

## 尿路感染症に対する Cefazolin の応用

石神襄次・原 信二・三田俊彦

神戸大学泌尿器科

Cephaloridine, Cephalothin, Cephaloglycin, Cephalixin と数多くの Cephalosporin 系抗生物質が開発され、現在迄に数多くのすばらしい臨床報告がある。

今回藤沢薬品工業よりまた1つの新しい Cephalosporin 系抗生物質が開発された。私達はこの新しい抗生物質である Cefazolin を諸種の尿路感染症に使用し、その臨床効果を観察すると共に筋注投与時の血中濃度、尿中排泄率を測定し、また併せて尿路より分離した各種菌に対する抗菌力をも検討したので報告する。

### I. 臨床使用成績

神戸大学泌尿器科を訪れた外来および入院患者を対象とした。

薬剤の効果を明確にするため単純な尿路感染症と何らかの合併症を有する複雑な尿路感染症とに分け使用した。

投与方法は筋注、直接静注、点滴静注法である。筋注はリドカインを含有する蒸留水に溶解し筋肉中に、直接静注は20mlの蒸留水にとかし、3～5分かけてゆつくりと、点滴静注は250～500mlのブドウ糖または生食水にとかし、30分前後の時間をかけて投与した。

1日投与量は1例の0.5g投与例を除き1～2g、2～4回に分割投与、総投与量は最高20g、最低2.0g、投与日数は最高10日、最低3日である。

併用薬剤は効果判定を明確にするため一切使用しなかつた。

効果判定は次の基準にしたがつた。

著効：自覚症状あるいは尿中菌ともに消失したもの  
有効：自覚症状あるいは尿中菌のいずれかに改善を認められたもの

無効：自覚症状および他覚的所見ともに改善を認めなかつたもの

臨床使用成績は表1、表2に示す。

単純な尿路感染症23例に使用し、著効14例、有効8例、無効1例、有効率95.7%の結果を得た。

複雑な尿路感染症9例に使用し、著効2例、有効2例、無効5例、有効率44.4%の結果を得た。

単純および複雑な尿路感染症併せて32例に使用し、著

効16例、有効9例、無効7例、有効率78.1%である。

以下2、3の代表的症例について述べる。

症例1 T.F. 39歳、女子、出血性膀胱炎

約10日前より排尿痛、頻尿を訴え某医にてCPの投与を受けたが好転せず、更に血尿を認めたので来院した。

来院時には血膿尿、尿中白赤血球無数、検鏡にてグラム陰性桿菌を多数認めた。

尿培養にて大腸菌、尿定量培養は $10^6$ /ml以上であった。感受性試験は寒天平板希釈法でCEZ 1.56 mcg/ml, CER 6.25 mcg/ml, CEX 12.5 mcg/mlを示し、ディスク法ではCER(+)、CP(-)、KM(++)、SM(+), AB-PC(+), NA(+++)であった。

CEZ 1日0.5gを2回に分割投与した所、2日目より自覚症状軽減し、3日目には尿清澄となり、頻尿、排尿痛等の自覚症状は全く消失した。

2日後、1週間後の尿培養では菌を認めなかつた。

症例3 T.A. 38歳、男子、前立腺炎兼右副睾丸炎約

1カ月前より残尿感、会陰部不快感を訴え来院、その時点による尿所見、尿培養成績(*Staph. aureus*)、前立腺触診所見より前立腺炎と診断し、各種抗生剤の投与を試み、一時症状は軽快した。

10日前に膀胱鏡施行、その後3～4日経過した後、右陰囊部腫脹、疼痛著明、発熱を来し入院した。

入院時所見は尿軽度混濁、尿中白血球1視野に5～6コ、赤血球(-)、検鏡にてグラム陽性球菌を認めた。培養にて菌は証明し得なかつた。そこでCEZ 1日2.0g、4回分割投与した所、2日目より平熱、陰囊部腫脹、疼痛軽減し、3日目には圧痛消失した。その後退院まで平熱、尿所見に異常を認めなかつた。

尿培養はもちろん菌を検出し得なかつた。

### II. 血中濃度

腎機能の正常な健康成人3例にCEZ 0.5gを筋注投与し、血中濃度を測定した。測定方法はCup-plate法を用い、検定菌は*B. subtilis* ATCC 6633を使用した。

