
臨 床

トミロン®の外科領域における臨床的有用性の検討
——皮膚軟部組織感染症を中心にして——

京都大学医学部第二外科

小林 展章, 山岡 義生, 山内 清明, 本田 和男,
畠原 康行, 森 敬一郎, 田中 紘一, 小澤 和恵

国立京都病院外科

岡 本 美 穂 二

京都桂病院外科

若林 陽夫, 竹内 稔彦

京都市立病院外科

間嶋 正徳, 阿部 弘毅, 金 盛彦

京都専売病院外科

正木 直也, 重城 博一

N T T 京都病院外科

齋 藤 信 雄

三菱京都病院外科

大 隅 喜 代 志

市立舞鶴市民病院外科

瀬戸山元一, 向原 純雄, 中野 正人

大津赤十字病院外科

小 川 博 暉

健康保険滋賀病院外科

中島 芳郎, 寺崎 充洋

長浜赤十字病院外科

原 慶文, 森 重人

大和郡山総合病院外科

中村 正則, 平井 文彦

大阪赤十字病院外科

大谷 博, 松本 浩生

関西電力病院外科

丸山 泉, 齋藤 徹

神鋼病院外科

富 永 純 男

国立姫路病院外科

大西 慧, 永松 馨介

赤穂市民病院外科

邊見 公雄, 石上 俊一

公立豊岡病院外科

植木 稠雄, 金子 巖, 吉田 正則, 片岡 正人

兵庫県立尼崎病院外科

牧野 尚彦, 土屋 和之

新潟県立中央病院外科

小山 高宣, 林 博之

浜松労災病院外科

杉谷 章, 島袋 隆, 田中 達郎, 花桐 武志,

井上 章, 竹本 寛

高山赤十字病院外科

加藤 博明, 野浦 素, 亥埜 恵一, 佐野 薫, 金子 一郎

島根県立中央病院外科

小林真佐夫, 須谷 生男

都志見病院外科

都志見久令男, 高田 泰次

坂出回生病院外科

小原 弘, 岩田 辰吾

高知市民病院外科

浜 垣 仁

市立宇和島病院外科

木 下 研 一

〔原稿受付:平成元年8月25日〕

The Studies on Clinical Efficacy of Tomiron® in the Surgical Patients: Skin and Soft Tissue Infection

NOBUAKI KOBAYASHI, YOSHIO YAMAOKA, AKIRA YAMAUCHI, KAZUO HONDA
YASUYUKI SHIMAHARA, KEIICHIRO MORI, KOUICHI TANAKA
and KAZUE OZAWA

Second Department of Surgery, Kyoto University, Faculty of Medicine

MIHOJI OKAMOTO

Department of Surgery, Kyoto National Hospital

HARUO WAKABAYASHI and TOSHIHIKO TAKEUCHI
Department of Surgery, Kyoto Katsura Hospital

MASANORI MAJIMA, KOUKI ABE and MORIHIKO KIN
Department of Surgery, Kyoto City Hospital

NAOYA MASAKI and HIROKAZU JUJO
Department of Surgery, Kyoto Senbai Hospital

NOBUO SAITO
Department of Surgery, NTT Kyoto Hospital

KIYOSHI OSUMI
Department of Surgery, Mitsubishi Kyoto Hospital

MOTOICHI SETOYAMA, SUMIO MUKAIHARA and MASATO NAKANO
Department of Surgery, Maizuru City Hospital

HIROKI OGAWA
Department of Surgery, Ohtsu Red Cross Hospital

YOSHIROU NAKAJIMA and MITSUHIRO TERASAKI
Department of Surgery, Kenkohoken Shiga Hospital

KEIBUN HARA and SHIGETO MORI
Department of Surgery, Nagahama Red Cross Hospital

MASANORI NAKAMURA and FUMIHIKO HIRAI
Department of Surgery, Yamatokohriyama General Hospital

HIROSHI OHTANI and HIROMI MATSUMOTO
Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital

IZUMI MARUYAMA and TOHRU SAITO
Department of Surgery, Kansaidenryoku Hospital

SUMIO TOMINAGA
Department of Surgery, Shinko Hospital

SATOSHI OHNISHI and KEISUKE NAGAMATSU
Department of Surgery, Himeji National Hospital

KIMIO HENMI and SHUNICHI ISHIGAMI
Department of Surgery, Akoh City Hospital

SHIGEO UEKI, IWAO KANEKO, Masanori YOSHIDA and MASATO KATAOKA
Department of Surgery, Toyooka Public Hospital

NAOHIKO MAKINO and KAZUYUKI HIJIIYA
Department of Surgery, Amagasaki Prefectural Hospital

TAKANOBU KOYAMA and HIROYUKI HAYASHI
Department of Surgery, Niigata Prefectural Central Hospital

AKIRA SUGITANI, TAKASHI SHIMABUKURO, TATSURO TANAKA, TAKESHI HANAGIRI,

AKIRA INOUE and HIROSHI TAKEMOTO
 Department of Surgery, Hamamatsu Rousai Hospital

HIROAKI KATO, MOTOSHI NOURA, KEIICHI INO
 KAORU SANO and ICHIROU KANEKO
 Department of Surgery, Takayama Red Cross Hospital

