

小児科領域における Cefazolin の基礎的ならびに臨床的検討

藤井良知・紺野昌俊・岡田一穂・八森 啓・生方公子

東大分院小児科

I. 緒 言

Cephalosporin C 物質に対する臨床界の要望は大きいに臨床的に使用しうる種類は少なく、新しい誘導体の出現が期待されている。

最近わが国で開発された Cefazolin¹⁾（以下 CEZ と略す）は基礎的検討の結果臨床使用にたえるものと考えられて來たので、本剤の小児科領域における基礎的ならびに臨床的検討を行なつた。以下その結果を報告する。

II. 研究方法ならびに成績

1. 抗菌作用

i) 感受性試験成績

昭和43年から44年にかけて、小児の急性気道感染症より分離されたコアグラーゼ陽性ブドウ球菌104株と、小児の腸管感染症より分離された大腸菌105株および *Klebsiella* 49株について、CEZ に対する感受性を日本化学会標準法²⁾により測定した。また、同時に Cefacloridine（以下 CER と略す）および Cephalexin（以下 CEX と略す）に対する感受性も測定し、それぞれの薬剤間における MIC 相関の有無を確かめた。

ブドウ球菌についての測定結果を図1、図2に示す。標準菌株としておいた *Staph. aur.* 209P 株に対する CEZ の MIC は 0.39 mcg/ml である。104株に対する CEZ の MIC は、ほとんどが 0.2 mcg/ml から 0.78 mcg/ml の間に分布しており、中には 25 mcg/ml の MIC を示す 4 株が存在した。CER との交叉耐性は、図1に示すごとく、CEZ が 25 mcg/ml の MIC を示す 4 株は CER でも 25 mcg/ml の MIC を示している。その他ほとんどの菌株には CER は ≤ 0.2 mcg/ml の MIC を示しており、CER に比して CEZ の抗菌力は試験管で 1 ないし 2 管劣ることが判明した。一方 CEX との相関図（図2）からは、CEZ は CEX よりも試験管で 2 ないし 3 管抗菌力に優れている成績となつていて。

大腸菌105株の CEZ に対する感受性分布（図3）は、ほとんどの株が MIC で 1.56 mcg/ml に集中しており、MIC が 12.5 mcg/ml から 100 mcg/ml の間に分布している菌株も、僅かであるが存在する。CER との相関を

みると（図3）、ブドウ球菌とは逆に、CEZ の方が CER よりも試験管で 1 ないし 2 管低濃度で菌の発育を阻止しており、CEZ の MIC が 12.5 mcg/ml 以上の菌では、CER も 12.5 mcg/ml 以上である株が多く、交叉耐性は

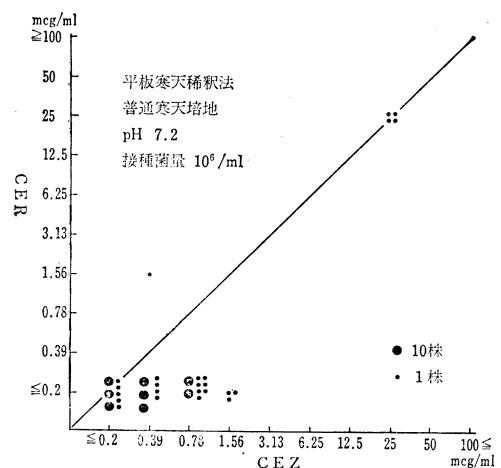


図1 *Staph. aur.* の CER と CEZ との交叉耐性（104株）

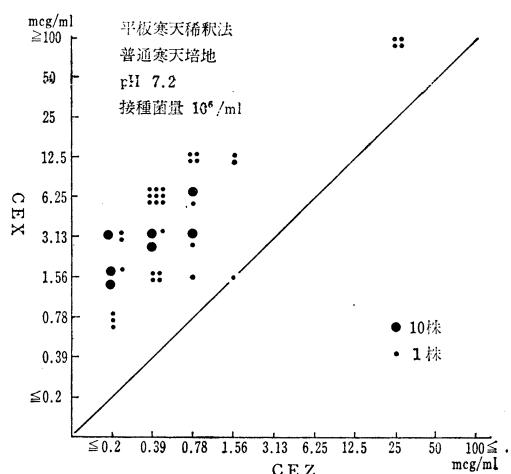


図2 *Staph. aur.* の CEX と CEZ との交叉耐性（104株）

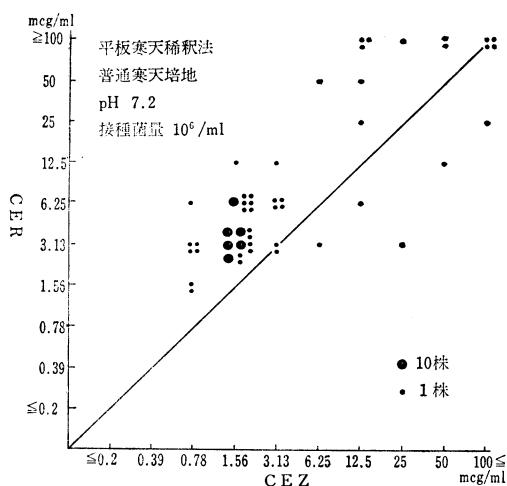


図3 *E. coli* の CER と CEZ との交叉耐性
(105株)

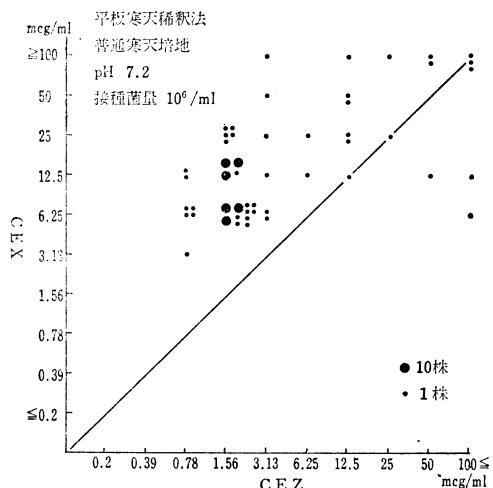


図4 *E. coli* の CEX と CEZ との交叉耐性
(105株)

存在するもののばらつきが目立つている。CEX との相関(図4)も CER とほぼ同様であるが、この際は、CEZ の方が CEX より試験管で2ないし3管優れたMIC を示していた。

Klebsiella の CEZ に対する MIC も、大腸菌の際とほぼ同様の傾向で CEZ は CER よりすぐれ、さらに CEX よりいつそうすぐれていた。(図5, 6)

ii) CEZ 処理による大腸菌の形態変化の観察

表1に示す実験条件で、感受性の異なる種々の大腸菌を用いて CEZ 含有培地中で培養を行ない、CEZ の殺菌効果をしらべると、6時間培養ではいずれの菌でも MIC

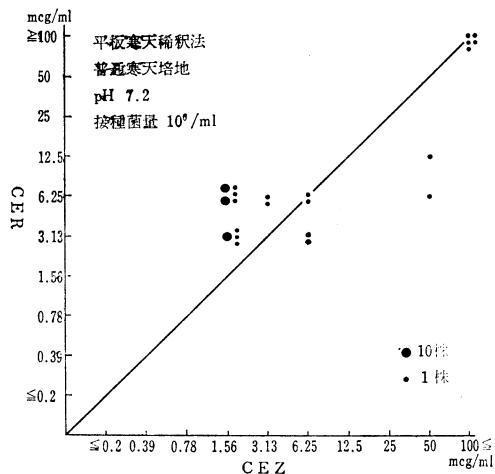


図5 *Klebsiella* の CER と CEZ との交叉耐性
(49株)

