

泌尿器科領域におけるセファゾリンの使用経験

水戸赤十字病院泌尿器科

鈴木 良 二

CLINICAL EXPERIENCE OF CEFAZOLIN
IN UROLOGICAL INFECTIONS

Ryoji SUZUKI

Mito Red Cross Hospital Mito, Ibaragi-ken

Cefazolin was administered to 55 patients with various urinary tract infections at a daily dose of 1.0g to 2.0g for a week. Satisfactory results were obtained in 84% of the cases treated with 1.0g and in 88.2% of the cases treated with 2.0g both in simple urinary tract infections. However, in complicated urinary tract infections, cefazolin treatment was not so effective.

In one case given 1.0g of cefazolin for a week, an increase of S-GOT and S-GPT value was observed, the cause of which is not clear to date.

はじめに

近年 cephalosporin 系抗生物質の発達はめざましく、すでに cephalothin, cephaloridine, cephaloglycin, cephalixin などが開発され、临床上使用されている。cefazolin (CEZ) は藤沢薬品工業株式会社中央研究所で開発された新 cephalosporin 誘導体で、その母核 7-amino-cephalosporanic acid (7-ACA) の7位に 1-(1H)-tetrazolylacetyl基を導入し、さらに3位の methyl 基につく acetoxyl 基を 2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thio 基で置換したものである。

本剤はすでに多くの研究家たちにより基礎的、臨床的検討がなされており、大括するとつぎのごとくになる。すなわち、CEZ 500 mg 筋注後の血中濃度は、30分でピークに達し、そのご急速に減少し、8時間後には、血中に証明されなかったという。その抗菌力は、他の cephalosporin 系薬剤とほぼ同等であり、*Pseudomonas*, *Proteus* などの一部の細菌を除いて、グラム陽性、陰性菌にわたる広い抗菌スペクトル

を有し、かつ殺菌的に作用するといわれる。

著者は、この新しい抗生物質である cefazolin (CEZ) を諸種の尿路感染症に使用し、その原因疾患と使用量などを中心に、本剤の臨床効果を観察する機会を得たので報告する。

対象および投与方法

対象は、水戸赤十字病院泌尿器科で治療した尿路感染症を有する患者55症例で、年齢は16才から81才、性別では男子22例、女子33例である。CEZ の臨床効果を明確にする目的で、対象を基礎疾患の有無により、つぎのごとく2大別した。

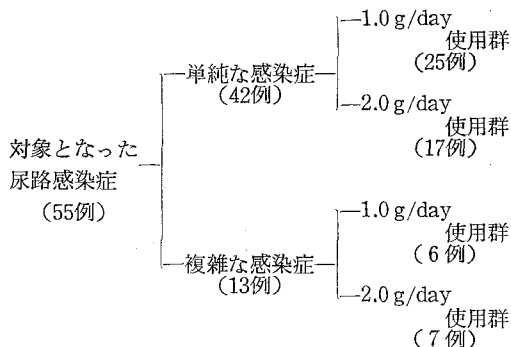
1. 尿路感染症が主徴で、他に原因となる基礎疾患や、合併症のない単純な尿路感染症。

2. 諸種の泌尿器疾患術後、尿路閉塞、残尿、異物など感染惹起の原因となる基礎疾患、または、なんらかの合併症を有する複雑な尿路感染症。

1に属するものは、急性膀胱炎31、尿道炎3、(淋菌性1、非淋菌性2)、前立腺炎4、副睾丸炎2、腎盂腎炎2、計42例である。2に属するものは、諸種の術後膀胱炎7、慢性腎盂腎炎2、膀胱異物1、神経因性膀胱2(子宮癌術後1、脊損1)、放射線性膀胱炎(子宮癌)1、計13例である。

投与方法は1日1回静注とし、投与期間は全例7日

間に限定した。投与量は CEZ の量的差異による臨床効果の相違を検討する目的で、1.0 g/day のものと、2.0 g/day のものの 2 群に分けた。したがって、投与対象と投与量との組合せにより、つぎの 4 グループに分け、それぞれの臨床効果について比較検討した。



なお、併用薬剤は消炎酵素剤のみで、他種薬剤はいっさい投与していない。

臨床成績

対象の尿路感染症 55 例に、CEZ を使用し、その投与開始前、開始 4 日目、7 日目、および投与中止 3 日後の計 4 回にわたり、尿中細菌数、尿中白血球数、自覚症状の 3 項目について、その消長を検討した。

