

各種感染症に対する Cefazolin (CEZ) の治療成績

藤井俊宥・島田佐仲・藤森一平・勝 正孝

川崎市立川崎病院内科

Cefazolin (CEZ) はわが国で開発された新しい Cephalosporin C の誘導体で、既知の Cephalothin や Cephalexin と同様に広い抗菌スペクトラムを持つといわれている。

我々は、この薬剤について、血中濃度の推移を測定すると同時に内科領域の各種感染症に使用する機会を得たので、その成績について報告する。

I 血中濃度

血中濃度の測定は、試験菌として *B. subtilis* ATCC-6633 芽胞液を用い、カップ法にて求めた。なお、培地は、pH 6.8 の H.I. 寒天を用い、標準曲線は M/10 リン酸緩衝液にて稀釈して求めた。

肝、腎等に障害のない成人 5 例に、各々 CEZ 500mg を 1 回筋注した。その結果は図 1 のごとくで、5 例の平均値をみるとピークは 30 分、7.2 mcg/ml であった。

以後 1 時間 6.0、2 時間 4.3、4 時間 2.3、6 時間 1.3 mcg/ml であった。

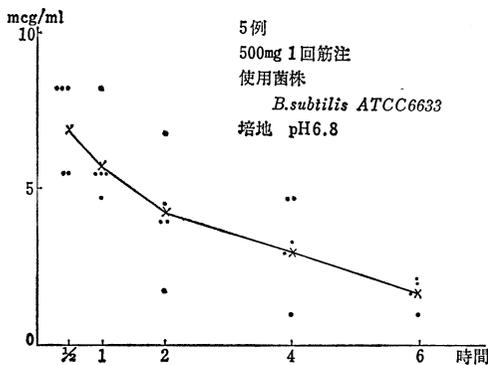


図 1 CEZ 血中濃度

II 臨床成績

対象は当院内科入院患者 18 例であり、症例は表 1 に示すごとくで、年齢は 26 才から 77 才に及び、男女別では男 10 例、女 8 例であった。

CEZ の投与方法は、SBE、敗血症以外の感染症に対しては、1 日 2.0g (1.0g を 12 時間毎) の筋注法を用い、

使用日数は 4 日から 14 日間に及んだ。SBE においては、1 日 6.0g (6 時間毎筋注及び 2.0g 点滴) を使用し、敗血症においては、1 日 5.0g (8 時間毎筋注及び 2.0g 点滴) を使用した。

効果判定には、発熱、その他の自覚症状、血沈、血液検査、細菌学的検査及びその他の検査所見を参考にした。

各症例別における治療効果は、SBE 2 例中 1 例、敗血症 1 例、胆のう炎 2 例、気管支炎 1 例、細菌性肺炎 4 例中 3 例、尿路感染 7 例中 5 例に有効であり、合計 18 例中 13 例 (72.2%) に有効であった。

各症例につき検討を加えると、次のとおりである。

症例 1 34 才 ♂ (図 2)

臨床診断：亜急性細菌性心内膜炎

主訴：発熱

既往歴：先天性心疾患 (VSD)

