

皮膚科領域における Cefepime の基礎的・臨床的検討

池田 政身・山本 康生・小 玉 肇

高知医科大学皮膚科学教室*

新しい注射用セファロsporin系抗生物質である cefepime (CFPM) を皮膚科領域にて検討した。

1. 皮膚感染病巣より分離した *Staphylococcus aureus* 118 株に対する MIC を 10^6 cells/ml 接種で測定した。対照として cefuzonam (CZON), ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX) を用いた。MIC₅₀ は CFPM は 3.13 μ g/ml, CZON は 0.78 μ g/ml, CAZ は 6.25 μ g/ml, CTX は 3.13 μ g/ml であった。

2. 雄ラットに CFPM 20 mg/kg 静脈内投与した時の 15, 30 分, 1, 2 時間後の血清内濃度, 皮膚内濃度はそれぞれ 41.4, 24.5, 10.5, 0.74 μ g/ml, 25.0, 15.1, 6.17, 1.09 μ g/g (n=4) であった。

3. 手術施行患者 3 名に CFPM 1 g 静脈内投与した時の血清内, 皮膚内濃度はそれぞれ 81.5 μ g/ml, 38.2 μ g/g (10 分後) (n=1), 59.4 μ g/ml, 17.6 μ g/g (25 分後) (n=3) であった。

4. 皮膚感染症患者 5 例に CFPM 1 g を 1 日 2 回 5~8 日間点滴静注した。著効 4 例, 有効 1 例であった。起炎菌としては *S. aureus* 4 株, *Peptostreptococcus prevotii* 1 株を検出し, 全例除菌された。副作用は 1 例で下痢がみられた。

Key words : Cefepime, 皮膚科領域感染症, 皮膚内濃度, 抗菌力, 臨床的検討

Cefepime (CFPM) は新しく開発された注射用セファロsporin系抗生物質であり, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し, 点滴静注により投与量に比例した高い血中濃度が得られる。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した *Staphylococcus aureus* に対する MIC

皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 118 株を使用し, 日本化学療法学会標準法²⁾に準じて, 10^6 cells/ml 接種時の MIC を CFPM, cefuzonam (CZON), ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX) について測定した。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。菌接種にはマイクロプランターを使用した。

2. ラットにおける CFPM の血清内, 皮膚内濃度
Wistar 系雄ラット (200 g 前後) 1 群 4 匹を用い, CFPM 20 mg/kg を尾静脈より投与し, 経時的に血清内, 皮膚内濃度を測定した。投与後 15 分, 30 分, 1, 2 時間後に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。血液は遠沈した後,

血清を分離し測定まで -20°C で凍結保存した。皮膚は皮下脂肪組織をはさみにて除去した後, できる限り細切し, 0.1 M phosphate buffer (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 , 22,000 \times g, 10 分間遠沈し, その上清を皮膚の試料とし, 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りに換算した。測定は *Morganella morganii* IFO 3848 を用いた bioassay 法によりプリストル・マイヤーズ研究所株式会社にて測定した。ただし, 血清試料の標準曲線はラット血清を用い, 組織ホモジネートの標準曲線は 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) を用いてそれぞれ作成した。

3. ヒトにおける CFPM の血清内, 皮膚内濃度

手術施行患者 3 名に CFPM 1 g を静注し, 血清内, 皮膚内濃度を測定した。1 例では 10 分後および 25 分後, 2 例では 25 分後に血清および皮膚を採取し, ラットにおけると同様の方法でプリストル・マイヤーズ研究所株式会社にて測定した。ただし, 血清試料の標準曲線はヒト血清を用いた。

4. 臨床検討

平成元年 1 月から平成元年 9 月までの間に高知医科

*〒783 南国市岡豊町小連

大学皮膚科に入院し、治験の同意を得た16歳以上の皮膚感染症患者5例を対象とした。その内訳は菌血症1例、癰腫症1例、よう1例、皮下膿瘍1例、蜂窩織炎1例であった。使用法としてはCFPM 1gを1日2回点滴静注し、臨床的効果を検討した。

効果判定は臨床的变化を主治医の主観的な判断により判定された。判定基準として、癰腫症、よう、蜂窩織炎、菌血症では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、改善しまたは増悪を無効とし、7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。皮下膿瘍では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、改善しまたは増悪を無効とし、10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. 皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* に対する MIC