MASAO KOBAYASHI and IKUO SUDANI
 Surgical Division, Shimane Prefectural Central Hospital

KUREO TSUSHIMI and YASUTSUGU TAKADA
 Department of Surgery, Tsushima Hospital

HIROSHI OBARA and SHINGO IWATA
 Department of Surgery, Sakaide Kaisei Hospital

HITOSHI HAMAGAKI
 Department of Surgery, Kochi City Hospital

KENICHI KINOSHITA
 Department of Surgery, Uwajima City Hospital

We studied the clinical efficacy and prophylactic effect of Tomiron® (cefeteram pivoxil; CFTM-PI), a new oral cephalosporin, in the surgical patients. CFTM-PI was administered at a daily dose of 300 or 600 mg after meals. Infectious diseases in 151 patients consisted of infected atheroma, wound infection, subcutaneous abscess, furuncle, phlegmon, mastitis, lymphangitis, periproctal abscess and biliary tract infection.

Fifty patients were administered CFTM-PI to prevent secondary wound infection. The clinical efficacy rate was 75.5% in the treatment of infection and 86.0% in the prophylactic use. The clinical efficacy for skin and soft tissue infection was regarded as excellent in 25, good in 74, fair in 17 and poor in 8 out of 124 cases, with a clinical efficacy rate of 79.8%. The eradication rate in 40 cases of monomicrobial infection was 97.4%, and in 12 cases of polymicrobial infection it was 72.7%. For biliary tract infection, the clinical efficacy was excellent in 1, good in 5, fair in 1 and poor in 1, with a clinical efficacy rate of 75.0%.

Adverse effects were observed in 4 (2.0%) of 201 cases: allergic reaction in 3, and sleepiness in 1. Abnormal laboratory findings were observed in 2 cases, but it is not clear if these were due to this drug.

These results indicate that Tomiron® is a useful oral antimicrobial agent in the treatment and prophylaxis of surgical infection, mainly skin and soft tissue infection.

Key words: Cefeteram pivoxil, Clinical efficacy, Skin and soft tissue infection, Biliary tract infection, Prophylaxis.

索引語: セフテラムピボキシル, 臨床的有用性, 皮膚軟部組織感染症, 胆道感染症, 感染予防.

Present address: Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan

はじめに

トミロンは、富山化学工業㈱総合研究所で開発された新しい経口用エステル型セフェム系抗生物質で、一般名は Ceferam pivoxil (CFTM-PI) である。本剤は腸管粘膜からの吸収過程で速やかに脱エステル化されて、抗菌活性を示す Ceferam (CFTM) に変換する prodrug である (図1)。Ceferam は各種 β -ラクタマーゼに安定で、グラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有している。特に、従来の経口セフェム系抗生物質に対して感受性の低い、*Citrobacter*, *Enterobacter*, インドール陽性 *Proteus* および、*Serratia* などに対して強い抗菌力を示し、各種感染症の治療薬としてその有用性が期待されている。

今回われわれは、皮膚軟部組織感染症を中心に、外科領域におけるトミロンの臨床的有用性の検討を行った。

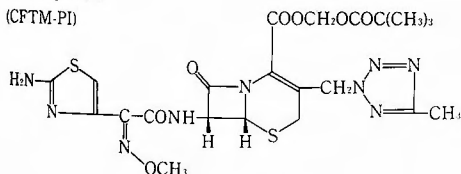
対象と方法

1. 対象症例

昭和62年9月から昭和63年8月までに、京都大学医学部第二外科および関連26施設において、主として外来で加療した患者、合計201例を対象とした。対象患者は原則として16才以上の成人とし、次の項目に該当する患者は除外した。

- (1)セフェム系、ペニシリン系薬剤に対するアレルギー既往のある患者。
- (2)重篤な基礎疾患や合併症を有する患者。

ceferam pivoxil
(CFTM-PI)



ceferam
(CFTM)

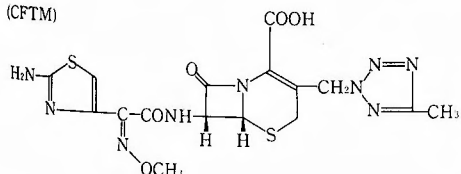


図1 CFTM-PI, CFTM の化学構造式

(3)高度の肝腎機能障害のある患者。

2. 対象疾患

対象疾患は以下の通り5群に分類した。

- | | |
|--------------|------|
| A. 皮膚軟部組織感染症 | 124例 |
| B. 胆道感染症 | 11例 |
| C. その他の感染症 | 7例 |
| D. 感染予防 | 40例 |
| E. 注射剤から変更 | 19例 |

C群のその他の感染症の内訳は、腹腔内感染3例、胸壁瘻孔感染2例、横隔膜下膿瘍1例、胆汁皮膚瘻1例である。

D群の感染予防の内訳は、外来小手術後19例、鼠径ヘルニア根治手術後1例、外傷後10例、生検後10例であった。

E群は、感染症9例 (内訳は、胆道感染3例、腹腔内感染3例、術後創二次感染2例、感染性血管腫1例)、感染予防10例であった。

3. 投与方法

本剤は、原則として1回100mgないし200mg (力価) を1日3回経口投与した。尚、本剤の特性として空腹時よりも食後投与で薬剤吸収が良好であるため、投与時期は食後とした。

