

皮膚科領域におけるBMY-28100の基礎的・臨床的検討

金本昭紀子・赤木 理・小原淳伸・神崎寛子・野原 望*

岡山大学医学部皮膚科*

*現 中国中央病院院長

新しく開発されたセフェム系経口剤であるBMY-28100の皮膚科領域における基礎的・臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1) 皮膚感染病巣より分離した*Staphylococcus aureus*55株に対する50%MIC(接種菌量 10^6 CFU/ml)は、 $1.56\mu\text{g/ml}$ であり、ceftiofurに比し、2管優れていた。

2) ラットに20mg/kg経口投与した場合の血清内、皮膚内濃度(皮膚内移行)は各、 $2.0\mu\text{g/ml}$ / $0.9\mu\text{g/g}$ (45.0%)(30分後)、 $6.2\mu\text{g/ml}$ / $2.6\mu\text{g/g}$ (41.9%)(1時間後)、 $7.0\mu\text{g/ml}$ / $3.6\mu\text{g/g}$ (51.4%)(2時間後)、 $4.1\mu\text{g/ml}$ / $2.5\mu\text{g/g}$ (61.0%)であった。

3) 皮膚感染症13例にBMY-28100 1日750mg 3分服で使用した。著効8例、有効1例、やや有効4例で有効率69.2%であった。副作用として、自覚的徴候はみられなかった。また、臨床検査値異常も認められなかった。

Key words : BMY-28100, Dermatology, Serum level, Skin level, Clinical studies

BMY-28100は、ブリストル・マイヤーズ研究所株式会社で開発された非エステル型の経口セフェム剤であり、グラム陽性、陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有し、特に*Staphylococcus aureus*などのグラム陽性菌に対し優れた抗菌力を示す。

今回、我々は、BMY-28100を使用する機会を得て、皮膚科領域における基礎的・臨床的検討を行い、皮膚細菌感染症に対する本剤の有効性および安全性を検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

岡山大学皮膚科の外来、入院患者の皮膚感染病巣より分離された*S. aureus*55株に対するBMY-28100のMICを、接種菌量 10^6 CFU/mlにて日本化学療法学会標準法により測定した。対照としてceftiofur(CCL), cephalexin(CEX)のMICも同様に測定した。

2) ラットの血清内・皮膚内濃度の測定

体重約200gのウイスター系雄ラットにBMY-28100 20mg/kgを胃管を用いて経口投与し、経時的に血清内・皮膚内濃度を測定した。投与後、30分、1, 2, 4時間に、各時間5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。血清を分離し、測定まで -20°C で凍結保存した。皮膚は、皮下組織をハサミで除去した後細切し、2倍量の0.1Mリン酸塩緩衝液(pH4.5)を加えてPolytronホモジェナイ

ザーにてホモジェナイズし、 4°C で1000rpm 30分間遠沈し、その上清を被験液とし測定まで -20°C で冷凍保存した。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。*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌として、薄層ペーパーディスク法により測定した。

2. 臨床的検討

岡山大学皮膚科の外来、入院患者の皮膚感染症を対象とした。対象疾患は、第I群(毛嚢(包)炎、尋常性毛瘡)、第II群(癬、癬腫症、癬)、第III群(伝染性膿痂疹)、第IV群(蜂巣炎、丹毒、表在性リンパ管(節)炎、急性爪囲炎(瘰癧を含む))、第V群(皮下膿瘍、化膿性汗腺炎、炎症性粉瘤(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13例で、その内訳は毛包炎4例、癬1例、急性爪囲炎3例、感染性粉瘤2例、皮下膿瘍2例、化膿性汗腺炎1例であった。BMY-28100の内服量は、1日750mgを3分服とした。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。原則として、投与前後に細菌学的検査を行った。分離菌のMICは、東京総合臨床検査センターにて測定した。また、可能なかぎり投与前後に臨床検査を施行した。