Table 1 に CFPM, CZON, CAZ, CTX の MIC (10^6 cells/ml 接種) を示す。CFPM は 1.56 から $>100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀ は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。CZON は 0.39 から $>100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。CAZ は 3.13 から $12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀ は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。CTX は 1.56 から $>100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀ は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。

2. ラットにおける CFPM の血清内、皮膚内濃度

Fig. 1 にラットにおける CFPM の血清内、皮膚内濃度を示す。15分、30分、1、2時間後の血清内濃度 (μg

/ml) はそれぞれ 41.4, 24.5, 10.5, 0.74, 皮膚内濃度 ($\mu\text{g/g}$) はそれぞれ 25.0, 15.1, 6.17, 1.09 (湿重量) であり、血清内濃度に対する皮膚内濃度比 (皮膚移行率) はそれぞれ 0.60, 0.62, 0.59, 1.47 であった。

3. ヒトにおける CFPM の血清内、皮膚内濃度

Table 2 にヒトにおける CFPM の血清内、皮膚内濃度を示す。血清内濃度 ($\mu\text{g/ml}$)、皮膚内濃度 ($\mu\text{g/g}$) はそれぞれ 81.5, 38.2 (10分後) ($n=1$), 59.4, 17.6

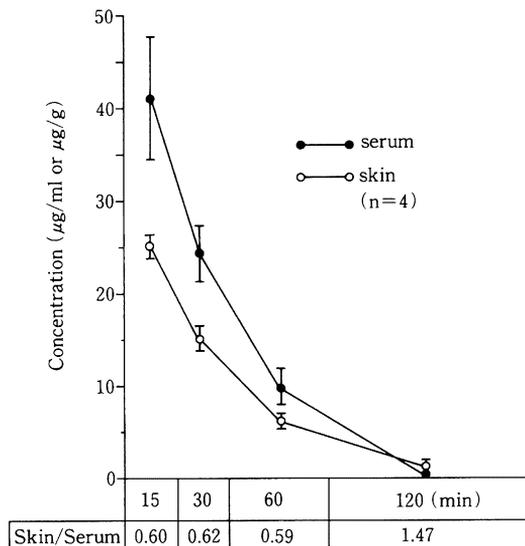


Fig. 1. Skin and serum levels of cefepime in rats

Table 1. Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* (118 strains, 10^6 cells/ml)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	Range	50%	90%
Cefepime	1.56 ~ >100	3.13	100
Cefuzonam	0.39 ~ >100	0.78	25
Ceftazidime	3.13 ~ 12.5	6.25	6.25
Cefotaxime	1.56 ~ >100	3.13	50

Table 2. Concentration of cefepime in serum and skin after i.v. injection of 1g

No.	Age (y) Sex	Body weight (kg)	Concentration				Skin/Serum	
			Skin ($\mu\text{g/g}$)		Serum ($\mu\text{g/ml}$)		10min	25min
			10min	25min	10min	25min		
1	39 F	—	38.2	11.9	81.5	61.8	0.47	0.19
2	67 M	61	—	17.0	—	57.8	—	0.29
3	17 M	60	—	24.0	—	58.7	—	0.41
Mean \pm SD			38.2	17.6 \pm 6.07	81.5	59.4 \pm 2.10	0.47	0.30 \pm 0.11

Table 3. Clinical summary of cefepime

No.	Age(y)	Diagnosis	Treatment			Isolated organism		Effect		Side-effects
	Sex	Underlying disease	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	Count	Clinical	Bacteriological	
1	31	bacteriemia	1×2	5	9	<i>S. aureus</i>	++	good	eradicated	diarrhea
	M	atopic dermatitis								
2	19	furunculosis	1×2	5	10	<i>S. aureus</i> (MRSA)	+++	excellent	eradicated	—
	F	prurigo simplex subacuta								
3	22	carbuncle	1×2	7	13	<i>S. aureus</i>	+++	excellent	eradicated	—
	M									
4	34	subcutaneous abscess	1×2	8	15	<i>P. prevotii</i>	+	excellent	eradicated	—
	M	morbus Recklinghausen								
5	78	cellulitis	1×2	5	10	<i>S. aureus</i>	+++	excellent	eradicated	—
	M	erythroderma trichophytia superficialis								