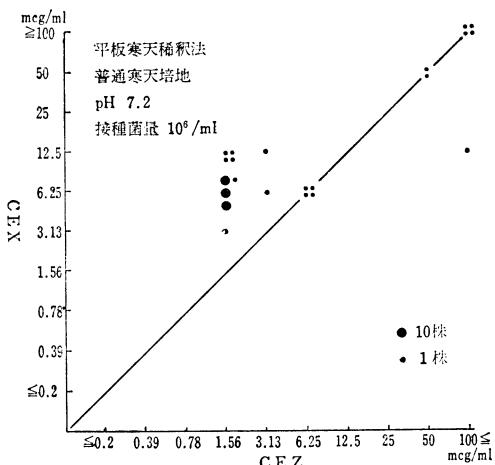


図6 *Klebsiella* の CEX と CEZ との交叉耐性
(49株)

より試験管で3ないし5管高い濃度で、生菌は認められなくなる。一方殺菌効果と関連するフィラメント像は、MIC より、わずか試験管で1～2管程度高い濃度まで認められるのみである。このような現象から、CEZ の大腸菌に対する溶菌作用は、かなり強いと考えられた。

写真1は、大腸菌 NIHJ 株を CEZ の1/2 MIC で2時間処理した際にみられたフィラメント像であるが、フィラメント像の他に、膨潤した部分や、スフェロプラストと思われる像もみられ、この薬剤の細胞壁合成阻害、ひいては溶菌作用の強いことを物語ついている。臨床分離株

表1 CEZ の各種濃度段階における大腸菌の形態的変化

培地: HI broth (pH 7.2) 接種菌量: $10^{6\sim 7}/\text{ml}$ 37°C, 2~6時間培養:

但しスフェロプラストの観察は HI broth+20% sucrose

		薬剤濃度 mcg/ml												
		1000	400	200	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0.2
NIHJ 株	混濁度	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	■■	■■
	生菌数	—	—	—	—	—	—	—	+	++	■■	■■	■■	■■
	フィラメント像	—	—	—	—	—	—	—	—	+	++	++	++	—
	スフェロプラスト	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
平居株	混濁度	—	—	—	—	—	—	—	+	■■	■■	■■	■■	■■
	生菌数	—	—	—	—	+	+	+	++	■■	■■	■■	■■	■■
	フィラメント像	—	—	—	—	—	—	+	++	■■	■■	—	—	—
	スフェロプラスト	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
清水株	混濁度	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	■■	■■
	生菌数	—	—	—	—	—	—	—	—	+	++	■■	■■	■■
	フィラメント像	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	++	++	—
	スフェロプラスト	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—

の平居株を MIC の 2 倍濃度で処理した際のフィラメント像と、20% sucrose 含有 CEZ 培地で MIC 濃度でみられたスフェロプラスト像を写真 2, 3 に示すが、ほとんどの菌は既に溶菌しており、これらの像は僅かしかみられない。

このような、フィラメント像、スフェロプラスト像の出現を、各種薬剤につき処理濃度と関連して比較すると、図 7, および図 8 のことくなる。実験条件は図に示した通りであるが、CEX がフィラメント像およびスフェロプラストを出現させる濃度の領域は最も広く、CEZ は CER にほぼ匹敵した作用態度を示しており、Cephalothin (CET) よりも大腸菌に対する作用は優れていると考えられる。

大腸菌 NIHJ 株を CEZ の MIC で 6 時間処理した際の超薄切片を電子顕微鏡下で観察したものの中のいくつかの形態変化の

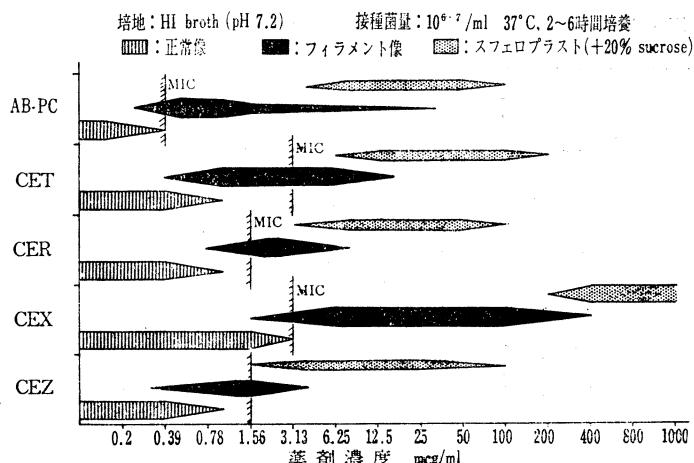


図 7 各種薬剤の種々の濃度段階における大腸菌 (NIHJ 株) の形態的変化

像を示す。写真 4 のように菌は単に長くなるだけで著明な変化のないものもあるが、写真 5 に示すような cell wall の解離、細胞質の粗になつたものがかなり多くみられ、この他に cell membrane の陥入した像、ribosome の凝集した像、中には細胞質が全く抜けてしまつた様な像もかなりみられた。写真 6 および 7 にはスフェロプラストの像を示すが、このようなスフェロプラスト

の像は、sucrose 处理をしなくても電子顕微鏡下でフィラメント像と共に容易に見出すことができる。CEZ は大腸菌に対して優れた効果を持つた薬剤であるといえる。

