

敗血症に対する Ceftezole の検討

——菌の MIC と臨床効果——

島田 馨・稲松 孝思
東京都養育院附属病院

Cephalosporin 系抗生物質の注射製剤は敗血症など重症感染症に用いられている。今回、敗血症4例に Ceftezole (CTZ) を使用 (昭和49年10月から昭和50年1月の間) したのでその成績を報告する。

臨床成績

症例1 Y. C. 77才, 男子, 胆石胆嚢炎, 大腸菌敗血症 (Fig. 1)

76才の時に胃癌で胃切除をうけている。昭和49年10月上旬から 38~39 °C に達する発熱をみるようになり, GOT, GPT, Al-P いずれも高値を示した。ABPC を 500 mg 1日4回筋注したが解熱せず, 10月16日の血液培養で *E. coli* を検出, その感受性は ABPC, TC, CP に (-), CER (卅), GM (卅) であった。CTZ 1g を 1日2回筋注し, 3日目から 1g を 1日3回15日間筋注したが解熱するに至らなかった。なお CTZ 使用4日後の血液培養でも再び *E. coli* が証明されている。本例に逆行性胆管造影を施行したところ総胆管はきれいに造影されたが, 胆嚢胆管から胆嚢に造影剤の流入がみられず胆嚢胆管の閉塞が証明されたので開腹手術を行なった。胆嚢胆管は結石で閉塞されており, 胆嚢摘除を施行して翌日から順調に解熱した。本例に対して CTZ 1g 1日3回の筋注は無効であったが, 血液から分離した *E. coli* に対する CTZ の MIC (日本化学療法学会標準法による)¹⁾は 50 µg/ml であった。なお手術時に得られた胆嚢胆汁の培養成績は *E. coli* (卅), *Klebsiella* (+), *Bacteroides fragilis* (卅), *Clostridium welchii* (卅) であった。

症例2 F. M. 76才, 女子, 腸球菌敗血症, 髄膜炎, 高浸透圧性非ケトン性糖尿病性昏睡 (Fig. 2)

昭和49年暮に硬膜下血腫を疑われて開頭手術をうけた。術後数日間 37.5 °C 程度の発熱が続き LCM 1, 200 mg の筋注を行なったが次第に熱の peak が上昇するので CET 1日2g に切りかえた。しかし 38.5 °C 前後の発熱が持続し, 1月中旬には高浸透圧性非ケトン性糖尿病性昏睡におちいったが, 輸液とインスリンで切抜けられ

た。この頃から髄膜炎様の徴候があり, 髄液の培養で *Strept. faecalis* が証明されている。1月20日 40 °C に達する発熱があり, 髄液のほかに血液の培養でも *Strept. faecalis* を検出した。本例には CTZ を 1回 1g 1日4回筋注し, 10日目頃にはほぼ解熱したが, 髄液の培養は依然として陽性であったため 12日目で CTZ の投与をやめ ABPC に切りかえた。本例の *Strept. faecalis* に対する CTZ の MIC は 25 µg/ml であった。また, CTZ 1g 筋注 2.5 時間後の血中濃度は 32 µg/ml と高く, 同時刻に採取した髄液内濃度 (血中濃度, 髄液内濃度ともに溶連菌 S-8 を用いた重層法で測定) は 10 µg/ml であった。

症例3 I. S. 77才, 女子, 肝膿瘍, *Klebsiella* 敗血症 (Fig. 3)

昭和49年5月に十二指腸胆嚢瘻を発見され, 外科で胆嚢摘除および瘻孔閉鎖術を施行されている。同年10月中旬から発熱が続き TP を 1g 1日2回筋注したが解熱せず, 血液培養で *Klebsiella* が証明された。感受性は ABPC (-), TC (卅), CP (卅), CER (卅) である。TP を1週間使用したが無効であったため CTZ を 1回 1g 1日2回筋注, 3日目に熱の peak が多少低下したが4日目から 1g 1日3回の筋注を行ない, 順調に解熱の傾向を示した。この間に肝シンチグラムで右葉に 2×3 cm 大の陰影欠損を認めたので, CTZ 投与開始7日目に開腹, 肝膿瘍を切開排膿し以後順調な経過をとった。血液からの *Klebsiella* に対する CTZ の MIC は 12.5 µg/ml であった。なお肝膿瘍からも同じ *Klebsiella* が検出されている。

