

深在性膿皮症に対する Ceftezole の効果について

徳田 安章

信州大学医学部皮膚科学教室 (主任: 高瀬吉雄教授)

Ceftezole (CTZ) は Cefazolin (CEZ) ときわめて類似した物理化学的ならびに生物学的性状を有する新抗生物質であり、筋注によって高い血中濃度とその持続性が良好といわれている¹⁾。

今回、本剤についての膿皮症に対する臨床効果を検討したので報告する。

Staph. aureus の感受性

主として急性膿皮症から最近分離した *Staph. aureus* 44 株の CTZ 感受性を平板希釈法によって検定した。

検定方法は日本化学療法学会標準法によった。すなわち Heart Infusion Agar を用いて倍数希釈で MIC を検定した。

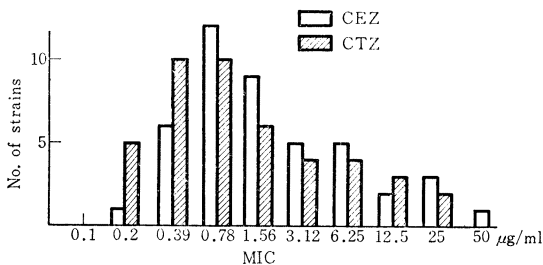
実験結果は Fig. 1 のように MIC で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ から 25 $\mu\text{g/ml}$ にまたがる分布を示し、0.39, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に peak があった。同時に実施した CEZ と比較すると、全般的には同様の傾向で感受性は CTZ に若干強い傾向が認められた。

これは最近分離した新鮮分離菌株であり、CEZ よりも CTZ に接することの少なかったためとも考えられるが、その理由は明らかでない。

血中濃度

CTZ 500 mg 1 回筋注時の血中濃度を 5 例の健康成人につき測定した。

Fig. 1 Distribution of sensitivity against *Staph. aureus* (44 strains)



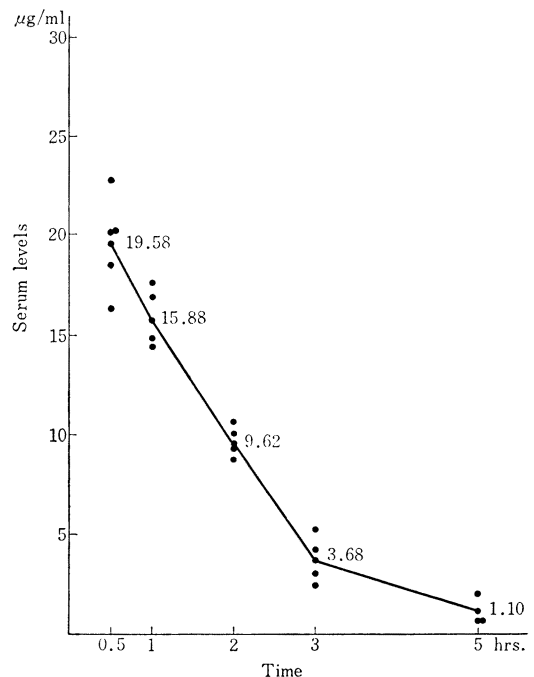
測定は *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層カップ法を用いた。

標準液は血清希釈で作製し、実験結果は Fig. 2 に示した。

最高濃度は筋注後 30 分で平均 19.58 $\mu\text{g/ml}$ (16.3~22.8 $\mu\text{g/ml}$) であり、その後は 3 時間まで直線的に減少し、5 時間で平均 1.10 $\mu\text{g/ml}$ (0.6~2.0 $\mu\text{g/ml}$) になる。この血中濃度は、持続において CEZ よりも若干劣ると考えられる。

しかし *Staph. aureus* の MIC は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であるから、少なくとも 5 時間は有効血中濃度が持続され

Fig. 2 Serum levels after intramuscular administration of CTZ (500 mg) (5 healthy adults)



る。

いっぽう、抗生物質が有効性を発揮するためには、有効血中濃度を維持しなければならないという These は、最近次第に疑念をもって迎えられている。たとえば Suter^{2,3)} の macrophage を用いての *in vitro* の単細胞培養系において、macrophage に *staphylococcus* を貪食させてから、殺菌濃度に十分な抗生物質を添加しても、細菌と抗生物質とは intact であるため、なんら静菌作用があらわれない。この場合に抗菌作用に重要な役割を演ずるのは macrophage の貪食と殺菌活性である。つまり、macrophage 側が菌によって崩壊されたときに細胞外に溢出する細菌の増殖を抗生物質が阻止することに意義があるわけである。この細菌も引き続いて新たな macrophage によって貪食されるが、この場合、細菌が増殖を続ければ、細菌は幾何級数的な増加をするのに反し生体側の貪食細胞は遊走によって病巣部に到達するため、両者が相対的に unbalance になり、細菌優勢の場合に化膿性炎症が進行するものと解されよう。そして抗生物質は細菌側に抑制効果をおよぼすことによって、相対的な攻撃菌の優勢状態を抑制するものと考えられる。この場合生体側の防禦因子としては感染免疫とくに delayed hypersensitivity が重要な因子である⁴⁾。

