

整形外科領域における Cefazolin の基礎的、臨床的研究

伊丹康人・大戸輝也・杉山義弘・吉田宗彦  
上野博嗣・林竜一郎・西川聖人・小早川宏典  
東京慈恵会医科大学整形外科

(昭和 47 年 6 月 1 日受付)

はじめに

Cephalosporin C 系抗生物質のすぐれた効果については、すでに多くの発表がある。われわれも整形外科領域の感染症、ことに骨髄炎にたいする Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET), Cephalexin (CEX) の効果についてすでに発表した。

今回は、近年わが国において開発された、新しい合成 Cephalosporin C 系抗生物質である Cefazolin について、基礎的、臨床的検索を行なったので報告する。

1) 抗菌力

教室保存の骨髄炎由来の Coagulase 陽性ブ菌 53 株を用い、日本化学療法学会規定の平板希釈法で測定した。その結果は、図 1 のとおりである。

最小発育阻止濃度 (MIC) は 0.20~3.13 mcg/ml に分布し、53 株中 25 株が 0.78 mcg/ml であった。この成績と同時にを行なった CER のそれと比較すると、やや劣つてはいるが、高度耐性菌は全く認められない。

図 2 は CER との交叉耐性をみたものであるが、CER と CET<sup>5)</sup>、あるいは CEX<sup>2)</sup> のように、交叉耐性は明らかではない。

しかし中には、CER に 6.25 あるいは 12.5 mcg/ml の MIC の菌株でも、CEZ に高度に感受性を有する菌株がみられたことは注目に値する。

2) 血中および関節液中濃度

膝関節水腫をきたした患者に、Cefazolin 500 mg あ

るいは 1g 筋注後、経時的に採血、また膝関節穿刺を行ない、血中および関節液中濃度の測定を行なった。測定には *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とするカップ法で行なった。標準曲線は 0.1M のリン酸塩 Buffer (pH 7.2) で作成した。培地は H.I.A. である。

図 3 は 500 mg 筋注時の血中および関節液中濃度を経時的に示したものであり、図 4 は 1g 筋注時のものである。

関節液中への抗生剤の移行は、その患者の年齢、個有

図 2. CEZとCERの交叉耐性 (Staph.aureus 53株)

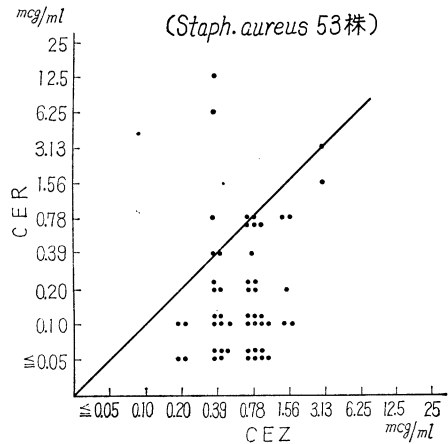


図 3. 血中および関節液中濃度

(CEZ 500mg 筋注)

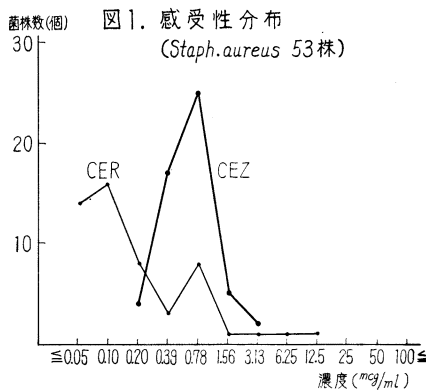
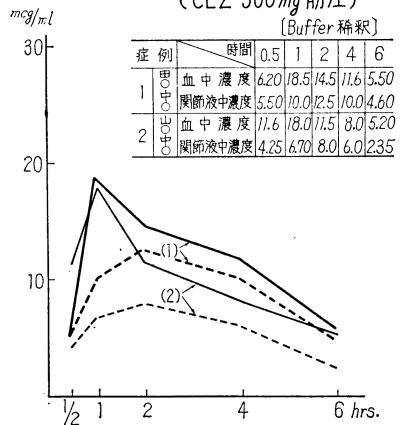


図4. 血中および関節液中濃度 (CEZ 1g筋注)

