

小児科領域における Cefazolin に関する検討

中沢 進・岡 秀・佐藤 肇・国保喜寛・渡辺 修・今井重信

昭和大学医学部小児科, 都立荏原病院小児科

近岡秀次郎

高津中央病院小児科

村田文也・根本ハツ子

東京都立母子保健院小児科

新井蔵吉

昭和大学中検細菌部

注射用 Cephalosporin 系製剤である Cephloridine (CER) と Cephalothin (CET) については 1962 年 10 月, 次いで 1963 年 10 月の第 2, 3 回 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy で, 次いで日本化学療法学会においても昭和 40 年 6 月, 第 13 回総会の席上, 本剤に関するシンポジウムが開催され, 広領域性でしかも耐性獲得の球, 桿菌類にも有効に作用する抗菌性に起因した多彩な臨床効果が広く確認されるに至った。私等も CER に関する小児科領域の成績についてはすでに報告してきた¹⁾。

今回 Cephalosporin 系注射用製剤として本邦において独自の立場で開発された(藤沢薬品中央研究所) Cefazolin (CEZ)²⁻⁵⁾ を使用しての一連の基礎的, 臨床的検討を行ない見るべき成果を得ることができたので今日までの概況について以下報告したいと思う。CEZ の各種細菌類に対する抗菌性は CER に類似し, 耐性獲得諸菌に対しても強い抗菌性を発揮する点の特徴とされている。

抗菌性試験

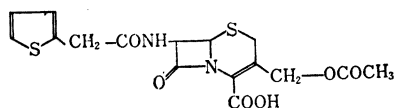
化学療法学会標準法による寒天平板画線培養法によって, 小児患者材料から分離した以下の 3 菌種の MIC について CER との比較測定を行なった。

1) コアグララーゼ陽性細菌 (表 1)

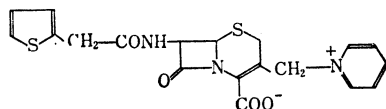
表 1 「コ」陽性細菌に対する CER, CEZ の MIC 比較

株数	抗生剤	MIC (mcg/ml)		
		≤ 0.78	1.56	3.12
42	CER	38 └──┘	3 └──┘	1
			97.6%	
42	CEZ	40 └──┘	2 └──┘	
			100%	

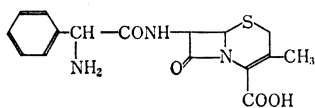
検査株数 42 株, CEZ, CER の MIC はほぼ一致し, 両者ともに ≤ 0.78 mcg/ml が大半を占め, 耐性株は発見されなかつた。



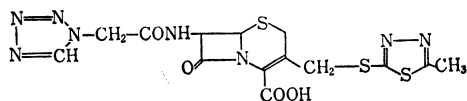
Cephalothin (CET)



Cephloridine (CER)



Cephalexin (CEX)



Cefazolin (CEZ)

図 1 各種 Cephalosporin 類の構造式

2) A群溶連菌 (表2)

検査株数 86株, プ菌に対する感性態度と同様, CEZ, CERともに ≤ 0.78 mcg/ml の MIC が大半を占めていた。

表2 溶連菌に対する CER, CEZ の MIC 比較

株数	抗 生 剤	MIC (mcg/ml)	
		≤ 0.78	1.56
36	CER	34	2
	CEZ	34	2

3) 病原大腸菌 (表3)

検査株数 30株, CEZ, CER に対する MIC は大半 1.6 ~ 6.4 mcg/ml 間に分布していたが, この間にあつて CEZ の感性は CER に比較して僅かに優れている傾向であつた。

表3 病原大腸菌に対する CER, CEZ の MIC 比較

株数	抗 生 剤	MIC (mcg/ml)					
		1.6	3.2	6.4	12.5	25	$50 \leq$
30	CER	7	7	8	6	1	1
	CEZ	10	12	6	1	1	

血中濃度および尿中排泄測定成績

1) 血中濃度の消長

B. subtilis ATCC-6633 の芽胞を試験菌とした寒天平板 Disc 法によつて, 全血および尿中排泄濃度を測定した。

注射法は大半筋注であり, 測定時間は注射後 1, 3, 5, 7 時間の 4 回またはさらに 12 時間後を追加した 5 回である。

i) 新生児の成績

(20 mg/kg 筋注) (表4, 図2)

4 例の平均値は 1 時間 32.6, 3 時間 17.0, 5 時間 9.9, 7 時間 7.3 mcg/ml で half life は 4.6 時間であつた。

表4 新生児血中濃度, 尿中排泄 (20 mg/kg 筋注)

年齢 (日令)	生下時体重 (g)	採血時体重 (g)	血 中 濃 度 (全血 mcg/ml)				尿中排泄率% (7 時間目まで)
			1 時間	3	5	7	
10日	3,249	3,200	32.0	23.5	14.3	5.8	60.9
15日	3,000	2,600	35.0	19.0	14.0	11.5	41.7
50日	3,250	4,140	40.0	12.0	8.5	2.5	56.5
50日	2,880	4,280	23.5	13.5	2.8	9.2	86.7
平 均			32.6	17.0	9.9	7.3	61.5

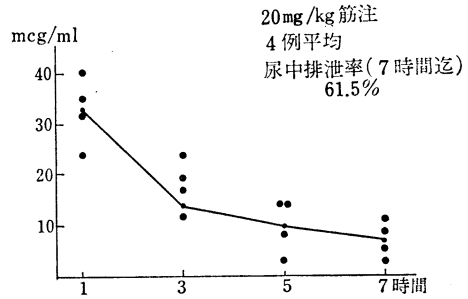


図2 新生児の血中濃度及び尿中排泄

ii) 未熟児の成績

生下時体重はいずれも未熟児の範囲内に入る体重の症例であるが CEZ 血中濃度測定時にはすでに新生児期を過ぎた症例も含まれている。

(20 mg/kg 筋注) (表5, 図3)

8 例の平均値の peak は 1 時間目の 31.6 mcg/ml, 3 時間 16.1 mcg/ml, 5 時間 15.5 mcg/ml, 7 時間 7.6 mcg/ml で新生児の血中濃度の消長に類似した傾向であつた (Half life 4.3 時間)。

表5 CEZ 筋注後の未熟児血中濃度, 尿中排泄 (20 mg/kg 筋注)

