

T-1220 による皮膚感染症の治療成績

滝沢清宏・玉置邦彦・日野治子

中林康青・久木田淳

東京大学医学部皮膚科学教室

(主任：久木田淳教授)

今回われわれはアミノペニシリン誘導体である T-1220 を諸種皮膚疾患患者に用い、若干の治療成績を得たので報告する。

本剤は富山化学工業にて開発された半合成ペニシリン系薬剤で、グラム陽性菌のみならずグラム陰性菌にも有効であるとされている¹⁾。

I. 症例および用法

昭和51年6月から10月までに東大皮膚科を受診した患者のうち、癬3例、癬腫症2例、伝染性膿痂疹2例、Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) 2例、皮下膿瘍2例、第2～3度熱傷2例、痤疮2例、毛のう炎、ボックハルト膿痂疹、炎症性粉瘤、二次性リンパ管炎(原疾患：足白癬)、臀部慢性膿皮症、皮膚潰瘍(原疾患：細網肉腫)、敗血症疑い(原疾患：横紋筋腫)各1例、合計22例につき治療を行なった。

治療に用いた T-1220 は成人で1日2g、小児で0.5～1.0g を1日1～2回静注または筋注することを原則としたが、症状により、より多量を用いた症例もある。内服薬の併用は可及的に避けたが、一部の症例には抗ヒスタミン剤、鎮痛剤などを併用している。開放創が多い関係上若干の外用剤を用いたが、原則としてアクリノール硼酸亜鉛華軟膏の貼布を行なった。

II. 効果判定

皮膚疾患に対する抗生物質の有効性の判定について川村ら²⁾は、①皮疹の消褪または改善、特に炎症症状の消失、②自覚症状の消失、理学的所見の消失または改善、③臨床検査成績の改善、④排膿の停止あるいは膿汁分泌中の病原菌の消失、⑤ Abklatsch 法による病巣部の病原菌のコロニーの減少、または消失の確認などを配慮して行なうべきであるとしている。ここでは本剤の使用3～7日後にほとんど治療状態に至り、その後再燃のみられないものを著効、症状の著しい改善をみたものを有効、症状の一部に改善をみたものをやや有効、上記の治療期間中全く改善がみられなかったものを無効とした。

III. 治療成績

Table 1, 2 に症例の内訳と治療成績のまとめを示すが、著効12例、有効7例、やや有効2例、無効1例であった。

(症例説明)

(1) 症例2. M. Z. 34歳, ♂, 会社員。初診, 昭和51年8月21日。8月初旬腰部に虫刺され様の皮疹を生じ、掻爬する中増悪した。腰部中央に径4×4cmの潮紅、腫脹を伴う硬結があり、中心に1コの膿栓を形成し、著明な圧痛がある(Fig. 1)。1日1回2gの筋注を行なう。4回筋注後表面の自潰は進んだが(Fig. 2)、圧痛、局所熱感は軽減し、9回筋注後浅い小潰瘍を残して略治し、10日後には瘢痕治癒した(Fig. 3)。著効。

(2) 症例9. I. A. 64歳, ♀, 事務員。初診, 昭和51年8月6日。7月下旬海水浴に行き帰宅後より背部に掻痒性皮疹が多発し、掻爬するうちに膿疱を形成してきた(Fig. 4)。初日1回1gを1日2回筋注、以後2gを1日1回筋注した。第4病日(6g筋注)にも膿疱はかな

Table 1 Clinical results classified by diagnosis

Disease	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
(superficial)					
Furuncle	3	3			
Furunculosis	2	2			
Folliculitis	1	1			
Impetigo contagiosa	2	2			
Impetigo Bockhart	1		1		
S. S. S. S.	2		1	1	
Acne pustulosa	1			1	
Acne conglobata	1				1
(deep)					
Subcutaneous abscess	2	2			
Inflammatory epidermal cyst	1	1			
(others)					
Secondary lymphangitis	1	1			
Chronic pyoderma	1		1		
Ulcer (Reticulosarcoma)	1		1		
Dermal burn	2		2		
Sepsis (Rhabdomyosarcoma)	1		1		
Total	22	12	7	2	1