現病歴：昭和 44 年 9 月中旬頃より午後になると、悪寒戦慄が生じ、38~38.5° 前後の熱が続いていた。

近医にて血液検査を行ない、白血球数 11,600、肝機能障害を指摘され、抗生剤等の投与を受けたが下熱せず、当院外来にて SBE の診断を受け入院す。

入院時現症：体温 37.3°、血圧 138/80、爪床に軽度のチアノーゼ及び肝脾腫を認めたが、Osler 痛斑は認めなかった。

血沈 45 mm、白血球数 11,800、好中球 72%、CRP (卅)、LFT (±)、ASLO (0)、動静脈血培養にて緑連鎖菌を証明した。

経過：初め CEZ を 1.0g ずつ 6 時間毎計 4.0g を筋注にて使用し、血沈、肝脾腫、白血球数、CRP 等の改善

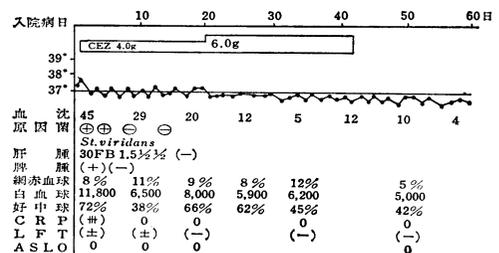


図 2

34 才 ♂ 亜急性細菌性心内膜炎

表1 CEZ 使用症例一覧表

No.	氏名	年令	性	診断	原因菌	使用量 (g×日)	効果	副作用	備考
1		34	♂	SBE	緑連菌	$\left. \begin{matrix} 4.0 \times 14 \\ 4.0 \\ 2.0(I.V.) \end{matrix} \right\} \times 28$	有効	なし	VSD
2		26	♀	"	溶連菌	6.0×10	無効	"	MI
3		77	♀	敗血症	大腸菌	$\left. \begin{matrix} 3.0 \times 5 \\ 3.0 \\ 2.0(I.V.) \end{matrix} \right\} \times 6$	有効	"	腎盂腎炎 キンメルステイール ウィルソン
4		77	♂	胆のう炎	クレブシエラ	2.0×4	"	"	
5		48	♂	"	大腸菌	2.0×14	"	"	
6		27	♀	気管支炎		2.0×15	"	"	
7		39	♂	細菌性肺炎		2.0×7	"	"	
8		71	♀	"		2.0×14	"	"	
9		66	♂	"		2.0×11	"	"	
10		34	♂	"		2.0×10	無効	"	
11		61	♂	膿胸		2.0×7	"	"	糖尿病
12		69	♀	尿路感染	大腸菌	2.0×14	有効	"	脳軟化症
13		66	♀	"	"	2.0×10	"	"	糖尿病
14		49	♀	"	"	2.0×14	"	"	脳血栓
15		74	♂	"	"	2.0×10	"	"	胃癌
16		66	♂	"	"	2.0×14	"	"	脳出血
17		81	♀	"	"	2.0×8	無効	"	脳軟化症
18		75	♂	"	"	2.0×14	"	"	"

及び血中菌の消失を認めたが、37°C前後の微熱が続いていたので、CEZ 2.0gを点滴にて添加し1日6.0gに増量した所、微熱も全く消失し42日間の治療で治癒せしめ得た症例で、著効例である。

図3はCEZ 4.0g及び6.0g筋注投与時の tube dilu-

Tube dilution test

CEZ 4.0g

採血時間	2×	4×	8×	16×
→24時	5.30	4個	20個	100個以上
→6時	9.00	0"	1"	13個
→12時	15.00	0"	6"	17"
→18時				

CEZ 6.0g

採血時間	2×	4×	8×	16×	32×	64×
→24時	5.30	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
→6時	9.00	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
→12時	15.00	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
→18時						

→ CEZ 1.0g筋注

→ 5% Glucose 500ml+CEZ 2.0g点滴

図3 34才 ♂ 亜急性細菌性心内膜炎

tion testの結果であり、CEZ 4.0gの場合には基準濃度である16倍稀釈では菌の発育は阻止し得ず、6.0g投与では16倍は勿論64倍稀釈でも完全に阻止している。この点CEZ増量による臨床効果を裏付けている。

症例2 26才 ♀ (図4)

臨床診断: SBE

主訴: 右片麻痺及び発熱

既往歴: 元来健康であつたとの事にて、健康診断は行なわず。

現病歴: 昭和45年2月3日正常分娩をし、その後右下肢の疼痛と、右手のシビレ感が生じ、近医にて治療中であつたが、特に発熱もなく歩行も可能であつた。

昭和45年3月12日より頭痛が生じ、急に意識消失が起り、2日後に意識は回復したものの他人の言葉は理解出来るが言葉は全く話せず、右片麻痺のため1人で起床不可能、失禁状態であり、発熱を認めたため当院内科に入院した。