年齢 (日令)	生下時体重 (g)	採血時体重 (g)	血 中 濃 度 (全血 mcg/ml)			尿中排泄率% (7 時間目まで)	
			1 時間	3	5		7
2日	2,030	2,000	65	20	25	21	26.8%
5日	1,770	1,700	10.1	7.2	11.5	4.2	48.5
6日	2,300	2,280	24.5	16	13	11.5	63
32日	2,160	2,430	44	14	11	6.5	17.6
35日	1,970	2,550	34	26.5	36	4.5	31.9
39日	2,100	2,590	21	13	9.8	3.4	37
45日	1,840	2,680	26	21.5	10	5.8	35
59日	1,520	2,580	28	10.5	8	3.6	71.2
平 均			31.6	16.1	15.5	7.6	41.4

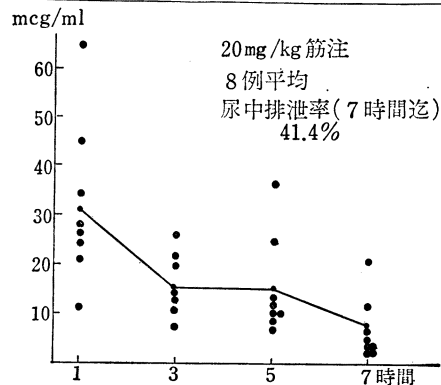


図3 未熟児の血中濃度及び尿中排泄

(50 mg/kg 筋注) (表 6)

生後3日目から89日目までの7例について測定しているが peak は 20 mg/kg 筋注時と同様、1時間目にあり平均 54.4 mcg/ml, 3~5時間目まで 28.2~34.9 mcg/ml, 12時間目においても 8.6 mcg/ml の高血中濃度の持続がみられた。すなわち使用用量によつて peak とともに各測定時間における血中濃度の明らかな上昇がみられたことになる。この際各検査時間における血中濃度の高低は生後3日目の2例と生後20日以後の5例と比較して大差がなく可成りのばらつきがあつた(Half life 3.5時間)。

表 6 CEZ 筋注後の未熟児血中濃度, 尿中排泄(50 mg/kg 筋注)

年令 (日令)	生下時 体重 (g)	採血時 体重 (g)	血中濃度 mcg/ml					尿中排泄% (7時間 目まで)
			1時間	3	5	7	12	
3日 ♂	1,740	1,500	31	25.5	17	22	9.4	44
3日 ♂	2,040	1,820	64	36	30	28	15	77
20日 ♂	1,940	1,990	48	32	31	19	14	49.2
21日 ♂	2,025	2,145	56	38	29	18	6.8	73.2
33日 ♂	2,010	2,485	63	39	37	18	8.4	77.8
49日 ♂	1,500	2,070	58	40	32	13.5	6.3	42.5
89日 ♂	880	2,050	61	34	22	10.5	0	58.9
平均			54.4	34.9	28.2	18.4	8.6	60.4

iii) 乳児の成績

(50 mg/kg 筋注) (表 7)

4例の健康乳児についての成績であるが平均値で peak は1時間値の 40.0, 5時間目には低下して 11.5, 7時間 8.5 mcg/ml (Half life 2時間)。

未熟児群に同量を筋注した場合に比較して各測定時間の血中濃度は低く, half life も短縮していた。

表 7 CEZ 筋注後の乳児血中濃度 (50 mg/kg)

年令	体重 (g)	血中濃度 (mcg/ml)			
		1時間	3	5	7
50(日) ♂	5,400	48.0	20.0	8.4	5.2
10(月) ♀	9,000	36.0	24.0	11.5	5.6
11(月) ♀	9,000	34.0	25.0	12.0	10.0
1年2ヵ月 ♀	8,000	52.0	26.0	14.0	13.2
平均		40.0	24.0	11.5	8.5

iv) 学童の成績 (表 8, 図 4)

(20 mg/kg 筋注)

Peak は1時間値の平均 18.7 mcg/ml, 3時間目には 1/3 以下の 5.02 mcg/ml と低下し, 7時間目には測定不能に終つている (Half life 1.75時間)。

表 8 CEZ 筋注後の小児血中濃度, 尿中排泄 (20 mg/kg 筋注)

年令	体重 (kg)	血中濃度 (全血 mcg/ml)				尿中排泄率% (7時間 目まで)
		1時間	3	5	7	
5年	22	32.0	7.0	2.0	0	100
7年	25	19.0	7.5	1.7	0	37.2
7.8年	25	21.5	5.1	1.5	0	63.6
12年	30	8.3	3.42	0	0	58.8
12年	30	12.5	2.1	0	0	40.7
平均		18.7	5.02	1.04	0	60.0

同量筋注時の新生児, 未熟児の血中濃度に比較して peak 始め各測定時間における血中濃度が明らかに低く, half life も著しく短縮している。

v) 点滴静注時の成績 (図 5)

生後50日, 男子(乳児肺炎症例)に CEZ 0.5g をソリタ液 (3号) 500 ml に溶解, 約24時間を要して点滴静注を継続した際の 10, 35時間目の血中濃度を測定してみた。10時間目 18.0 mcg/ml, 35時間目 24.0 mcg/ml と高い血中濃度の持続を証明することができた。

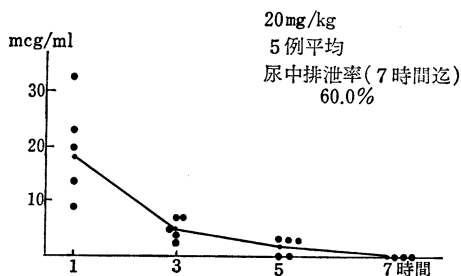


図 4 小児の血中濃度及び尿中排泄

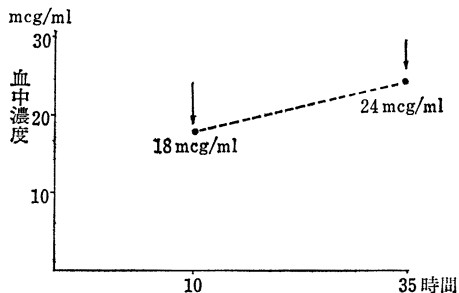


図 5 生後50日 ♂ (CEZ 0.5g/0.5L/日 持続点滴)

以上の成績からみて CEZ の上記点滴静注法は乳児重症感染症の治療法として好適であると思われる根拠を提

供したことになる。

vi) CER 筋注後の血中濃度との比較 (表9, 図6)

CER 20 mg/kg, 5名の乳児に筋注した場合の平均値の peak は1時間目の 22.5 mcg/ml, 3時間 7.7 mcg/ml, 5時間 3.9 mcg/ml, 7時間 0.9 mcg/ml で同量の CEZ 筋注時の新生児, 未熟児血中濃度の平均値からみて各測定時間の成績が低く, かつ持続時間も短縮されている傾向であった。

表9 CER 筋注後の乳児血中濃度の消長 (20 mg/kg)