II. 結 果

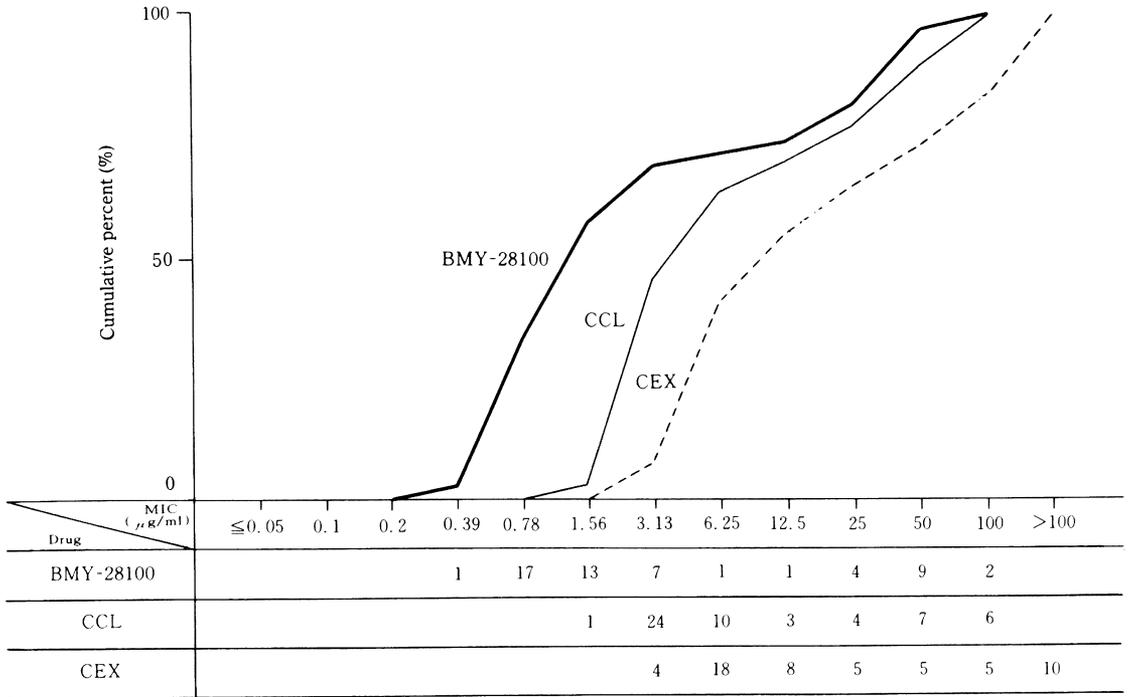
1. 基礎的検討

1) 抗菌力

*S. aureus*55株に対する、BMY-28100, CCL, CEXのMICの累積百分率曲線をFig. 1に示す。

各薬剤のMIC分布のピークはBMY-28100が0.78

* 岡山市鹿田町2-5-1



CCL : cefaclor CEX : cephalixin

Fig. 1. MIC distribution against *Staphylococcus aureus* (55 strains).