投与期間は、原則として4~7日間としたが、主治医の判定により適宜調整した。

4. 併用薬剤および外科的処置

原則として他の抗菌剤、抗炎症剤、解熱鎮痛剤の併用はしないこととし、止むを得ず併用した場合は詳細を記載することとした。

外科的処置についても施行した場合は、その詳細について記載することとした。

5. 臨床症状の観察および検査項目

1) 症状観察項目

原則として投与前、3日目、7日目、投与終了時に以下の項目について観察を行なった。

- a) 皮膚軟部組織感染症
体温、発赤、腫脹、排膿、熱感などの自他覚所見。
- b) 胆道感染症
体温、食欲不振、悪心・嘔吐、上腹部痛、心窩部痛、右季肋部痛、筋性防御、黄疸などの自他覚所見。
- c) その他の感染症と感染予防
適宜主治医の判断で効果判定に必要な症状を観察。上記の自他覚所見を \equiv , ++, +, -の4段階で観察した。

2) 細菌検査

各感染部位から適切な検査材料を採取し、起炎菌の検索および消長を検査した。

3) 臨床検査

可能な限り、本剤投与開始前、投与中、終了後に臨床検査を実施し、特に、本剤による WBC・CRP・赤沈などの炎症所見と関連する臨床検査値への影響について検討した。

4) 副作用

本剤投与によると思われる副作用の発現が疑われた場合は、その種類、程度、処置および経過を観察し本剤との因果関係を調査した。

6. 効果判定

以下の項目について検討し主治医による判定を行った。

1) 臨床効果

自他覚症状、炎症所見、細菌の消長により、著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階で判定した。尚、感染予防症例については、有効、やや有効、無効の3段階で判定した。

2) 細菌学的効果

分離菌の消長をもとに、消失、一部消失、不変、菌交代、不明の5段階で判定した。尚、投与前に菌は検出されたが投与後に排膿が消失したため検査が実施できなかったものは消失、投与前に菌が検出され投与後排膿があるにもかかわらず検査が実施されなかったものは不明とした。

3) 有用性

臨床効果、細菌学的効果、副作用および臨床検査値異常の有無をもとに、極めて有用、有用、やや有用、有用性なしの4段階で判定した。尚、感染予防症例については、有用、やや有用、有用性なしの3段階で判定した。

成 績

1. 症例背景

1) 性別、年齢分布、外来・入院区分

症例の性別は、男性103例(51.2%)、女性98例(48.8%)と男女比はほぼ1対1であった(表1)。

年齢は8歳から88歳に分布し平均年齢は46.1歳であった。尚、16歳以上との当初設定した年齢制限を逸脱した症例が2例あったが、投与が妥当と判定して集計に加えた。この2例の症例は、8歳の鼠径ヘルニア根治術後感染予防と13歳の虫垂切除術後創感染症であった。

外来と入院の区分は外来156例(78.0%)、入院45例(22.0%)と多くを外来患者が占めていたが、胆道感染症、その他の感染症、注射剤から変更した症例については入院症例が多かった。

2) 病型、重症度

A・B・C群の感染症では、急性115例(81.0%)、慢性27例(19.0%)と、多くが急性の症例であった。重症度については、軽症67例(47.2%)、中等症70例(49.3%)、重症5例(3.5%)と本剤が経口剤で外来患者が中心であるため軽症・中等症の症例が多かった(表2)。

2. 投与量と投与期間

1日投与量は、600 mg が137例(68.1%)と最も多く、次いで 300 mg 57例(28.4%)、400 mg 6例(3.0%)、途中投与量変更1例(0.5%)であった。

平均投与日数は、皮膚軟部組織感染症7.0日、胆道感染症7.4日、その他感染症19.6日、感染予防6.1日、注射剤から変更した症例については感染症は12.2日、感染予防8.3日であった(表3)。

3. 併用薬と外科的処置の有無

皮膚軟部組織感染症 124例について、抗炎症鎮痛剤

表1 症 例 背 景

感 染 症 名	例 数	性 別 (例)		年 齢 (歳)		区 分 (例)	
		男 性	女 性	分 布	平 均	外 来	入 院
皮膚軟部組織感染	124	71	53	13-88	45.6	112	12
胆 道 感 染 症	11	6	5	40-75	55.5	3	8
そ の 他 感 染 症	7	2	5	43-75	61.6	3	4
感 染 予 防	40	14	26	8-77	42.4	38	2
注 射 剤 か ら 変 更	19	10	9	17-72	46.9	0	19
合 計	201	103	98	8-88	46.1	156	45

表2 症例の病型と重症度

感染症名	例数	病型		重症度		
		急性	慢性	軽症	中等症	重症
毛嚢炎	1	1	0	1	0	0
癬	8	8	0	3	5	0
よゆう瘰癧	3	3	0	0	3	0
瘰癧	13	12	1	8	4	1
蜂巣炎	6	6	0	3	2	1
リンパ節炎	7	6	1	7	0	0
感染性粉瘤	29	25	4	20	9	0
皮下膿瘍	11	10	1	3	7	1
肛門周囲膿瘍	13	11	2	2	11	0
乳腺炎	8	8	0	3	5	0
術後創二次感染	15	10	5	9	6	0
その他創二次感染	10	9	1	3	6	1
皮膚軟部組織感染計	124	109	15	62	58	4
胆道感染症	11	3	8	4	7	0
その他感染症	7	3	4	1	5	1
合計	142	115	27	67	70	5