年 令	体 重 (g)	血 中 濃 度 mcg/ml			
		1 時間	3	5	7
40(日) ♂	4,000	19.5	9.8	5.1	2.5
2.5(月) ♂	6,150	22.5	5.4	1.9	0
5(月) ♀	6,250	23.5	8.2	4.0	0.04
5(月) ♀	7,100	25.0	8.0	4.6	1.9
7(月) ♂	7,000	22.0	7.0	3.9	0
平 均		22.5	7.7	3.9	0.9

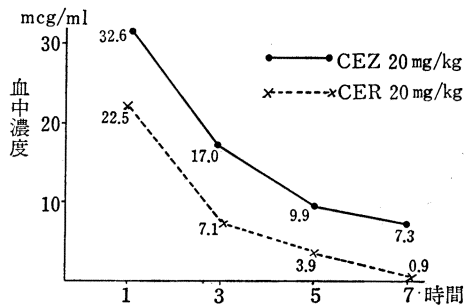


図6 CEZ, CER 筋注後の乳児血中濃度比較

2) 尿中排泄

筋注後7時間目までの尿を蓄尿し, 尿中活性排泄量を測定した。

i) 新生児の成績

(20 mg/kg 筋注) (表4)

41.7~86.7%間に分布し, 平均 61.5% であった。

ii) 未熟児の成績

(20 mg/kg 筋注) (表5)

8例について測定しているが, 17.6~71.2%に分布し, 平均 41.4%で健康新生児に比較して排泄率が悪かった。

(50 mg/kg 筋注) (表6)

7例について測定, 42.5~77.8%に分布, 平均 60.4% であった。

iii) 学童の成績

(20 mg/kg 筋注) (表8)

健康学童5例について測定, 37.2~100.0%間に分布し, 平均 60.0%で生後10~50日間の健康新生児の排泄率と比較して大差をみなかった。

小児感染症に対する CEZ 治療成績の検討

(表10, その1, 2)

小児期の急性感染症12種類, 計70例に対し大半筋注, 一部点滴静注にて CEZ を投与し, その臨床効果について検討を行なつてみた。各症例についての治療概況は表10から明らかであるが, この際の治療効果の判定は以下の基準によつて行なつてみた。

(臨床効果の判定基準)

⊕ (著効)……CEZ 投与後 3~4 日以内に主症状消退

+ (有効)……CEZ 投与後 5~6 日以内に主症状消退

※肺炎の場合には 7~8 日以内とした。

± ……有効に近い症例

? (疑問)……臨床効果判定不能

1) 各種急性扁桃炎……………16例

発熱, 咽頭痛, 咳嗽, 扁桃腺の発赤, 腫脹, 義膜形成, 両側顎下リンパ腺の腫脹等を主症状とした症例であり, 16例中9例の咽頭粘液培養から溶連菌, プ菌, グラム陰性桿菌等の単独または混合感染が証明されている。乳, 幼児ともに CEZ 0.25 g, 2~4 日間の使用で下熱とともに局所所見の好転のみられた症例が大半であった。

著効14例, 有効2例であった。

2) 急性気管支炎, 喘息性気管支炎……………17例

いずれの症例も胸部に散在性のラ音が聴取され, 発熱の持続, 著明な咳嗽, 喀痰の増加, 喘息性気管支炎では喘鳴や呼吸困難を伴った症例が多かった。喘息性気管支炎には大半の症例に CEZ の筋注の外 steroid の内服を併用した。

乳, 幼児ともに CEZ の1日の投与量は 0.125~0.25 g, 1日1~2回, 3~7 日間の筋注が大半であった。

17例中2例を除き, 治療開始後 3~5 日以内に平温に復するとともに胸部所見も改善消失した。

3) 肺炎

(新生児より生後1年までの肺炎……………10例)

この年令の肺炎では病巣が広範の上に, 生体側の抵抗性に乏しく, かつ原因菌が常用抗生剤耐性菌やグラム陰性桿菌類の単独または混合感染が多い関係上抗生剤療法の普及した今日でも予後の不良な結果を迎える症例が多い。

今回の CEZ 治療10例中には2例のブ菌性肺化膿症(別記)が含まれており, また生後15日, ♂, (第34症

例)には点滴静注を併用しているが、他の7例には CEZ 1日0.25~0.5g, 5~8日間の筋注で全例満足すべき治療成績を収めることができた。これらの症例の咽頭粘液培養からはコアグラゼ陽性、黄色ブ菌の証明されたものが大半を占めていた。CEZの使用用量は大半50~70mg/kgということになる。

症例 No. 36 47日♀, 乳児肺炎兼肺化膿症 (図7, その1, 2, 3)

約2週間前より感冒にて某医の治療を受けていたが下熱の傾向なく、咳嗽増加, 食欲減退, 一般状態悪化し, 呼吸困難を伴ってきたため来院, 初診時右肺野全般に呼吸音聴取困難, 打診上強濁音, 右上肺穿刺液からコアグラゼ陽性ブ菌を純培養状に証明, 該菌の感性態度, CER(卅), TC, LM, EM(-), 白血球15,100, うち多核白血球67%, 入院後CEZ 1回100mg 1日3回10日, 以後2回8日, 次いで1回5日, 計23日間に5,100mg筋注。以上の治療によつて5~6日目から平温に復し, 呼吸困難は5日後, 咳嗽は10日後に消失, 20日目にはレントゲン所見上からも胸部所見は著しく好転, 白血球11,800, 以後順調に経過し合併症なく治癒。

症例 No. 40 108日♀, 乳児肺炎兼肺化膿症 (図8, その1, 2, 3)

