

Cefmetazole(CMZ)の骨関節の感染症に対する治療効果

桜 井 実

東北大学医学部整形外科教室

(昭和 57 年 1 月 5 日受付)

コード番号

- | | |
|-------------|--------------|
| 1. 仙北組合総合病院 | 9. 公立佐沼病院 |
| 2. 総合水沢病院 | 10. 石巻赤十字病院 |
| 3. 一関病院 | 11. 古川市立病院 |
| 4. 山形市立済生館 | 12. 国立仙台病院 |
| 5. 篠田総合病院 | 13. 宮城野病院 |
| 6. 磐城共立病院 | 14. 公立刈田総合病院 |
| 7. 福島労災病院 | 15. 東北大学付属病院 |
| 8. 公立気仙沼病院 | |

33 例の骨・関節化膿性疾患に対し、Cefmetazole(CMZ)を原則として1回 2.0 g を 500 ml の液に溶解して、1~2 時間の速さで1日 2 回点滴静注法で投与し、その効果を検討した。病巣搔爬などの外科的処置を併用したものが 11 例含まれている。その中の 5 例には局所投与も行なわれた。

急性の炎症症状を呈した骨感染症 20 例と化膿性関節炎 5 例すべて効果的に炎症は消退した。慢性骨髓炎 5 例中 1 例は無効で起炎菌は耐性を示す *Serratia* であった。慢性関節炎 3 例中 1 例は以前からの肝機能不全のため投薬を中止せざるをえなかった。すべての群 33 例中 31 例は満足すべき化学療法の結果が得られた。

起炎菌の検出は 22 件でそのうち 14 件が *S. aureus* であった。いずれも 0.8~1.6 $\mu\text{g/ml}$, $10^8/\text{ml}$ の MIC を示した。菌の検出ができなかった例を含んで、炎症症状出現に応じて早期に投与された血行性の 24 例には極めて効果的であった。

投与期間は 4 日から 87 日に及ぶが、著明な副作用の出現はなく一時的な白血球数減少がみられたのみであった。

ここ数年來第 3 世代のセファマイシン系抗生物質の開発にめざましいものがある¹⁻³⁾。これらの抗生物質の特徴の一つは、抗菌力の菌種に対する幅がかなり広がっていることで、骨組織や関節の感染症に対して、起炎菌の同定を待つことなく、早期から投与が開始されたとすればその治療期間の短縮など、大いに有用性をもつものと考えられる。

また一方、近年はグラム陽性菌に比べてグラム陰性菌の検出率が増えており⁴⁾、その観点からもセファマイシン系の利用価値が高いものと思われる。今回、東北大学整形外科教室を中心とする関連病院で Cefmetazole (CMZ) によって治療を行なった骨・関節の感染症 33 例の治療効果のうえで極めてめざましい結果が認められたのでその経験を報告する。

I. 対象および方法

1981 年 2 月より 10 月までの約 8 か月にわたって、東

北地区の主幹病院を訪れた化膿性骨髓炎ないしは骨感染症および化膿性関節炎の症例計 33 例に対し、CMZ の主として点滴静注法による治療を行なった。年齢は 3 歳の膝関節化膿性炎症の症例から 69 歳の下腿の骨髓炎の症例に及ぶが、Table 1 に示したように使用基準を設定して投与を行なった。対象年齢は原則として成人としたが、前述したように例外的な症例が 1 例含まれている。この例外を除けば最低年齢は 25 歳で大部分が成人である。

起炎菌を検出するために治療機関の検査室で培養、同定を行なうのみでなく東京薬科大学ヘケンキポーターに包埋された試料を空輸し、同定しえた菌に対し対照薬 ABPC と CMZ の最小発育阻止濃度 (MIC) を 10^8 と 10^9 細菌数/ml について検索した。この薬剤は、*P. aeruginosa* には無効であることが判明しているので、起炎菌に同菌が検出された場合には治療対象外として取