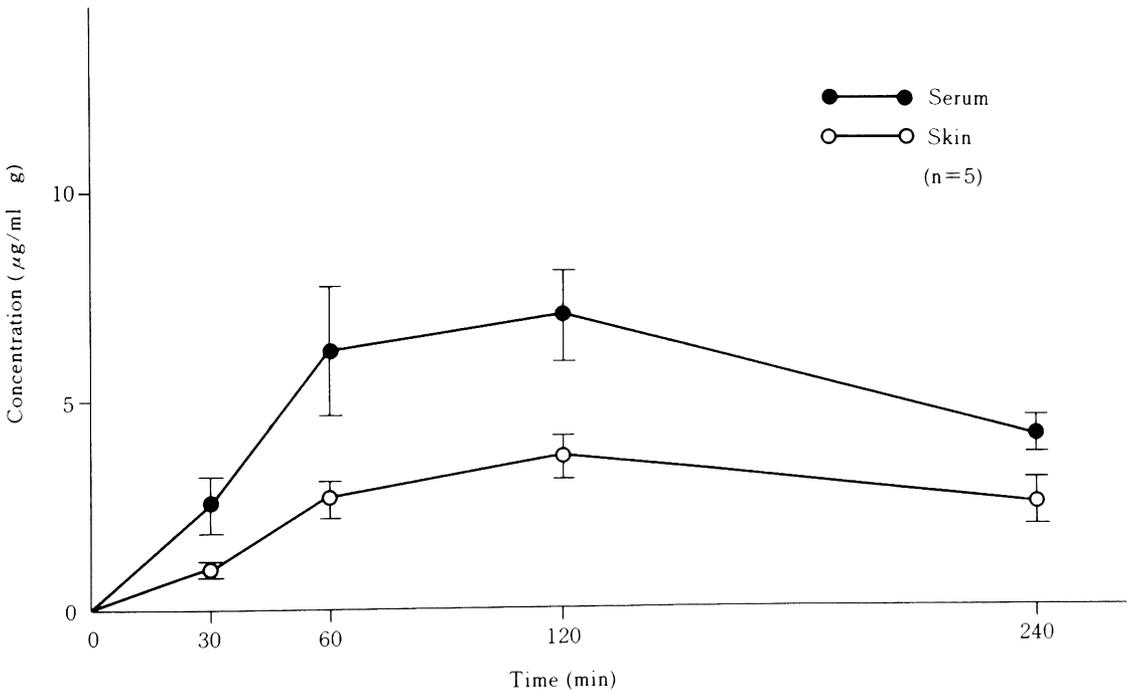


Fig. 2. Skin and serum levels of BMY-28100 in rats (20 mg/kg p.o.).

$\mu\text{g/ml}$, CCLが $3.13\mu\text{g/ml}$, CEXが $6.25\mu\text{g/ml}$ であった。
 $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は, BMY-28100が16株,
 29.1%, CCLが20株, 36.4%, CEXが33株, 60.0%で
 あった。

2) ラットの血清内・皮膚内濃度(Fig. 2)

BMY-28100の血清中濃度は, 30分, 1時間, 2時間, 4時
 間後でそれぞれ2.0, 6.2, 7.0, $4.1\mu\text{g/ml}$ ($n=5$), 皮膚内濃
 度は, それぞれ0.9, 2.6, 3.6, $2.5\mu\text{g/g}$ ($n=5$)であった。

皮膚内移行(%)は, それぞれ, 45%, 41.9%, 51.4%,
 61.0%であった。

2. 臨床的検討

13例に本剤を使用した(Table 1)。投与症例の性別は,
 男性9例, 女性4例で年齢は, 15~68歳。臨床効果は,
 著効8例, 有効1例, やや有効4例で著効, 有効を合わ
 せると, 有効率は69.2%であった。疾患別臨床効果
 (Table 2)をみると, 毛包炎4/4(100%), 癬1/1
 (100%), 急性爪囲炎1/3(33.3%), 感染性粉瘤2/2
 (100%), 皮下膿瘍0/2(0%), 化膿性汗腺炎1/1
 (100%)であった。投与開始時の検出菌は, *S. aureus*5
 例, *Staphylococcus epidermidis* 4例, *S. aureus*, *Klebsiell-*

Table 1. Clinical summary of BMY-28100

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Severity	Treatment	Isolated organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) $10^6/\text{ml}$	Effect		Side-effects
					mg×times×days			clinical	bacteriological	
1	28	M	folliculitis	moderate	250×3×7	<i>S. aureus</i>	0.39	excellent	eliminated	(-)
2	65	M	folliculitis	moderate	250×3×6	<i>S. aureus</i>		excellent	eliminated	(-)
3	15	M	folliculitis	moderate	250×3×5	<i>S. epidermidis</i>		excellent	eliminated	(-)
4	34	M	folliculitis	severe	250×3×3	<i>S. epidermidis</i>		excellent	eliminated	(-)
5	38	F	furuncle	severe	250×3×7	<i>S. epidermidis</i>		good	eliminated	(-)
6	42	F	acute felon	moderate	250×3×3	<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. vulgaris</i>		fair	unknown	(-)
7	64	F	acute felon	moderate	250×3×3	-		fair	unknown	(-)
8	45	F	acute felon	moderate	250×3×9	<i>S. aureus</i>		excellent	eliminated	(-)
9	68	M	infectious atheroma	moderate	250×3×10	-		excellent	unknown	(-)
10	62	M	infectious atheroma	moderate	250×3×5	<i>S. epidermidis</i>		excellent	eliminated	(-)
11	26	M	subcutaneous abscess	moderate	250×3×1	<i>S. aureus</i>	0.78	fair	eliminated	(-)
12	72	M	subcutaneous abscess	moderate	250×3×6	<i>S. aureus</i>		fair	unchanged	(-)
13	29	M	hydradenitis suppurative	moderate	250×3×8	-		excellent	unknown	(-)