症例4 S. S. 58才, 女子, 黄色ブドウ球菌敗血症, 皮下膿瘍, 転移性肺膿瘍 (Fig. 4)

昭和49年11月中旬, 左膝部に癰を生じ数日後に悪感・嘔と胸痛を訴えて入院した。左下腿部には癰から約 10 cm 程度離れた部位に径 3 cm 大の発赤硬結があり, 数日後に自壊した。入院時の血液培養で *Staph. aureus* が検出され, また胸部レ線では右中肺野から下肺野にかけ

て2カ所境界不鮮明な均一の陰影がみられたが、この陰影部は後に空洞化した。皮下膿瘍と血液から培養された *Staph. aureus* は CER(卍), EM(-), DMPPC(卍),

ABPC(+)であり、PCGに対する感受性は血中分離菌では(+), 皮下膿瘍分離菌では(卍)であった。CTZ 1回1g1日2回の筋注を9日間行ない、2日の休業後

Fig. 1 Cholecystitis, *E. coli* septicemia (Y. C. 77y. M)

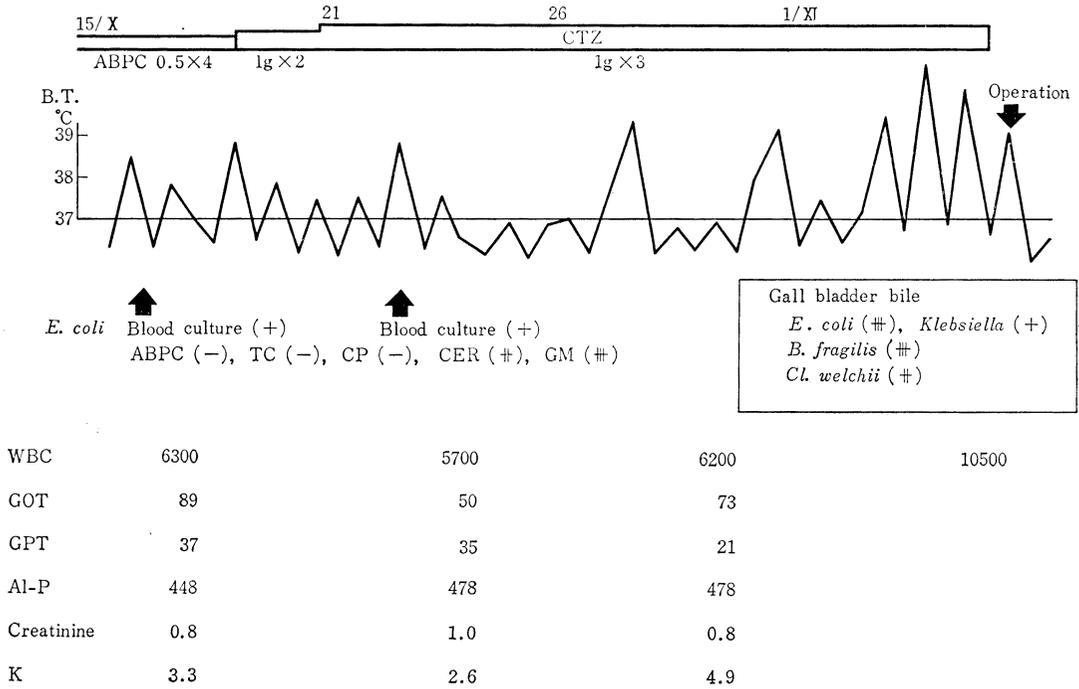
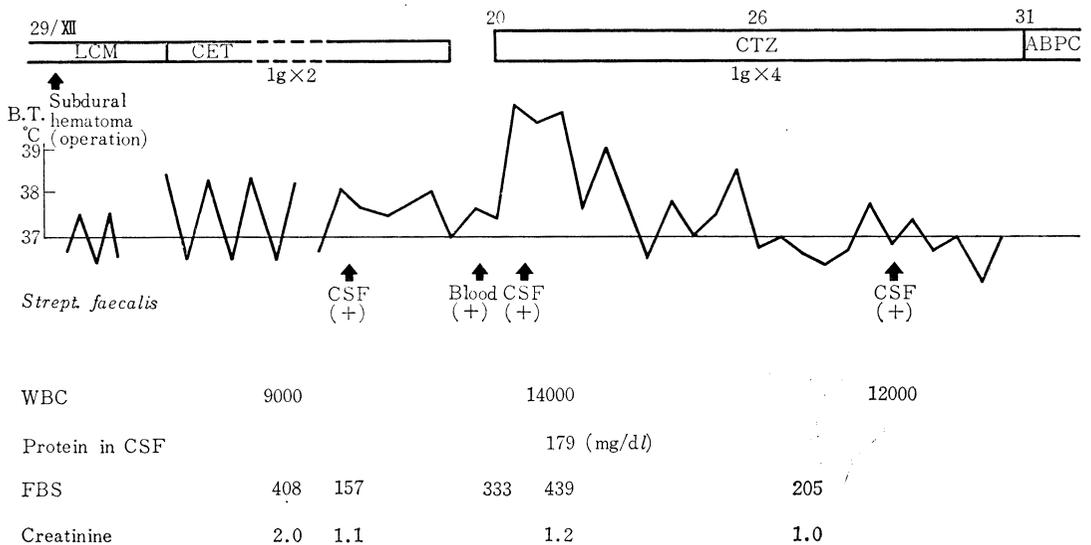