Table 1 Classification of clinical cases and results

1. Acute suppurative osteomyelitis

Case Code No.	Site of affection	Age	Sex	Acute/Chronic	Hemato-genous/Exo-genous	Organism	MIC (10 ⁶ µl mg µl)		Organism Begin/End	Dose/Day/Duration mg/hr.	ESR mm 1hr. 2hr.		Surgery treatment	Effect		Memo remarks
							CMZ	APC			Before	After		Yes	No	
101	r. os cuboid	28	M		O	<i>Serratia</i>			+	2 g × 2	13	33	curettage	O		Resistant to CEZ, CER
202	r. index finger	50	M	O	O	<i>P. morganii</i>			+	2 g × 2	10	46	resection	O		
901	sternum	41	F	O	O	Negative			-	2 g × 2	18	93		O		
1002	r. lower leg	27	F	O	O	Negative			-	2 g × 2	16	12	puncture drainage	O		leukopena
1304	r. acromion	33	M	O	O	Negative			-	2 g × 2	10	4		O		
1307	r. tibia	56	M	O	O	Negative			-	2 g × 2	10	37		O		
1308	r. lower leg	60	F	O	O	<i>S. aureus</i>			+	2 g × 2	15	34		O		
1401	r. humerus	25	M	O	O	Negative			-	2 g × 2	18	40		O		
1501	r. tibia	54	M	O	O	<i>S. aureus</i>	1.6	12.5	+	2 g × 2	34	53	perfusion	O		
1502	l. femur	51	M	O	O	Negative			-	2 g × 2	43	78	perfusion	O		Diabet. mell. artificial joint

2. Recurrent acute stage inflammation of chronic osteomyelitis

203	r. ilium	67	M		O	<i>S. aureus</i>			-	2 g × 2	4		incision drainage	O		
301	r. femur	51	M		O	Negative			-	2 g × 2	6	10	perfusion	O		
401	r. humerus	33	M		O	<i>Staphylococcus aureus</i>	1.6	100	+	2 g × 2	20	45	incision	O		
701	l. femur	33	M		O	Negative			-	2 g × 2	7	42	incision drainage	O		
801	r. toe	60	M		O	<i>S. aureus</i>	1.6	0.4	-	2 g × 2	18	32	curettage	O		
1001	r. femur	31	M		O	Negative			-	2 g × 2	23	46	curettage	O		
1201	r. femur	47	F		O	<i>S. aureus</i>			+	2 g × 2	20	64	curettage	O		
1204	r. lower leg	69	M		O	<i>S. aureus</i>			+	2 g × 2	7	42		O		
1305	r. lower leg	32	M		O	<i>S. aureus</i>			+	2 g × 2	20	79	perfusion	O		
1306	r. tibia	33	M		O	Negative			-	2 g × 2	10	1		O		

3. Chronic osteomyelitis

201	l. lower leg	51	F	○	○	Negative		—	2 g × 2	6	71 103	36 70	removal of metal	○
601	l. lower leg	42	F	○	○	<i>S. faecalis</i>		+	2 g × 2	5			graft of fascia	⊙
1102	r. tibia	69	M	○	○	<i>S. aureus</i>	1.6 : 800	+	2 g × 2	37	41 80	26 68	curettage	○
1103	r. tibia	68	M	○	○	<i>S. faecalis</i>	200 : 1.6	+	2 g × 2	87	29 56	32 47	curettage	○
1202	l. femur	41	M	○	○	<i>Serratia</i>	400 : 1600 >	+	2 g × 2	29	70 106	101 127	—	○ cacinoma amputation

4. Acute suppurative arthritis

501	r. shoulder	60	M	○	○	<i>S. aureus</i>		+	2 g × 2	22	50 85	8 12	puncture	○
502	r. ankle	40	F	○	○	G. G. 8		+	2 g × 2	16	40 20	10 5	synovectomy	⊙
1104	r. knee	3	F	○	○	<i>S. aureus</i>		+	0.75 g × 2	21	68 102	11 28		○
1301	r. knee	78	M	○	○	Negative		—	2 g × 2	10	49 88	12 33	puncture	⊙
1302	r. knee	76	M	○	○	<i>S. aureus</i>		+	2 g × 2	14	47 50	84 41	puncture	⊙ diabet. mell

5. Recurrent acute stage of inflammation of chronic arthritis

1101	l. hio	48	M	○	○	<i>S. aureus</i>	1.6 : 0.4	+	2 g × 3	31	74 116	43 61	puncture	○ liver function disorder
1303	r. knee	69	F	○	○	Negative		—	2 g × 2	25	73 115	11 25	puncture	⊙
1503	r. elbow	42	F	○	○	<i>S. aureus</i>	1.6 : 100	+	2 g × 2	51			perfusion	○