表3 投与量と投与日数

感染症名	例数	1日投与量 (mg)				投与日数 (日)	
		300	400	600	変更	分布	平均
皮膚軟部組織感染	124	41	3	79	1	2-41	7.0
胆道感染症	11	4	0	7	0	5-14	7.4
その他感染症	7	1	0	6	0	3-93	19.6
感染予防	40	8	3	29	0	2-7	6.1
注射剤から変更	9	0	3	6	0	5-31	12.2
感染予防	10	0	0	10	0	5-14	8.3
合計	201	57	6	137	1	2-93	7.6

(投与量変更1例: 600mg/日→300mg/日)

を併用した症例は24例 (19.4%) であった。また、切開排膿などの外科的処置を施行した症例は79例 (63.7%) であった (表4)。

4. 皮膚軟部組織感染症に対する臨床成績

臨床効果は、124例中著明改善25例 (20.1%)、改善74例 (59.7%)、やや改善17例 (13.7%)、不変8例 (6.5%) で、全体として改善以上の改善率は79.8%であった (表5)。その内、術後創二次感染症については対象手術部位が腸管であった症例が15例中7例と多く臨床効果は改善以上46.7%と低かったが、これを

除く症例では109例中改善以上は84.4%と良好な成績であった。

重症度別の臨床効果は、表6に示す通り改善以上の改善率は、軽症62例で80.6%、中等症58例で79.3%、重症4例で75.0%とほぼ同様な良好な改善率を示した。また投与量別の臨床効果についても、改善以上の改善率は、300mg投与41例で82.9%、600mg投与80例で78.8%とほぼ同様な改善率を示した。

2) 症状の改善率

術後創二次感染を除く皮膚軟部組織感染症99例の内、

表4 併用薬と外科的処置の有無

〈皮膚軟部組織感染症〉

感染症名	例数	鎮痛剤の併用		外科的処置	
		無	有	無	有
毛 囊 炎	1	1	0	1	0
癬	8	7	1	1	7
よ う 瘰 疽	3	2	1	0	3
蜂 巣 炎	13	11	2	4	9
リンパ節炎	6	3	3	6	0
感染性粉瘤	7	4	3	5	2
皮下膿瘍	29	27	2	5	24
肛門周囲膿瘍	11	9	2	3	8
乳 腺 炎	13	6	7	3	10
術後創二次感染	8	7	1	5	3
その他創二次感染	15	14	1	4	11
皮膚軟部組織感染計	10	9	1	8	2
皮膚軟部組織感染計	124	100	24	45	79

投与後2～4日に経過観察が可能であった72例について、各症状の改善率を投与2～4日目と最終日で比較した(表7)。

投与2～4日目の改善以上の改善率は、発赤51.5%、腫脹53.6%、疼痛75.7%、熱感79.0%、排膿53.2%であった。一方、最終の改善以上の改善率は、発赤86.4%、腫脹87.0%、疼痛92.9%、熱感96.8%、排膿88.5%であった。この72例の主治医の効果判定は改善以上で87.5%であり、発赤と腫脹の改善率と良く一致していた。

3) 細菌学的効果

皮膚軟部組織感染症の感染部位から採取した膿より菌が分離された52例について細菌学的効果を検討した(表8)。

単独感染40例では、消失35例、菌交代2例、不変1例、不明2例と菌の消失率は良好であった。また、混合感染12例では、消失7例、一部消失1例、菌交代1例、不変2例、不明1例で単独菌と比較して菌の消失

(主治医判定)

表5 臨床効果

群	感染症名	例数	改善効果					改善率* (%)	
			著明改善	改善	やや改善	不変	悪化		判定不能
I	毛 囊 炎	1		1				1/1	100
II	癬	8	4	4				8/8	100
IV	よ う 瘰 疽	3	1	1	1			2/3	66.7
	蜂 巣 炎	13	3	7	3			10/13	76.9
V	リンパ節炎	6	1	3	2			4/6	66.7
	感染性粉瘤	7	1	5		1		6/7	85.7
	皮下膿瘍	29	7	18	3	1		25/29	86.2
VI	肛門周囲膿瘍	11	4	6	1			10/11	90.9
	乳 腺 炎	13		10	2	1		10/13	76.9
乳 腺 炎	乳 腺 炎	8	2	5		1		7/8	87.5
	術後創二次感染	15		7	5	3		7/15	46.7
その他創二次感染	その他創二次感染	10	2	7		1		9/10	90.0
	皮膚軟部組織感染症小計	124	25	74	17	8		99/124	(79.8)
胆 道 感染症	胆道感染症	8	1	5	1		1	6/8	75.0
	胆汁有菌症例	3				3		0/3	
その他感染症	その他感染症	7	1	3		3		4/7	57.1
合 計	合 計	142	27	82	18	14	1	109/142	(76.8)