結果は、図1に示す。

CEZ 0.5g、1回投与後の血中濃度の推移は30分で最高値を示し、19.0 mcg/ml、1時間で17.5 mcg/ml、その

表1 単純な尿路感染症

No.	症例	年齢	性	疾患名	起 因 菌	投 与 方 法			自覚症状が 消失した日 数	菌が消失 した日数
						投与量 (mg)	回数	投与 日数		
1	T. F.	39	♀	出血性膀胱炎	<i>E. coli</i>	250	2	6	3	2
2	T. T.	36	♀	出血性膀胱炎	<i>E. coli</i> Yeast-like fungi	250	2	7	4	<3
3	Y. Y.	15	♀	出血性膀胱炎	細菌を認めず	500	2	8	6	<5
4	K. Y.	13	♂	急性尿道膀胱炎	<i>Staph. aureus</i>	500	2	9		<3
5	T. M.	13	♂	出血性膀胱炎	<i>Staph. aureus</i>	500	2	8	6	<4
6	M. H.	30	♂	出血性膀胱炎	<i>E. coli</i>	500	2	4	4	<5
7	T. H.	26	♀	出血性膀胱炎	<i>E. coli</i>	500	2	3	2	2
8	T. M.	26	♀	出血性膀胱炎	<i>E. coli</i>	500	2	5	3	<3
9	J. I.	26	♀	出血性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i>	500	1	4	3	
10	G. F.	53	♂	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	500	2	7	3	
11	Y. A.	27	♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i>	500	2	6	3	
12	S. M.	26	♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i>	500	2	7	2	
13	K. N.	45	♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	500	2	5	2	<3
14	A. S.	32	♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	500	2	4	2	2
15	T. Y.	62	♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	500	2	4	3	2
16	K. T.	49	♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	500	2	5	3	<3
17	K. K.	53	♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	500	2	6	3	<4
18	T. F.	27	♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	500	2	5	2	<3
19	K. I.	27	♀	腎 盂 腎 炎	<i>E. coli</i> <i>Proteus</i> <i>Enterococcus</i>	500	4	10	4	
20	Y. T.	42	♀	膀胱頸部炎	<i>E. coli</i>	500	2	4	2	<3
21	O. T.	27	♀	慢性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Strept. faecalis</i> <i>Enterococcus</i> <i>Pseudomonas</i>	500	2	5		
22	A. G.	27	♀	慢性膀胱炎	<i>Proteus vulgaris</i>	500	2	7		<3
23	J. H.	34	♂	非淋菌性尿道炎	<i>Enterococcus</i>	500	2	7	2	



表2 複雑な尿路感染症

No.	症例	年齢	性	疾患名	起 因 菌	投 与 方 法			自覚症状 が消失し た日数	菌が消 失した 日数
						投与量 mg	回数	投与 日数		
1	S. M.	39	♂	右腎盂・尿管移行部狭窄・ 腎膿腫	<i>Pseud. aeruginosa</i>	250 静	4	5		
2	Z. M.	72	♂	膀胱腫瘍(術後) 膀胱炎	<i>Proteus vulgaris</i>	500	4	5		
3	T. A.	38	♂	前立腺炎 右副睾丸炎	細菌を認めず	500	4	7	3	
4	H. K.	3	♂	膀胱頸部疾患 腎盂・膀胱炎	<i>Pseud. aeruginosa</i>	250	2	10		
5	K. U.	12	♂	尿道下裂(カテーテル挿 入), 膀胱炎	<i>E. coli</i>	250	4	6	4	<4
6	S. K.	77	♂	前立腺肥大症(術後) 膀胱炎	<i>Pseud. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i>	500	4	7		
7	Y. K.	53	♂	前立腺肥大症(術後) 膀胱炎	<i>Pseud. aeruginosa</i>	500	4	5		
8	S. Y.	62	♂	膀胱腫瘍(術後) 尿管皮膚吻合術, 腎盂炎	<i>E. coli</i> <i>Morganella</i>	500 静	2	4		
9	T. Y.	56	♂	膀胱腫瘍(術後) 尿管皮膚吻合術, 腎盂炎	<i>Proteus</i> <i>Enterococcus</i>	500 静	4	5	2	