り扱った。また、セファロスポリン系ないしペニシリンなどに特異的なアレルギー反応を示す患者には用いないこととし、投与前に皮内反応を行ない陰性のもののみ投与を行なった。

投与量は、2.0g を 100 ないし 500 ml の生理的食塩水または 5% ブドウ糖など類似の点滴液に溶解し、1 ないし 2 時間をかけて点滴静注を行ない、これを朝、夕 2 回投与することを原則とした。ただし、骨感染症に対しては現今、全身的抗生物質の投与のみでなく、局所的投与方法が広く利用されているので症例によってその方法を併用してもよいこととした。

投与期間は症例の軽重にもよるが最低およそ 1 週間用いることを基準とし、3 週間用いてもなお臨床的に改善効果が全くない場合には、3 週間で限度とすることにした。しかし、その後さらに治療効果が期待されるような症例には、この期間に限定することなく投与を行なってもよいこととした。また、原則的に 1 週間で最低ととり決めたが、現実には極めて早期に治療効果が現われ短期間で治療を終了してよいと判断された症例があった。結果的には、33 症例中最も短期間で治癒せしめたものは 4 日間で、最大の投与期間に及んだものは 87 日であった (Table 1)。しかし、この 2 例を除いて大半は原則的期間で治療が終了している。

治療期間中、中毒など副作用が生じた場合は、投与を中止することとしたが、本シリーズでそのような症例には遭遇しなかった。

各症例について Fig. 1 と 2-a, b に示したように細かい臨床的な観察項目と体温表を基本とする所見および検査成績を記録し、これらに基いて効果判定を基準に合わ

せて行なった (Table 2)。

骨感染症に対する治療は、化学療法のみではなく病巣に対する積極的な切開、排膿、病巣掻爬、壊死骨の摘出などが基本的に不可欠な例もある。したがって手術などの処置を併用して行なってもよいこととした。33 例中 22 例にはこれらの外科的処置がとられ、さらに局所的に抗生物質を灌流した症例はそのうち 5 例である。これらの外科的処置も臨床記録用紙に記載し手術の有無と治療効果の関係について分析した (Table 3)。

臨床検査成績は基本的なものについて検討を加え、特に新しい抗生物質であるために肝機能 GOT, GPT, ALP および腎機能の BUN、血清クレアチンを全例に検査し投与前と投与後に変動があるかいないかを検討した (Fig. 2)。

II. 成 績

1. 効果判定

排膿の停止、腫脹の消退、局所発熱の消失、または起炎菌の消失などが 1 週間以内に認められたものを著効とし、2 週間以内にこれらの臨床症状や炎症に伴う血沈などの検査値の改善がみられたものを有効とみなして治療効果を判定した。以下、各疾患群ごとに記述する。

1) 急性化膿性骨髓炎に対する治療効果

Table 1 に結果の概要を示したように、この診断基準に該当するものは 10 例で、血行性の感染がそのうち 7 例、外傷などに伴う外因性のものが 3 例であった。菌の証明されたものはこのうち 4 例で、*S. aureus* が 2 件、*Serratia* が 1 件、*Proteus morganii* が 1 件であった。急性炎症の特徴として、膿汁の排出などが認められない例があるために、当然菌の検出率は少なく、MIC につ

Table 2 Relation of effectiveness to acute and chronic stage of infection

Effect		Very effective	Effective	Not effective	Ratio and percentage of effective cases	
Acute	Osteomyelitis	9	1		10/10	27/28(96.4%)
	Recurrent osteomyelitis	10			10/10	
	Arthritis	3	2		5 / 5	
	Recurrent arthritis	1	1	1	2 / 3	
Chronic	Osteomyelitis	1	3	1	4 / 5	4 / 5 (80.0%)
	Arthritis					
Total		24	7	2	31/33(93.9%)	