iii) CEZ 処理によるブドウ球菌の形態変化の観察。種々の感受性パターンを示すブドウ球菌を用いて、大腸菌と同様に、CEZ の各種濃度で処理して、その形態

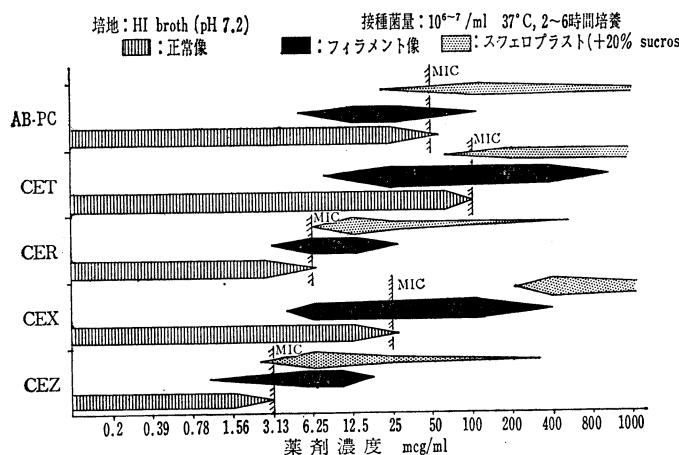


図8 各種薬剤の種々の濃度段階における大腸菌(平居株)の形態変化

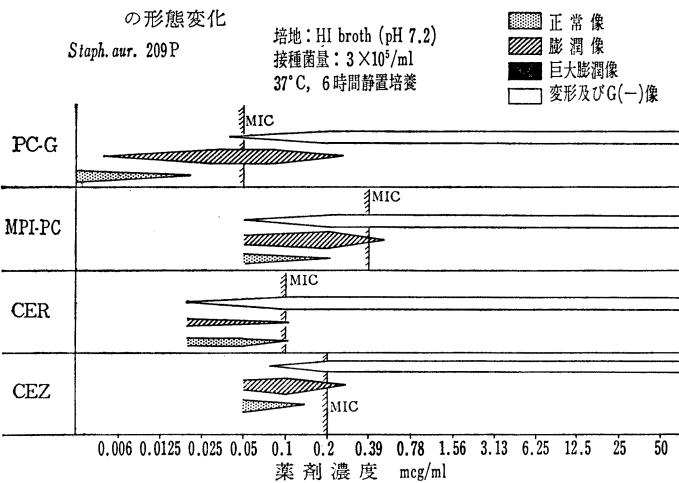


図9 種々の濃度段階における形態変化

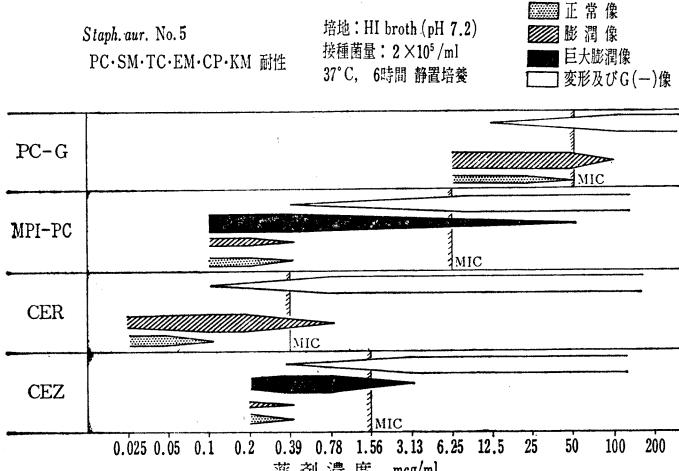


図10 種々の濃度段階における形態変化

変化を光学顕微鏡下で観察すると、PC-G 感性菌では、CER による処理の際に見られた形態変化とそれ程異なる変化を示さない。しかし、penicillinase 産生の PC-G 耐性菌に対する作用態度には、CER 処理の際とかなり異なるものがみられた。

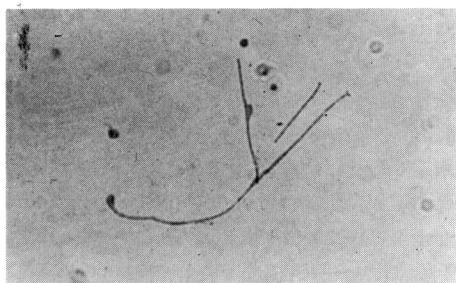
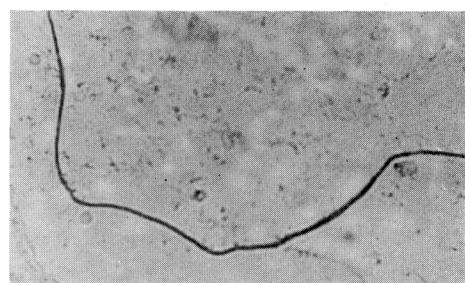
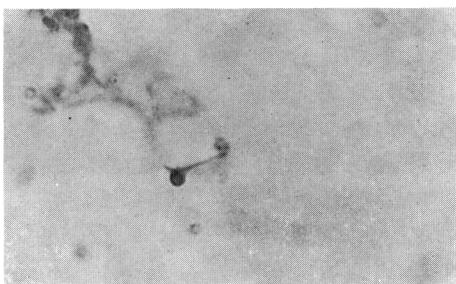
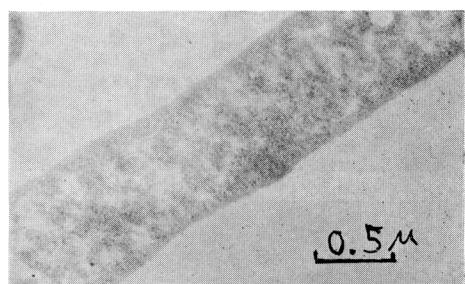
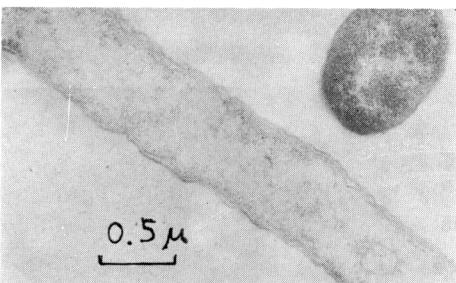
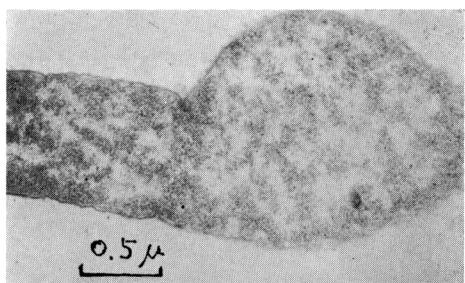
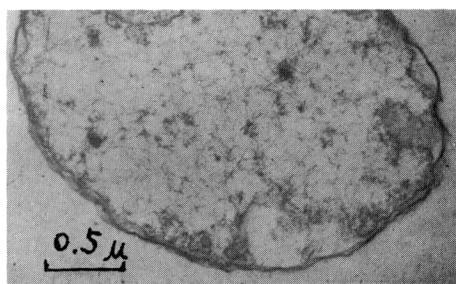
写真8には対照として臨床由来の PC-G 耐性株、*Staph. aur.* No. 5 株の普通ブイヨン中のグラム染色像を示す。写真9は PC-G の MIC で6時間処理した際のグラム染色像であり、菌は対照に比して、僅かに膨潤している。写真10には、CER の 1/2 MIC で6時間処理した際の像で、膨潤の程度は PC-G の際とほぼ同じである。写真11には CEZ の 1/2 MIC で6時間処理した際の像を示すが、PC-G および CER 処理のそれに比して、菌は著明に膨潤しているのがわかる。