Fig. 2 *Enterococcal* septicemia, meningitis hyperosmolar monoketotic diabetic coma

(F. M. 76 y. F)



1回1g1日3回の筋注を5日間行なったところ平熱に復し、白血球数も正常化したので治療を中止したが数日後に37.5℃程度の発熱があり、CTZが手許に残っていなかったためDMPPCを投与して順調に経過した。なお本例の*Staph. aureus*に対するCTZのMICは6.3μg/mlであった。

臨床検査成績

以上の4例につきCTZ投与中、投与後のヘモグロビン、赤血球数、血小板数、血清クレアチニン値、GOT、GPT、Al-P（症例1の肝機能の異常値は原疾患による

ため除外）、尿所見を投与前と比較しても、とくに異常な変動はみられなかった。

考 按

CTZで治療した敗血症4例のうち2例は無効、2例は有効な成績であった。敗血症の治療成績は菌を血中に送りこむ感染病巣の性状によって左右されるのはもちろんであるが、われわれの例での無効例の起炎菌のMICは第1例の*E. coli*で50μg/ml、第2例の*Strept. faecalis*で25μg/mlと高く、有効例では第3例の*Klebsiella*は、12.5μg/ml、第4例の*Staph. aureus*

Fig. 3 *Klebsiella* septicemia, hepatic abscess (I. S. 77 y. F)

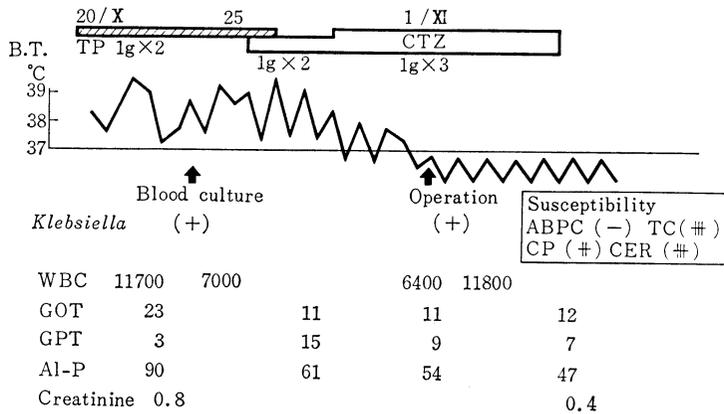
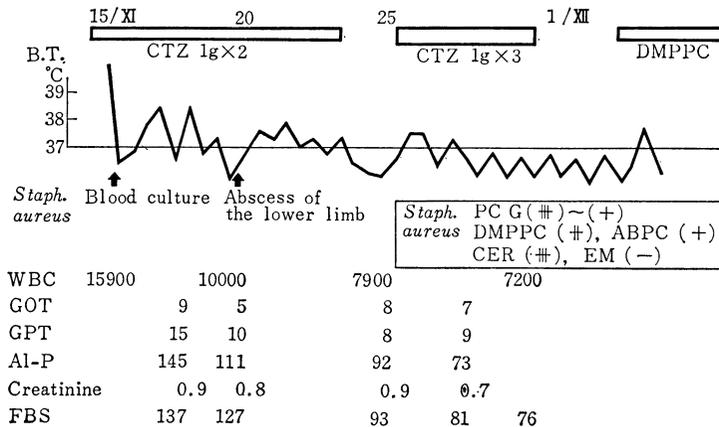