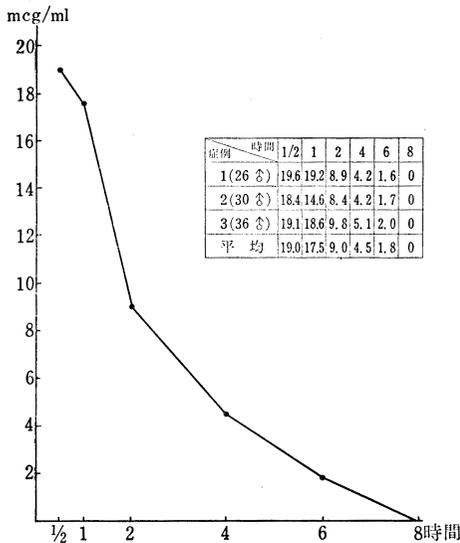


図1 CEZ 500 mg 筋注投与後の血中濃度  
後急速に減少し、2時間で9.0mcg/ml、4時間で4.5  
mcg/ml、6時間で1.8mcg/ml、8時間では血中に証明  
し得なかつた。

III. 尿 中 排 泄 率

尿中排泄率は CEZ 0.5g 投与後血中濃度を測定した

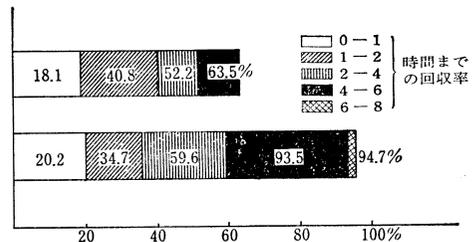


図2 CEZ 500 mg 筋注投与後の尿中排泄率  
症例において検索した。測定方法は血中濃度と同様である。  
測定成績は図2に示す。尿中排泄率は割合に良好で  
6時間までに63.5%、93.5%の排泄を認めた。

時間的推移を観察すると、1時間までに約20%、2時間  
までに35~40%、4時間までに50~60%の排泄を認め  
た。

IV. 臨床分離菌に対する CEZ の抗菌力

CEZ を使用した症例より分離した各種菌株すなわち  
大腸菌, 変形菌, 肺桿菌, 緑膿菌, プ球菌, 腸球菌につ  
いて日本化学療法学会標準法にしたがい寒天平板希釈法  
によつて CEZ, CEX, CER, AB-PC に対する感受性を  
比較検討した。

更に CEZ の MIC と臨床効果との関係について検討  
した。

に対する CEZ の効果

副作用	MIC (mcg/ml)							感受性ディスク							効果
	CEZ	CER	CEX	CP	KM	SM	AB-PC	CER	CP	KM	SM	AB-PC	CL	NA	
-	>500	>500	>500	>500	250	>500	>500	-	-	+	-	-	##	-	-
-	250	>500	100	>500	100	>500	>500	-	-	-	-	-	##	-	-
-															++
-	>500	>500	>500	250	500	>500	500	-	-	+	-	-	++	-	-
-								+	-	++	-	++	++	##	++
-	>500	>500	>500	>500	100	>500	>500	-	-	-	-	-	++	-	-
-	500	>500	250	>500	>500	>500	>500	-	-	-	-	-	++	+	-
-	>500	>500	>500	500	50	500	>500	-	-	+	-	-	++	-	-
-	>500	>500	>500	500	50	500	>500	-	-	++	-	-	##	-	-
-								-	##	+	++	++	##	##	+
-	+	##	##							-	+	-	##	##	+
-	>500	>500	>500	100	25	25	>500	-							+
-	25	12.5	250	100	>500	>500	≤0.78								+

1. 大腸菌に対する感受性

11株について CEZ と他の抗生物質に対する感受性の比較を行なった。結果は表3に示す。CEZ, CER, CEX の3者において大腸菌に対する感受性を比較するとCEZ