*改善率：改善以上

表6 重症度別臨床効果

重症度	例数	著明改善	改 善	やや改善	不 変	改善率(%)
軽 症	62	12	38	7	5	50/62 80.6
中等症	58	13	33	9	3	46/58 79.3
重 症	4		3	1		3/4 75.0
計	124	25	74	17	8	99/124 79.8

投与量別臨床効果

投与量	例数	著明改善	改 善	やや改善	不 変	改善率(%)
300 mg/日	41	11	23	5	2	34/41 82.9
400 mg/日	3		2	1		2/3 66.7
600 mg/日	80	14	49	11	6	63/80 78.8
計	124	25	74	17	8	99/124 79.8

表7 症状改善率

症 状	例 数	2～4日目改善率					最終改善率				
		消 失	改 善	やや改善	不変	悪化	消 失	改 善	やや改善	不変	悪化
発 赤	66	22	12	26	6		46	11	8		1
		33.3%	51.5%	90.9%			69.7%	86.4%	98.5%		
腫 脹	69	24	13	26	6		53	7	8		1
		34.8%	53.6%	91.3%			76.8%	87.0%	98.6%		
疼 痛	70	38	15	13	4		61	4	4		1
		54.3%	75.7%	94.3%			87.1%	92.9%	98.6%		
熱 感	62	42	7	8	5		59	1	1		1
		67.7%	79.0%	91.9%			95.2%	96.8%	98.4%		
排 膿	中47 後52	18	7	13	9		42	4	3	3	
		38.3%	53.2%	80.9%			80.8%	88.5%	94.2%		

(下段:累積改善率)

〔改善度スコア 消失: 3→0, 2→0, 1→0 改善: 3→1 やや改善: 3→2, 2→1〕

率は若干良くなかったが、全体では52例中、消失42例とグラム陽性菌から陰性菌にまで優れた細菌学的効果を示した。

また、不明3例を除く49例について分離菌の消長を検討した(表9)。

菌の消失率は、グラム陽性菌92.3%、陰性菌81.3%、嫌気性菌87.5%、合計では88.9%と良好であった。分離頻度の高い細菌別に消失率をみると、黄色ブドウ球菌84.6%、表皮ブドウ球菌87.5%、大腸菌75.0%であった。

4) 臨床的有用性

臨床的有用性は124例中、極めて有用23例(18.5%)、有用76例(61.3%)、やや有用18例(14.5%)、有用性

なし7例(5.7%)と有用以上の有用率は79.8%であった(表10)。

5. 胆道感染症に対する臨床成績

1) 臨床効果

胆道感染症11例の内、各種症状の伴う胆道感染症8例では、著明改善1例、改善5例、やや改善1例、悪化1例で改善以上の改善率は75.0%であった。一方、胆石症術後にTチューブを留置し、その胆汁より細菌を検出した胆汁有菌症例3例では、3例とも菌が全て消失せず臨床効果は全て不変であった(表5)。

2) 細菌学的効果

胆汁を採取できた胆汁有菌症例3例の投与前と投与後の分離菌を表11に示した。細菌学的効果は、一部消

表8 細菌学 的 効果

〈皮膚軟部組織感染症〉

菌名	例数	細菌学 的 効果					消失率* (%)
		消 失	一部消失	菌交代	不 変	不 明	
S. aureus	10	10					10/10 100
S. epidermidis	7	6			1		6/7 85.7
S. haemolyticus	1	1					1/1 100
CNS	1	1					1/1 100
Staphylococcus sp.	5	5					5/5 100
α-Streptococcus	1	1					1/1 100
E. faecalis	2	2					2/2 100
GPC	1	1					1/1 100
E. coli	5	5					5/5 100
P. mirabilis	1	1					1/1 100
P. aeruginosa	2					2	
Peptococcus sp.	1	1					1/1 100
B. fragilis	1	1					1/1 100
Anaerobes	2			2			2/2 100
小 計	40	35		2	1	2	37/38 97.4
S. aureus + Enterococcus sp.	1					1	
S. aureus + E. coli	1				1		0/1
S. epidermidis + E. coli	1	1					1/1 100
α-Streptococcus + E. coli	1	1					1/1 100
E. faecalis + E. coli	1	1					1/1 100
E. faecalis + Enterobacter sp.	1			1			1/1 100
E. coli + Enterobacter sp.	1		1				0/1
Corynebacterium sp. + Peptococcus sp.	1	1					1/1 100
Peptostreptococcus sp. + Fusobacterium sp.	1	1					1/1 100
S. aureus + Enterococcus sp. + E. coli	1	1					1/1 100
S. aureus + E. coli + Peptostreptococcus sp.	1					1	0/1
β-Streptococcus + Staphylococcus sp. + E. cloacae	1	1					1/1 100
小 計	12	7	1	1	2	1	8/11 72.7
合 計	52	42	1	3	3	3	45/49 91.8

* 消失率 = 消失 + 菌交代 / 例数 - 不明

失2例, 不変1例であった。

3) 臨床的有用性

症状のある胆道感染症8例では, 有用7例, 有用性なし1例で有用率は87.5%であった。一方, 胆汁有菌症例3例では, 有用1例, やや有用1例, 判定不能1例であった(表10)。