結局、抗菌活性と生体側の防禦因子との相からみあった総和が感染防禦ということに集約されるものと考えべきであろう。

この詳細については著者らが検討中であり、その一部は発表^{4,5,6)}したが、なお明らかでない。このような位置づけにおいて、とくに抗生物質の側に焦点をおいて CTZ の効果について検討したので以下に述べる。

臨床効果

今回治験対象とした症例はすべて信州大学附属病院皮膚科外来を昭和49年10月から昭和50年2月に訪れた主として深在性膿皮症である。病類別では癰11例、癰腫症7例、よう1例、その他4例の計23例である。

治験にあたってはすべて切開をさけ、その他の薬剤は軟膏ないし湿布以外はまったく行っていない。

CTZ は1日1回 500 mg, 5~14日間筋注を行なった。

投与に先だって全例に原因菌の検索ならびに感受性検査を disc 法によって行ない、必要に応じて治療の途中および終了後にも培養検査を実施した。

効果判定基準：著者らが深在性膿皮症について設定した判定基準⁷⁾によった。すなわち、著効：3日以内にかんりの改善、7日以内で略治。有効：5日以内にかんり

の改善、7日以内に略治。やや有効：全般的には明らかに改善が認められるが、上記以上の期間を要したもの。無効：治療効果がほとんど認められないか悪化したもの。そして個体の感染防禦力を勘案して、上記の著効、有効をもって有効とし、やや有効および無効例は集計上無効とした。

治療成績は Table 1 のとおりである。

1. 癰 (11例)：原因菌の検索を行なった結果、*Staph. aureus* が10例に、*Staph. epidermidis* が1例に検出された。それらの菌株の CTZ の MIC は 0.39~6.25 µg/ml であった。

臨床効果は著効2例 (18.1%)、有効7例 (63.6%)、やや有効2例 (18.1%) および無効0で有効例は9例 (81.8%) となった。

2. 癰腫症 (7例)：原因菌は全例が *Staph. aureus* であった。これらの CTZ 感受性は MIC 0.39~25 µg/ml で前項の血中濃度の peak からみて、耐性菌は1株であった。

臨床効果は著効1例 (14.3%)、有効3例 (42.8%)、やや有効2例 (28.6%)、無効1例 (14.3%) であり、有効率は 57.1% であった。

3. その他の深在性膿皮症 (4例)：よう1例、熱傷二次感染1例、丹毒1例、リンパ管炎1例については、ようがやや有効のほかはすべて著効であった。

以上を全般的に総括すると、深在性膿皮症22例において、著効は6例 (27.3%)、有効は10例 (45.5%)、やや有効は5例 (22.7%)、無効が1例 (4.6%) となり、有効率は 72.8% であった。

副作用

抗生物質の注射剤においてとくに筋注時にかなり激しい疼痛を認めるものが少なくない。本剤においては23例に連日1回ずつ、計6回以上を筋注したが、とくに疼痛を訴えた症例はまったく認められなかった。なお著者も項部の癰に罹患し、3回自ら筋注を経験したが、局所の疼痛はきわめて軽微であった。これはきわめて大きな利点と評価し得よう。

その他の副作用もまったく認められず、尿および肝機能等の検査でも異常はみられなかった (Fig. 3)。

まとめ

CTZ 500 mg 筋注療法について若干の検討を行ない、次のような結果を得た。

1. *Staph. aureus* の CTZ 感受性：平板希釈法によって新鮮分離菌株44株について MIC を検索し、Fig. 1 のような結果を得た。耐性菌は、次に述べる血中濃度を考慮すると、2株 (4.5%) となり、CEZ のそれより