1. 起因菌に対する効果

(イ) 単純な尿路感染症 42 例より分離され尿中細菌数 $1 \times 10^5/\text{ml}$ 以上証明した菌株は、1.0 g/day 使用群 25 例中、*E. coli* 15, *Staphylococcus* 5, *Enterococcus* 2, 計 22 株であり、2.0 g/day 使用群 17 例中、*E. coli* 10, *Staphylococcus* 1, *Proteus* 1, *Enterococcus* 1, 計

Table 1. 起因菌に対する効果
単純な尿路感染症

菌数	日数 投与量	4 日目		7 日目		3 日後	
		CEZ 1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0
陰性化	株	17	7	20	12	19	12
	%	77.3	53.8	90.9	92.3	86.4	92.3
減少	株	2	2	2	1	0	0
	%	9.1	15.4	9.1	7.7	0	0
不変	株	3	4	0	0	0	0
	%	13.6	30.8	0	0	0	0
菌交代	株	0	0	0	0	3	1
	%	0	0	0	0	13.6	7.7
計	株	22	13	22	13	22	13
	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

13 株で、総計 35 株であった。これらの 35 株に対する CEZ の効果 (Table 1) はつぎのとおりである。まず菌の陰性化および菌数の減少をみたものを合わせると、4 日目 CEZ 1.0 g 群 22 株中 19 株 86.4%, 2.0 g 群 13 株中 9 株 69.2% であり、7 日目では、1.0 g 群、2.0 g 群とも 100% となった。したがって、単純な尿路感染症の起因菌に対しては、CEZ 1.0 g/day の投与で十分な効果があるものと思われる。しかし、7 日以後、すでに菌交代を示したものが 4 例あり、うち 3 例は、1.0 g 使用のものであった。

(ロ) つぎに、複雑な尿路感染症中、1.0 g 使用群 6 例の起因菌として分離されたものは、*E. coli* 3, *Pseudomonas* 1, *Proteus* 2, であり、2.0 g 使用群 7 例からは、*E. coli* 4, *Proteus* 2, *Klebsiella* 1 で、総計 13 株であった。

これらの起因菌に対する CEZ の効果 (Table 2) はつぎのとおりである。CEZ 1.0 g 群についてみると、投与期間中は菌数不変であった。一方、2.0 g 群 7 株では、菌の陰性化を認めたものは、4 日目 2 株 28.6%, 7 日目 3 株 43.0%, 休止 3 日後には 4 株 57.0% となり、以上の結果から、複雑な尿路感染症に対しては、CEZ 1.0 g/day の投与では、いまだ不十分で、投与量の増加が必要になるものと思われる。

Table 2. 起因菌に対する効果
複雑な尿路感染症

菌数	日数 投与量	4 日目		7 日目		3 日後	
		CEZ 1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0
陰性化	株	0	2	0	3	0	4
	%	0	28.6	0	43.0	0	57.1
減少	株	0	0	0	0	0	0
	%	0	0	0	0	0	0
不変	株	6	5	6	4	5	2
	%	100.0	71.4	100.0	57.0	83.3	28.6
菌交代	株	0	0	0	0	1	1
	%	0	0	0	0	16.7	14.3
計	株	6	7	6	7	6	7
	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

(ハ) 起因菌別臨床効果については、基礎疾患の有無、耐性菌の存在、投与量の多寡などをいっさい無視して、菌株別による有効率 (Table 3) を調べた。7 日目での有効率は、*E. coli* 32 株中 25 株 78.1%, *Staphylococcus* 6 株中 6 株 100% であった。*Proteus* では 5 株中 3 株 60% であったが、*Pseudomonas*, *Kle-*

Table 3. 起因菌別臨床効果

	菌株数	菌陰性化	感受性試験 (disk)				
			株数	(≡)	(+)	(-)	
<i>E. coli</i>	株 %	32 78.1	28 85.8	24 7.1	2 3.6	1 3.6	1
<i>Staph.</i>	株 %	6 100.0	6 100.0				
<i>Proteus</i>	株 %	5 60.0	2 50.0	1			1 50.0
<i>Pseudom.</i>	株 %	1 0	1 0				1 100.0
<i>Klebsiella</i>	株 %	1 0	1 100.0	1			
<i>Entero.</i>	株 %	3 33.3	3 33.3	1			2 66.7

bsiella の各1株では、菌の陰性化は認められなかった。

感受性試験は3濃度 (5, 10, 25 μ g/disk) disk 法でおこなった。*E. coli* は、感受性試験をおこなった28株中24株85.7%に良好な感受性を示したが、2株に(≡), 1株に(+), 1株に(-)の結果であった。