1週間前より鼻閉, 咳嗽増加, 発熱, 以後次第に食欲

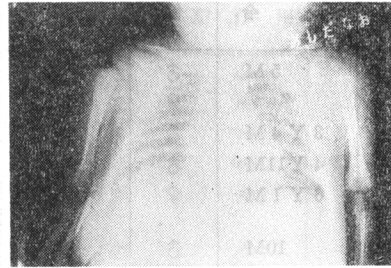


図7 その3

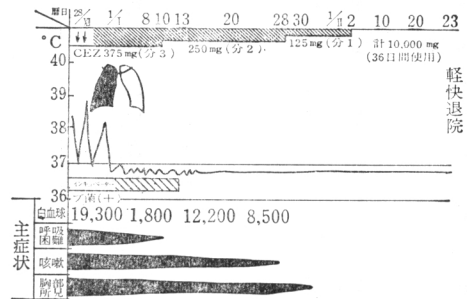


図8 その1 乳児肺炎兼肺化膿症

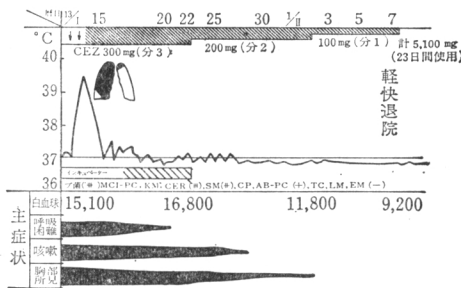


図7 その1 乳児肺炎兼肺化膿症

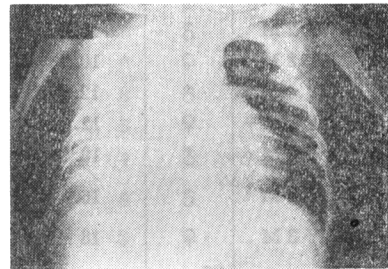


図8 その2

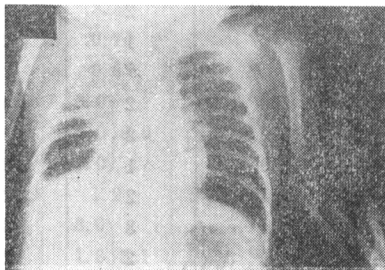


図7 その2



図8 その3

表10 (その1) CEZ による

No.	年 令	性	体 重 (kg)	病 名	投 与		
					1 回 量	1日の回数	1日総量
1	5 M	♂	7.2	急 性 扁 桃 炎	250	1	250
2	"	♀	6.8	"	"	"	"
3	3 Y 4 M	♂	14	"	"	"	"
4	4 Y 11 M	♂	16	"	"	"	"
5	6 Y 1 M	♀	"	"	"	"	"
6	10 M	♂	8.0	腺 窩 性 扁 桃 炎	"	2	500
7	2 Y 1 M	♂	11.5	"	"	1	250
8	2 Y 2 M	♂	16.0	"	"	"	"
9	2 Y 3 M	♂	11.8	"	500	"	500
10	4 Y 2 M	♂	15.0	"	250	2	"
11	4 Y 6 M	♀	14.0	"	"	1	250
12	5 Y 4 M	♂	17.0	"	"	"	"
13	6 Y 2 M	♂	20.0	"	500	"	500
14	6 Y 5 M	♂	16.5	"	250	"	250
15	7 Y 4 M	♀	20.5	"	500	2	1000
16	7 Y 9 M	♂	20.0	"	"	"	"
17	2 M	♀	3.8	急 性 気 管 支 炎	125	"	250
18	"	♀	"	"	"	"	"
19	6 M	♀	6.5	"	250	1	"
20	9 M	♂	8.0	"	"	"	"
21	1 Y 2 M	♂	10.0	"	125	2	"
22	1 Y 3 M	♀	10.0	"	250	1	250
23	1 Y 4 M	♂	12.0	"	"	"	"
24	1 Y 11 M	♀	12.0	"	"	"	"
25	2 Y 3 M	♂	13.0	"	"	"	"
26	4 Y 8 M	♂	16.4	"	500	"	500
27	7 Y 3 M	♀	18	急 性 気 管 支 炎	250	1	250
28	50 T	♀	3.5	喘 息 性 気 管 支 炎	125	2	"
29	50 T	♀	3.2	"	"	"	"
30	5 M	♂	6.7	"	250	1	"
31	6 M	♂	8.0	"	"	2	500
32	11 M	♂	8.5	"	"	1	250
33	1 Y 7 M	♂	13.0	"	"	"	"
34	15 T	♂	4.2	新 生 児 肺 炎	250(点滴)	2	500
					250(筋)	2	500
					250(筋)	1	250
35	20 T	♂	3.85	"	100	2	200
36	74 T	♀	3.44	乳 児 肺 炎, 肺 化 膿 症	"	3	300
					"	2	200
					"	1	100

小児感染症治療成績

法		分離菌および感性態度	主症状消失 までの日数	副作用	治療効果
投与日数	総量 (g)				
6	1.5	咽頭(-)	3	-	++
2	0.5	溶連菌, ブ菌, ナイセリア	2	"	"
"	"	"	3	"	"
"	"	"	"	"	"
1	0.25	溶連菌, ナイセリア	3	"	"
7	3.5	黄色ブ菌, PC(++), SM(++), CP, TC(+) EM(-), LM, OM(+), KM(-), CER (++)	3	"	"
3	0.75	白色ブ菌, PC, SM, CP, TC, EM, LM, CM, KM, CER(++)	"	"	"
"	"	(-)	"	"	"
4	2.0	ブ菌, PC(-), SM, TC(-), CP(+), EM, KM, CER(++)	2	"	+
7	3.5	(-)	4	"	++
3	0.75	ブ菌, 溶連菌	"	"	"
2	0.5	(-)	3	"	"
3	1.5	溶連菌	2	"	"
2	0.5	(-)	"	"	"
3	3.0	ブ菌, グラム陰性桿菌	3	"	"
5	5.0	ブ菌, PC, SM, TC(+), CP(++), KM(++), CER(++)	5	"	+
8	2.0	溶連菌	6	"	"
"	"	(-)	4	"	++
3	0.75	"	5	"	+
"	"	溶連菌, ブ菌, ナイセリア	4	"	++
6	1.5	(-)	5	"	+
4	1.0	検査中	"	"	"
3	0.75	"	3	"	++
"	"	検査中	5	"	+
2	0.5	"	4	"	++
6	3.0	ブ菌, PC-G(++), SM(++), CP(+), KM (++), CER(++), TC, EM(-)	3	"	+
4	1.0	検査中	5	-	+
3	0.75	ブ菌 (+), OM, LM, PC-G, CER, SM, TC, EM, KM(++)	"	"	"
4	1.0	(-)	3	"	++
"	"	"	6	"	+
7	3.5	(-)	7	"	?
3	0.75	"	2	"	++
2	0.5	"	4	"	"
6	3.0	ブ菌 (+), 溶連菌 (++) , PC, CP, EM, LM, OM, AB-PC, CER(++)	10	"	±(死)
8	4.0				
8	2.0				
6	1.2	ブ菌	4	"	++
10	3.0	ブ菌, PC(+), SM(++), TC(+), KM(++), CER(++), LCM(-), EM(+)	15	"	"
8	1.6				
5	0.5				