表3 大腸菌に対する CEZ, CER, CEX, AB-PC の感受性

菌 株	CEZ	CER	CEX	AB-PC
T. F.	6.25	6.25	12.5	6.25
T. T.	12.5	25	25	>500
O. T.	25	25	50	25
J. I.	3.12	3.12	12.5	3.12
G. F.	6.25	6.25	100	3.12
Y. A.	3.12	12.5	100	6.25
S. M.	6.25	12.5	25	6.25
K. I.	25	6.25	25	6.25
A. S.	1.56	1.56	6.25	6.25
K. T.	3.12	6.25	12.5	3.12
J. F.	6.25	6.25	12.5	3.12

表4 大腸菌に対する CEZ, CER, CEX の感受性比較

種類	MIC						
	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
CEZ	1	3	4	1	2		
CER	1	1	5	2	2		
CEX			1	4	3	1	2

が1番良好で、そのピークは3.12 mcg/ml, 6.25 mcg/ml に認めた。次いで CER の感受性が良好で6.25 mcg/ml に1つのピークを認めた(表4)。

感受性の1番不良なものは CEX で、そのほとんどが12.5 mcg/ml 以上であつた。

2. 変形菌, 肺桿菌, 緑膿菌に対する感受性

尿路より分離した変形菌, 肺桿菌, 緑膿菌に対する CEZ, CER, CEX の感受性比較は表5に示す。

CEZ を含めて Cephalosporin 系の抗生物質のこれら菌に対する感受性は2, 3の症例を除き、すべてが12.5 mcg/ml 以上で感受性は極めて不良であつた。

表5 変形菌, 肺桿菌, 緑膿菌に対する CEZ, CER, CEX, AB-PC の感受性

菌 株	CEZ	CER	CEX	AB-PC
変形菌	6.25	25	25	1.56
	50	50	250	12.5
	>500	>500	>500	>500
	250	>500	>100	>500
肺桿菌	50	<25	50	500
	500	>500	250	>500
緑膿菌	500	>500	>500	>500
	>500	>500	>500	>500
	>500	>500	>500	500
	>500	>500	>500	>500

CEZ, CER, CEX において個々の菌株について検討するに緑膿菌を除き CEZ は CER とほぼ同程度の感受性を示し, CEX は前二者より感受性は不良であった。

### 3. *Staph. aureus*, *Enterococcus*

*Staph. aureus*, *Enterococcus* に対する CEZ, CER, CEX, AB-PC の感受性は表 6 に示す。

*Staph. aureus* については 2 株であるためその感受性について云々することは出来ないが, その各々が 0.39 mcg/ml, 0.78 mcg/ml であることから, 感受性は極めて良好である様に思われる。

*Enterococcus* に対する感受性は, すべてが 12.5 mcg/ml 以上で決して良好であるとはいえない。

CEZ, CER, CEX において感受性を比較すると CEZ の感受性は CER に比し 1~2 管程度悪かった。しかし CEX よりも良好であった。

### 4. MIC と臨床効果

分離菌株の MIC と臨床効果との関係について検討した。結果は図 3 に示す。

ただし混合感染症例においては, その関係を見出すことは困難であるため除外した。著効例における MIC

表 6 *Staph. aureus*, *Enterococcus* に対する CEZ, CER, CEX, AB-PC の感受性

菌 株	CEZ	CER	CEX	AB-PC
<i>Staph. aureus</i>	0.39	0.05	1.56	0.1
	0.78	0.39	1.56	1.56
<i>Enterococcus</i>	50	<25	250	<25
	12.5	<0.78	12.5	<0.98
	500	25	250	3.12
	25	12.5	100	<0.78
	>500	>500	>500	>500
	25	12.5	250	<0.78

MIC (mcg/ml) 効果	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
著効		○	●●●	●	●	●			
有効	○				●●	⊗			
無効									△△△ x

○ *Staph. aureus*  
● *E. coli*  
△ *Pseudomonas*  
x *Proteus*  
⊗ *Enterococcus*

図 3 分離菌に対する CEZ の MIC と臨床効果

の限界は 12.5 mcg/ml 以下であり, 無効例におけるそれは 50 mcg/ml 以上であった。有効例は 6.25 mcg/ml ~12.5 mcg/ml の間に分布していた。

### V. 副作用

臨床使用症例 32 例, 血中濃度測定症例 3 例において注意深く観察したが, 特記すべきものを認めなかった。

### VI. 考 按

CER, CET に始まって CEX, Cephaloglycin と次々に新しい Cephalosporin 系抗生剤が開発され, 現在迄に数多くのすぐれた臨床成績が報告されている。