6. その他感染症に対する臨床成績

臨床効果は7例中, 著明改善1例, 改善3例, 不変3例で改善以上の改善率は57.1%であった(表5)。

臨床的有用性は, 極めて有用1例, 有用3例, やや有用2例, 有用性なし1例で有用以上の有用率は57.1%であった(表10)。

表9 分離菌別消長
 〈皮膚軟部組織感染症〉

菌名	株数	消失(消失率)
S. aureus	13	11 (84.6)
S. epidermidis	8	7 (87.5)
S. haemolyticus	1	1 (100)
CNS	1	1 (100)
Staphylococcus sp.	6	6 (100)
α -Streptococcus	2	2 (100)
β -Streptococcus	1	1 (100)
E. faecalis	4	4 (100)
Enterococcus sp.	1	1 (100)
Corynebacterium sp.	1	1 (100)
GPC	1	1 (100)
小計	39	36 (92.3)
E. coli	12	9 (75.0)
Enterobacter sp.	3	3 (100)
P. mitabilis	1	1 (100)
小計	16	13 (81.3)
Peptococcus sp.	2	2 (100)
Peptostreptococcus sp.	2	1 (50.0)
Fusobacterium sp.	1	1 (100)
B. fragilis	1	2 (100)
Anaerobes	2	1 (100)
小計	8	7 (87.5)
合計	63	56 (88.9)

* 不明を除く49症例を集計

7. 感染予防症例に対する臨床成績

臨床効果は40例中、有効36例、やや有効3例、無効1例で有効以上の有効率は90.0%であり、術後・外傷後・生検後それぞれに高い有効率を示した(表12)。

臨床的有用性は、有用38例、やや有用1例、有用性なし1例で有用以上の有用率は95.0%であった。

8. 注射剤から本剤に変更した症例に対する臨床成績

感染症例9例については、臨床効果は著明改善1例改善4例、やや改善4例で改善以上の改善率は55.6%であった。臨床的有用性は、極めて有用1例、有用7例、やや有用1例で有用以上の有用率は88.9%であった(表13)。

感染予防症例10例については、臨床効果は有効7例、やや有効3例で有効以上の有効率は70.0%であった。

臨床的有用性は、有用8例、やや有用2例で有用以上の有用率は80.0%であった。

9. 副作用

本剤投与により見られた副作用は201例中4例(2.0%)であった。その内訳は発疹2例、発疹・搔痒感1例、眠気1例で重篤な副作用は認められなかった(表14)。

臨床検査値異常は2例に認められた。1例は本剤投与中のALP軽度上昇(投与前9.6→投与後10.9)、他の1例は本剤投与終了後に赤血球(415→375)、血色素量(12.4→10.5)、ヘマトクリット(36.9→32.8)の軽度低下である。2例とも併用薬剤があり、本剤との因果関係は不明であった。

考 察

外科領域において経口抗菌剤は、数回の服用により、高濃度には至らないが持続的に血中濃度を維持することができるため、外来での感染症例や入院加療下で最初の急性期は注射剤を投与し経過の改善をみて適宜経口剤に変更する場合などその必要性は高い。

トミロン®(セフテラムピボキシル)は、グラム陽性菌から陰性菌に広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を示し¹²⁾、各種の β -ラクタマーゼに対しても従来の同系統薬剤と比較して極めて安定である⁴⁾。本剤の臨床分離株のMIC₈₀値は、従来のCefaclorやCephalexinと比較してグラム陰性菌では大腸菌、クレブシエラ、プロテウス、エンテロバクター、シトロバクター、セラチアやグラム陽性菌では化膿性レンサ球菌、肺炎球菌に数倍から数十倍の強い抗菌力を示し、黄色ブドウ球菌では同等以上の抗菌力を有している³⁾。

また本剤は経口投与により腸管壁のエステラーゼにより加水分解され抗菌活性を示すセフテラム(CFTM)として血中から各組織に良好な移行を示す^{5,8)}。空腹時より食後投与で高い吸収を示し、1回100mg、200mg食後投与時の最高血中濃度はそれぞれ平均1.2 μ g/ml、1.97 μ g/mlでその半減期は約60分であり用量依存性が認められている²⁾。

本剤は以上のような特徴をそなえて開発された経口用セフェム系抗菌剤である。既に他科領域において高い臨床的有用性が認められている^{1,3,7,10,14)}。

今回、外科領域の皮膚軟部組織感染症を中心とした各種感染症142例、手術後・外傷後・生検後の感染予防症例40例及び入院加療下で急性期に注射剤を投与しその後本剤に変更した感染症9例と感染予防症

表10 臨 床 的 有 用 性

(主治医判定)

群	感 染 症 名	例 数	有 用 性					有 用 率*	
			極めて有用	有 用	やや有用	有用性なし	判定不能	(%)	(%)
I	毛 囊 炎	1		1				1/1	100
II	癬	8	4	4				8/8	100
IV	よ う 瘰 疽	3	1	1	1			2/3	66.7
	蜂 巣 炎	13	3	8	2			11/13	84.6
V	リンパ節炎	6	1	4	1			5/6	83.3
	感染性粉瘤	7		5	2			5/7	71.4
	皮下膿瘍	29	7	18	3	1		25/29	86.2
	肛門周囲膿瘍	11	4	7				11/11	100
	乳 腺 炎	13		10	2	1		10/13	76.9
	乳 腺 炎	8	1	6		1		7/8	87.5
VI	術後創二次感染	15		7	5	3		7/15	46.7
	その他二次感染	10	2	5	2	1		7/10	70.0
皮膚軟部組織感染症 小 計		124	23	76	18	7		99/124	(79.8)
胆 道 感染症	胆道感染症	8		7		1		7/8	87.5
	胆汁有菌症例	3		1	1		1	1/2	50.0
そ の 他 感 染 症		7	1	3	2	1		4/7	57.1
合 計		142	24	87	21	9	1	111/141	(78.7)