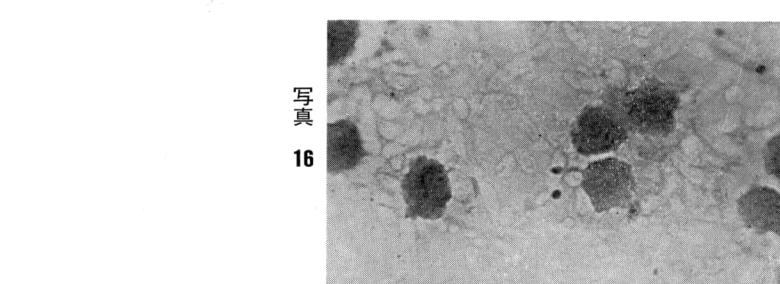
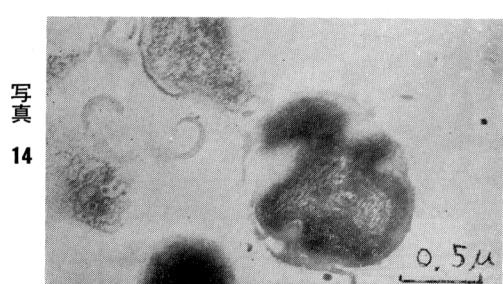
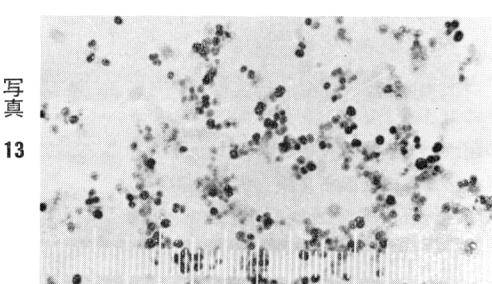
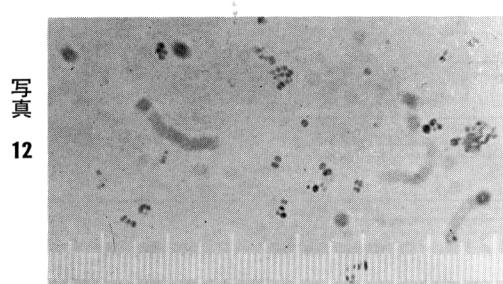
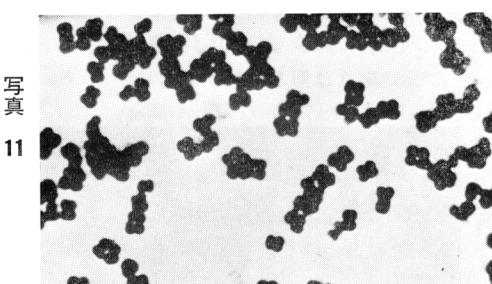
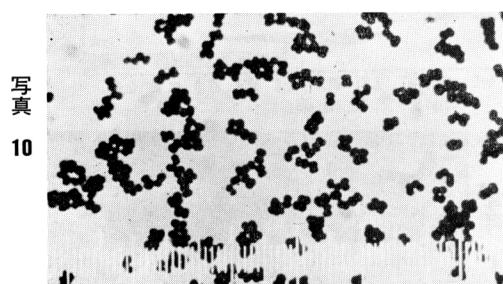
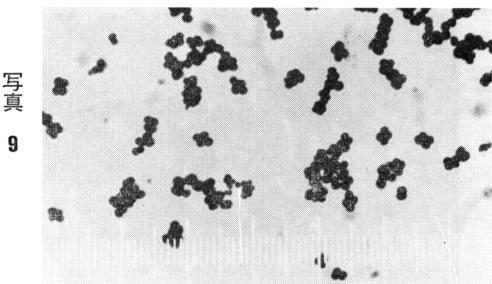
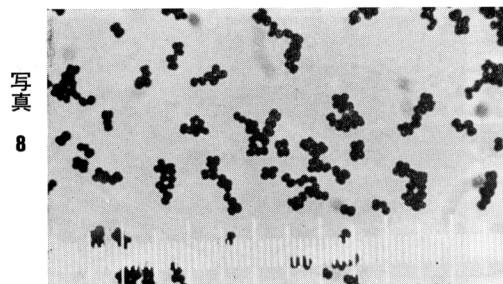
私達は、仮りにこれを巨大膨潤と呼んでいる。

写真12は CER の MIC の2倍で6時間処理した際の像であるが、グラム染色ではほとんどの菌が赤く染まり変形しており、中には僅かではあるが、赤くなつた菌の中心部にやや青く染まる部分のある菌もみられる。また、溶菌したためと思われるが、菌の数も少ない。いずれにしても CER 処理では、菌の損傷はかなり強いものがあると考えられる所見である。それに比して、CEZ の 2 倍の MIC の処理では、写真13 に示したように、ほとんどの菌は CER と同様に赤く染まつてはいるが、その菌量は極めて多く、青く染まり、膨潤はしているものの、なお活性を有していると思われる菌も多数見られるのである。一見して、CEZ の PC-G 耐性ブドウ球菌に対する作用態度には CER とは異なるものがあり、殺菌作用ないし溶菌作用について多少差があるという印象を与える。

以上のようなブドウ球菌の CEZ 処理の際にみられる形態変化を、各種抗生物質とその処理濃度との関係で図に示すと、図9 および図10のごとくなる。

Staph. aur. 209 P 株のように PC-G 感性菌では、各種薬剤の間には、膨潤して来

写真
1写真
2写真
3写真
4写真
5写真
6写真
7



る菌数の差または溶菌する度合に多少の差はあるが、ほとんど同じような態度を示している。興味あることは、図10に示したような PC-G 耐性菌における各種薬剤間における形態変化の差である。

CER では MIC 以下の濃度から MIC 付近まで、膨潤した像はみられるが、CEZ では著明に膨潤した所謂巨大膨潤像としてみられ、この様な形態変化は、PC 系薬剤の中で MPI-PC にみられる所見と類似している。

PC-G 耐性菌、*Staph. aur.* No. 5 株を CER および CEZ の MIC で 6 時間処理した際の超薄切片を電子顕微鏡下で観察したものの中、代表的な像を示す。

写真14は CER 処理の際の像で、菌はやや膨潤しているものの著明ではなく、cell wall の解離が目立ち、中に cross wall の肥厚、走行の乱れがみられるものもあるが、cell wall が分断して、外側に翻転し、細胞質が外に流出し、溶菌を起こしていると考えられる像もみられ、菌自体の損傷は強いことがうかがわれる。それに比して CEZ 処理の際には、写真15に示すように、菌は巨大に膨潤しており、cell wall は表面の凹凸と軽度の肥厚がみられ、cross wall の肥厚が目立ち、4 分裂に近い形で分裂を阻害されているもの、中には cross wall の走行の乱れが目立つものがみられたが、この濃度では、cell wall の解離、分断から溶菌して行くと思われる像はみられなかつた。

2. 小児における CEZ の吸収排泄

腎障害のない 3 例の小児に CEZ を投与した際の血中濃度を測定した成績と、その中の 1 例で尿中排泄を測定した成績を示す。

血中濃度および尿中濃度の測定方法は、鳥居・川上の重層法³⁾、培地は 5% に細羊血液を混入した Heart Infusion Agar (pH 7.0) で使用菌株は、*Str. β Calif.* No. 1 株である。なお、CEZ の標準液は pH 7.4 の磷酸 Buffer である。

血中濃度は 1 才、6 才及び 12 才の小児におののの 12.5 mg/kg を 1 回筋注した際のもので、筋注後 30 分、1 時

間、2 時間、4 時間及び 6 時間で、静脈血を採血して、型のごとく測定している。血中濃度の測定成績を表 2 に示す。30 分と 2 時間目のものは、2 例についてのみしか測定出来なかつたが、個々の測定値に著明なばらつきはない、平均すると筋注後 30 分で 6.4 mcg/ml、1 時間で 6.5 mcg/ml、2 時間で 4.8 mcg/ml、4 時間で 2.3 mcg/ml、6 時間で 1.1 mcg/ml となり、比較的吸収のよい薬剤であると考えられた。

