

Cefazolin に関する基礎的検討と呼吸器感染症 を中心とした細菌感染症に対する効果について

松本慶蔵・横山紘一・荒井澄夫・西岡きよ・中村 隆

東北大学第一内科

唐牛 襄・小野里 融

釜石市民病院内科

斉藤順治・芦川紘一・五十嵐 卓

仙北組合病院内科

林 雅人・高橋莊祐

平鹿総合病院内科

Penicillin 系抗生物質と並び作用機作も類似しながらも penicillinase 産生菌にも有効で広範囲抗生物質である Cephalosporin 系抗生物質も、幾多の抗生物質中でユニークな位置を占める 1 つであることは既に異論のないところであろう。このたび本邦でも藤沢薬品研究所の刈米等¹⁾により新しい Cephalosporin (7-[1-(1H)-tetrazolyl-acetamido]-3-[2-(5-methyl-1, 3, 4-thiadiazolyl-thiomethyl)]-4³-cephem-4-carboxylic acid), Cefazolin が開発され、これまでの Cephalosporin 系薬剤の位置が問われることとなつた（以下、Cefazolin を CEZ と略称する）。私共は本剤の基礎的研究及び呼吸器感染症を中心とした研究を行なつたので報告する。

成 績

A) 基礎的成績

(1) 黄色ブ菌、大腸菌、ヘモフィルス菌の CEZ に対する感受性について（これらの菌はいずれも呼吸器由来の菌である）

感受性はすべて日本化学療法学会法に依り MIC を測定し検討した。

i) 黄色ブ菌の CEZ に対する感受性（表 1）

表示のように CER, CEX と対比して検討した。CER は ≤ 0.2 mcg/ml にピークを有し、CEX は 6.25 mcg/ml に、CEZ は 0.78 mcg/ml にピークを有する。すなわち CEZ のブ菌に対する抗菌力は、CER, CEX の中間に位する。

CER と CEZ とのブ菌における交叉は図 1 に示されるようにこの実験では耐性菌が少なく判然としていないが、構造上からは交叉は恐らく存在するのではないかと推測される。

ii) 大腸菌の CEZ に対する感受性（表 2）

CER と対比し教室保存株 10 株について検討した。No. 1 を除きほぼ同様の MIC を示したが、交叉は成立する。

iii) ヘモフィルス菌の CEZ に対する感受性

CEZ と対比し教室保存株 20 株について検討した。両薬剤共 MIC のピーク値は 25 mcg/ml に存し、両剤について殆ど差はないものと考えられる（表 3 a, b）。

小括：CEZ の黄色ブ菌に対する MIC は CER より大きく、CEX より小さいが、そのピーク値は 6.25 mcg/ml に存する。大腸菌に対する MIC は CER と変わらず、耐性相関は成立する。ヘモフィルス菌に対する MIC は

表 1 呼吸器由来黄色ブ菌の抗生物質感受性

() 内は%

	株数	MIC (mcg/ml)										
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CER	64	36 (56.3)	8 (12.5)	4 (6.2)	5 (7.8)	5 (7.8)	3 (4.7)	2 (3.1)			1 (1.6)	
CEX	64				2 (3.1)	17 (26.6)	26 (40.6)	15 (23.4)	1 (1.6)		1 (1.6)	2 (3.1)
CEZ	46		1 (2.2)	27 (58.7)	7 (15.2)	3 (6.5)	2 (4.3)	3 (6.5)	2 (4.3)	1 (2.2)		

CER : Cephaloridine

CEZ : Cefazolin

CEX : Cephalexin

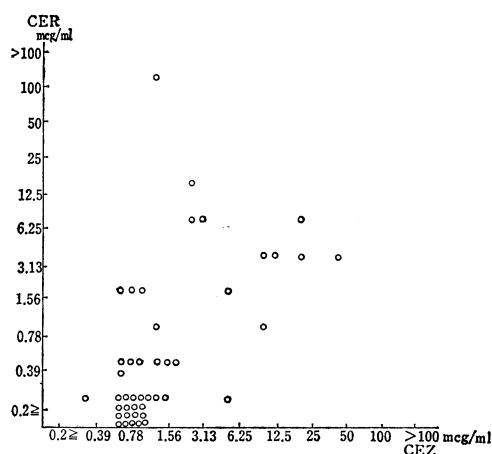


図1 呼吸器由来黄色ブ菌 44株
CER, CEZ 交叉耐性

表2 大腸菌の感受性

	CER	CEZ
1	>100 mcg/ml	≤0.2 mcg/ml
2	6.25	1.56
3	>100	>100
4	3.13	1.56
5	>100	100
6	>100	>100
7	25	50
8	≤0.2	≤0.2
9	50	12.5
10	12.5	12.5

表3 慢性呼吸器由来 *Haemophilus* の感受性
a) CER と CEZ との関係

	CER	CEZ
H-1	50 mcg/ml	25 mcg/ml
2	25	25
3	25	12.5
4	3.13	3.13
5	6.25	6.25
6	50	25
7	50	25
8	50	25
9	50	100
10	50	50
12	50	12.5
13	50	12.5

b) *Haemophilus* 感受性分布

	6.25	12.5	25	50	100	>100 mcg/ml
CER	0	2株(10%)	12(60)	6(30)	0	0
CEZ	0	0	11(55)	6(30)	3(15)	0

CER と等しく 25 mcg/ml に存するので CEZ の抗菌力は CER 同様に低い。

(2) 臓器内濃度

測定方法: 100 g のラット 3 匹を 1 群とし, 20 mg/kg になるように大腿部に筋注射し, 経時的に放血屠殺し, 血液, 肺, 肝, 腎につき各分け, 3~5 倍量の蒸留水を加えて Waring Blender にて磨碎し, 10,000 r. p. m. 30 分冷凍遠心機にて遠心し上清を被検物とした。血液は血清に分離して被検物とした。