しかし, それらのすべてはイギリス, アメリカにおいて開発されたいわゆる外国産である。

今回新しく開発された Cefazolin は, 1967 年本邦藤沢薬品中央研究所で発見された, 新しい Cephalosporin 系抗生物質である。

本剤は他の Cephalosporin 系誘導体と同じく, 耐性ブドウ菌を含む広い抗菌スペクトルを有し, かつ殺菌的に作用するとされている。

すでに国内において, 数回の研究会, 第 18 回化学療法学会総会のシンポジウムでこの新しい抗生剤が検討された。

今日までの検討成績では, 大腸菌および肺桿菌の抗菌力が, 他の Cephalosporin 系抗生物質に比較してよいとされている。

私達も多くの尿路感染症に対し CEZ を投与する機会を得た。CEZ の疾患別治療効果は表 7 に示す。

単純な尿路感染症群では, 出血性膀胱炎を含めての急性膀胱炎には 18 例に使用し, 著効 14 例, 有効 4 例と満足すべき効果を得た。慢性膀胱炎, 急性尿道膀胱炎, 淋菌性尿道炎, 腎盂腎炎では症例数が少ないため, この成績を以て治療効果を云々することは出来ないが, 尿中所見, 自覚症状が共に消失した著効例が 1 例も認められなかった。複雑な尿路感染症群において, 治療成績は 9 例に使用し, 膀胱炎, 副睾丸炎症例, 各々 1 例に著効を認めたのみでその半数 (5 例) は無効例であった。

名出は第 18 回化学療法学会総会シンポジウムの席上で全国の数カ所の研究機関より集めた 123 例の尿路感染症について CEZ の疾患別臨床効果を検討している。

それによると急性膀胱炎を含む下部尿路感染症には 51 症例に使用し, 有効 39 例, やや有効 2 例で有効率 80% と治療成績は良好である。

しかし一方, 慢性下部尿路感染症に対しては効果は不良である結果を報告している。

表7 CEZ の疾患別治療効果

複雑な尿路感染症				単純な尿路感染症					
疾患名	症例数	著効	有効	無効	疾患名	症例数	著効	有効	無効
腎膿腫症	1	0	0	1	出血性膀胱炎	8	7	1	0
腎盂炎	2	0	2	0	急性膀胱炎	10	7	3	0
腎盂膀胱炎	1	0	0	1	慢性膀胱炎	2	0	1	1
膀胱炎	4	1	0	3	急性尿道膀胱炎	1	0	1	0
副睾丸炎	1	1	0	0	非淋菌性尿道炎	1	0	1	0
					腎盂腎炎	1	0	1	0
小計	9	2	2	5	小計	23	14	8	1
					合計	32	16	10	6

表8 CEZ の起因菌別治療効果

菌種	効果	症例数	著効	有効	無効
<i>E. coli</i>		14	13	1	0
<i>Staph. aureus</i>		2	1	1	0
<i>Proteus</i>		2	0	1	1
<i>Pseudomonas</i>		3	0	0	3
<i>Enterococcus</i>		1	0	1	0
<i>E. coli, Pseudomonas, Klebsiella, Strept. faecal., Enterococcus</i>		5	0	4	1
<i>Pseudomonas, Klebsiella, Enterococcus, Proteus</i>		3	0	2	1
計		30	14	10	6

起因菌別治療効果は表8に示す。

大腸菌による尿路感染症には14症例に使用、著効13例、有効1例、有効率100%の結果を得た。

少数であるが *Staph. aureus* による尿路感染症に対しては著効1例、有効1例と、かなり球菌尿路感染症に対しては期待がもたれるのではないかと考える。

変形菌、緑膿菌、それらの関係している混合感染症に対しては有効例（すなわちその大部分は自覚症状の改善のみで、尿所見の改善が認められなかったもの）こそ認められたが、著効例は1例も経験しなかった。

名出が集計したデータでも、大腸菌、球菌感染症例には効果は

良好であるが、変形菌、緑膿菌感染症例には効果は不良であるとの結果がはつきりしている。

一方、CEZは肺桿菌に対し、CERよりも抗菌力は強いとされているが、私達の症例では単独の肺桿菌による感染症がなかつたため、肺桿菌による感染症に対しての効果は述べることは出来ない。