Fig. 1 Essential treaty for utilizing CMZ

1. Purpose	Evaluation of efficacy and safety of this agent
2. Patient 1) Disease 2) Age 3) Sex 4) Exceptions	Osteomyelitis and arthritis Adult (older than age 15) as a rule Both sexes (1) Cases in which causing bacterium is obviously resistant against this agent. (2) Cases which have histories of allergy with cephalosporin or penicillin, and cases in which skin test of CMZ is positive. (3) Patients with serious impairments in liver or renal functions.
3. Dose, method of administration and method of preparation of solution	Usually administer the agent 2.0g twice a day. (1) As a rule, administer CMZ alone. (2) The solution and its quantity Intravenous drip: Dissolve 2.0g of this agent in 100~500ml of physiological saline solution or 5% glucose solution, and administer it slowly in an hour or two.
4. Duration of administration	1-3 weeks (Duration may be extended depending upon the conditions of patients.) But discontinue administration in the following cases: (1) Occurrence of serious side effect, e.g. eruption, jaundice, urinary impairment. (2) Aggravation of symptoms (3) When discontinuation is appropriate and judged so by the doctor in charge (including the case of complete cure)
5. Precaution for use	Perform intracutaneous reaction test in advance by the use of CMZ and administer this agent only after confirmation of absence of allergic reaction against this agent.
6. Items for observation	Therapeutic effect, side effect, findings in clinical examination. Observation should be made as possible as over the items and enumerated in the investigation form.
7. Record of process of treatment	Describe the process in the CMZ Investigation Form to be distributed.
8. Duration scheduled for examination	May 1981 December 1981

Table 3 Relation of effectiveness to surgical treatment of infected focus

Effect		Vary effective	Effective	Not effective	Ratio and percentage of effective cases	
Surgery	Acute	15	2	1	17/18 (99.4%)	21/22 (95.5%)
	Chronic	1	3		4/4 (100%)	
Nonsurgery	Acute	8	2	1	10/11 (83.3%)	10/11 (90.9%)
	Chronic					
Total		24	7	2	31/33 (93.9%)	

• Details of operation and other treatment

Evaluation
Enclose with circle, or fill the blank in the items applicable. 1. In how many days were the symptoms of inflammation subsided? (days) 2. In how many days did the effect appear in terms of drainage condition? (days) 3. In how many days did the effect appear, judging from the data of serologic test such as the datum of E.S.R.? (days) 4. No improvement was observed in symptoms. 5. Aggravation was observed in symptoms. 6. In case of aggravation or ineffectiveness observed in symptoms, give reasons for it, details of operation etc. () Don't put any mark: Excellent. Good. Fair. Ineffective.

No.	Side effect : Relationship between the side effect and CMZ	Grade	Date of appearance (after administration)		Administration	Treatment (give concretely)	
			days	days		Yes	No
	1. Obviously not related	Slight			Continued		
		Moderate			Discontinued	Yes	No
	2. Probably not related	Slight			Continued		
		Moderate			Discontinued	Yes	No
	3. Possibly attributable	Slight			Continued		
		Moderate			Discontinued	Yes	No
	4. Probably attributable	Slight			Continued		
		Moderate			Discontinued	Yes	No
	5. Obviously attributable	Slight			Continued		
		Moderate			Discontinued	Yes	No

治療後 1 時間値 8, 2 時間値 19 と著しい改善を示している。従来のセファロスポリン系の CEZ, CER は *Serratia* に対して無効であることが知られており, *Serratia* による血行性の急性骨髓炎は極めてめずらしいものと思われるが, 現実に遭遇したこの症例に CMZ が極めて有効であったということは特筆すべきことである。

2) 慢性骨髓炎の再燃の症例

この群に該当するものは 10 例であった (Table 1)。いずれも数年以上に及ぶ慢性骨髓炎の病歴を持ち, それが再び急性炎症の症状を現わしてきたものであったが, 10 例中 9 例までが血行性の骨髓炎の再燃であった。これらの症例は膿汁の排泄などがあるために菌の検出率は前者より比較的高い。10 例中 6 例までに何らかの菌が証明されている。そのうち最も多いのは *S. aureus* で 6 件, この菌と同時に *S. epidermidis* が併存していたものは 2 件であった。MIC を調べた *S. aureus* の 1 例は CMZ が 0.8 $\mu\text{g/ml}$, ABPC では 200 $\mu\text{g/ml}$ で耐性菌と考えられた。他のもう 1 件の *S. aureus* は CMZ が 1.6 $\mu\text{g/ml}$, ABPC が 0.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。*S. epidermidis* には, CMZ 1.6 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し, 同株は ABPC では 100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であった。もう 1 件の *S. epidermidis* は CMZ の 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に対し ABPC が 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