表10 (その2) CEZ による

No.	年 令	性	体 重 (kg)	病 名	投 与		
					1 回 量	1日の回数	1日総量
37	50T	♀	5.0	乳 児 肺 炎	125	2	250
38	2M	♂	5.54	"	"	"	"
39	3M	♂	5.6	"	"	"	"
40	108T	♀	5.5	乳児肺炎, 肺化膿症	"	3	375
						2	250
						1	125
41	9M	♂	9.5	乳 児 肺 炎	250	2	500
42	10M	♂	9.0	"	125	"	250
43	1Y	♀	9.5	"	250	"	500
44	1Y 3M	♂	10.0	急 性 肺 炎	"	"	"
45	1Y 4M	♀	9.8	"	"	"	"
46	1Y 4M	♀	9.5	急 性 肺 炎	250	2	500
47	1Y 5M	♂	10	"	"	"	"
48	1Y 5M	♂	10.5	"	"	"	"
49	1Y 6M	♀	11.0	"	"	"	"
50	1Y 6M	♂	8.0	"	125	"	250
51	1Y10M	♀	10.3	"	250	2	500
						1	250
52	2Y 2M	♀	12.5	"	"	2	500
53	2Y 4M	♂	14.0	"	"	"	"
54	3Y 6M	♂	16.5	氣 管 支 肺 炎	"	1	250
55	3Y 8M	♂	17	"	"	2	500
56	4Y	♀	17	"	"	"	"
57	4Y	♀	16	"	"	1	250
58	4Y	♀	13	" (PAP)	"	2	500
59	4Y 2M	♂	24	"	"	1	250
60	4Y 8M	♂	16.5	"	375	2	750
61	5Y 1M	♂	17.0	"	250	"	500
62	5Y 2M	♂	19.5	"	500	1	"
63	6Y 4M	♂	22.4	"	"	"	"
64	6Y 9Y	♀	20.0	"	250	2	"
65	10M	♂	28	皮膚粘膜眼淋巴腺維症 候群+急性肺炎+肝炎	1000	"	2000
66	1Y 5M	♂	9	項部, 頭部癰(膿瘍)	250	1	250
67	7Y 6M	♂	18	急性顎下淋巴節炎	500	"	500
68	5Y	♀	16.5	ブ 菌 性 敗 血 症	"	2	1000
69	5M	♂	6.0	百 日 咳	250	2	500
70	3M	♂	6.0	"	"	"	"

小児感染症治療成績

法		分離菌および感性態度	主症状消失 までの日数	副 作 用	治 療 効 果
投与日数	総 量 (g)				
7	1.75	<i>E. coli</i> (++) , SM, CP, TC, AB-PC(++), KM, CM, CL(++), CER(++)	5	"	+
"	"	ブ菌, PC(++), SM(++), TC(+), KM(++), CER(++), EM(++), LCM(++)	"	"	"
6	1.5	ブ菌, PC, SM, TC(-), CP(+), KM(-), CER(++), LCM(++)	"	"	"
13	4.875	ブ菌, PC, SM, TC(+), KM(++), CER, EM(++), LCM(++)	18	"	+
18	4.5				
5	0.625				
8	4.0	<i>Staph. epi.</i> (++)	6	"	+
"	2.0	(-)	5	"	"
5	2.5	<i>Strept.</i> (A群以外)	"	"	"
9	4.5	ナイセリア, <i>Strept.</i> (A群以外)	7	"	+
6	3.0	ブ菌, PC(+), TC, CP(-), KM(+), SM (++), EM, CER(++)	5	"	"
6	3.0	ブ菌, PC, SM, CP, EM(++), TC(+), KM(-), CER(++)	5	-	+
"	"	ブ菌, TC, CP, SM(-), PC, CER(++), EM, KM(++)	"	"	"
5	2.5	ブ菌, CP, SM, PC, TC(++), EM, OM, LM, KM, CER(++)	"	"	"
6	3.0	ナイセリア, <i>Strept.</i> (A群以外)	"	"	"
5	1.25	(-)	"	"	"
7	3.5	}	4	"	++
3	0.75				
7	3.5	<i>Strept.</i> (A群以外)	5	"	+
"	"	<i>Staph. aur.</i> PC, SM, CP, TC, EM, OM, LM, KM, CER(++)	6	"	++
2	0.5	(-)	4	"	"
15	7.5	(-)	8	"	±
5	2.5	<i>Neisseria</i> (++), <i>Viridans</i> (++)	5	"	+
8	2.0	(-)	6	"	"
6	3.0	(-)	5	"	"
2	0.5	(-)	2	"	++
6	4.5	<i>Neisseria</i> (++), <i>Viridans</i> (++)	5	"	+
5	2.5	<i>Neisseria</i> (++)	"	"	"
6	3.0	<i>Staphylo. Strept.</i>	4	"	++
7	3.5	<i>Staphylo. Neisseria</i>	"	"	"
5	2.5	<i>Neisseria</i> (++)	5	"	+
9	18	(-)	8	"	?
3	0.75	ブ菌(++), PC(+), SM, CP, TC, EM, KM, CM, LM, CER(++)	5	"	+
3	1.5	ブ菌(+), PC(-), SM, TC, CP, EM, KM, OM, LM, CER(++)	4	"	++
6	6.0	ブ菌(+), PC, EM(-), TC(++)	3	"	"
10	5.0	白色ブ菌(+), ナイセリア(+), ビリダンス(++)	7	-	+
"	"	(-)	"	"	"

減退，来院前日より吐乳，呼吸困難出現のため入院，入院時右肺全体の呼吸音ほとんど聴取困難，該部に小水泡音多数，濁音(卅)，右肺穿刺液の培養によりコアグラセ陽性細菌純培養状に証明，該菌は CER に対して高度感性であつた。入院後抗生剤としては CEZ の筋注を主体とし γ -globulin, steroid の併用，CEZ の筋注は最初 125 mg 1 日 3 回(0.375 g) 13日間，次いで 125 mg, 1 日 2 回18日間，以後 125 mg 1 日 1 回 5 日間，計36日間に10,000 mg 使用。以上の治療開始後 4 日目には平温に復し，呼吸困難は約10日後，咳嗽は約20日後，胸部所見もレントゲン検査上 1 カ月後には著しく好転して治癒に向かつた。

(1年3カ月より2年4カ月までの肺炎……10例)

全例多薬性に病巣が証明され，発熱，咳嗽，食欲不振等を主訴として来院し，いずれも入院加療を行なつた症例のみである。

10例中 5 例の咽頭粘液培養からは細菌が証明されている。CEZ の筋注は大半 250 mg 1 日 2 回 (500 mg) 1 週間前後の使用で全例に明らかな治療効果を認めている。

(3年6カ月より6年9カ月までの気管支肺炎……11例)

散在性に病巣があり，いずれも入院加療を行なつている症例である。CEZ 250~500 mg 1~2 回/日，4~5 日間の筋注が大半を占めているがこの期間の治療で胸部所見はほとんど消失している。