投与量と治療効果との関係は表9、表10に示す。疾患、起因菌による影響の方が大であるためか、投与量と治療効果の間には関連性を見出すことは出来なかつた。すなわち投与量、投与

回数を増加することによって臨床効果の増加を認めなかつた。

血中濃度、尿中排泄率、抗菌力から考えて、1日1.0~2g、3~4回分割投与が適当でないかと考える。しかし私達の症例では1日1.0g、2回分割投与症例においても結構な臨床効果を認めていることから、症例によつては、少量投与でも充分効果が期待出来ると考える。

血中濃度、尿中排泄はCERとcross overを行なっていないが、ほぼCERと大差はない様に思う。

抗菌力は従来 Cephalosporin 系抗生剤に比して大腸菌に対して抗菌力が強い点の特徴である。

副作用はとして Penicillin 系薬剤に見られるアレルギー様症状を呈したものは、経験しなかつた。

表9 1日投与量とCEZの臨床効果との関係

複雑な尿路感染症	症例数	著効	有効	無効	単純な尿路感染症	症例数	著効	有効	無効
2.0g	5	1	1	3	2.0g	1	0	1	0
1.0g	3	1	1	1	1.0g	19	12	6	1
0.5g	1	0	0	1	0.5g	3	2	1	0
計	9	2	2	5	計	23	14	8	1

表10 投与回数とCEZの臨床効果との関係

複雑な尿路感染症	症例数	著効	有効	無効	単純な尿路感染症	症例数	著効	有効	無効
0.25×4	2	1	0	1	0.5×4	1	0	1	0
0.5×4	5	1	1	3	0.25×2	2	2	0	0
0.25×2	1	0	0	1	0.5×2	19	12	6	1
0.5×2	1	0	1	0	0.5×1	1	0	1	0
計	9	2	2	5	計	23	14	8	1

## VII. 結 語

## 1) 臨床使用成績

32例の尿路感染症に使用し、著効16例、有効9例、無効7例、有効率78.1%の成績を得た。

## 2) 血中濃度

CEZ 0.5g, 1回投与後の血中濃度のピークは、30分後にあり、その後急速に減少し、有効血中濃度は、6時間まで認められた。

## 3) 尿中排泄率

CEZ 0.5g 1回投与後6時間で、60%以上の尿中回収率をえた。

## 4) 抗菌力

大腸菌に対する抗菌力は従来の Cephalosporin 系抗生物質に比して良好であつた。

## 5) 副作用

特記すべきものを認めなかつた。

## 参 考 文 献

- 1) 第18回日本化学療法学会総会シンポジウム Cefazolin 講演要旨: 1970
- 2) 刈米和夫, 他: J. Antibiotics: 23, 131, 1970
- 3) 西田 実, 他: *ibid* 23: 137, 1970
- 4) 西田 実, 他: *ibid* 23: 184, 1970
- 5) 峯 靖弘, 他: *ibid* 23: 195, 1970

## USE OF CEFAZOLIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

JOJI ISHIGAMI, SHINJI HARA and TOSHIHIKO MITA

Department of Urology,  
Kobe University, School of Medicine  
(Director: Prof. J. ISHIGAMI, M. D.)

Cefazolin, a new cephalosporin derivative synthesized in Japan, was tested for its antimicrobial activity against various fresh isolates from patients, and for its absorption and excretion in man and clinical effectiveness in patients with urinary tract infections. The results obtained were as follows.

1. Cefazolin was given to the 32 patients with urinary tract infections either intramuscularly, intravenously or by drip infusion. The effectiveness was remarkable in 16, moderate in 9, and no response obtained in 7 (effectiveness rate of 78.1 per cent).
2. The serum level following a single intramuscular dose of 500 mg in 3 healthy adults reached the maximum at 30 minutes and clinically effective serum level was maintained for 6 hours.
3. The urinary excretion rate following a single intramuscular dose of 500 mg in 3 healthy adults was more than 60% for the first 6 hours after the administration.
4. The antimicrobial activity of Cefazolin was more favourable against clinically isolates of *E. coli* than the other cephalosporins.
5. No side effects were observed in any of the patients.