入院時現症: 体温38°C、血圧は左側測定不能、右側に100/40、肝脾腫及びOsler痛斑等は認めなかつた。

血沈1時間45mm、白血球数15,000、好中球81%、CRP(++)、LFT(+), ASLO 100単位、動脈血培養にて *Streptococcus hemolyticus* を証明した。

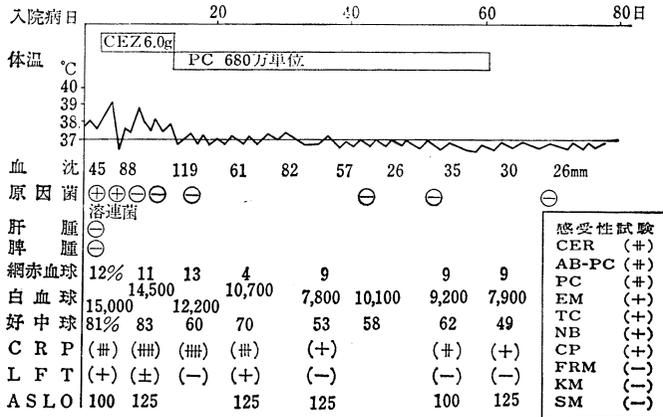


図4 26才 ♀ 亜急性細菌性心内膜炎

経過：原因菌は CEZ 感受性であつたので前述の例にならつて、CEZ 1.0g を6時間毎筋注し、2.0g を点滴にて使用、血中菌の消失を認めたが、下熱せず、血沈、白血球数、CRP 等の改善も認められなかつたので、CEZ を中止し、結晶ペニシリン G 1日680万単位使用した所、下熱し、血沈、白血球数、好中球、CRP 等の改善を見、48日間治療を行ない LFT も陰転、PC 中止後も血中菌は証明されなかつた。

右片麻痺、失語症はやや改善の傾向をみている。本例は CEZ は無効であつたが結晶ペニシリン G にて治癒し得た例である。

図5は CEZ 6.0g 使用時の tube dilution test であるが、点滴にて2.0g 添加した直後では、16倍まで阻止しているが、その後はしだいに阻止し得なくなり、点滴開始直前 a. m. 5:30 即ち血中濃度の一番低い時点では全く阻止し得なかつた。

Tube dilution test

採血時間	原血清	2×	4×	8×	16×	32×
→24時	5.30	(±)	(+)	(+)	(+)	(+)
→6	11.30	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)
→12	17.30	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
→18	23.30	(-)	(-)	(±)	(+)	(+)

→ CEZ 1.0g 筋注
 → 5% Glucose 500ml+CEZ 2.0g 点滴

図5 26才 ♀ 亜急性細菌性心内膜炎

症例3 77才 ♀ (図6)
 臨床診断：大腸菌性敗血症
 主訴：無尿、全身浮腫

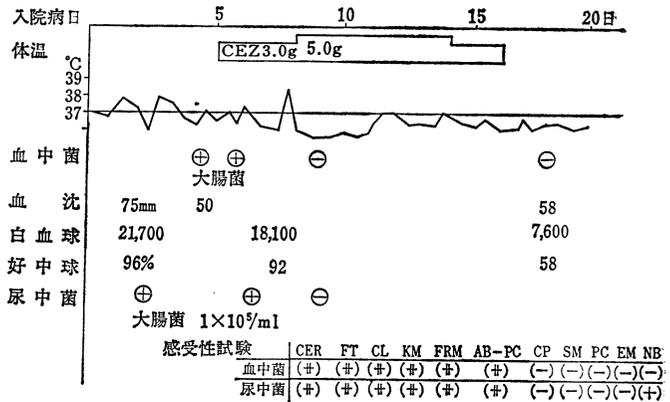


図6 77才 ♀ 大腸菌性敗血症

既往歴：昭和38年糖尿病、腎盂腎炎、高血圧症あり以後2回入院加療している。

現病歴：昭和43年にキンメルスティールウィルソンの診断を受け、同時に腎盂腎炎にて加療していたが尿中菌消失せず、しだいに視力減退及び神経症状が増強し、昭和45年4月4日より、急に無尿となり、全身浮腫が出現したので入院となつた。