Table 2 Results of treatment with T-1220

Case No.	Age	Sex	Disease	Isolated organisms	Daily dose (g)	Term (days)	Total dose (g)	Route	Course	Side effect	Effect	Treatment
1	26	♂	Furuncle	<i>St. aureus</i>	2	5	10	i. v.	After 4 i. v., inflammatory symptoms almost disappeared though indurations remained.	-	Excellent	Acrinol-Boric Acid and Zinc Oxide Ointment
2	34	♂	"	"	2	7	14	i. m.	After 1 week, almost cured remaining a small ulcer.	-	"	"
3	26	♂	"	"	1 2	2 2	6	"	After 4 i. m., inflammatory symptoms almost disappeared.	-	"	"
4	26	♂	Furunculosis	"	2	5	10	i. v.	After 4 i. v., only a slight redness remained.	After 1st i. v., slight nausea occurred.	"	"
5	9	♂	"	"	1	3	3	i. m.	After 4 days, only a slight redness and desquamation remained.	-	"	"
6	37	♂	Folliculitis	"	2	3	6	"	After 3 i. m., cured.	-	"	-
7	4	♂	Impetigo contagiosa	"	0.5	4	2	"	After 5 days, vesicles and erosions disappeared.	-	"	Rinderon VG Ointment Acrinol-Boric Acid and Zinc Oxide Ointment
8	6	♀	"	"	1	2	2	"	After 2 i. m., erosion became dry and formation of vesicles stopped. Cured after 1 week.	-	"	"
9	64	♀	Impetigo Bockhart	"	2	6	12	"	After 4 i. m., pustules decreased. After 6 i. m., formation of pustules stopped and redness alleviated. After 2 weeks, cured.	-	Good	Acrinol-Boric Acid and Zinc Oxide Ointment
10	1	♀	Staphylococcal scalded skin syndrome	"	2 1	1 4	6	"	After 4 days, redness, swelling and pain improved considerably. After 7 days, crust and desquamation remained.	-	"	Gentacin Ointment
11	2 y 9 m	♀	"	"	1 2	3 2	7	"	After 3 days (3 g. i. m.), symptoms aggravated. By i. m. (2 g) and oral administration of Keflex 400 mg, improvement was obtained relatively rapid. After 2 weeks, cured. (Fig. 10)	-	Fair	"

12	33	♂	Acne pustulosa	<i>St. epidermidis</i>	2	5	10	i. v.	After 7 days, formation of pustules decreased, but comedones and papules unchanged.	-	"	Acrinol-Boric Acid and Zinc Oxide Ointment
13	16	♂	Acne conglobata	"	2	4	8	"	Combined administration of Minocycline (oral 200 mg/day) and T-1220 (i. v.) was given, but the number of pustules and abscesses increased.	Only after 1st i. v. facial redness, conjunctival hyperemia and palpitation were observed.	Poor	-
14	29	♂	Subcutaneous abscess	<i>Enterobacter</i>	2 3	3 1	9	i. v.	After 2 i. v., temperature fell. After 4 i. v., redness, swelling and tenderness alleviated. Almost cured after 1 week.	Only after 1st i. v., slight nausea occurred.	Excellent	Acrinol-Boric Acid and Zinc Oxide Ointment
15	56	♀	Subcutaneous abscess	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	2	3	6	i. m.	After 3 i. m., redness, swelling and pain improved. Almost cured after 1 week.	-	"	"
16	32	♀	Inflammatory epidermal cyst	<i>St. epidermidis</i>	2	3	6	"	After 3 i. m., redness, swelling and pain improved.	-	"	"
17	23	♂	Secondary lymphangitis	<i>St. aureus</i>	2	2	4	"	After 2 i. m., redness, swelling and tenderness of the leg and back improved.	-	"	0.5% Acrinol liquid
18	39	♂	Chronic pyoderma	<i>St. aureus</i> <i>St. epidermidis</i> <i>Streptococcus</i>	2	10	20	"	After 1 week, redness, pain and induration remained. Fistula closed and drainage stopped. Only induration remained after 2 weeks.	-	Good	Merzonin
19	87	♂	Ulcer (Reticulosarcoma)	<i>Prot. rettgeri</i> <i>Streptococcus</i>	1	6	6	"	After 7 days, pus discharge of ulcerous surface decreased. Redness of surrounding skin and pain alleviated. Ulcer unchanged.	-	"	Hibitane
20	19	♀	Dermal burn (about 50%)	<i>Ps. aeruginosa</i>	2	14	28	"	See Fig. 12	-	"	Gentacin Ointment etc.
21	58	♂	Dermal burn (about 10%)	-	1	6	6	"	No bacteria were detected from wound surface.	-	"	Baramycin Ointment
22	18	♀	Sepsis (Rhabdomyosarcoma)	<i>Ps. aeruginosa</i>	4 6	3 9	66	d. i.	After 4 days (18 g), temperature fell.	-	"	-