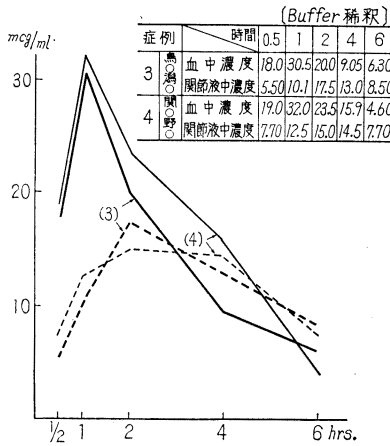
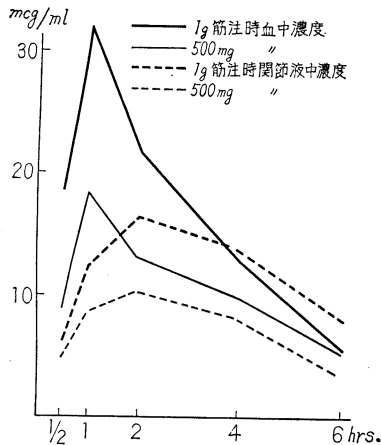


図5. 1gおよび500mg筋注時の血中および関節液中濃度 (2例平均値)



の疾患などに左右されて、かなり個人差があるものと考えられるが、今回は全例とも同じ傾向を示した。

図5は1g投与と、500mg投与の場合の差異をみたものであるが、血中濃度においては投与後1時間で最高値に達し、それぞれ31.3 mcg/ml, 18.3 mcg/mlの値を示した。また関節液中濃度においては、投与後2時間で最高値に達し、その値はそれぞれ16.3 mcg/ml, および10.3 mcg/mlであった。

血中、関節液中の濃度とも、1g投与の場合には500mg投与に比し、約1.5倍の濃度を示している。ことに投与6時間後の関節液中濃度においては、2倍以上の高濃度を示している。

これらのことから、成人における、骨、関節の感染症においては、少なくとも1日2gで、2分割投与が適当

表1 検査項目

一般状態	発熱・食欲
局所々見	発赤、腫脹、熱感、圧痛 瘻孔の大きさ 瘻孔の周囲の肉芽の状態 膿汁の性状・量
臨床検査	血液一般 (赤血球数, 白血球数, 血色素量, ヘマトクリット値) 尿 (蛋白, 糖, ウロビリノーゲン) 総蛋白量および分画 GOT, GPT CRP, 赤沈値
細菌学的検査	膿瘍および瘻孔からの感染菌の検出 感受性検査 (3濃度ディスク法)

表2 効果判定規準

効果	感染菌を検出した症例	感染菌の検出不能な症例
著効	菌陰性化 局所々見の改善 臨床検査成績の改善がみられたもの	局所々見, 臨床検査成績が短期間に改善したもの
有効	上記2項目のみみられたもの	上記2項目の改善に長期を要したもの, またどちらかが短期間に改善したもの
やや有効	上記1項目のみみられたもの	1項目の改善に長期を要したもの
無効	症状の改善を全くみないもの	症状の改善を全くみないもの

註: 同時に切開排膿を加えた場合は1段階効果判定を下げる。

と考えられる。

### 3) 臨床成績

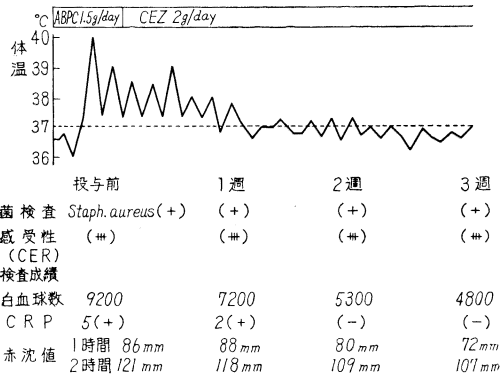
化膿性骨髄炎, 化膿性関節炎また術後感染創の患者22例に, Cefazolinを成人1日1gないし2g, 2分割で投与し, その臨床効果を検討した。投与期間は, 最短8日, 最長8週間である。投与前, 投与中, 投与後には表1のような検査項目をチェックし, 効果判定は表2のとおり, 著効, 有効, やや有効, 無効と4段階に分けて行なった。

まず代表例について記す。

症例 37才, 男子, 右化膿性股関節炎。

図6のような熱型を伴なって発症した。起炎菌は *Staph. aureus* で, 菌の感受性検査では CER に (卅) であった。発症当初 AB-PC が投与されていたが, 菌の感受性検査で AB-PC に感受性なく, 直ちに CEZ に切替