入院時現症：37°C 前後の微熱があり意識消失、尿は失禁状態なるも乏尿、血圧86/50でショック状態であつた。

血沈75mm、白血球数21,700、好中球96%であり、

尿培養にて大腸菌 10 万以上/ml, 動静脈血培養にて大腸菌を証明した。

経過: CEZ 1.0g を 8 時間毎の筋注にて使用したが, 48 時間後も尿中菌及び血中菌は消失せず, 白血球数及び核左方移動も改善されないため, さらに 2.0g を点滴にて添加した所, 下熱し, 尿中及び血中菌消失し, CEZ 中止後も尿中及び血中菌陰性であり, 白血球数 7,600, 好中球 50% で正常化した。本例は血中菌及び尿中菌の感受性試験においてほぼ同様である点, また腎盂腎炎の既往がある点等から考えて尿路感染による敗血症と思われる例であり, 本例は有効であった。

症例 5 48 才 ♂ (図 7)

臨床診断: 胆のう炎

主訴: 黄疸, 発熱

既往歴: 昭和 32 年 肺炎

現病歴: 昭和 44 年 12 月 17 日頃より悪寒戦慄が生じ, 疲労感等を伴っていたが特に発熱は認めず, 嘔気はあるも嘔吐はなかった。

12 月 27 日頃から眼球黄染に気付き, 軽度の右季肋部痛, 発熱及び黄疸増強のため当院内科に入院す。

入院時現症: 体温 37.5°, 血圧 140/72, 眼瞼結膜貧血

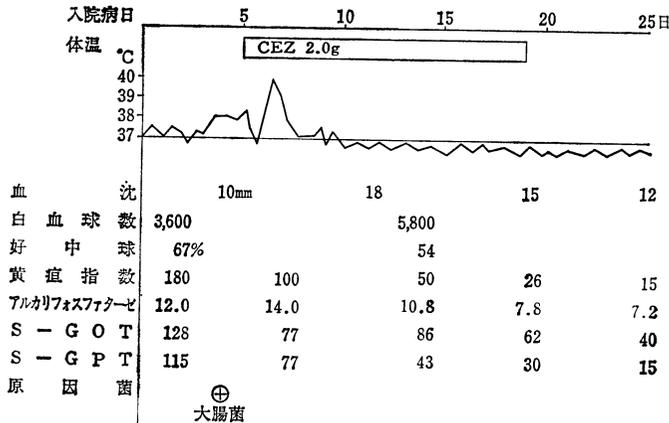


図 7 48 才 ♂ 胆のう炎

なし, 球結膜黄疸著明, 胸部には理学的所見を認めず, 腹部では, 右季肋部に圧痛を認め, 肝 1 横指触知, 圧痛軽度, 胆のう, 脾臓は触知せず, 静脈怒張も認めず下肢に浮腫もなし。

血沈 10, 白血球数 3,600, 好中球 67% で黄疸指数 180, 直接ビリルビン 15.2, 間接ビリルビン 7.2, アルカリフォスファターゼ 12.0, S-GOT 128, S-GPT 115 で閉塞性黄疸の型をとり, その後しだいに発熱を認めたためリオンを行なった所, β -galle は証明されず培養にて大腸

菌を証明した。CEZ 2.0g を筋注にて使用した所, 5 日後には完全に下熱し, 黄疸及びアルカリフォスファターゼ, S-GOT, S-GPT 等もしだいに下降し, CEZ 中止後も特に再燃を見ていず, 事情によりリオンの再検は行なえなかつたが臨床的に有効と思われる例である。