Fig. 1

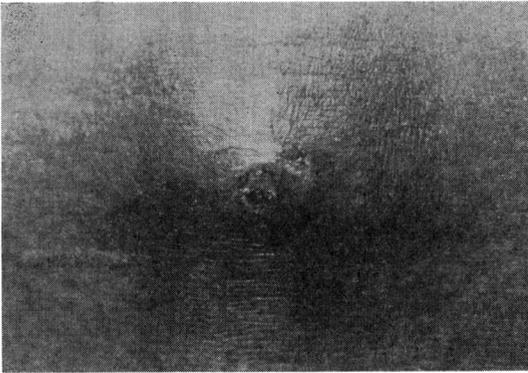


Fig. 4

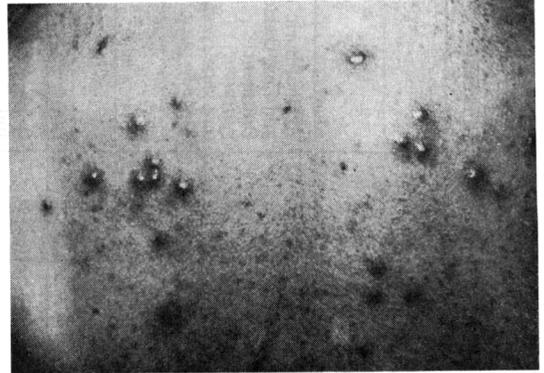


Fig. 2

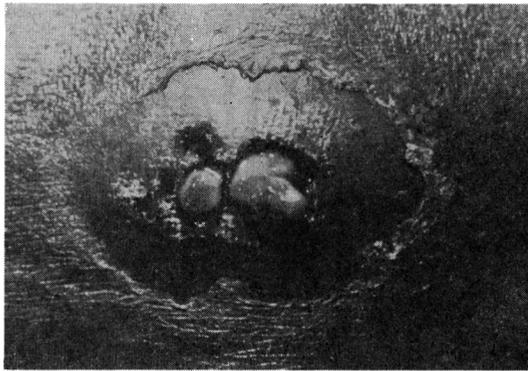


Fig. 5

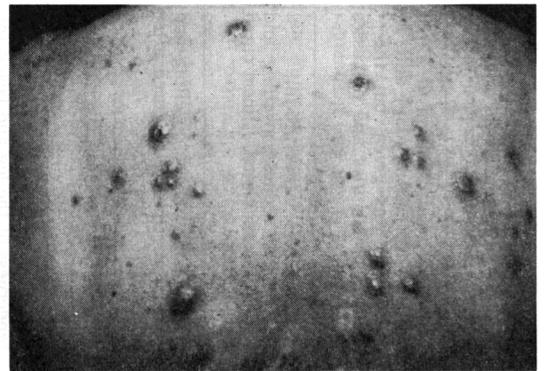


Fig. 3

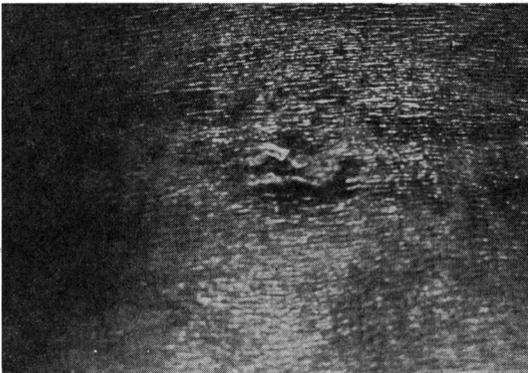


Fig. 6



り残存し、発赤、腫脹、熱感とも強い。第6病日(10g筋注)に膿疱、発赤、腫脹ともかなり軽快した(Fig. 5)。6回(12g)の筋注で中止し、抗ヒスタミン剤の内服とアクリノールボチ(Ac-BZ)の貼布のみを継続し、2週間後略治した(Fig. 6)。有効。