図6. 37才男 右化膿性股関節炎



えた。投与後5日で解熱し、局所症状の改善、臨床検査成績も改善した。赤沈値の改善は軽度であるが、これは

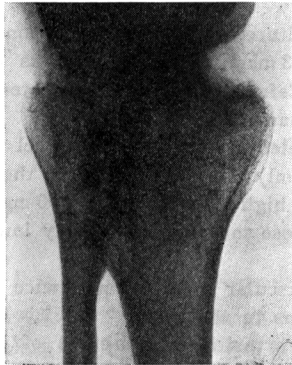
貧血があるためと考えられる。

3週間の連続投与の結果、瘻孔を形成した部から、少量の分泌物を認めた。菌検査では依然として *Staph. aureus* を証明した。しかし、いずれにしても、前述のとおり、臨床所見の改善が明らかに認められたことは、CEZ の効果といわざるをえない。

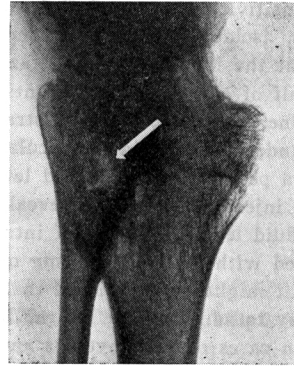
臨床例の22例に対する効果は、表3、4のとおりである。著効、有効合わせて16例で、有効率は72.7%である。この臨床成績は、決して優れたものとはいえないが、効果の認められなかつた6例について検討すると、内5例はグラム陰性桿菌、あるいはブ菌とグラム陰性桿菌の混合感染症で、感受性検査を行ないえた4例は、すべてCERに対しては感受性(-)である。残りの1例は投与前にブ菌を証明したが、投与中に菌交代現象をおこ

表3 Cefazolin 投与臨床例

No.	症例	年齢	性別	病名	投与期間	感染菌	感受性 (CER)	感染菌の消長	局所症状	臨床検査成績	効果	備考
1		29	女	左大腿骨々髄炎	4週				改善	改善	著効	
2		35	男	"	4	<i>Staph. aureus</i>	卍	陰性化	"	"	有効	手術施行
3		21	男	"	3	"	"	陰性化せず	"	"	"	継続投与中
4		39	男	"	2	<i>E. coli</i>	"	陰性化	"	"	著効	瘻孔閉鎖
5		28	男	"	6				"	"	有効	500 mg×2
6		27	女	"	3	<i>Staph. aureus</i>	卍	陰性化	"	やや改善	"	
7		33	男	"	2	<i>Staph. aureus</i>	卍	"	やや改善	"	やや有効	
						<i>Cloaca</i>	—	陰性化せず				
8		25	男	"	8	<i>Staph. aureus</i>	卍	陰性化	改善	改善	有効	500 mg×2
9		40	男	左脛骨々髄炎	2	<i>Pseudomonas</i>	—	陰性化せず	不変	不変	無効	手術施行
10		28	女	"	2	Gram(-) 桿菌	"	"	やや改善	やや改善	やや有効	"
11		19	男	"	3	" (塗抹のみ陽性)	"	陰性化	改善	"	有効	500 mg×2
12		16	男	左鎖骨々髄炎	2	<i>Staph. aureus</i>	卍	陰性化	"	"	"	手術施行
13		50	男	右膝蓋骨々髄炎	5	"	卍	菌交代 <i>Klebsiella Proteus</i>	一時的改善	不変	無効	
14		67	女	左膝化膿性関節炎	2	"	"	陰性化	改善	改善	著効	
15		43	女	"	10日	<i>Strept. viridans</i>	"	"	"	やや改善	有効	500 mg×2
16		54	女	右膝化膿性関節炎	3週	<i>Staph. aureus</i>	"	"	"	改善	著効	"
17		37	男	右化膿性股関節炎	3	"	卍	陰性化せず	"	"	有効	継続投与中
18		6	男	術後感染創	8日	"	"	陰性化	"	"	著効	小児 500 mg×2
19		6	男	"	2週	"	卍	"	"	やや改善	有効	"
20		33	男	"	2	"	"	"	"	改善	著効	
21		37	女	"	3	<i>Citrobact. Strept. faecalis</i>	—	陰性化せず	"	やや改善	やや有効	
22		50	男	右足背部感染創	2	<i>Pseudomonas</i>	—	"	不変	不変	無効	