Staphylococcus は全例とも(≡)で、きわめて良好であったが、*Enterococcus* の3株では、うち2株が(-)であった。*Proteus* は5株中2株におこなったのにすぎないが、それぞれ1株ずつに感受性と耐性を示し、*Klebsiella*, *Pseudomonas* の各1例ずつは、それぞれ(≡), (-)であったが菌株数が少なく、多くを語ることはできない。

2. 尿中白血球数に対する影響

(イ) 単純な尿路感染症42例のうち、25例に CEZ 1.0g/day を、17例に CEZ 2.0g/day を7日間投与し、投与開始前、開始4日目、7日目、および投与休止3日後の計4回にわたり、尿中白血球数を検索した (Table 4)。尿中白血球の消失したものについてみると、7日目で、CEZ 1.0g 群25例中10例40%、CEZ 2.0g 群17例中12例70.6%となり、CEZ 2.0g 群のほうが一見効果的のようではあるが、尿中白血球の消失、および減少したもの両者を合計すると7日目で、両群とも100%に達し、CEZ 1.0g/day の使用でも充分な効果が期待されるものと思われる。ただし、この場合には、使用期間の延長が望ましい。

(ロ) 複雑な尿路感染症13例の CEZ 投与による尿中白血球数に対する影響 (Table 5) はつぎのとおり

Table 4. 尿中白血球に対する影響
単純な尿路感染症

尿中白血球	日数 投与量	4 日目		7 日目		3 日後	
		CEZ 1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0
消 失	例 %	10 40	8 47.1	10 40	12 70.6	12 48.0	9 52.9
減 少	例 %	14 56	8 47.1	15 60	5 29.4	11 44.0	8 47.1
不 変	例 %	1 4	1 5.8	0 0	0 0	0 0	0 0
悪 化	例 %	0 0	0 0	0 0	0 0	2 8.0	0 0
計	例 %	25 100.0	17 100.0	25 100.0	17 100.0	25 100.0	17 100.0

Table 5. 尿中白血球に対する影響
複雑な尿路感染症

尿中白血球	日数 投与量	4 日目		7 日目		3 日後	
		CEZ 1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0
消 失	例 %	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
減 少	例 %	0 0	4 57.1	1 16.7	5 71.4	1 16.7	6 85.7
不 変	例 %	6 100.0	3 42.9	5 83.3	2 28.6	5 83.3	1 14.3
悪 化	例 %	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
計	例 %	6 100.0	7 100.0	6 100.0	7 100.0	6 100.0	7 100.0

である。すなわち、尿中白血球数の消失したものは、1例もない。減少したものは、1.0g群では、4日目で1例もみられず、7日目で6例中1例16.7%であり、2.0g群では、4日目で7例中4例57.1%、7日目で5例71.4%、さらに休止3日後でも6例85.7%となり、複雑な尿路感染症においては、2.0g使用群のほうに、尿中白血球数の減少効果が認められた。

3. 症状に対する効果

(イ) 単純な尿路感染症42例に、CEZ 1.0g、または2.0g/day を7日間投与し、投与開始前、投与4日目、7日目、投与休止3日後の自覚症状について問診をおこない、比較検討した (Table 6)。

Table 6. 症状に対する効果
単純な尿路感染症

症状	日数 投与量	4 日目		7 日目		3 日後	
		CEZ 1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0
消 失	例	3	7	15	14	16	14
	%	12.0	41.2	60.0	82.4	64.0	82.4
改 善	例	22	9	10	3	6	3
	%	88.0	52.8	40.0	17.6	24.0	17.6
不 変	例	0	1	0	0	0	0
	%	0	6.0	0	0	0	0
悪 化	例	0	0	0	0	3	0
	%	0	0	0	0	12.0	0
計	例	25	17	25	17	25	17
	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

まず、症状の消失、および改善を認めたもの両者を合わせると、7日目までに、CEZ 1.0g 群、CEZ 2.0g 群ともに、ほぼ100%に達している。しかし、症状の消失したもののみにかぎってみると、4日目1.0g群25例中3例12%、2.0g群17例中7例41.2%となり、使用開始初期においては、CEZ 2.0gのほうが自覚症状に対する効果が著しい。したがって、患者が最も苦痛とする症状を早期に消失させるために、使用開始初期に、CEZ を増量して投与することは、意義のあることと思われる。なお、CEZ 1.0g 群の3例に、投与休止後に症状の悪化が認められた。7日間の投与期間では短すぎるために、再燃したものとする。