(3) 症例11. O.H. 2歳7ヵ月, ♀。初診, 昭和51年10

月18日。10月16日顔面に水疱, びらんを生じ, 同17日顔面, 頸部, 軀幹に発赤, 浮腫, 小膿疱を生じ来院。初日1g筋注するもその夜から38°C台の高熱を発し, 発赤, 腫脹は全身に波及し, ビリビリする疼痛が増強した。膿疱の新生とともにいっぼうでは乾燥化して小葉状の落屑を生じ始めた。眼球結膜, 咽頭粘膜の発赤, 全身諸々

Fig. 7



Fig. 8

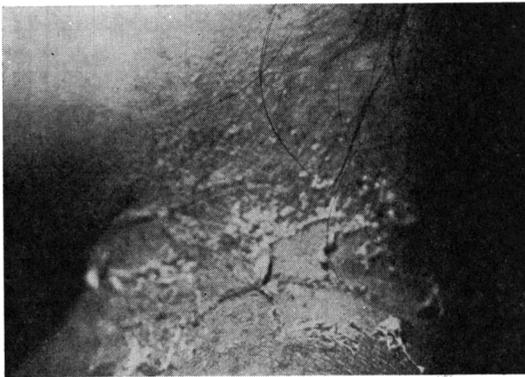


Fig. 9



の表在リンパ節腫脹，口囲の発赤，皸裂，葉状の落屑など典型的な Staphylococcal scalded skin syndrome の臨床像を呈した (Fig. 7, 8)。第 4 病日 (3g 筋注) には解熱したが，皮疹の軽快がみられぬため 1日 2g に増量するとともに CEX dry syrup 400mg/日の内服を開始した。第 8 病日 (7g 筋注) には落屑を残すのみで略治し

Fig. 10 Case No. 11 O. H. 2y9m F
Staphylococcal scalded skin syndrome

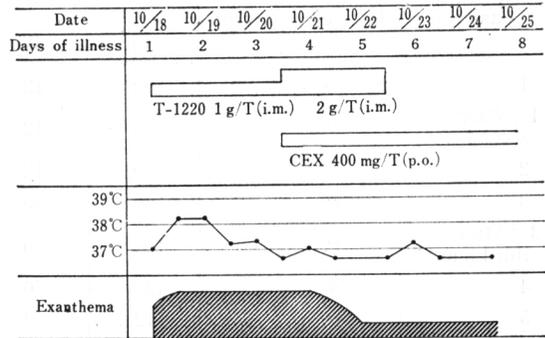
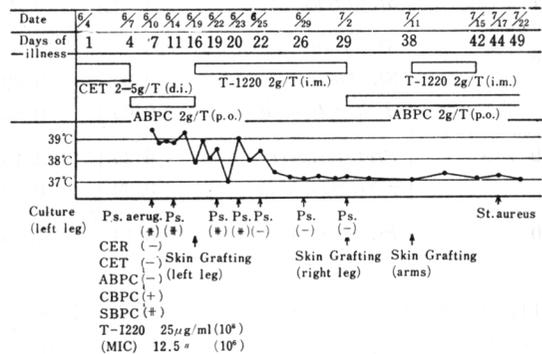


Fig. 11



Fig. 12 Case No. 20 I. A. 19y F Second-third degree dermal burn (about 50%)



(Fig. 9)，以後皮疹の再燃はない (Fig. 10)。やや有効。

(4) 症例20. I. A. 19歳，♀。初診，昭和51年6月4日。同日午前0時25分頃自宅でプロパンガスの爆発が起こり，両上肢，両下肢など約50%の第2，3度熱傷を負う (Fig. 11)。即日入院し，第3病日まで CET 2~5g/日