10 例中 8 例に何らかの手術処置が行なわれ, 局所灌流を行なったものはそのうち 2 例であった。簡単な切開, 排膿が 3 例, 病巣掻爬術を受けたものが 3 例であった。

症状が完治するまで抗生物質を投与されていたが, いずれも極めて臨床症状の改善が著しく, 4 日で治癒したものが 1 例, その他 6 日, 以下 7 日が 2 例, 続いて 10, 18, 20 日間て打ち切ったものが 3 例, および 23 日 1 例であった。そして, いずれの症例もが 1 週間以内に治療効果が現われ著効と判定された。

このシリーズで興味あることは, 1 例において検出された菌は, ABPC に対し耐性を示し, また他の 1 例はむしろ CMZ より ABPC の MIC が低いということであった。したがって菌が同定されただけで安易に抗生物質を投与することはますます耐性菌を助長することにつながり, 正確な MIC を確認して投与することが望ましいと思われる。

3) 慢性骨髓炎

この群に所属する症例は 5 例であったが (Table 1), そのうち 2 例は血行性, 3 例は外傷などに伴う外因性のものであった。検出された菌株は *S. aureus* が 1 例で, MIC は CMZ が 1.6 $\mu\text{g/ml}$, ABPC が 800 $\mu\text{g/ml}$ で

Fig. 2 (c) Data of clinical examination

Date of examination		Before administration	The-th day	The-th day	The day after administration
Item of examination		(day month)	(day month)	(day month)	(day month)
Blood picture	R B C	$\times 10^4$	$\times 10^4$	$\times 10^4$	$\times 10^4$
	W B C				
	H t	g/dl	g/dl	g/dl	g/dl
WBC fraction	Neutrocyte	Stab.	%	%	%
		Seg.	%	%	%
	Eosinophilic leukocyte		%	%	%
	Basophilic leukocyte		%	%	%
	Lymphocyte		%	%	%
	Monocyte		%	%	%
CRP					
ASLO titer					
Total serum protein		g/dl	g/dl	g/dl	g/dl
Serum protein fraction	Albumin		%	%	%
	α_1 -Globulin		%	%	%
	α_2 -Globulin		%	%	%
	β -Globulin		%	%	%
	γ -Globulin		%	%	%
Liver function	S-GOT				
	S-GPT				
	Alkaline phosphatase				
Renal function	Proteinuria		+ . -	+ . -	+ . -
	Urea-N		mg/dl	mg/dl	mg/dl
	Creatine		mg/dl	mg/dl	mg/dl
(Date of examination) Findings in X ray film (give outlined sketch)		Before administration (day month)	The th day (day month)	The th day (day month)	The th day after administration (day month)

すでに耐性を示していた。また *S. faecalis* は CMZ が 200 $\mu\text{g/ml}$ で、ABPC が 1.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。またもう1例の *Serratia* は CMZ が 400、ABPC が 1,600 $\mu\text{g/ml}$ といずれに対しても耐性を示していた。5例中手術を行なったものは4例で、病巣掻爬を行なったもの

が2例、内固定金属を除去したものが1例、骨の欠損部に筋膜を移植したものが1例であった。この症例は投与5日間のみで著効と判定され、他の4例は有効と判定されたが、そのうちの1例は金属の除去と同時に6日間の投与のみで打ち切り、暫時遅れてから効果が明らかとな

いたものである。しかし、他の2例は37日、87日と長期間の投与にもかかわらず最終的に治癒したものの効果はあまり優れていなかった。そのうちの1例は少なくとも *S. faecalis* で MIC が $200 \mu\text{g/ml}$ であったことから、臨床的には化学療法としての効果は本来期待されるべきものでなかったというべきであろう⁹⁾。特殊な1例として *Serratia* の耐性菌の検出されたものがあったが、瘻孔部に皮膚瘻が発生したために切断術を行ない、その時点で効果判定上無効のままとされている。

4) 急性化膿性関節炎

5例のうち3例までが膝関節で、血行性の感染であった。検出菌は *S. aureus* が3例で、他の2例はグラム陰性菌と検出陰性の例であった。3歳の女子の膝関節の感染例は、穿刺で *S. aureus* が検出されたが特にそれ以外の措置を行なうことなく、21日間体重に応じて 0.75g を1日2回投与し治癒をみた。効果は有効と判定されている。投与期間は10日から22日に及び著効とみなされたものが3例、有効とみなされたものが2例であった。40歳の女性で足関節の化膿性感染症を起こしたものに對し、滑膜切除術が行なわれた以外は穿刺排膿の程度であった。これらの症例1例を除いて特に外科的な措置を行なうことなく、化学療法のみで治癒しえたことは CMZ の強い抗菌力によるためと考えるとよいと思われる。