Table 2. Bacteriological effect of BMY-28100

Isolated organism	No. of strains	Eliminated	Eliminated rate (%)	Decreased	Unchanged	Unknown	Organism appearing after administration
<i>S. aureus</i>	6	4	66.7		1	1	
<i>S. epidermidis</i>	4	4	100			0	
<i>K. pneumoniae</i>	1					1	
<i>P. vulgaris</i>	1					1	
Total	12	8	66.7		1	3	

la pneumoniae, *Proteus vulgaris*の混合感染1例で、細菌学的効果は、消失8、不変1、不明1で、菌消失率は、8/10(80.0%)であった。副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

最近、経口セフェムとしては、グラム陰性桿菌に対して強力な抗菌力をもついわゆる第3世代セフェムが開発されてきた。しかし、これらの薬剤は、グラム陽性菌に対する抗菌力が劣るという欠点がある。皮膚感染症の起炎菌としては、依然として*S. aureus*が主体である¹⁾。BMY-28100の*S. aureus*に対するMICのピークは0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり、頻用される経口セフェムのCCLより2管、CEXより3管感受性側であった。これは、最近開発されたいわゆる第3世代セフェム経口剤と比較しても極めてすぐれた抗菌力といえる^{2,3)}。本剤は、食後の方が吸収がすぐれるという特徴がある。ラットの試験では、高い血清内濃度と良好な皮膚への移行がみられた。臨床成績

は、13例中、著効8例、有効1例と有効率69.2%であった。急性爪囲炎、皮下膿瘍において無効例がみられたが、この成績は、基礎成績から予想されるものに相当すると考えられた。副作用はみられなかった。以上を勘案すると、BMY-28100は、疾患を考慮すると、皮膚科領域の感染症において使用しやすい薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) 赤木 理, 小原淳伸, 神崎寛子, 原本美千恵, 金本昭紀子, 野原 望: 皮膚科領域におけるCS-807の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36: 1096~1101, 1988
- 3) 山本康生, 他(5施設): 皮膚科領域におけるcefteram pivoxilの検討。Chemotherapy 36: 814~820, 1988

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON BMY-28100 IN DERMATOLOGY

AKIKO KANAMOTO, OSAMU AKAGI, ATSUNOBU OHARA, HIROKO KANZAKI and NOZOMI NOHARA
Department of Dermatology (Director: Prof. N. NOHARA) Okayama University Medical School,
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

1) The MICs (10^6) of BMY-28100, cefaclor (CCL), and cephalexin (CEX) were determined against 55 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from the lesions of skin infections. The MICs were in the order BMY-28100 < CCL < CEX. The rates of resistant strains ($\text{MIC} > 12.5 \mu\text{g/ml}$) were 29.1% for BMY-28100, 36.4% for CCL and 60.0% for CEX.

2) Serum and skin levels of BMY-28100 were followed in 5 rats, 0.5, 1, 2 and 4h after oral administration of BMY-28100 (20mg/kg in terms of BMY-28100). Serum levels were 2.0, 6.2, 7.0 and 4.1 $\mu\text{g/ml}$ and the corresponding skin levels were 0.9, 2.6, 3.6 and 2.5 $\mu\text{g/g}$.

3) BMY-28100 was used clinically in 13 cases of skin infection and the following results were obtained: excellent 8, good 1 and fair 4 cases. No side effects or abnormal laboratory findings attributable to the drug were observed.