(ロ) 複雑な尿路感染症を有する13症例についても、同様に問診によって、症状に対する効果を検討したが、原疾患の愁訴のほうが大きいためか、多少2.0g群に有効例が多かったが、その差はほとんど見いだしえなかった。結果は Table 7 に示す。

4. 臨床効果のまとめ

臨床効果をまとめるにあたって、前述した ①尿中起因菌数、②尿中白血球数、③自覚症状の3点について、つぎのごとき判定基準を設け、これを検討した。

著効：①、②、③の3点とも消失、ないし顕著に改善したもの。

有効：上記3点のうち2点が消失したか、あるいは、3点に改善をみたもの。

やや有効：上記3点のうち1点のみ消失したもの。

無効：上記3点に改善を認めなかったもの。

判定は CEZ 7日間投与後3日間の休止期間をおいておこなった。成績はまとめて Table 8 に示す。すなわち、単純な尿路感染症においては、CEZ 1.0g 群

Table 7. 症状に対する効果
複雑な尿路感染症

症状	日数 投与量	4 日目		7 日目		3 日後	
		CEZ 1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0
消 失	例	0	0	0	1	1	1
	%	0	0	0	14.3	16.7	14.3
改 善	例	2	0	2	4	2	4
	%	33.3	0	33.3	57.1	33.3	57.1
不 変	例	4	7	4	2	3	2
	%	66.7	100.0	66.7	28.6	50.0	28.6
悪 化	例	0	0	0	0	0	0
	%	0	0	0	0	0	0
計	例	6	7	6	7	6	7
	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Table 8. 臨床効果のまとめ

効果	疾患別 投与量	単 純 な 尿路感染症		複 雑 な 尿路感染症		計
		CEZ 1.0	2.0	1.0	2.0	
著 効	例	13	11	0	0	24
	%	52.0	64.7	0	0	43.6
有 効	例	8	4	1	3	16
	%	32.0	23.5	16.7	42.9	29.1
やや有効	例	4	2	2	2	10
	%	16.0	11.8	33.3	28.5	18.2
無 効	例	0	0	3	2	5
	%	0	0	50.0	28.5	9.1
計	例	25	17	6	7	55
	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

25例について、著効、有効の両者を合わせると21例84.0%となり、CEZ 2.0g 群17例での15例88.2%と比べ、それほど差がないことがわかる。

一方、複雑な尿路感染症においては、両群とも著効例が1例もなかった。有効例では、1.0g群6例中1例16.7%、2.0g群7例中3例42.9%で、2.0g群に有効例が多い結果を得た。

以上をまとめると、単純な尿路感染症に CEZ を使用する場合、1.0g/day の投与で充分であり、これ以上投与量を増加しても、かならずしも臨床効果の向上を期待することはできない。また、複雑な尿路感染症では、投与量の増加により、有効例を増すことは可能であるが、著効をみることはまれで、本症の場合には、化学療法だけに依存せず、基礎疾患への対策が重

要であろうと思われる。

5. 副作用

CEZ を使用した 55 症例について、副作用として、つぎの諸点を検討した。

(イ) 注射時にみる愁訴：軽い悪心、または気分不快感を訴えたものが、1.0 g 群、2.0 g 群の各群に、4 例ずつ認めたが、注射の中止を必要とするものはなかった。その他、重篤な副作用を呈したものは、1 例も経験していない。

(ロ) 白血球減少症、血小板減少症：投与前後の白血球数、血小板数について検討したが、これらに関する障害例は 1 例もみられなかった。

(ハ) GOT、GPT 値：本剤投与前後の GOT、GPT 値を比較した。CEZ 1.0 g 群の 1 例に、GOT 43 が 72 に、GPT 49 が 111 単位に上昇した症例があった。しかし、他種肝機能検査では異常が認められず、2 カ月後の再検では正常化していた。本症が、CEZ 投与によるものか否か、その原因は不明である。