5) 慢性関節炎の再燃

3例の症例はいずれも血行性の感染例であった。起炎菌は1例を除いて *S. aureus* で、1例は MIC が CMZ で 1.6, ABPC で $0.4 \mu\text{g/ml}$ 、他の1例は CMZ は 1.6, ABPC が $100 \mu\text{g/ml}$ の耐性菌であった。投与期間は25日から51日に及ぶが膝関節の感染症をきたした69歳の女性は穿刺のみの処置で化学療法を行なった結果、著効の成績をあげ、投与は25日まで続行された。48歳男子の股関節炎に対して穿刺を行なったのみで化学療法を行なったが、肝機能障害があったために抗生物質の投与を中断せざるをえなく、効果は無効と判断された。42歳の女性の肘関節に生じた化膿性の炎症に対しては、局所灌流を行ない有効の成績をあげた。

2. 急性炎症と慢性炎症における治療効果の差異

急性炎症においては血管が拡張し、たとえ局所に浮腫などの循環障害などがあっても全身的投与で感染巣に抗生物質の浸潤することが期待されるが、その場合に排膿の処置、あるいは、さらに病巣搔爬などを行ない血行を改善させながら抗生物質を用いたとすれば、さらに大きな効果を上げられると考えられる。そのような観点から症例を2分して急性炎症についての効果を検討してみると、Table 2 にみられるように急性の骨髓炎では

10例中著効9例、有効1例といずれも明らかに効果が認められた。また、慢性ではあっても急性炎症の再発をきたしたものは10例中10例に著効の効果判定が与えられた。関節炎は急性のものが5例中5例、また、再燃性の関節炎は3例中2例に効果が認められ、総合してこれらの急性期の症例28例中27例、96.4%に効果が認められた。一方、慢性の骨髓炎は、治療の対象となったものが5例と数は少ないがそのうち著効と認められたものは1例にすぎず、有効が3例、合計で4例に効果がありと判断され、有効率は80%と相対的に低い。

総合的に今回治療を行なってみた33例に対しては、急性、慢性をとわず31例に効果が認められその有効率は93.9%となる。

3. 外科的処置を行なった場合の効果

血流動態の緩慢な骨組織は抗生物質の到達があまり良くないと考えられるが、さらに慢性骨髓炎におちいれば壊死化した骨組織にはさらに抗生物質の到達が期待されず、外科的に細菌の生息しているこれらの腐骨摘出などの処置が必須とされてきた。しかし、昨今の新しい抗生物質を大量に与えても肝や、腎の障害がないために組織内濃度をかなり高めることがある程度可能で、手術をすることなく化学療法だけで生体内の起因菌を死滅させることができるようになってきた。とくに化膿性関節炎などは、従来においては滑膜切除などが必要とされていたが積極的全身抗生物質の投与で治癒をみる例が次第に多くなってきた。しかし、骨組織については手術を併用して化学療法を行なった方がより効果的であり、今回の33例のシリーズでも手術を行なった症例が22例のうち、効果が認められたものが21例で95.5%の有効率となる。これに反し、何ら外科的処置を行なわなかったものは11例で、そのうち有効と認められたものが10例、90.9%の有効率となる。このように多少なりとも外科的処置を行なった場合の化学療法にやや優れた結果が現われているのは、前述の理由によると考えるべきであろう。しかし、前の項目で述べたように、化膿性関節炎8例中、滑膜切除を行なった1例を除き、また肝機能悪化のために治療を中断せざるをえなかった1例を除けば、6症例が化学療法と穿刺などの簡単な処置だけでいずれも治癒していることは特記すべきことであろう。

4. 細菌学的な検索

本シリーズ中において、起炎菌の検出しえなかった症例は13例で、他の20例において何らかの菌が検出されている。しかし、診療施設の検査室で検索しえたものが大部分で、その後 MIC を測定するために保存して郵送されたものの証明率はかなり低減し、検索しえたもの