Fig. 4 *Staphylococcal* septicemia, phlegmone metastatic lung abscess (S. S. 58 y. F)



は 6.3 $\mu\text{g/ml}$ で MIC 値と臨床効果との間にはきれいな関係が認められた。これら 4 例にはいずれも CTZ 1 回 1 g が筋注されているが、健康人で CTZ 1 g 筋注後の血中濃度は 1 時間値 23 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 14 $\mu\text{g/ml}$ 程度であり²⁾、MIC が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌では無効、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌で有効という著者らの成績は血中濃度の peak や持続時間を考えると妥当なものであろう³⁾。

第 2 例で CTZ 1 g 筋注 2.5 時間後の血中濃度は 32 $\mu\text{g/ml}$ と健康人のそれに比べてかなり高値を示した。この測定を行なった時期は患者が高浸透圧性非ケトン性糖尿病性昏睡から回復して約 10 日を経過した頃であり、当時の血清クレアチニン値は正常範囲内にあったが患者の循環動態や代謝機能にはかなりの異常があったと考えてもおかしくはなく、CTZ の体内残留もこれから説明できよう。また髄液内移行率が他の報告より高い点も患者が硬膜外血腫の手術後 1 カ月以内であったことが関与しているものと推定される。

結 語

CTZ を敗血症 4 例（起炎菌は *E. coli*, *Strept. faecalis*, *Klebsiella*, *Staph. aureus*）に対して 1 回 1 g を 8～12 時間毎に筋注した。起炎菌の MIC と臨床効果との関係を見ると、MIC が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌の敗血症には有効であった。重篤な副作用、肝機能、腎機能の悪化はみられなかった。

文 献

- 1) MIC 測定法委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22 (6) : 1126～1128, 1974
- 2) 斎藤 篤：第 23 回日本化学療法学会総会 新薬研究会報告 (II) Ceftezole, 1975
- 3) SHIMADA, K. & KATO, H. : Schedule of intermittent cephalothin therapy. 9th Interscience Conference on Antimicrob. Agents and Chemoth., 1969

EVALUATION OF CEFTEZOLE ON FOUR PATIENTS WITH SEPTICEMIA

KAORU SHIMADA and TAKASHI INAMATSU

Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Ceftezole (CTZ) was evaluated on four aged patients with septicemia. Causative organisms were *E. coli*, *Strept. faecalis*, *Klebsiella* and *Staph. aureus*.

CTZ was given 1 g every 8 to 12 hours intramuscularly. The patient with *E. coli* septicemia and the patient with Streptococcal septicemia failed to respond satisfactorily to the treatment for 11 to 18 days.

The patient with *Klebsiella* septicemia and the patient with *Staph. aureus* septicemia showed adequate response. The MIC of each causative organism was as follows, *E. coli*: 50 $\mu\text{g/ml}$, *Strept. faecalis*: 25 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella*: 12.5 $\mu\text{g/ml}$ and *Staph. aureus*: 6.3 $\mu\text{g/ml}$.

No serious adverse effect or no significant deterioration of liver and kidney function were observed during CTZ therapy.

Simultaneous determination of the concentration in serum and cerebrospinal fluid was undertaken 2.5 hours after intramuscular injection of 1 g of CTZ on a patient with Streptococcal septicemia, who had recovered diabetic coma. Concentration in serum was 32 $\mu\text{g/ml}$ and that in CSF was 10 $\mu\text{g/ml}$.