Table 3 Sensitivity of organism against T-1220 and other antibiotics

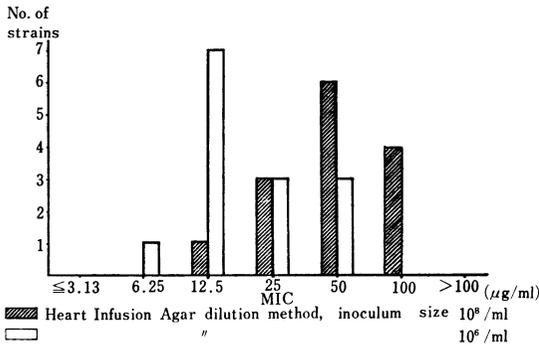
Case No.	Isolated organism	MIC of T-1220		MCIPC	ABPC	CBPC	SBPC	CER	CEX	CEZ	EM	LCM	TC	GM	DKB
		10 ⁸	10 ⁶												
1	<i>St. aureus</i>	50	12.5	##	+	##	##	##	##	##	-	-	+	##	##
1 (After second i. v.)	"	50	12.5	##	+	##	##	##	##	##	-	-	+	##	##
2	"	50	12.5	##	+	+	+	##	##	##	##	##	##	##	##
3	"	100	50	##	-	+	+	##	##	##	-	-	+	##	##
3 (After third i. m.)	"	100	50	##	-	+	+	##	##	##	-	-	+	##	##
4	"	100	50	##	-	+	+	##	##	##	-	-	+	##	##
5	"	12.5	6.25	##	+	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
6	"	50	25	##	+	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
7	"	50	12.5	##	+	+	+	##	##	##	-	-	##	##	##
8	"	100	25	##	+	+	+	##	##	##	-	##	+	##	##
9	"	50	25	##	-	+	+	##	##	##	##	##	##	##	##
9 (After fifth i. m.)	"	25	12.5	##	+	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
10		}Not done													
11		}													
12	<i>St. epidermidis</i>	0.20	0.10	+	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	+
13	"	0.78	0.39	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
14	<i>Enterobacter</i>	6.25	3.13	-	-	##	##	-	-	-	-	-	##	##	##
15	<i>Ps. aeruginosa</i>	25	12.5	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	##	##
	<i>E. coli</i>	>100	>100	-	-	-	-	##	##	##	-	-	+	##	##
15 (After second i. m.)	<i>Ps. aeruginosa</i>	6.25	3.13	-	-	+	##	-	-	-	-	-	+	##	##
	<i>E. coli</i>	>100	>100	-	-	-	-	##	##	##	-	-	+	##	##
16	<i>St. epidermidis</i>	0.025	0.013	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
17	<i>St. aureus</i>	25	12.5	##	+	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
18	<i>St. aureus</i>	25	12.5	##	-	+	+	##	##	##	##	##	##	##	##
	<i>St. epidermidis</i>	0.39	0.20	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	+	+
	β - <i>Streptococcus</i>	0.05	0.025	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	+
19	<i>Prot. rettgeri</i>	6.25	3.13	-	-	##	##	##	##	##	-	-	+	##	##
	γ - <i>Streptococcus</i>	0.39	0.20	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	+
20	<i>Ps. aeruginosa</i>	3.13	1.56	-	-	+	##	-	-	-	-	-	##	##	##

計14g 点滴静注し、以後第16病日まで ABPC 2g/日を経口投与した。第7病日左下腿部より *Ps. aeruginosa* が検出され、以後培養のたびに本菌を検出した。第16病日左下肢の一部に中間層植皮術を行ない、術後より T-1220 1日2g を連日筋注した。第19病日 (6g 筋注)、20病日 (8g 筋注) にも本菌を検出したが、第22病日 (12g 筋注) には陰性化し、以後検出されなくなった。第29病日右下肢の中間層植皮術を行なったが、この時点で本剤の

投与を中止した。第38病日上肢に中間層植皮術を施行したが、その後も4日間本剤を使用した。この時点では *Ps. aeruginosa* は検出されなかった (Fig. 12)。有効。

以上若干の症例にふれたが、黄色ブドウ球菌を起炎菌とする癬、癬腫症、ボックハルト膿痂疹、S.S.S.S. などの一部の症例に対する本剤の効果発現までの期間はセファロスポリン系抗生物質に比し長くなる印象を受けた。しかしグラム陰性桿菌 (特に緑膿菌) を起炎菌とする症例に対

Fig. 13 Antibacterial activity of T-1220 against isolated *Staphylococcus aureus* (total 14 strains)