は 10 検体にすぎない。今までに新しく開発された抗生物質の骨関節感染症に対する治療効果の研究にいくつかたずさわってきたが^{8,9)}、それらの症例の背景を検討してみると、血行性の感染とほぼ同数の外傷などに伴う外因性の例が治療対象となっていた。しかし、今回の 33 例中、血行性のものが 24 例と大半を占め、濃汁の排泄がみられない急性期に菌を証明し難い事実と相俟って検出率が少なかったともいえる。しかし、菌を証明して数値による資料を得ることにこだわらず、臨床症状に基づいて早期に化学療法を行なう方がより効果的な治療効果が得られることは当然のことで、今回取り扱ったこれら 10 例の急性炎症において、菌を証明しえなかったのが 6 例に及ぶがそれらの症例が CMZ の投与によっていずれもが優れた治療効果を得ている。

検出起炎菌は Table 1 に症例ごとに記載してあるが、各病院 9 検査室で検出したものは 22 件で、そのうち *S. aureus* が最も多く 14 件、次いで *S. epidermidis* 2件、*Serratia* 2件、*S. faecalis* 2件、*Proteus morgani* 1件、グラム陰性桿菌 1件であった。このうち *S. aureus* の検出された症例はいずれも効果的に治療が行なわれている。

MIC の検査できたものは 10 件で、*S. aureus* が 6 件と最も多い。それらの 10^8 /ml 個の MIC は $0.8 \mu\text{g/ml}$ が 1件、他の 5 件はいずれも $1.6 \mu\text{g/ml}$ であった。対照として調べた ABPC は 0.4 が 2 件とむしろ優れていたが、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 1件、 $100 \mu\text{g/ml}$ 1件、 $200 \mu\text{g/ml}$ 1件、 $800 \mu\text{g/ml}$ 1件であり 6 件中 3 件が著明な耐性を示していた。このように PC 耐性 *S. aureus* に対し CMZ は極めて抗菌力を発揮していた。*S. epidermidis* には CMZ が 1.6 と $3.13 \mu\text{g/ml}$ の MIC で、ABPC は 0.1 と有効なものもあったが、他の 1 件は $200 \mu\text{g/ml}$ とすでに耐性菌になっていた。*S. faecalis* には CMZ は有効ではなく $200 \mu\text{g/ml}$ でむしろ ABPC が $1.6 \mu\text{g/ml}$ と優れていた。*Serratia* に対しては $400 \mu\text{g/ml}$ とこの例は CMZ に対し耐性を示した。対照の ABPC も $1,600 \mu\text{g/ml}$ 以上で無効である。

5. 副作用

全症例を通じてアレルギーや drug fever は認められなかったが、白血球減少が 1 件あり、投与中止後元に復帰した。肝機能障害のために化学療法を中断せざるをえなかったものが 1 例あったが、肝炎の原因は二度に亘る全身麻酔による中毒と大量の輸血によるもので CMZ が直接の原因ではない。その他の副作用は認められていない。

III. 考 察

骨関節の化膿性疾患は、血行性の細菌感染と外傷など

に伴う外因性のものと、原因別に 2 つに分けることができるが、今回 CMZ を用いた治療対象の骨関節感染症は自然発生的な血行性のものが 33 例中 24 例と相対的に非常に多い比率を占めていた。このような血行性のものについての治療は、検査成績、特に起炎菌を証明し、そののちに抗生物質の投与を行なうのはいささか早期治療の機会を逸してしまうことになる。したがって臨床所見が極めて早期診断のうえで重要でその時点から化学療法を始めれば、病巣が慢性化する以前に血行性に病巣に対して抗生物質がよく浸透し、抜群の治療効果が上がることが期待される。そのような条件下における抗生物質の選択は、起炎菌の各種のものに対して抗菌力を持つ抗生物質が第一選択として重要である。事実、今回の治療対象群は、起炎菌を証明しえないまま治療に向かった症例がかなりの数にのぼり、化学療法の本来の治療として本質的な効果が得られたものと考えられる。