尿中排泄は、血中濃度を測定した M. M. 例 (6 才) についてのみしか測定していないが (表 3)、筋注後 2 時

表 2 小児における CEZ の血中濃度

(各々 12.5 mg/kg • 1 回筋注)

●測定法：鳥居・川上の重層法

●培地：HI 血液寒天 pH 7.0

●使用菌株：*Str. β Calif.* No. 1

氏名	性	年 令 (才)	体 重 (kg)	投与量 (mg)	血中濃度 mcg/ml					
					30'	1°	2°	4°	6°	
A. T.	♀	1	10	125		6.5	5.0	2.5	1.2	
M. M.	♂	6	15	200	8.0	6.0		2.4	1.2	
Y. H.	♀	12	24	300	4.8	7.0	4.5	2.0	0.8	
平 均					6.4*	6.5	4.8*	2.3	1.1	

* 2 例の平均

間迄の CEZ の排泄量は 95.0 mg (47.5%) となり、筋注投与量の約半分が 2 時間迄の間に排泄されることになる。2 時間から 4 時間迄の排泄量は 30 mg (15.0%) となり、4 時間から 6 時間迄の排泄量は 12.5 mg (6.25%) で、6 時間迄の合計は 13.7 mg、排泄率は 68.75% となり、尿中への排泄の極めてよい物質であると考えられた。

3. 小児の感染症に対する CEZ の臨床使用成績

昭和44年9月より45年6月にかけて、東大分院小児科に入院した感染症の患児で、CEZ の使用が適当であると考えられた35例についての臨床使用成績を述べる。

CEZ の使用量は、血中濃度から考え、1 回 12.5 mg/kg の 6 時間毎の 4 回投与で臨床効果は充分であると考え、

表 3 小児における CEZ の尿中排泄 (12.5 mg/kg • 1 回筋注)

●測定法：鳥居・川上の重層法 ●培地：HI 血液寒天 pH 7.0 ●使用菌株：*Str. β Calif.* No. 1

氏名	性	年 令 (才)	体 重 (kg)	投与量 (mg)	尿 中 排 泄				濃 度 (上段) 排 泄 量 (中段) 排 泄 率 (下段)	
					2°	4°	6°	合 計		
M. M.	♂	6	15	200	950 mcg/ml 95.0 mg (47.5%)	300 mcg/ml 30.0 mg (15.0%)	50 mcg/ml 12.5 mg (6.25%)	137.5 mg (68.75%)		

もつばら50mg/kg/日としたが、重症感染症では100mg/kg/日を1日4回に分けて6時間毎に筋注することとした。

臨床効果の判定方法は、急性気道感染症に対しては、従来より当小児科において行なわれている方法⁴⁾によつた。すなわち、CEZ投与開始後、発熱、不機嫌、咽頭所見、胸部所見等の主要所見が72時間以内に消失したものと有効経過をとつたものとして有効とし、72時間以上を経過しても、主症状の消失しなかつたものを無効経過をとつたものとして、無効と判定した。急性気道感染症以外の急性感染症の効果判定も、ほぼこれに準じたが、起炎菌が明らかな疾患及び慢性の感染症では、菌の消失の有無を重要な指標とした。

CEZを50mg/kg/日使用した症例は19例である(表4)。症例が多いので個々の症状の経過についての詳細は略すが、幼児の高熱が長く続く急性咽頭炎の2例では有効、急性扁桃炎の4例では、coagulase陽性のブドウ球菌が検出された2例と溶連菌が検出された1例は有効であつたが、病原性細菌が検出されなかつた1例では、扁桃の腫脹、発赤がいつまでもとれず、下熱はCEZ使用後4日目であつたので無効と判定した。急性気管支炎では3例のうち、1例は下熱せず無効と判定したが2例では有効であつた。

肺炎の7例では、大部分は気管支肺炎の型をとつたものであり、検出された病原性細菌はcoagulase陽性ブドウ球菌が1例、肺炎球菌が1例のみで、他に大腸菌が咽頭粘液から純培養状に検出された1例があつたが、そ

の病原的意義は不明である。しかし、7例全例に有効であるという優れた成績を示した。

急性化膿性頸部淋巴巴腺炎の1例では、穿刺により、coagulase陽性ブドウ球菌を検出、そのブドウ球菌のCEZに対するMICは0.39mcg/mlであり、感性であると考えられたが、腫脹は増大し、下熱せず無効と判定した。

慢性腎孟腎炎の症例は、腎形成不全に尿道狭窄を伴つた高度なPotter症候群の患者で、膀胱瘻造設後カテーテル留置により生じた細菌尿に対して使用したものである。検出された菌は変形菌と綠膿菌であり、また尿流障害は依然としてあるので、無効であつたのは当然のことのように考えられる。

Chr. granulomatous diseaseの症例は、全身に次々と皮下膿瘍を形成し、検出される菌はcoagulase陽性ブドウ球菌であつたり、Cloacaであつたりした症例で、この検出されたcoagulase陽性ブドウ球菌のCEZに対するMICは、0.39mcg/mlと感性ではあつたが、もともと抗生素質療法のみでは治癒し得ない疾患であるので、無効と判定される経過をとつたのもやむを得ないと考えられる。

結局、CEZ 50mg/kg/日使用例19例中有効14例有効率73.7%となつた。

CEZを100mg/kg/日使用した群は16例あり、表5に示す。急性咽頭炎と肺炎の各1例に咽頭粘液より大腸菌が純培養状に検出された症例があつたが、その病原的意義は不明である。

表4 小児科領域の感染症に対するCEZの臨床使用成績(1)
各々50mg/kg/日を3~4回に分けて筋注

臨床診断名	例数	検出された病原性細菌				有効	無効	副作用
		Coag. (+) Staph. aur.	D. pneum.	Str. β	その他			
急性咽頭炎	2	2				2	0	0
急性扁桃炎	4	2		1		3	1	0
急性気管支炎	3	1				2	1	0
肺炎	7	1	1			7	0	0
急性化膿性 頸部淋巴巴腺炎	1	1(1)				0	1	0
慢性腎孟腎炎	1					Proteus 1(1)	0	0
Chr. granulomatous disease	1	1(1)				Pseud. 1(1)	1	0
						Cloaca 1(1)	0	0
合 計	19	8(2)	1	1		E. coli 1 Proteus 1(1) Pseud. 1(1) Cloaca 1(1)	14	5

()は無効例

有効率 14/19=73.7%

表5 小児科領域の感染症に対する CEZ の臨床使用成績 (2)
各々 100 mg/kg/日を 4 回に分けて筋注

臨床診断名	例数	検出された病原性細菌				有効	無効	副作用
		Coag. (+) Staph. aur.	D. pneum.	Str. β	その他			
急性咽頭炎	3	1			<i>E. coli</i> 1	2	1	0
肺炎	6	1	1		<i>E. coli</i> 1	5	1	0
急性化膿性頭部淋巴腺炎	1				G(+)球菌 1	0	1	0
急性化膿性脳膜炎	1		1			1	0	0
鼻中隔膜瘻	1	1				1	0	0
急性化膿性腹膜炎	1				<i>E. coli</i> 1	1	0	0
慢性腎孟腎炎	1				<i>E. coli</i> 1 (1) ^① <i>Pseud.</i> 1 (1) ^①	1	0	0
中毒性消化不良症	2					2	0	0
合計	16	3	2		<i>E. coli</i> 4 G(+)球菌 1(1) <i>Pseud.</i> 1(1)	13	3	0