*有用率：有用以上

例10例の合計201例について本剤の臨床的有用性を検討した。全体での臨床効果は、感染症では151例中改善以上は114例で改善率75.5%、感染予防症例では50例中有効以上43例で有効率86.0%で良好な臨床効果を示した。

皮膚軟部組織感染症については、毛嚢炎・癬・よう瘰疽・蜂巣炎・リンパ節炎・感染性粉瘤・皮下膿瘍・肛門周囲膿瘍・乳腺炎・創部二次感染の124例に対し

て、著明改善25例、改善74例、やや改善17例、不変8例で改善以上の改善率79.8%であった。この成績は、他の新しい経口用セフェム系抗生剤の他施設での臨床成績^{11,16)}と比較して同等であり良好な成績と思われる。

細菌学的検討が可能であった52例の菌消失率は、単独菌感染で97.4%、混合菌感染で72.7%と平均91.8%であり、主要な分離菌別消失率は黄色ブドウ球菌84.6%、表皮ブドウ球菌87.5%、大腸菌75.0%であった。

表11 細菌学的効果 (2)

〈胆道感染症〉

症 患	菌 名	例 数	細菌学的効果
胆道感染症	<i>E. faecalis</i>	1	不変
〃	<i>K. oxytoca</i> + <i>E. faecalis</i>	1	一部消失 (<i>K. oxytoca</i> 消失)
〃	<i>C. freundii</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	一部消失 (<i>C. freundii</i> 消失) (<i>S. marcescens</i> + <i>Enterococcus</i> sp. + <i>F. odoratum</i> 3菌増加)

表12 感染予防

〈臨床効果〉					
分類	例数	有効	やや有効	無効	有効率(%)
感染予防計	40	36	3	1	36/40 90.0
術後	20	18	1	1	18/20 90.0
外傷	10	10			10/10 100
生検後	10	8	2		8/10 80.0

〈有用性〉					
分類	例数	有用	やや有用	有用性なし	有効率(%)
感染予防計	40	38	1	1	38/40 95.0
術後	20	18	1	1	18/20 90.0
外傷	10	10			10/10 100
生検後	10	10			10/10 100

表13 注射剤から変更した症例

感染症9例					
臨床効果	著名改善	改善	やや改善	不変悪化	改善率(%)
		1	4	4	
臨床的有用性	極めて有用	有用	やや有用	有用性なし	有用率(%)
		1	7	1	

感染予防10例					
	有効	やや有効	無効	有効率(%)	
臨床効果	7	3		7/10	70.0
臨床的有用性	8	2		8/10	80.0

また分離菌の種類では全体的にはやはりグラム陽性菌が多いが、肛門周囲膿瘍・皮下膿瘍・術後創二次感染についてはグラム陰性桿菌、特に大腸菌の頻度が高く、この傾向は他施設の報告と同様な傾向であった¹³⁾

よって本剤の抗菌力の特徴から、主にグラム陽性菌が関与する毛嚢炎・癬・よう・感染性粉瘤などはもとより、陰性菌が関与する肛門周囲膿瘍・皮下膿瘍・創部二次感染症により有用性は高いと思われる。

胆道感染性については、症状を有する症例8例では著明改善1例、改善5例、やや改善1例、悪化1例で改善以上の改善率75.0%であった。悪化した症例は、入院治療の良性胆道狭窄にともなう胆道感染症で最初に注射用抗生剤を使用し効果が不十分なため本剤に変更した症例である。また胆石症術後Tチューブを留置

し胆汁より細菌を認めた胆汁有菌症例3例では、いずれも本剤の抗菌力が弱い腸球菌と緑膿菌が分離されたため3例とも菌が全て消失せず臨床効果は不変であったが、同時に分離されたシトロバクターとクレブシエラは消失した。

なお本剤の胆汁中移行については谷村らのTチューブドレナージ胆汁移行の報告⁹⁾では、本剤200mg食後投与で胆汁中ピーク濃度は2.50~29.7μg/ml平均13.6μg/mlと良好な移行であり、本剤は今回の臨床成績から判断して大腸菌やクレブシエラが主な起炎菌である外来で遭遇する胆道感染症にはかなり有用性は高いと思われる。しかし、Tチューブ留置中に腸球菌や緑膿菌が分離されるケースには本剤は適応ではないと思われる。

表14 副作用

副作用の種類 (程度)	発現日 投与後	投薬	経過	処置	因果関係
発疹・掻痒感 (軽度)	6日目	中止	1日後 消失	無	関連あるかも しれない
顔面発疹発赤 (軽度)	3日目	中止	1日後 消失	有	多分関連あり
全身発疹 (中等度)	4日目	中止	4日後 消失	無	多分関連あり
眠気 (中等度)	2日目	継続	不変	無	多分関連あり