術前



40才男 術後

図7

し、CER に感受性のないグラム陰性桿菌を検出した症例である。このように、耐性菌感染症には効果が期待できないのは、他の抗生剤と同様である。

また、図7のように、明らかな腐骨を有するような症例は、抗生物質単独での効果は、ほとんど期待し難く、観血的療法との併用が必要なことは、われわれが常に述べているとおりでである。

#### 4) 副作用

2名の患者から注射時の疼痛、注射部の硬結等の訴えはあつたが、投与を中止するほどではなかつた。そのほかには、副作用は認めなかつた。

#### まとめ

われわれは合成 Cephalosporin C 系抗生物質である Cefazolin を用いて、基礎的、臨床的検討を行ない、次のような結果を得た。

1) 抗菌力：骨髓炎由来の Coagulase 陽性ブ菌 53 株を用い、その MIC を測定したところ、0.2~3.13 mcg/ml に分布し、そのピークは 0.78 mcg/ml で約半数を占めた。

2) 血中および関節液中濃度：1g 投与の場合は筋注後1時間で、血中濃度は最高値 31.3 mcg/ml に達し、関節液中濃度は、投与後2時間で最高値 16.3 mcg/ml

を示した。

500 mg 投与の場合は、同じく 18.3 mcg/ml, 10.3 mcg/ml であり、6 時間値の関節液中濃度は 3.50 mcg/ml と、1g 投与の場合 (8.10 mcg/ml) に比しかなり低い値であつた。これらのことから、骨、関節の感染症には、成人 1日 2g で、2 分割投与が適当と考える。

3) 臨床成績：有効率は 72.7% であつて、優れた成績とは言えないが、効果のみられなかつた症例の殆んどは、グラム陰性桿菌感染症であつた。これに対し、CER に感受性のある *E. coli* を検出した症例には、優れた効果がみられた。

4) 副作用：筋注時の疼痛を訴えた症例が 2 例あつただけで、とくに問題となる点は認めなかつた。

#### 文 献

- 1) 石山俊次, ほか：外科領域における Cefazolin. *Chemotherapy* 18 : 703~709, 1970
- 2) 伊丹康人, ほか：整形外科領域における Cephalexin の使用経験。薬物療法：1972, 投稿中
- 3) 中沢昭三：抗生物質の基礎知識。
- 4) 西田 実, ほか：新しい Cephalosporin 誘導体, Cefazolin の評価。 *Chemotherapy* 18 : 481~491, 1970
- 5) 伊丹康人, ほか：整形外科領域における Cephalexin の使用経験。診療と保険 10 : 735, 1968

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFAZOLIN IN THE FIELD OF ORTHOPEDICS

YASUTO ITAMI, TERUYA OTO, YOSHIHIRO SUGIYAMA,  
MUNEHICO YOSHIDA, HIROSHI UENO, RYUICHIRO HAYASHI,  
MASATO NISHIKAWA & HIRONORI KOBAYAKAWA

Department of Orthopedic Surgery, Jikei University, School of Medicine

We performed laboratory and clinical studies of Cefazolin, lately developed in Japan, and obtained following results :

1) The sensitivities tests of Cefazolin and Cephaloridine were measured by using 53 strains of *Staph. aureus*, isolated from the osteomyelitis patients and cultured by the plate dilution method. It was found that the MIC values of Cefazolin were 0.20 to 3.13 mcg/ml, and peak was 0.78 mcg/ml, which was half of all values. The antimicrobial activity of Cefazolin revealed less potent than that of Cephaloridine, but there were no strains having high resistance to Cefazolin.

2) Five hundreds mg of intramuscular injections dose revealed a peak of serum level at 1 hr. (18.3 mcg/ml) and a peak of synovial fluid level at 2 hrs. (10.3 mcg/ml) after injections. A thousand mg of intramuscular injections dose also revealed one and half times higher than that of 500 mg, especially the synovial fluid level of 500 mg of intramuscular injections dose showed considerably low value after 6 hrs. compared with that of 1,000 mg of intramuscular dose.

Therefore, it might be considered that 1,000 mg of intramuscular dose giving twice daily is the reasonable way to administrate for the bone and joint infections in adults.

3) Thirteen cases of osteomyelitis and 4 cases of pyogenic arthritis and 5 cases of subcutaneous infection were treated with Cefazolin.

The results for above infectious disease were excellent in 6 cases, good in 10 cases, fair 3 cases, and no effectiveness in 3 cases of Gram negative infections.

4) No side reaction was found in all cases.