() は無効例

有効率 13/16=81.3%

注① CEZ 使用時は *E. coli* のみ

CEZ 使用10日目で再発熱、緑膿菌を検出

高熱が長く持続し、急性気道感染症としては咽頭所見のみであつたが、脱水症状が強く重症と思われた3例の乳児の急性咽頭炎では、2例が有効であつたが、病原菌が検出されなかつた1例ではその後も熱も長く続き無効と判定した。

肺炎の6例は、大部分は乳児の気管支肺炎であるが、脱水症を伴つておらず、CEZ の静注を併用した症例が2例含まれているが、5例に有効であつた。無効の1例は蒙古症に肺炎を伴つた症例で、病原性細菌は検出されなかつたが胸部X-Pで肺炎の陰影および白血球增多が改善されず無効と判定した。

急性化膿性頭部淋巴腺炎の1例は、穿刺培養によつては菌は発育せず、検鏡によりブドウ球菌と思われるGram陽性菌が認められた症例であるが、CEZ 使用後も腫張の減少は著明でなく、CEZ 使用中に再び発熱したもので無効と判定した。

肺炎球菌による急性化膿性脳膜炎は、入院2日前より発熱、痙攣があり、3病日目に入院、腰椎穿刺培養(醣液細胞数 20480/3)により肺炎球菌を検出した症例で、入院当初よりCEZ の使用を開始したが、翌日、体温は39.5°Cと上昇、痙攣、意識混濁があり、CEZ の髄腔内注入は未知であるため、やむなくCER 10 mgの髄腔内注入を併用した。

一方髄腔内の肺炎球菌はCEZ 使用開始後24時間及び48時間で少数ではあるが、培養で証明され、72時間以降で始めて消失した。痙攣はその後2週間持続、発熱は約

3週間続き、意識混濁は1カ月後にやつと恢復した。脳の損傷がかなり強く、臨床症状がそれに覆われ、臨床症状から効果の判定が困難であつた。細菌学的な効果から一応有効と判定したが、CER の髄腔内注入を併用しているので、CEZ 単独の効果というのには、もう少し症例を増して検討する必要があろう。

中毒性の消化不良症2例に対しては、輸液と同時にCEZ の静脈内点滴を施行しており、2例とも有効であつた。

慢性腎孟腎炎の1例は、CEZ の投与と共に詳細に尿中の菌の動態を追求し得たので詳述する。

症例 1才10カ月の男子で生後2カ月の頃より原因不明の発熱が続き、その当時より腎孟腎炎が疑われていた。その当時は緑膿菌が 10⁸/ml 尿から検出される程度であつた。その後8カ月頃より1カ月に1回位の割りで、同様な症状を繰り返し、当科に入院当時にはすでに著明な腎障害を伴つていた症例である。入院当時、発熱38°C、BUN 76 mg/dl、Na 131 mEq/l、K 5.9 mEq/l、Cl 105 mEq/l、CO₂ 9 mM/ml と脱水症状の他に高度の腎障害があると考えられ、尿培養により、大腸菌を 10⁶/ml に検出、尿蛋白 30 mg/dl、尿沈渣中白血球 20~30/F という状態であつた。CEZ 100 mg/kg/日を分4として6時間毎に筋注をはじめると同時に、CEZ の血中濃度、尿中排泄量を測定し、尿中の大腸菌の生菌数及びその形態変化を経時的に追求した。図12に示すように、このような腎障害を有する患児でのCEZ の血中濃度は高く、筋注

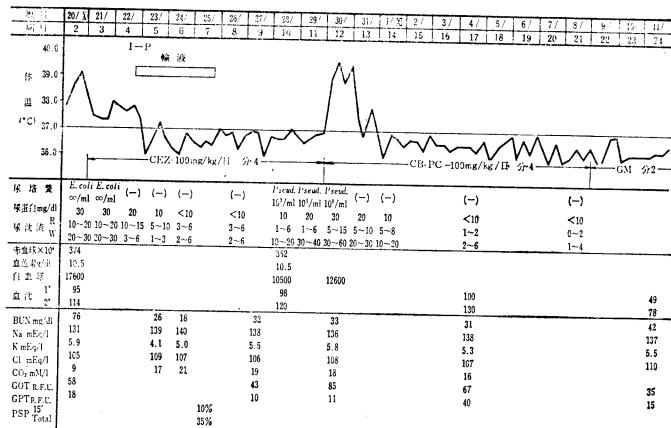


図11 ○ 1才10ヶ月 腎盂腎炎

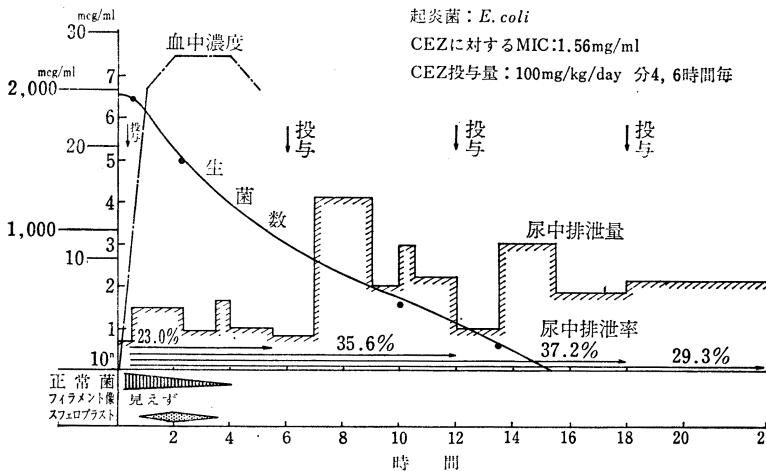


図12 CEZ の吸収、排泄と尿中生菌数の変動

○ 1才11ヶ月 慢性腎盂腎炎

後1時間で 25 mcg/ml, 2時間と4時間で 28 mcg/ml,

6時間後もなお 25 mcg/ml の値を示していた。

一方尿中の排泄は悪く、6時間迄の排泄率は投与量の23.0%にしか過ぎないが、それでも尿中のCEZ濃度は200 mcg/mlから300 mcg/ml程度あり、6時間後2回目の投与以後には、尿中濃度はかなりの高濃度に達した。

尿中の大腸菌の生菌数は、CEZ投与と同時に漸時減少し始め、CEZ筋注30分後で、 2×10^6 /mlであつたものが6時間後2回目のCEZ筋注前には 1.5×10^3 /ml、12時間後には 2×10^3 /ml程度となり、16時間以後には培養上全く証明されなくなつた。一方、尿沈渣をグラム染色して検鏡すると、正常な型をした大腸菌は、CEZ投

与後4時間程度で検鏡下では見えなくなり、Cephalosporin系、Penicillin系薬剤の殺菌作用推定の重要な目安になるフィラメント像は尿中にみられず、僅かに2時間後の尿で、写真16に示すスフェロプラスト像がみられたのみで、CEZの大腸菌に対する作用は、基礎的検討の成績と平行する強いものであり、CEZにさらされた大腸菌は、速やかに溶菌されることがうかがわれた。