年次的に、最近ではグラム陽性菌よりも陰性菌の検出が多いとされているが⁹⁾、今回検出した起炎菌の中で *S. aureus* が意外に一番多く、CMZ はこのグラム陽性菌に対する MIC は従来のセファロスポリン系よりも多少高いとされるが、およそその MIC は $1.6 \mu\text{g/ml}$ で充分臨床的に化学療法の効果が期待される MIC であった。本来、新しい第 3 世代のセフェム系の抗生剤である CMZ はわが国で開発されたものの中でもいち早く臨床に應用されたもので^{2,3)}、グラム陰性菌にも威力を発揮するとされているが、調査しえた起炎菌の中でこの種の菌の発見の件数は少なかったため細菌学的特性と抗生物質の関係を明らかにするにはいささか資料不足であった。結果的に *Serratia* を含むグラム陰性菌の検出された 2 件いずれもが優れた治療を示したことから、骨感染症における化学療法の薬剤としてその優秀性が認められたというべきであろう。

CMZ の骨髄血への移行濃度については、すでに本誌に報告されているように¹⁰⁾、末梢血の濃度とはほぼ同じ半減期を示しながらややその濃度を上回ることが認められている。生体内において CMZ は代謝を受けずに排泄されるので充分有効な抗菌力を有する濃度が骨髄内血液にも波及すると考えられ、大掛りな骨関節の手術に対しての感染予防の目的からの有用性も高いものと評価されている。このように骨関節の感染症の治療と感染予防の両面において大いに有用性のある抗生物質と考えられる。

文 献

- 1) 真下啓明：化学療法剤——セファロスポリン系抗生剤。今日の化学療法 275~301、ライフサイエンス、1980
- 2) 田崎政三、三橋 進：CS-1170 の抗菌作用につい

- て。Chemotherapy 26 : 21~26, 1978
- 3) 小酒井 望, 他 : CS-1170 の抗菌力の検討。Chemotherapy 26 : 27~32, 1978
 - 4) 清水喜八郎 : 感染症原因菌の動向。今日の化学療法 3~13(上田 泰, 真下啓明編), ライフサイエンス, 1980
 - 5) 桜井 実 : 化膿性骨髓炎および外傷に伴う骨感染症に対する治療法。現代外科学大系 年間追補, 中山書店, 1976
 - 6) 桜井 実, 他 : 骨の化膿性病巣に対する抗生物質液の perfusion と infusion の選択。整形・災害外科 22 : 137~145, 1979
 - 7) 萬四洋一, 他 : 術後感染症に対するセフマイシン系抗生物質セフメタゾールの評価。The Japanese J. of Antibiotics 34 : 1211~1234, 1981
 - 8) 桜井 実 : Cefotiam (SCE-963) の骨関節感染症に対する効果。Chemotherapy 27 : 492~503, 1979
 - 9) 桜井 実, 他 : Cefprozime の骨・関節感染症に対する治療効果。Chemotherapy 29 : 1201~1216, 1981
 - 10) 桜井 実 : Cefmetazole の骨髓血への移行濃度について。Chemotherapy 30 : 662~667, 1982

THE EFFECT OF CEFMETAZOLE (CMZ) ON BONE JOINT INFECTION

MINORU SAKURAI, M. D.

Department of Orthopaedic Surgery Tohoku University School
of Medicine Sendai, Japan

Cefmetazole(CMZ) was administered to the thirty three cases of infectious diseases of bone and joint. In most of cases, 2.0g of CMZ was solved in 500 ml of saline or the similar and intravenously dripped twice a day, taking one or two hrs.

Ten cases of acute suppurative osteomyelitis completely healed by mainly general chemotherapy. Ten of recurrence of chronic osteomyelitis of which symptom was acute inflammation, effectively healed as well. In five cases of chronic osteomyelitis, one case failed in healing because of infection with resistant *Serratia*, which was finally amputated being due to sinus carcinoma. Five cases of acute suppurative arthritis was similarly treated and effectively healed by mainly chemotherapy. In three cases of chronic arthritis, one individual had hepatitis due to toxicosis by anesthetic drug, so that chemotherapy had to be discontinued. In general, 31 cases of bone and joint infection was satisfactorily healed out of 33 with administration of CMZ.

In this series of infections, causative microorganisms were found to be positive in twenty cases, in which majority of organism was *S. aureus* as fourteen cases. One case of *Serratia* was sufficiently suppressed by CMZ, but the other case of *Serratia* was resistant to CMZ.

Twenty four cases out of all were hematogenous infection and nine were exogenous following to open fracture or iatrogenic disorder. CMZ is known to have broad spectrum antibacterial action and thought to be advantageous as a therapeutic drug of first choice for particularly early treatment of hematogenous osteomyelitis and suppurative arthritis.