MRSA : methicillin-resistant *S. aureus*

(25分後) (n=3) であり皮膚移行率はそれぞれ 0.47, 0.30 であった。

4. 臨床的検討

Table 3 に臨床成績一覧を示す。5例に使用し、著効 4例、有効 1例と全例有効以上であった。分離菌としては *S. aureus* 4株、*Peptostreptococcus prevotii* 1株を検出し、全例除菌された。副作用として 1例で下痢がみられた。

III. 考 察

CFPM の *S. aureus* に対する MIC₅₀ は 3.13 μg/ml であり、CZON に比し 2 管ほど悪く、CTX とは同等、CAZ に比し 1 管ほど良好であり、CZON にはやや劣るものの、CTX や CAZ とほぼ同等またはそれ以上の抗菌力を有すると思われる。

CFPM をラットに 20 mg/kg 単回静脈内投与した時の皮膚移行率は 15 分後に 0.60, 30 分後に 0.62, 1 時間後に 0.59, 2 時間後に 1.47 であった。これらの値は CZON の皮膚移行率³⁾ に比較して高く、皮膚への移行は良好であると思われる。

ヒトにおける血清内および皮膚内濃度の検討でも血清内および皮膚内濃度は良好であり、皮膚移行率も高

く、*S. aureus* に対する本剤の MIC と考え合わせると臨床的效果が充分期待できる皮膚内濃度が得られると思われる。

臨床成績では 5例に使用し、全例著効ないし有効と良好な結果が得られた。起炎菌としては 4例で *S. aureus*、1例で *P. prevotii* を検出し、全例で除菌され、高い細菌学的効果を示した。副作用としては 1例で中等度の下痢がみられたが、この症例では以前にもペニシリン系抗生剤の内服時に同様の下痢が生じており、本剤でも同様の副作用があらわれたものと思われる。また同症例で血中好酸球の増多がみられたが、基礎疾患としてアトピー性皮膚炎を有しており、それによる血中好酸球の増多の可能性が高いと思われた。

文 献

- 1) 第 38 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。Cefepime, 長崎, 1990
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76-79, 1981
- 3) 池田政身, 山本康生, 荒田次郎: 皮膚科領域における L-105 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-3): 704-706, 1986

IN VITRO AND CLINICAL STUDIES OF CEFEPIME FOR INFECTIOUS SKIN DISEASES

Masami Ikeda, Yasuo Yamamoto, Hajime Kodama

Department of Dermatology, Kochi Medical School,

Okohcho, Nankoku, Kochi 783, Japan

1. The minimum inhibitory concentrations (MIC_{50}) (10^6 cells/ml) of cefepime (CFPM), ceftazidime (CAZ) and cefotaxime (CTX) were assayed against 118 strains of *Staphylococcus aureus* that were isolated from infectious skin lesions. The MIC_{50} of CFPM, CZON, CAZ and CTX were 3.13, 0.78, 6.25 and 3.13 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

2. Serum levels of CFPM in rats ($n=4$) at 15 min, 30 min, 1 h and 2 h after intravenous injection (20 mg/kg) were 41.4, 24.5, 10.5 and 0.74 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The corresponding CFPM concentrations in the skin were 25.0, 15.1, 6.17 and 1.09 $\mu\text{g/g}$ (wet weight).

3. Human serum levels of CFPM at 10 min ($n=1$) and 25 min ($n=3$) after 1g intravenous injection were 81.5 $\mu\text{g/ml}$ and 59.4 $\mu\text{g/ml}$. The corresponding CFPM concentrations in the skin were 38.2 $\mu\text{g/g}$ and 17.6 $\mu\text{g/g}$ (wet weight).

4. One gram of CFPM was administered intravenously twice a day for 5~8 days to 5 patients with infectious skin diseases. Excellent improvement was observed in 4 cases and the remaining case was judged to have a good response. Four strains of *S. aureus* and one strain of *Peptostreptococcus prevotii* were isolated from the lesions. Every strain was eradicated by CFPM administration. One patient had diarrhea as a side effect.