臨床経過はCEZ使用開始後24時間では尿中大腸菌は消失、尿中白血球数も減少し、下熱し、極めて順調な経過をたどつていたが、CEZ使用開始後8日目より、尿

中に綠膿菌が検出され始め(図11参照)、尿中白血球は増加し、10日目より尿中綠膿菌は 10^3 /mlに増加、発熱を來したので、使用薬剤をCarbenicillinに切り替えて軽快している。以上のような経過から大腸菌に対しては有効(臨床上からも一応有効)、綠膿菌に対しては無効と判定した。

以上CEZ 100 mg/kg/日使用群16例中、13例有効、有効率81.3%の成績となつた(表5参照)。

検出された病原性細菌のCEZに対するMICと臨床効果との関係を示すと(図13)、MICを測定出来た菌株はcoagulase陽性ブドウ球菌8株、肺炎球菌1株、大腸菌3株および变形菌1株である。coagulase陽性ブドウ球菌8株は1株が0.2 mcg/ml、他の7株は0.39 mcg

/ml の値を示し、耐性株はなかつたが、0.39 mcg/ml の MIC を示す株の中で 2 株、臨床的には無効例があつた。1 例は急性化膿性頸部淋巴巴腺炎、との 1 例は Chr. granulomatous disease である。肺炎球菌の 1 株は化膿性髄膜炎より検出されたものである。大腸菌の 3 株は共に 1.56 mcg/ml を示して有効、Potter 症候群に腎孟腎炎を伴つた症例で検出された变形菌は無効であつた。なお、coagulase 陽性ブドウ球菌で 0.39 mcg/ml の MIC を示すものの中の有効例の株は鼻中隔膿瘍より検出されたものであるが、この症例は 1 カ月後に再発をしており、その際に検出された coagulase 陽性ブ

検出された病原性細菌	例数	MIC (mcg/ml)								
		0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
Staph. aur.	8	◦	◦	◦	◦	◦	◦	◦	◦	◦
D. pneum.	1	◦	◦	◦	◦	◦	◦	◦	◦	◦
E. coli	4	◦	◦	◦	◦	◦	◦	◦	◦	◦

• 有効例
◦ 無効例

図13 検出された病原性細菌の CEZ に対する MIC と臨床効果との関係

ドウ球菌も CEZ に 0.39 mcg/ml の MIC を示していた。CEZ 使用 35 例中、CEZ 筋注時に訴えられる疼痛を除いて、重篤な副作用と考えられる症状を呈したものは 1 例もなかつた。この中、24 例については、CEZ 使用前後に GOT, GPT, および BUN を測定しているが、その成績を図 14 に示す。GOT は大多数の症例では、CEZ 使用後正常値範囲内に入つてはいるが、中に 5 例、逆に上昇して正常値を逸脱したものがある。

1 例は麻疹に肺炎を伴つた症例で、有効例であつたが、GOT が 77 から 158 R. F. unit, GPT が 16 から 36 R. F. unit と共に上昇している。GOT, GPT の他、マイコプラズマに対する CF 値も上昇しており、CEZ のためであるという確証は得られていない。GOT が 56 から 78 R. F. unit と上昇した例は蒙古症に肺炎を伴つた例で無効例であつたが、GPT は逆に正常値に下降しており、これも CEZ のためであるという確証はない。GOT が使用中に一時下り、使用後 85 R. F. unit と上昇した例は、前述した高度な腎障害を伴つた大腸菌による腎孟腎炎の症例で、BUN も高度な異常値を示しており、CEZ 使用中に綠膿菌による菌交代現象症を起した症例である。GOT が 32 から 49 R. F. unit と上昇した例（急性化膿性頸部淋巴巴腺炎）、

11 から 42 R. F. unit と上昇した例（急性咽頭炎）はいずれも CEZ 無効例である。

GPT のみが 19 から 36 R. F. unit と上昇した例は急性咽頭炎の有効例で、GOT が逆に 30 から 22 R. F. unit と下降している。

GOT, GPT および BUN を図中点線で示した異常高値の症例は、高度の中毒性消化不良症を呈した症例であるが、GOT, GPT 共に使用中漸減している。

III. 考 按

CEZ の coagulase 陽性ブドウ球菌、大腸菌および *Klebsiella* に対する抗菌力は優れているという成績が得られた。一方、CER に耐性である菌では CEZ にも耐性を示し、交叉耐性のあることが認められた。

このような Cephalosporin 系薬剤は Penicillin 系薬剤と同じく細胞壁合成阻害剤であるといわれているが、この種の薬剤の中で注目すべきことは、同じ細胞壁合成阻害剤でありながら、薬剤によつては、菌に対する作用態度を異にし、殊に殺菌作用が弱いと考えられる薬剤があることを、私達はかなり前より指摘して来た。例えば、Penicillinase 耐性半合成 Penicillin は PC-G 耐性ブドウ球菌に対しても優れた MIC を示すが、殺菌作用は弱いこと^{5,6)}、CEX は大腸菌に対する殺菌作用が弱く、そのため、大腸菌は CEX の MIC 以上の濃度中でも、いわゆるフィラメント像を呈して長くなるのみで生存しており、これがもつ臨床的意義としては、再発につながることを、私達は詳しく報告している^{7,8,9)}。また、フィラメント形成についての従来の私達の観察と同様の成績が CEZ でも得られたが細胞壁合成阻害作用のほかに分裂阻害作用をもつように考えられる。

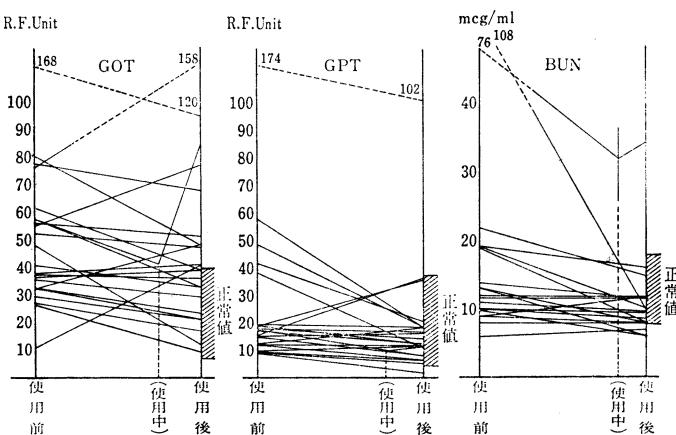


図14 CEZ 使用前後の GOT・GPT 及び BUN の変動

このような意味から、大腸菌とブドウ球菌に対する CEZ の作用態度を主として各種濃度段階における生菌数および形態変化として追求して来たが、CEZ は大腸菌に対しては CER に匹敵する殺菌作用を示しており、CET, CEX よりも殺菌作用の強い薬剤であると考えられた。このことは試験管内実験のみならず、大腸菌による腎孟腎炎に CEZ を使用し、尿中の大腸菌の生菌数と形態変化を経時に追求することでも証明された。すなわち、CEZ 使用後、尿中の大腸菌は速やかに消失し、その過程において、尿中の大腸菌はフィラメント像を形成することなく、すぐ溶菌に導かれる。