する臨床効果は極めて良好であった。痤瘡群に対する諸種抗生物質の効果は通常使用2~3週後に出現するので、1週間程度の筋注では効果が得られないことはやむを得ない。

IV. 病巣分離菌と薬剤感受性 (Table 3)

対象患者22例中病巣より起炎菌または病原菌を分離したものは20例である。病巣分離菌の内訳は *St. aureus* 14株, *Ps. aeruginosa* 3株, *St. epidermidis* 4株, *Streptococcus* 2株, *E. coli* 2株, *Enterobacter* 1株, *Proteus rettgeri* 1株であった。化学療法学会標準法で生菌数 10^6 , 10^8 個/ml の2つの条件で T-1220 に対する MIC を測定した。また Table 3 のごとく諸種抗生物質に対する感受性を栄研3濃度ディスク法で検査した。黄色ブドウ菌の MIC は $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ (10^6 個/ml) [$12.5 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ (10^8 個/ml)], *Ps. aeruginosa* で $1.56 \sim 12.5$ [$3.13 \sim 25$], *St. epidermidis* $0.013 \sim 0.39$ [$0.025 \sim 0.78$], *Streptococcus* $0.025 \sim 0.20$ [$0.05 \sim 0.39$], *E. coli* >100 [>100], *Enterobacter* 3.13 [6.25], *Proteus rettgeri* 3.13 [6.25] であった。黄色ブドウ菌に対する本剤の感受性はやや低く (Fig. 13), これらの菌は3濃度ディスク法による他の PC 系薬剤に対してもその感受性はおおむね低い。

V. 副作用

すべての症例に T-1220 使用前 $150 \mu\text{g/ml}$ 含有の皮内

反応液 0.02ml による皮内反応を行ない、過敏性の有無を確かめたが、過敏性を示したものはなかった。初回の静注 (生食 20ml に本剤を溶解して one shot で使用) 後軽度の嘔気を訴えたもの2例 (症例4, 14), 顔面, 眼球結膜の充血, 胸内苦悶感を訴えたものが1例 (症例13) あった。これらの症状は間もなく消失し, 第2回目以後にはこれらの症状は出現しなかった。初回の注射速度が若干早すぎたためと考え, 2回目以後は3分以上をゆっくりと静注した。筋注は筋注用リドカイン液に本剤を溶解して使用したが, 認むべき副作用はなかった。検査した限り本剤の使用によると思われる諸検査値 (GOT, GPT, BUN など) の異常を示した症例はなかった。

まとめ

- 1) T-1220 を諸種の皮膚疾患 (主に皮膚化膿性疾患) 患者計22例に用い, 著効12, 有効7, やや有効2, 無効1例の成績を得た。
- 2) 症例から分離した黄色ブドウ菌に対する本剤の MIC は生菌数 $10^6/\text{ml}$ で $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$, $10^8/\text{ml}$ で $12.5 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ とやや高値を示した。
- 3) このことは黄色ブドウ菌を起炎菌とする症例に対する臨床効果の発現の遅さを説明しているように思われる。
- 4) いっぽうグラム陰性桿菌特に緑膿菌を起炎菌とする症例に対する効果はすぐれていた。
- 5) 痤瘡群に対しては治療期間が短かったためか効果を示さなかった。
- 6) 初回静注の速度が早すぎたためか静注後若干の副作用をみたが, すべて一過性のもので重篤な副作用は1例も認めていない。
- 7) 治療効果の点で静注と筋注との間に差は認め得なかった。

文献

- 1) 第23回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム I, T-1220 抄録集, 1976
- 2) 川村太郎, 高橋 久, 富沢尊儀: 皮膚科領域における Cefazolin の治験. *Chemotherapy* 18: 795~797, 1970

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF T-1220

KIYOHIRO TAKIZAWA, KUNIIHIKO TAMAKI, HARUKO HINO,
YASUHARU NAKABAYASHI and ATSUSHI KUKITA

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tokyo University

The authors carried out the laboratory and clinical studies of T-1220. The results were as following.

MIC of *Staphylococcus aureus* (14 strains) derived from various foci was determined with the dilute plate culture method. In the number of living bacterium 10^6 /ml, MIC was 6.25–50 μ g/ml, and in 10^8 /ml, MIC was 12.5–100 μ g/ml.

The usual dosage of T-1220 of intravenous or intramuscular use for adults and children was 2 g or 1 g per day respectively. The total dosage of T-1220 given in this study was 2–66 g.

In clinical trial of 22 cases of various dermatosis (mainly suppurative dermatosis), T-1220 was effective in 19 cases.

No serious side effects were observed.