(3年6カ月より6年9カ月までの幼児，学童気管支肺炎……11例)

11例中には 1 例の *Mycoplasma* 性肺炎が含まれており，咽頭粘液培養を行なつた 9 例からは細菌が 2 例に比較的多数証明された以外は常在菌のみであつた。10例いずれも散在性に病巣のある症例であり，発熱，咳嗽の著明増加，一部胸部痛を主訴として来院し，聴・打診，胸部レントゲン所見上気管支肺炎と診定，入院加療を行なつたものである。入院当日の最高体温37.8~39.2°C，CEZ 筋注は 1 回 250~500 mg, 1 日 1~2 回，使用期間 2~15日間に及んでいるが，5~7 日間の筋注で満足すべき治療成績を得た症例が大半であつた。1 例を除き治療開始後 2~6 日間で病変はほとんど好転し治癒に向かつている。

症例 No. 58 4年♀，*Mycoplasma* 性肺炎は入院 6 日目の血清反応 CF 128×，CHA 512×，入院時の右肺上葉に均等に拡がる陰影その他発熱，著明な咳嗽の増加等から証明された症例であるが，CEZ 250 mg 1 日 2 回

の筋注で 2 日目には平温に復し，4 日目には咳嗽は著しく減少，5 日目には右肺全般にみられた水泡音もほとんど消失している。

臨床効果判定，有効

(頭部癩，急性顎下淋節炎……2例)

いずれの症例も PC 耐性細菌を原因菌とした病型であり，局所の発赤，有痛性の腫脹，中心部の化膿等を主症状とし，両例ともに来院時には 38.0°C 以上の発熱を伴つていた。

CEZ 250~500 mg 1 日 1 回，3 日間の使用で 4~5 日目には局所所見はほとんど消失している。

症例 No. 68 5年♀，細菌性敗血症

入院約 1 週間前より原因不明の 37.5~40.2°C に及ぶ弛張熱持続，CP の筋注，EM の内服併用等によつて下熱の傾向なく入院，入院当日の静脈血培養によつて静脈血 1.0 ml から 4 個の黄色細菌の発育があり，細菌性敗血症と診定された。入院時の白血球 18,200，多核白血球 68%，分離細菌の感性態度は PC, SM, TC, EM(-), CP(+), KM, CER(卅)であつた。

入院当日から CEZ 500 mg 1 日 2 回，計 1000 mg (約 60 mg/kg) 筋注，3 日目には平温に復し，血液培養陰性，5 日目白血球数 12,100 (多核白血球 48%)，再発熱をみず治癒，著効例。

百日咳……2例(図9)

2例いずれも百日咳予防接種未終了の乳児であり(生後 3, 5カ月)，発熱がなく頑固な咳嗽発作の増加と食欲不振を主訴として来院，初診時の白血球所見で著明な小淋巴球增多症(3カ月♂，小淋巴球 92%，5カ月♂，86%)と入院後の百日咳特有の就寝後に誘発される強い咳嗽発作，Reprise, 吐乳等から百日咳のカタル期に相当する患者であることが確認された。両例に対して CEZ 250 mg 1 日 2 回(約 80 mg/kg) 10日間連続筋注，以上の処置によつて 6~7 日目頃から咳嗽発作の著しい軽減をみ，ま

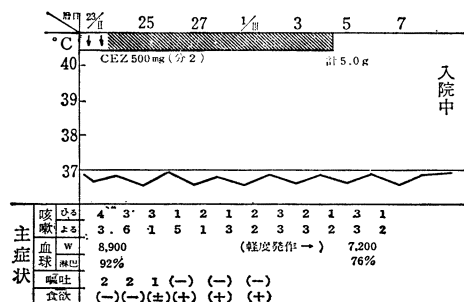


図9 百日咳

た食欲も好転してきたので一応有効例と判定した。

CEZ 筋注後の副作用に関する検討 (図11, 表11)

CEZ 連続筋注を行なった今回の70症例中には生後2カ月以内9例, その他の乳児15例が含まれているが, 注射局所に硬結, 色素沈着および発熱, 全身性発疹等のアレルギー反応をみた症例には遭遇しなかつた。長期使用例については経過中に尿中蛋白の検査を行なつてみたがいずれも陰性であつた。

生後15日♂, 肺炎兼先天性心室中核欠損症には22日間に計9gのCEZの投与を行ない, 肺炎所見は好転したが, 心不全で死亡したので剖検を行ない, 肝, 腎に対するCEZの連続投与の影響についての病理組織学的検討

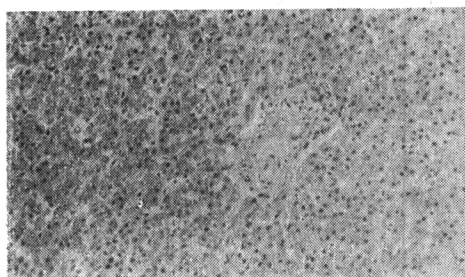


図10 肝, H.E 染色 (中拡大)
(肝細胞の変性はみられない)

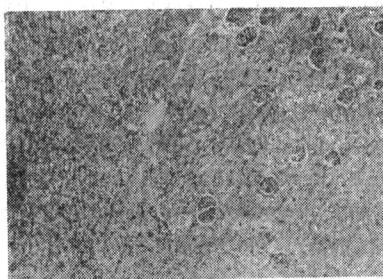


図11 腎, H.E 染色 (弱拡大)
(糸球体, 尿細管上皮等に著変はみられない)