Table 1 Clinical results of CTZ in profund pyoderma

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Causative organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) and sensitivity								
					CTZ	CEZ	CEX	CER	CET	MPI-PC	ABPC	CBPC	KM
1	16	M	Furuncle (face)	<i>Staph. aureus</i>	0.39	0.78	#					#	#
2	22	M	" (right thigh)	<i>Staph. aureus</i>	0.78	#	#				±		-
3	21	F	" (face)	<i>Staph. epidermidis</i>	0.39	0.78	#		#				+
4	42	F	" (face)	<i>Staph. aureus</i>	3.12	+	+					#	+
5	20	M	" (face)	<i>Staph. aureus</i>	6.25	+	+	#			+		
6	43	M	" (head)	<i>Staph. aureus</i>	1.56	3.12	#		#				#
7	20	M	" (face)	<i>Staph. aureus</i>	0.39	0.39	#	#			-		
8	47	F	" (face)	<i>Staph. aureus</i>	0.78	0.78	#		#		+		
9	38	F	" (vulva)	<i>Staph. aureus</i>	0.78	1.56	#		#		+		
10	51	F	" (face)	<i>Staph. aureus</i>	0.78	1.56	#	#			#		
11	36	M	" (abdomen)	<i>Staph. aureus</i>	1.56	1.56	+	+			+		
12	57	F	Furunculosis (head, face)	<i>Staph. aureus</i>	25	+	-	+			+		
13	31	F	" (neck, back)	<i>Staph. aureus</i>	0.39	#	#		#				

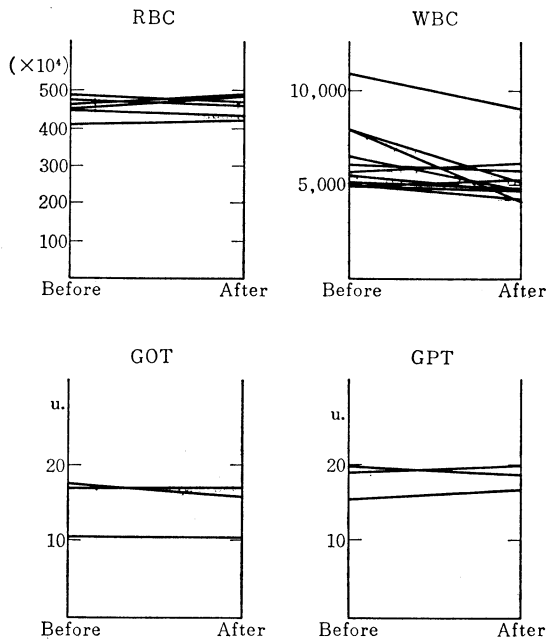
GM	TC	CP	CTZ		Effect		Course	Side effect
			Daily Dose (g)	Duration (day)	Bacterial	Clinical		
	#		0.5	6	#	#	Redness and swelling improved (3rd day) Almost cured (5th day) Cured (6th day)	(-)
	#		0.5	9	#	#	All symptoms improved (4th day) Nearly relieved (7th day) Cured (9th day)	(-)
	+		0.5	9	#	+	Several symptoms relieved (4th day) Inflammation continued (7th day) Almost cured (9th day)	(-)
	+		0.5	9	#	#	Symptoms fairly improved (4th day) Almost cured (7th day) Cured (9th day)	(-)
			0.5	8	#	#	Symptoms improved (3rd day) Markedly improved (6th day) Almost cured (8th day)	(-)
	#		0.5	7	#	#	Pain and swelling relieved (4th day) Almost cured (7th day)	(-)
	#		0.5	7		#	Markedly improved (3rd day) Almost cured (7th day)	(-)
	-		0.5	7	#	#	All symptoms relieved (3rd day) Markedly improved or almost cured (7th day)	(-)
	#		0.5	9		#	Drainage of wound (3rd day) Markedly improved (5th day) Almost cured (7th day) Cured (9th day)	(-)
	+		0.5	6	#	#	Symptoms markedly improved (4th day) Almost cured (6th day)	(-)
		-	0.5	10		+	Slightly relieved (3rd day) Relieved (7th day) Almost cured (10th day)	(-)
	+		0.5	7	-	-	Symptoms unchanged and rebirth continued (5th day) Slightly improved but rebirth continued (7th day)	(-)
#	+		0.5	7	#	#	Rebirth stopped (1st day) Slightly relieved (3rd day) Markedly improved (5th day) Cured (7th day)	(-)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Causative organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) and sensitivity								
					CTZ	CEZ	CEX	CER	CET	MPI-PC	ABPC	CBPC	KM
14	64	M	Furunculosis (face)	<i>Staph. aureus</i>	0.78	‡	‡	+				±	
15	32	M	" (abdomen)	<i>Staph. aureus</i>	1.56	‡	‡		‡			+	
16	44	M	" (neck, right axilla)	<i>Staph. aureus</i>	0.39	0.78	+		‡			±	
17	49	M	" (face, head, neck)	<i>Staph. aureus</i>	12.5	12.5	+	±				±	
18	38	F	" (leg)	<i>Staph. aureus</i>	1.56	1.56	‡	+				±	
19	53	F	Carbuncle (face)	<i>Staph. aureus</i>	1.56	1.56	‡	‡				+	
20	21	M	Secondary infection of burn (lower thigh)	<i>Staph. aureus</i>	0.78	‡	+		‡	‡			+
21	35	F	Erysipelas (left leg)	<i>Staph. aureus</i>	0.39	‡	‡	‡					‡
22	29	F	Lymphangitis (right leg)										
23	2	M	Lyell syndrome (whole body)	<i>Staph. aureus</i>	0.78	0.78	‡	‡					