これに反し、ブドウ球菌に対しては、CEZ は CER とその作用態度を多少異なる。PC-G 感性菌に対しては、CER とさほど異なる態度を示さないが、PC-G 耐性菌に対しては、CER は比較的速やかに溶菌作用を示すが、CEZ 処理では、多剤耐性ブドウ球菌の中にはいわゆる巨大膨潤像を呈し、菌はなお活性を有していると考えられ、この点 MPI-PC と類似した作用態度を示すものがあつた。このような Cephalosporin 系および Penicillin 系薬剤のブドウ球菌に対する作用態度の差については、種々の耐性菌について検索した結果を別に原著として発表する予定である。CEZ はブドウ球菌に対する MIC には優れたものがあるが、Penicillinase 耐性合成 Penicillin と同様、殺菌作用は弱いように考えられる。そのような作用態度に関連するのか、臨床使用例で、ブドウ球菌による急性化膿性頸部淋巴腺炎では期待した程の臨床効果が得られなかつたし、鼻中隔膿瘍でも一応有効であつたものの、1カ月後に再発したものを経験している。

もとより、このような閉鎖性の病巣の場合には、病巣の種類によつても異なるであろうし、病巣内に到達する CEZ の濃度との関係もあり、一概に CEZ のブドウ球菌に対する作用態度からのみでは論ぜられない問題である。しかし、CEZ の病巣内への移行性の良否と共に今後、更に検討されなければならないであろう。

CEZ の小児に対する使用量であるが、血中濃度から考えると、50 mg/kg/日を 3ないし 4回に分けて筋注することで充分に治療目的を達せられると考えられ、また実際に 50 mg/kg/日の臨床使用成績で有効率 73.7% の優れた成績が得られた。然し、私達は、CEZ の臨床的意義が未知のものであつたために、重症感染症に対しては 100 mg/kg/日を使用し、この群でも有効率 81.3% の優れた臨床成績が得られた。しかし、CEZ の適応症例さえ誤まらなければ、50 mg/kg/日でも充分であつたであろうと考えられる。しかし、重症感染症では 100 mg/kg/日

使用でも重篤な副作用がみられなかつたということは、臨床使用上には留意しておくとよいであろう。

一面、重篤な副作用は見られなかつたが、CEZ 使用前後における生化学的検査で GOT の上昇している症例がかなりあることは一考を要する。CEZ の使用量との関係は今のところ見当らず、この上昇値は疾患の種類、重症度、経過とも関係があるので、今、直ちに結論を出すことは出来ないが、今後、CEZ の臨床使用にあたつては、一応 GOT は経時に測定して行く必要があると考えられた。

IV. 結論

CEZ の小児科領域における基礎的、臨床的検討を行なつた。

1. Coagulase 陽性ブドウ球菌、大腸菌、*Klebsiella* の CEZ に対する抗菌力をしらべたが、感受性は優れたものがあり、耐性菌は少ないが、耐性である菌では CER との間に交叉耐性がある。また、大腸菌に対する CEZ の殺菌作用は、CER に匹敵する優れたものであるが、PC-G 耐性ブドウ球菌に対する殺菌作用は、CER と異なり、多少弱く臨床使用上留意すべき事項であろうと考えられた。
2. CEZ の小児における吸収排泄は良好である。
3. CEZ を小児の各種適応感染症に使用し、有用であるという結論をみちびく優れた臨床成績を示した。
4. CEZ の臨床使用量は 50 mg/kg/日を 3ないし 4回に分けて使用することで充分であると考えられたが、重症感染症では 100 mg/kg/日まで使用できる。但し、その意義は不明であるが、GOT が上昇した症例があるので、今後の観察が必要である。

参考文献

- 1) KARIYONE, K.; H. HARADA; M. KURITA & T. TAKANO: Cefazolin, a new semisynthetic Cephalosporin Antibiotic. *J. Antibiotics* 23: 131~136, 1970
- 2) 石山俊次、上田泰、桑原章吾、小酒井望、古屋暁一、紺野昌俊、藤井良知：最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration) 測定法の標準化について。*Chemotherapy* 16: 98~99, 1968
- 3) 鳥居敏雄、川上保雄、小島碩夫：重層法 (一次拡散法) によるペニシリン定量法について、ペニシリン, 1: 281~289, 1948
- 4) 藤井良知：化学療法剤の効果判定基準—小児急性気道感染症、*医人* 14: 41~48, 昭40

- 5) 藤井良知: 小児呼吸器感染症と合成ペニシリソ—一なぜペニシリソは昔ほど効かないか——胸部疾患, 8: 1043, 1964
- 6) 藤井良知, 紺野昌俊, 生方公子: Penicillin 系, Cephalosporin-C 系薬剤の Penicillin-G 耐性プロウ球菌に対する作用の差について, 第18回日本化学療法学会総会講演, 昭和45年
- 7) 藤井良知, 紺野昌俊, 生方公子: ペニシリソ, セファロスボリンC 系薬剤による大腸菌のフィラメント形成並びにその臨床的意義について。I. セファレキシン投与後慢性腎孟腎炎患児の尿中に出現した大腸菌のフィラメント像およびスフェロプラスト並びにそれらと再発の関係, 感染症学雑誌, 44: 62~71, 昭45 II. 基礎的検討, 感染症学雑誌, 44: 72~85, 昭45 III. 電子顕微鏡による検討, 感染症学雑誌, 44: 146~155, 昭和45
- 8) FUJII, R.; M. KONNO & K. UBUKATA: The filamentous shape of *Escherichia coli* treated with Cephalexin in higher concentration than the minimum inhibitory concentration and its clinical significance. Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy I: 374~378, Univ. Tokyo Press, 1970
- 9) UBUKATA, K.; M. KONNO & R. FUJII: Electronmicroscopic study of filament-shaped *E. coli* resulting from culture with Cephalexin and other analogues. Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy I: 379~382, Univ. Tokyo Press, 1970.

CLINICAL AND LABORATORY STUDIES ON CEFAZOLIN IN PEDIATRIC FIELD

RYOCHI FUJII, MASATOSHI KONNO, KAZUHO OKADA, KEI HACHIMORI &
KIMIKO UBUKATA

Department of Pediatrics, Tokyo University Branch Hospital

From basic and clinical studies with Cefazolin (CEZ), the following results were obtained.

1) Antimicrobial activity of Cefazolin was examined against clinical isolates of coagulase positive *Staphylococcus aureus*, *E. coli* and *Kl. pneumoniae*, and proved to be excellent except for a few of resistant bacteria, in which cross resistance was observed between this antibiotic and Cephaloridine.

Bactericidal activity of Cefazolin was comparable against *E. coli* to that of Cephaloridine but a little bit less potent against Penicillin G-resistant *Staphylococcus aureus*, which is to be considered in clinical application of the antibiotic.

2) Absorption into serum and excretion into urine of Cefazolin by the intramuscular route were good enough for clinical application.

3) Cefazolin was tried in various infections of children, and could be appraised as a drug of choice.

4) From our experiences, daily recommended dose in children was intramuscularly 50 mg/kg divided into 3 to 4 portions for mild to moderate infections, and might be increased up to 100 mg/kg for serious ones.

In one patient given Cefazolin, an increase of GOT value was observed, the cause of which is not clear to date.