次に細菌性肺炎につき検討を加えてみると, 4 例中 1 例は無効であるが, この症例は, 34 才の男で, 発熱, セキ, タンにて入院し既往に右肺葉切除がある。

胸部 X-P で, 陰影はほぼ左肺 2/3 に及び, CEZ 1 日 2.0g 10 日間投与し, セキ, タンはやや改善を見たが, 胸部 X-P はほぼ同程度であった。しかしその後突然呼吸困難を来し死亡した。剖検は事情により施行し得なかつたので, 原因菌その他詳細不明であるが, 一応無効とした。

膿胸の 1 例は 61 才の男で, 激しい胸痛と発熱, セキ, タンにて入院, 同時に糖尿病を発見す。胸部 X-P にて左下肺野に陰影を認めたが, 特に胸水は認められなかつた。

CEZ 1 日 2.0g 筋注と同時に Indomethacin 100mg 併用にて, 胸痛, セキ, タン等は軽減したが, 熱は一時解熱するも, その後再び発熱し胸水貯留を認め, 胸腔穿刺により膿を証明, 一般細菌, 結核菌等の培養を行なったが菌陰性であった。

その後, CEZ を中止し, KM, Rifampicin に変更し, 外来にてドレナージを行ない治癒し得た症例である。

本例は自覚症の改善を認め, 数回の膿培養にても終始菌陰性ではあつたが, 発熱, 膿貯留等の改善は認められなかつたので無効とした。

尿路感染について見ると, 7 例中 2 例は無効であつたが, これらの 2 例は共に脳軟化症による失禁状態が続いており, ペルーソカテーテルを使用している。

CEZ 1 日 2.0g 筋注にて使用したが, 全く菌消失が得られず常に大腸菌 10 万以上/ml であつた。その後, 他の各種抗生剤に変更してみたが, 菌陰性化せず治療に困難を来している症例である。

III 副作用

CEZ 使用前後において, 肝, 腎, 血液等の検査を行なったが, CEZ 1 日 6.0g × 28 日間という多量の使用例(症例 1)においても, 副作用は特に認められなかつた。

IV ま と め

我々は、Cephalosporin C の新しい誘導体である CEZ について、血中濃度を測定し、内科領域の各種感染症に対する効果を検討した。

1) 血中濃度は 500 mg 筋注 30 分後に最高値(平均 7.2

mcg/ml) を示し、6 時間後も 1.3 mcg/ml であった。

2) 一般感染症 18 例 (SBE 2 例, 敗血症 1 例, 胆のう炎 2 例, 呼吸器感染 6 例, 尿路感染 7 例) 中 13 例 (72.2%) に有効であった。

3) CEZ 1 日 6.0 g × 28 日間の多量使用例にても、特に副作用は認められなかつた。

CLINICAL STUDIES OF CEFAZOLIN IN VARIOUS INFECTIONS

TOSHIHIRO FUJII, SACHU SHIMADA,
IPPEI FUJIMORI and MASATAKA KATSU

Department of Internal Medicine, Kawasaki City Hospital

The results obtained are as follows :

I. Basic study

Cefazolin was given intramuscularly in a dose of 500 mg to 5 healthy adults. The blood level reached an average maximum of 7.2 mcg/ml at 30 minutes, and was found to be 1.3 mcg/ml at 6 hours, after administration.

II. Clinical study

Cefazolin was administered to 18 patients of various infections, with satisfactory results obtained in 13 (72.2%).

The drug was proved to be effective against SBE in 1 out of the 2 patients after 6 weeks' administration in a daily dose of 6.0 g. It was proved to be effective in one of sepsis due to *E. coli* and 2 of biliary infection.

In respiratory infection, 4 out of the 6 patients were treated with success. Cefazolin was effective in 5 of the 7 patients with urinary tract infection.

III. Side effects

Serious side reactions were not observed in any of the patients including one who received massive doses of 6 g daily for 28 days.