例，蜂窩織炎 2 例に使用した。内服量は 1 日 300 mg の 3 分服が 6 例，1 日 600 mg の 3 分服が 1 例である。すべて食後投与にて行った。効果判定は，判定基準にもとづいて主治医の主観的判断によりなされた。判定基準として，急性膿皮症では，5 日目までに著明改善を著効，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。慢性膿皮症では，7 日目までに著明改善を著効，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) 感受性：Fig. 1 に MIC の累積曲線を示す。CTM は 0.78, 6.25~12.5, 100 $\mu\text{g/ml}$ の 3 峰性のピーク，CFT は 0.78~1.56, 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ の 2

峰性のピークを，また CEX は 3.13~6.25 および 100 $\mu\text{g/ml}$ の 2 峰性のピークを示した。12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は CTM が 16 株，31.4%，CFT が 26 株，51.0%，CEX が 30 株，58.8%であった。

2) ラット生体内濃度：Fig. 2 に示す。CTM の血清中濃度は 30 分後，1 時間後および 2 時間後がそれぞれ 1.84, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ および N.D.，皮膚内濃度はそれぞれ 1.09, 0.44 $\mu\text{g/g}$ および N.D.(湿重量) (n=4) であった。

3) 臨床成績：7 例の症例一覧を Table 1 に示す。7 例中著効 3 例，有効 4 例で有効率は 100%であった。疾患別では二次感染 3 例中著効 2 例，有効 1 例，癬 1 例中有効 1 例，感染粉瘤 1 例中有効 1 例，蜂窩織炎 2 例中著効 1 例，有効 1 例であった。病巣より分離された菌は *S. aureus* 4 株，CNS (coagulase negative staphylococci) 2 株であり全株の消失をみた。分離菌に対する CTM の MIC は全株 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下と感性であった。副作用は症例 1 で投与終了の翌日に多型滲出性紅斑型薬疹を認めたがステロイド外用にて軽快した。また症例 6 で便秘が出現したが特に処置なく症状は軽快した。臨床検査値異常と

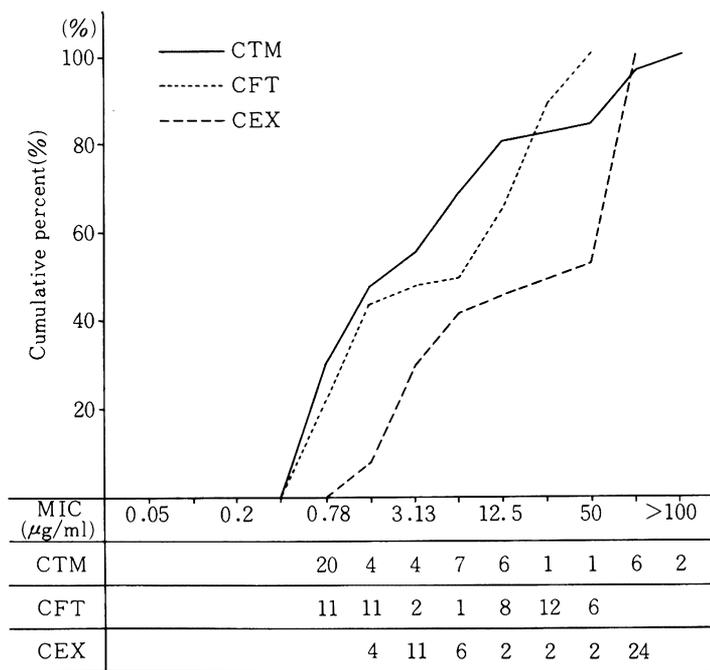
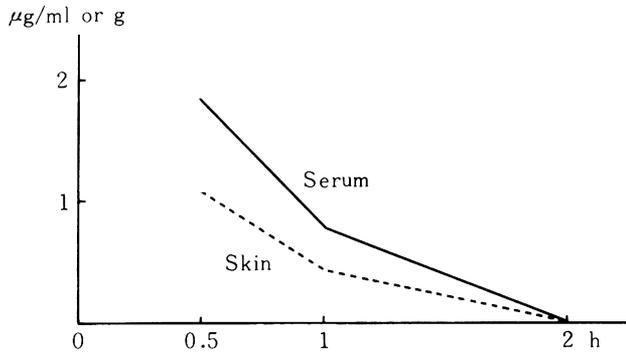


Fig. 1 Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* (51 strains) (10^6 cells/ml)

CTM : cefotiam, CFT : cefatrizine, CEX : cephalixin



Hour	1/2	1	2	
Serum ($\mu\text{g/ml}$)	1	1.50	0.90	N.D.
	2	1.76	0.62	N.D.
	3	2.35	0.98	N.D.
	4	1.76	0.60	N.D.
Mean	1.84	0.78	N.D.	
Skin ($\mu\text{g/g}$)	1	1.20	—	N.D.
	2	—	0.23	N.D.
	3	0.27	0.24	N.D.
	4	1.80	0.86	N.D.
Mean	1.09	0.44	N.D.	

N.D.: Not detected.