を行なつてみたが肝細胞における脂肪変性, 壊死, 細尿管の変性等の毒性変化はみられなかつた。

なお, 最後に小児8例について行なつた臨床検査成績を表11に示す。

総 括

本邦製 Cephalosporin 系製剤 Cefazolin を使用しての一連の基礎的, 臨床的検討を行ない, 以下の成果を収めることができた。

CEZ の最近小児から分離したコアグラゼ陽性黄色ブ菌に対する感性は CER と類似し, 耐性株は発見されなかつた。A群溶連菌にも同様に感性であつた。病原大

表11 CEZ 連続投与の小児血液, 腎, 肝機能に及ぼす影響

症例 No.	年 令, 性 体重 (kg)	病 名	CEZ 使用状況			血 液			腎 機 能		肝 機 能		
			1 日量 (g)	注射 日数	総量 (g)	L	R (10 ⁴)	Hb (g/dl)	蛋白 (尿)	BUN (mg/dl)	Alk-ase Bodansky	GOT	GPT
17	2 カ月 ♀ 3.8	気 管 支 炎	前	8	2.0	10,200	480	13.2	—	28	2.5	28	18
			0.25			9,800	430	13.6	—	32	2.2	24	17
31	6 カ月 ♂ 8.0	喘 息 性 気 管 支 炎	前	7	3.5	9,200	430	12.6	—	18		23	16
			0.5			8,600	445	13.1	—	22		21	18
34	15日 ♂ 4.2	新 生 児 肺 炎	前	14	7.0	12,600	410	12.5	—	32		42	32
			0.5			10,200	405	12.8	—	36		38	36
36	47日 ♀ 3.44	乳 児 肺 炎 肺 化 膿 症	前	18	4.6	15,100	380	11.8	—	38		38	29
			0.2~ 0.3			11,800	390	11.2	—	35		36	22
40	108日 ♀ 5.5	乳 児 肺 炎 肺 化 膿 症	前	8	9.375	19,800	360	10.6	—	31	1.5	39	27
			0.25~ 0.375			14,200	410	12.2	—	33	1.8	34	28
44	1年 3カ月 ♂ 10.0	肺 炎	前	19	4.5	12,400	375	12.2	—	19		32	26
			0.5			10,200	396	12.6	—	24		29	21
55	3年 8カ月 ♂ 17.0	気 管 支 肺 炎	前	13	6.5	13,200	410	12.5	—	23	2.8	40	23
			0.5			10,800	405	12.2	—	26	2.2	36	24
70	3カ月 ♀ 6.0	百 日 咳	前	8	4.0	8,900	440	12.6	—	22	3.2	26	22
			0.5			9,400	460	12.2	—	19	2.9	24	18

腸菌に対しても高度耐性株はほとんどなく、大腸菌に対しても同様の感性態度を示すものと思われる。

新生児、未熟児に筋注した場合の血中濃度は同量を学童に投与した場合の成績と比較すると前二者の peak は著しく高く、また7時間までの血中濃度も同様の傾向であり、half life も明らかに延長した。尿中排泄は新生児、学童間に大差がなく(60~61.5%)、未熟児が最も悪かつた(41.4%)。

以上の血中濃度、尿中排泄の年令的差異は従来報告されてきた他種抗生剤 CP, KM, GM, TC 等の成績に類似していることになる⁷⁻¹²⁾。

今 CEZ, KM, MPI-PC, CP 筋注後の未熟児血中濃度(図12)、CEZ, KM, TC, CP 筋注後の尿中活性排泄状況(図13)を比較してみると、両者ともに他種抗生剤と比較して CEZ は優位におかれている。また、点滴静注時の血中濃度では高濃度が持続し、さらに筋注後の血中濃度は同種の CER に比較して高い傾向であることが立証された¹³⁾(図14)。以上の性状は最近増加の傾向にある耐性ブ菌、耐性グラム陰性桿菌類の治療に本剤が好適であることを示しているものと思われる。

今回 CEZ を主体として治療を行なつた小児感染症は12種類、計70例であり、大半上下気道感染症が占めている。急性扁桃炎、急性気管支炎等に対しては CEZ 20~40 mg/kg/日 3~5 日の使用で大半の症例に満足すべき治療成績を収めることができた。これらの症例中には耐性ブ菌単独または溶連菌との混合感染の証明された他剤抗生剤無効例も含まれている。各種肺炎 計31例中には7例の新生児肺炎があり、この内には2例のブ菌性肺化膿症が治療されている。未熟児、新生児肺炎の予後は化学療法が普及した今日においてもさほど好転していない点は私はすでに報告してきたところであるが、この年令は生体側の低抵抗性の外に起因菌側の悪条件である耐性ブ菌、グラム陰性桿菌類の感染等の組み合わせによつて予後を不良に導く面が少なくないと思われる。この対策の1つとして新生児、未熟児肺炎を耐性ブ菌用合成 PC (MPI-PC, MCI-PC) や本剤等とグラム陰性菌用合成 PC, AB-PC との合剤の筋注(100 mg/kg/日以上)を主体として治療を行なうことによつて著しく治療率が好転することを報告してきたが⁶⁾、抗菌性の面からみて CEZ もこの種肺炎に対する first choice の製剤として取り上げらるべきものであろう。

7例の新生児肺炎の咽頭粘液、肺穿刺液からコアグラセ陽性ブ菌が6例、大腸菌が1例証明されているが、これらはいずれも CER 感性であり、CEZ 治療の好適な症例であつたわけである。乳児肺炎11例中にも咽頭粘液

培養によつて黄色ブ菌の証明された症例が多かつたが CEZ の筋注によく反応した。

以上の新生児、乳児肺炎の治療に使用した CEZ は 50~100 mg/kg/日の範囲内にあつた。

幼児、学童肺炎13例中12例は CEZ 20~50 mg/kg/日の連用で好転した症例が大半であつた。

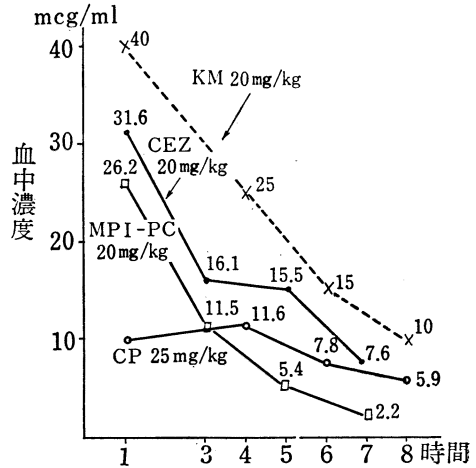


図12 CEZ, KM, MPI-PC, CP 筋注後の未熟児血中濃度比較

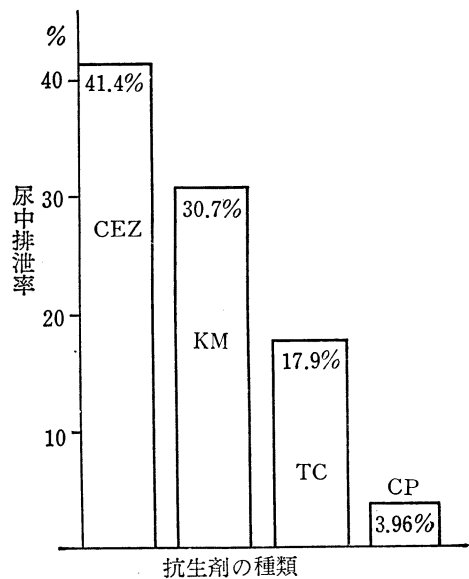


図13 CEZ, KM, TC, CP 筋注後の新生児未熟児尿中排泄率比較

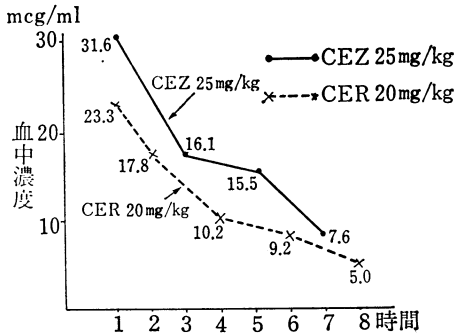


図14 CEZ, CER 筋注後の新生児血中濃度比較

肺 *Mycoplasma* 症は1例のみであつたが、臨床経過からみて CEZ 有効と判定した。

その他ブ菌性膿症、敗血症は本剤の治療によく反応し、2例の乳児百日咳に対しても10日間の使用で明らか臨床効果がみられた。

以上 CEZ による70例の小児急性感染症の治療成績を総合的に判定した場合、有効例66例、有効率94%という優秀な結果であり、この間にあつて特記すべき副作用の出現をみながつたことは本剤の臨床的価値を示すものであろう。