Clinical effect: Excellent (‡), Good (‡), Fair (+), Poor (-)

GM	TC	CP	CTZ		Effect		Course	Side effect
			Daily Dose (g)	Duration (day)	Bacterial	Clinical		
	‡		0.5	8	-	‡	Rebirth stopped and symptoms almost disappeared (5th day) Almost cured (8th day)	(-)
	-		0.5	7		‡	Rebirth stopped (1st day) Eruption improved (3rd day) Almost cured (7th day)	(-)
	+		0.5	7		‡	Fairly improved (3rd day) Almost cured (7th day)	(-)
	-		0.5	14	+	+	Induration and pain relieved (3rd day) Unchanged and rebirth stopped (6th day) Fairly improved (10th day) Almost cured (14th day)	(-)
		-	0.5	10	+	+	Rebirth stopped (3rd day) Markedly improved (7th day) Almost cured (10th day)	(-)
+	+		0.5	10	‡	+	Redness and pain relieved (3rd day) Markedly improved (8th day) Almost cured (10th day)	(-)
	-		0.5	6	‡	‡	Pus excretion markedly decreased (2nd day) Infection disappeared (6th day)	(-)
		+	0.5	6	‡	‡	Slightly relieved (1st day) Almost cured (5th day) Cured (6th day)	(-)
			0.5	6		‡	Improved (3rd day) Almost cured (6th day)	(-)
	+	-	0.5	5	‡	‡	Rash disappeared (2nd day) Almost cured (4th day) Cured (5th day)	(-)

Fig. 3 Laboratory findings of CTZ



もやや感受性が良好であった。これは CTZ が CEZ に比べ、使用頻度のはるかに少ないことも一因であろうが、理由は不明である。

2. 血中濃度：500 mg 1 回筋注時の血中濃度は Fig. 2 に示した。peak は 30 分で、20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達するが、以後かなり急激に減少し、5 時間では 1.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (平均) にまで低下する。しかし、MIC からみて、なお有効血中濃度である。

3. 臨床効果：深在性膿皮症 22 例および、Lyell 症

候群 1 例に CTZ 500 mg 筋注 1 日 1 回、連日投与を行ない、有効率は深在性膿皮症で 72.8% であった。Lyell 症候群は 1 例にすぎないが著効であった。従来、感染症の抗生物質療法では有効血中濃度を持続させることが重要条件とされていた。しかし、最近細胞培養系において、細菌と宿主細胞、体液の 3 者の相関に、さらに抗生物質を関与せしめた系において、宿主細胞の貪食消化と Lysosome 酵素の活性をも考慮することが必要とされるにいたっている。このことは試験管内において細菌と抗生物質の contact ならびにその延長線上の発想が血中濃度の維持への志向とも解されるが、その転換の必要性も一部には指摘されている。

以上の観点からすると、今回の著者らの CTZ 治療は 500 mg 1 回投与であって、おそらくは 1 日のうちの 10 時間余は静菌濃度以下の血中濃度に減少するものと考えられる。しかし、有効血中濃度維持にはけっして遜色のない薬剤であると思われる。

4. 副作用：23 例中副作用はまったく認められなかった。とくに注射局部疼痛の少ないのは大きな利点である。

文 献

- 1) OGAWA, H. *et al.*: Abstract of papers presented at the 14th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1974
- 2) SUTER, E.: J. Exp. Med. 96 : 137, 1952
- 3) SUTER, E.: Ibid 97 : 235, 1953
- 4) 徳田安章：臨床免疫 3 : 431, 1971
- 5) 徳田安章：皮膚臨床 15 : 624, 1973
- 6) 徳田安章：皮膚 16 : 6, 1974
- 7) 徳田安章：皮膚臨床 13 : 246, 1971

EFFECT OF CEFTEZOLE IN PROFUND PYODERMIA

YASUAKI TOKUDA

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. YOSHIO TAKASE)

- 1) Ceftezole (CTZ) sensitivity to *Staph. aureus* was rather better than cefazolin one.
- 2) Blood level after an intramuscular injection of CTZ 500 mg, attained to peak in 30 minutes, then decreased rapidly, and yet an effective blood level was noticed in 5 hours taking MIC into account.
- 3) CTZ was administered intramuscularly consecutively at a dose of 500 mg once daily to 23 cases of profund pyoderma, and an effective ratio was 73.0% when calculated regarding slightly effective as ineffective.
- 4) No side effect was observed with CTZ.