(ニ) BUN 値：投与前後の血中尿素窒素 (BUN) 値を検討したが、異常値を示したものは、全くみられなかった。

総括ならびに考按

Cephalosporium acremonium より得られる数種の抗生物質のうち、cephalosporin C は 7-aminocephalosporanic acid を母核とし、これを基本形として、その側鎖を変えることによって、cephalothin, cephaloridine, cephalixin, cephaloglycin などのすぐれた半合成抗生物質が開発され、すでに広く臨床的に使用されている。しかし、これらは、すべて外国において研究され、開発されたものばかりである。今回新しく藤沢薬品工業株式会社中央研究所で開発された cefazolin (CEZ) はわが国で発見された純国産の cephalosporin 系抗生物質で、本剤は、他の cephalosporin 系薬剤と同じく、耐性菌をはじめとする広い抗菌スペクトルを有し、かつ殺菌的に作用するといわれている。すでに国内では、第 18 回化学療法学会において、シンポジウムとしてとりあげられ、その臨床効果の優秀性は、諸家により報告されている。著者も、諸種の尿路感染症に本剤を使用し、その臨床効果について観察する機会を得た。著者は、薬剤の効果を明確にする目的で、対象を単純な尿路感染症と、なんらかの基礎疾患や、合併症を有する複雑な尿路感染症に大別し、さらに、投与量と治療効果との関連性を検討する目的で、CEZ 1.0 g/day 使用群と CEZ 2.0 g/day 使用群に分け、これらを組合わせて、4 グループとなし、これにより

疾患別の治療効果、投与量と治療効果などの関係を追求した。

まず、単純な尿路感染症においては、CEZ 1.0 g 群 25 例で、著効と有効を合わせると 21 例 84.0% となり、CEZ 2.0 g 群 17 例中 13 例 88.2% にはやや劣るが、ほとんど遜色のない成績が得られた。したがって、単純な尿路感染症では、CEZ 1.0 g/day の投与で充分であるとの結論を得た。同様の結論は、石神ら²⁾によっても報告されているところで、かれらによれば、投与量、投与回数を増加させても、臨床効果の向上はできなかったという。

一方、複雑な尿路感染症においては、基礎疾患による影響のほうが大きいいためか、著効例は 1 例もなく、期待される臨床効果は認められなかった。ただし、起菌菌に対しては、CEZ 2.0 g 群 7 例中 4 例 57.0% に菌の陰性化が認められているので、本症の場合には、投与量の増加も意義あるものと思われる。また、尿中白血球数については、CEZ 2.0 g 群でも、消失にまで至ったものはなく、この原因の一つとして、投与時間を 7 日間と限定したことにもよると考えられ、さらに長期投与すれば、その臨床効果は、多少様相を異にしたかも知れない。いずれにしても、7 日間という投与期間は、単純な尿路感染症においても、短期に属するよううで、菌の陰性化をみても、尿中白血球の残存する場合が多く、炎症の完全な終息には、7 日間以上の投与が必要であると思われる。

結 語

諸種の尿路感染症 55 例について、基礎疾患の有無、投与量の多寡によって、4 グループに分類し、疾患別の治療効果、投与量と治療効果について検討し、つぎの結果を得た。

1. 単純な尿路感染症では、CEZ 1.0 g 投与で、著効と有効を合わせると 84.0%、CEZ 2.0 g 投与では、88.2% となり、投与量と治療効果との関連性は、ほとんど認めなかった。

2. 基礎疾患を有する複雑な感染症では、著効例が 1 例もなく、本症の場合には、化学療法以外に、基礎疾患への根本的対策が、より重要であることを示した。

3. 副作用にとくに重篤なものはなかったが、1.0 g 投与の 1 例に、一過性に GOT、GPT 値の上昇が認められた。しかし、その原因が本剤の投与によるものであるか否かは不明である。

以上より、CEZ は、尿路感染症には、きわ

めて有効な薬剤で，通常，1.0 g/day の投与で，
充分な 臨床効果を 期待しうる ものと考えられ
る．

恩師安藤弘教授のご校閲を深謝する．また，堀剛治
郎博士のご協力にお礼を申し上げる．

文 献

- 1) 藤沢薬品株式会社：New Cephalosporin
Antibiotic Cefamezin, 1971.
- 2) 日本化学療法学会：Cefazolin 論文特集号.
Chemotherapy, 18 (No. 5) : 481~844, 1970.
(1972年2月18日特別掲載受付)

医 師 公 募

京都大学医学部泌尿器科 助手 1名

送付書類：履歴書

公募しめきり：1972年6月20日

送付先：〒606 京都市左京区聖護院川原町 京都大学医学部泌尿器科学教室

加 藤 篤 二