結 び

1) CEZ は最近小児材料から分離したコアグラゼ陽性黄色ブ菌、溶連菌、病原大腸菌等に感性であり、その感性態度は CER にほぼ類似していた。

2) CEZ は筋注後よく血中、尿中に活性の状態で行するが、同量を筋注した場合、乳児、学童に比較して新生児、未熟児の血中濃度の peak は高く、長時間高濃度を維持し、half life も著しく延長した。

尿中排泄も良好で、新生児、未熟児群と乳児、学童群間の排泄率に大差をみながつた。

3) 本剤の点滴静注によつて高血中濃度の持続を証明することができた。

4) 小児急性感染症12種類 計70例を CEZ の筋注を主体として治療し、有効66例、有効率94%の成績を収めることができた。

この間にあつて特にブ菌を起因菌としたと思われる難治の新生児肺炎、肺化膿症、小児敗血症等に有効であつた点が印象的であつた。

5) 新生児を含む小児症例70例に連用し、本剤によると思われる局所的、全身的副作用には遭遇しなかつた。

以上の要旨は昭和45年6月、第18回日本化学療法学会総会(岡山)で報告した。

参 考 文 献

- 1) 中沢進, 岡秀, 佐藤肇, 山岸正己, 大久保暢夫, 小林富士男, 新井蔵吉, 今井重信: 小児科領域における Cephazolidine に関する研究。J. Antibiotics, Ser. B 18-6: 463~475, 1965
- 2) KARIYONE, K. *et al.*: Cefazolin, a new semisynthetic Cephalosporin antibiotic. I. Synthesis and chemical properties of Cefazolin. J. Antibiotics 23-3: 131~136, 1970
- 3) NISHIDA, M. *et al.*: Cefazolin, a new semisynthetic Cephalosporin antibiotic. II. *In vitro* and *in vivo* antimicrobial activity. J. Antibiotics 23-3: 137~148, 1970
- 4) NISHIDA, M. *et al.*: Cefazolin, a new semisynthetic Cephalosporin antibiotic. III. Absorption, excretion and tissue distribution in parenteral administration. J. Antibiotics 23-4: 184~194, 1970
- 5) MINE, Y. *et al.*: Cefazolin, a new semisynthetic Cephalosporin antibiotic. IV. Antigenicity of Cefazolin and its cross reactivity with Benzylpenicillin, Ampicillin and Cephazolidine. J. Antibiotics 23-4: 195~203, 1970
- 6) 中沢進: 最近の未熟児, 新生児肺炎の抗生剤療法の実績。小児科臨床 21(1): 45~51, 昭43
- 7) 西村忠史, 浦正一: 新生児, 未熟児における Chloramphenicol の特殊性。小児科臨床 21(1): 12~18, 昭43
- 8) 日本化学療法学会, 母子化学療法研究班: 新生児, 未熟児に対する Chloramphenicol の使用。小児科臨床 20(11): 22~29, 昭42
- 9) 紺野昌俊, 岡田一穂, 宇野進, 竹下尚徳, 八森啓, 市橋治雄: 新生児, 未熟児に於けるカナマイシンの特殊性について。小児科臨床 21(1): 19~24, 昭和43
- 10) 松田静治, 黒川徹男, 佐野慎一: 新生児, 未熟児における Tetracycline の特殊性。同前誌: 25~31.
- 11) 日本化学療法学会, 母子化学療法研究班: 新生児, 乳児期における Gentamicin 投与方法に関する検討。小児科臨床 23(4): 191~201, 昭45
- 12) 藤井良知, 紺野昌俊, 宇野進, 竹下尚徳, 時松昭: 小児科領域における Cephazolidine の臨床的検討。J. Antibiotics, Ser. B 18-4: 265~271, 1965

STUDIES ON CEFAZOLIN IN PEDIATRIC FIELD

SUSUMU NAKAZAWA, SHU OKA, HAZIME SATO, YOSHINORI KUNIHO,
OSAMU WATANABE and SHIGENOBU IMAI

Department of Pediatrics, School of Medicine, Showa University
HIDEJIRO CHIKAOKA

Department of Pediatrics, Takatsu Central Hospital

FUMIYA MURATA and HATSUKO NEMOTO

Department of Pediatrics, Tokyo Health Institute for Mother and Child

KURAKICHI ARAI

Central Clinical Laboratory, School of Medicine, Showa University

and clinical studies of Cefazolin, a newly developed Cephalosporin derivative in our country, was made on antimicrobial activity, absorption and excretion into body and clinical effect with the following results.

1) Antimicrobial activity of Cefazolin was tested with fresh isolates of *Staph. aureus* (42 strains), *Str. hemolyticus* (36 strains) and *E. coli* (30 strains). MIC distribution of Cefazolin against *Staph. aureus* and *Str. hemolyticus* was nearly the same as that of Cephaloridine. Against *E. coli* Cefazolin showed a little bit lower MIC values than that of Cephaloridine.

2) Cefazolin showed high blood levels when given intramuscularly. In neonatal 20mg/kg i. m. injection of Cefazolin produced the peak blood level of 32.6mcg/ml after one hour and 7.3mcg/ml even after 7 hours. Blood level of the antibiotic reached higher at peak and maintained longer in neonatal than in children. Urinary excretion of the antibiotic was also excellent.

3) High blood levels could be maintained longer when Cefazolin was given by drip infusion.

4) Cefazolin was given to 70 patients with acute infection mainly by intramuscular route, and effective in 66 patients with the effectiveness rate of 94%.

It was impressive above all, Cefazolin showed demonstrable effect against the refractory pneumonia possibly caused by *Staph. aureus* in a new born baby, suppurative diseases of the lung and septicemia.

5) No local or systemic side effects were encountered through the course of treatment.