Fig. 2 Serum and skin levels of cefotiam after oral administration of cefotiam hexetil (20 mg/kg) in rats (n=4)

しては症例6で好酸球, S-GOT, S-GPTの軽度上昇をみ, 本剤投与との関連が疑われた。また症例7でS-GPTの軽度上昇をみたが, 本例はもともとGOT, GPTの中等度上昇があり, 本剤投与前は一時的に正常化していたとも考えられたため, 本剤との関連は不明であった (Table 2)。

III. 考 案

CTMの*S. aureus*に対するMIC ($10^6/\text{ml}$ 接種)の測定の結果, MICのピークは $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり, 現在まで市販されている内服セフェム剤の中で最もMICの低いCFT²⁾よりもさらに低く, またMIC $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株もCFT 26株51.0%, CEX 30株58.8%に比較し, 16株31.4%と少なく, 臨床効果がかかなり期待される。

ラット生体内濃度では皮膚内濃度が血清中濃度の約半分であり他の内服セフェム剤³⁾とほぼ同じような傾向を示したが, その値は他の内服セフェム剤に比べ低く, 同じくエステル型の経口セフェム剤であ

るcefuroxime axetil⁴⁾の約半分であり吸収はやや悪いと思われる。

臨床成績では解析対象7例中著効3例, 有効4例と有効率は100%であった。分離された菌に対するCTMのMICは全株 $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下と感受性で全株が消失し, このことも有効率が高くなった原因の1つであろう。今回の検討では症例数が7例と少ないが全例有効以上であり, cefotiam hexetilは皮膚科領域感染症に有効性が十分期待できると思われる。

副作用としては1例に多型滲出性紅斑型薬疹, 1例に便秘を認めたが特に重篤な副作用ではなかった。臨床検査値異常も2例に認めたが軽度であった。

文 献

- 1) 横田 健, 斉藤 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総会講演抄録, 演題230, 盛岡, 1987
- 2) 荒田次郎, 山本康生, 池田政身: 皮膚科領域における抗生物質の現状。皮膚科の臨床 26: 721~739, 1984

Table 1 Clinical results of cefotiam hexetil

No.	Age • Sex	Diagnosis	Dose (mg×days)	Isolated microorganism	MIC(μ g/ml) (10^6 /ml)	Clinical effect	Side effect
1	28 • F	Secondary infection of stab wound	300 × 3	(-)		Excellent	Drug eruption
2	50 • M	Secondary infection of excoriation	300 × 5	<i>S. aureus</i>	0.78	Good	(-)
3	49 • M	Secondary infection of biopsy	300 × 5	<i>S. aureus</i>	0.2	Excellent	(-)
4	68 • M	Furuncle	300 × 7	<i>S. aureus</i>	3.13	Good	(-)
5	23 • F	Infected atheroma	300 × 8	C.N.S.*	0.39	Good	(-)
6	33 • M	Cellulitis	600 × 7	C.N.S.*	0.39	Excellent	Constipation
7	21 • F	Cellulitis	300 × 14	<i>S. aureus</i>	0.39	Good	(-)

*C.N.S.: Coagulase negative staphylococcus

Table 2 Laboratory findings

Case No.	WBC (/mm ³)	Differential count (%)				RBC (10^6 /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plat (10^6 /mm ³)	GOT (U)	GPT (U)	AI-P (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Urine		Follow-up
		Neutro.	Eosino.	Baso.	Lympho.											Mono.	Protein (mg/dl)	
1	B																	
	A	5600	0	0	25	8	446	11.5	27.5	12	8	93	0.6	13	0.7			
3	B	4700	0	0	39	13	403	13.0	19.0	24	16	157	0.5	11	0.7	5	10	
	A	5000	4	0	37	13	407	13.4	19.1	20	11	151	0.4	11	0.8	5	0	
4	B	5600	4	3	25	10	397	14.1	19.4	18	18	111	0.8	16	1.0	5	100	
	A	6300	1	2	24	9	374	13.4	22.0	15	14	97	1.1	12	1.0	10	200	
6	B	9300	0	0	22	1	466	16.5	24.4	16	12	136	1.5	13	1.0	50	0	After 3 weeks: Eos. 4, GOT 28, GPT 25
	A	4700	5	0	38	6	436	15.7	31.3	36	33	108	0.5	15	0.7	20	0	
7	B	5400	0	0	23	0	477	10.8	34.1	18	29	144	0.3	8	0.6	10	0	
	A	6100	0	0	31	0	508	12.9	26.3	28	52	147	0.2	10	0.5	5	0	

*B : Before A : After

- 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) 池田政身, 荒田次郎: 皮膚科領域における Cefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-5): 1027~1030, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTIAM HEXETIL IN DERMATOLOGY

MASAMI IKEDA, YASUO YAMAMOTO,
HIROYUKI TAMAKI and JIRÔ ARATA

Department of Dermatology (Director : Prof. Jirô Arata), Kochi Medical School,
Kohasu, Okoo-cho, Nankoku 781-51, Japan.

1) MICs (10^6) of cefotiam (CTM), cefatrizine (CFT) and cephalexin (CEX) were determined against 51 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from the lesions of skin infections. MICs were $CTM < CFT < CEX$. Rates of resistant strains (MIC $12.5 \mu\text{g/ml}$) were 31.4% for CTM, 51.0% for CFT and 58.8% for CEX.

2) Serum and skin levels of CTM were followed in 4 rats 0.5, 1 and 2 hours after oral administration of cefotiam hexetil (20 mg/kg in terms of CTM). Serum levels were 1.84, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ and not detected, and the corresponding skin levels were 1.09, 0.44 $\mu\text{g/g}$ and not detected (wet skin).

3) Cefotiam hexetil was used clinically in 7 cases of skin infection, and the following results were obtained: excellent in 3 cases and good in 4. As to side effects of the drug, erythema multiforme type drug eruption was noted in one case, and constipation in another. As to abnormal laboratory data, slight increase of eosinophils, S-GOT and S-GPT was detected in one case, and of S-GPT in another.