〈臨床検査値異常症例〉

NO.	疾患名	性別 年齢 区分	本剤投与 1日量 期間	併用薬 その他	異常検査 項目	前値	投与後	因果関係 (主治医)
1	感染性粉瘤 軽症 慢性の急増	男性 36才 外来	300 mg 11.9-24 15日	ノイエル	ALP	9.6 (11/9)	10.9 (11/16) 投与中発現	不明
3	乳腺炎 中等症 急性	女性 23才 外来	300 mg 12/3-10 7日	ゲフェニール 授乳中 12/10より セプチコー ルに変更	赤血球 血色素量 ヘマトクリ ット	415 12.4 36.9 (12/3)	402 11.5 35.2 (12/10) 375 10.5 32.8 (12/14) 投与終了後発現	不明

腹腔内感染3例, 胸壁瘻孔感染2例, 横隔膜下膿瘍1例, 胆汁皮膚瘻1例については著明改善1例, 改善3例, 不変3例で改善以上の改善率57.1%で経口剤の適応としては不適当な疾患であった。

感染予防については, 手術後20例, 外傷後10例, 生検後10例の計40例で有効率90.0%と良好な予防効果を示した。

入院加療下で急性期に注射用抗生剤を使用してその後本剤に変更した感染症9例と感染予防例10例については, 感染症例では著明改善1例, 改善4例, やや改善4例, 感染予防症例では有効7例, やや有効3例であった。感染症の重症度や感染を予防する創部の状態から, 本剤の臨床的效果を評価する上では必ずしも適切な症例とはいえないか, 感染症例で悪化を, 感染予防症例で感染発症を認めなかったことより本剤の臨床的有用性が示唆される。また本剤のような注射用第3世代抗生剤に匹敵する抗菌力を有する経口セフェム剤は, 入院下での外科感染症や感染予防に急性期に数

日間注射剤を使用した後症状の経過をみて適宜変更し使用することは, 患者に対する負担の点も含めて有用であると思われる。

副作用がみられたのは検討症例201例中4例(アレルギー症状3例・傾眠1例), 発現率2.0%で重篤なもの認められなかった。臨床検査値の異常は2例に認められたがいずれも軽度で, 併用薬もあり本剤との因果関係は不明であった。

以上のことから, 本剤は皮膚軟部組織感染症を中心とする外科感染症や感染予防に対して, 有用性の高い経口抗生物質と言える。

文 献

- 1) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 他: Cefteram pivoxilの眼科的応用のための基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 36: 569-577, 1988.
- 2) 小川 優, 中川圭一: T-2588 の臨床I相試験. *Jap. J. Antibiotics* 40: 55-76, 1987
- 3) 金 度完, 石原 朗, 深谷昌彦, 他: 口腔外科領

- 域の各種感染症に対するセフテラムピボキシル (トミロン®) の臨床成績. 歯界展望 72 : 1455-1462, 1988.
- 4) 五島瑳智子, 小川正俊, 辻 明良, 他 : 新経口 Cephem 系抗生物質 T-2588 の in vitro および in vivo 抗菌作用. Chemotherapy 34(S-2) : 13-23, 1986.
 - 5) 才川 勇, 前田豊男, 中島良文, 他 : ¹⁴C 標識 T-2588 のラット及びマウスにおける吸収, 分布及び排泄. Jap. J. Antibiotics 39 : 979-990, 1986.
 - 6) 酒井克治, 上田隆美, 平田早苗, 他 : 外科領域における Cefotiam hexetil の臨床使用成績. Chemotherapy 36(S-6) : 703-717, 1988.
 - 7) 島田 馨 : Cefteram pivoxil. Jap. J. Antibiotics 40 : 1724-1740, 1987.
 - 8) 田井 賢, 貞木 浩, 才川 勇 : プロドラッグ 化学療法の領域 2 : 1283-1289, 1986.
 - 9) 谷村 弘, 永井祐吾, 青木洋三, 他 : 胆道感染症の化学療法 (35報) —Cefteram pivoxil (CFTM-P1) の胆汁中移行について—. 日本外科宝函 57 (5) : 400-412, 1988.
 - 10) 玉井健三, 中川清昌, 藤元栄輔, 他 : 口腔感染症に対する T-2588 の基礎的・臨床的検討. 日本口腔科学会雑誌 37 : 109-118, 1988.
 - 11) 中山一誠, 秋枝洋三, 渡辺哲弥, 他 : 皮膚・軟部組織・骨感染症に対する経口セファロsporin系抗生物質 Cefuroxime axetil (CNM-AN) の臨床応用. Chemotherapy 34(S-5) : 887-915, 1986.
 - 12) 西野武志, 池田 靖, 尾花芳樹, 他 : T-2588 の in vitro および in vivo 抗菌作用について. Chemotherapy 34(S-2) : 44-60, 1986.
 - 13) 藤本幹夫 : 皮膚・軟部組織感染症・外科 MOOK No. 47 : 70-77, 1986.
 - 14) 山本康生, 玉木宏幸, 荒田次郎, 他 : 皮膚科領域における cefteram pivoxil の検討. Chemotherapy 36 : 814-820, 1988.