標準曲線は 50% 家兎血清を用いて作製した。試験菌は *B. subtilis* PCI-219 株を用い, 薄層カップ法によった。カップに用いた寒天は pH 7.2 Heart Infusion 寒天培地である。

成績は図 2 に示す。臓器内濃度のピーク値はいずれも筋注射後 30 分後にあり注射部よりの血中移行が良好なることを示している。

ピーク値は腎 90; 血液 30; 肺 27.5; 肝 18 各 mcg/g

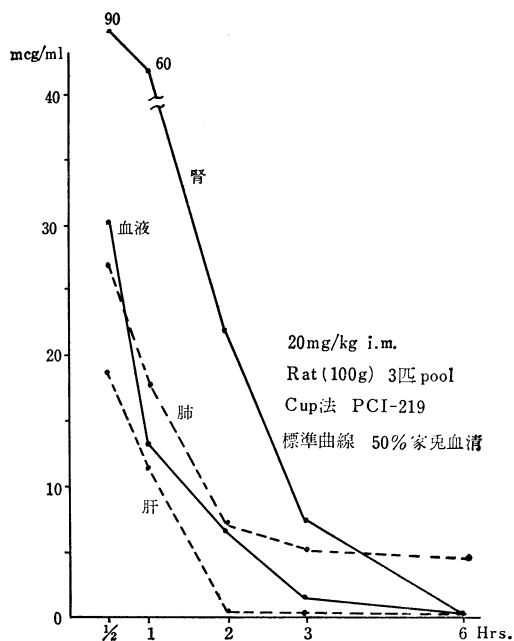


図2 CEZ 臓器内濃度

であり、各臓器共急峻にカーブはおち1～2時間内に半減する。6時間値は肺を除きいずれも抗菌力を示さなくなるが、肺では臓器そのもの上記実験で抗菌力を示す力が認められることがあるので、肺内でも6時間値はCEZの抗菌力はないのではないと思われる。

この臓器内濃度曲線は本剤が特に生体内において不活化されない限り、腎、肝より排泄される抗生物質であると推測される。

B) 臨床基礎的成績

私共はこれまで慢性呼吸器感染症を対象に、PC系、CER 抗生物質の5% glucose 500 ml 3時間点滴療法を行ない、その療法の秀れていることを報告²⁾してきた。私共はCEZ 3.0 gを5% glucose 500 mlに加えて3時間点滴した場合の3時間点滴時の血中濃度を3例に、喀痰中濃度を1例に測定したので、その成績をまとめて図3に示す。すなわち阿部例では2回の血中濃度の測定値は60, 90 mcg/mlであり、武井例での2回測定値は58, 62 mcg/mlで穀野例では48 mcg/mlを示した。これを平均すると約63 mcg/mlとなる。

阿部例での喀痰中濃度は1～1.8 mcg/mlになり、痰量は点滴後に増加するが喀出し易く、膿性部分は次第に減少する。なお本症例は細胞診では好中球を主体とし線維成分も認められ組織球の多い慢性気管支炎で、感染菌は肺炎球菌であった。

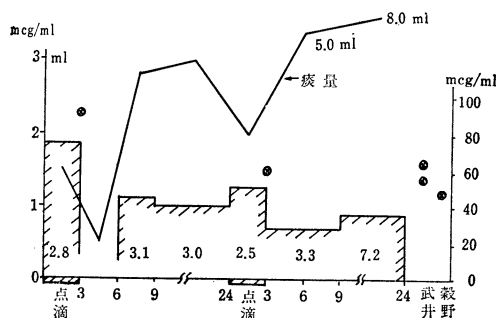


図3 CEZの痰中血中濃度 (M. A. 例)

C) 臨床成績

i) 呼吸器感染症 (表4 a, b)

急性肺炎16例、気管支拡張症2例、肺化膿症7例、肺線維症2例、感染性喘息1例、計28症例に0.75～3 g/日の筋注療法を施行し、気管支拡張症3例、慢性気管支炎2例、慢性気管支肺炎1例、計6例に3.0 gを5% glucose 500 mlに溶解3時間点滴する方法を施行した(表4 a)。筋注療法での著効例は8例で1日0.75 g投与例でも認め

られており、急性肺炎例に多く内7例は本疾患である。有効は13例であり、やや有効例は2例、無効例は5例であつた。無効例中2例は死亡しているが、1例は分離菌はグラム陰性桿菌で肺線維症+肺結核+気管支喘息での細菌感染例で、他の1例は大腸菌と緑膿菌が分離された重症細菌性肺炎で前者は5日、後者は6日で死亡している。なお前者は基礎疾患にアジソン氏病を有しており、死因は呼吸不全である。

尚無効例において本剤を増量した場合に有効となり得たかについては、なお判然としなが、肺化膿症高橋例で1日3.0 g×7日治療しても無効であつた例についてみると、必ずしもかかる急性ないし慢性感染症では3.0 g/日を要せず、厳格な起炎菌決定の方法を考慮し、適正な抗生物質を選択すべきと思われる。

静注療法はすべて1日3.0 g投与されたものであるが、起炎菌を厳格に追求し得た4症例は点滴療法により有効な成績を得ている。これら症例はすべて東北大学外来加療中の患者で、本療法の優秀性とメカニズムは他誌に報告している。本療法は1週ないし2週に1度本剤を点滴加療したものである。この療法を行なうと喀痰量は一時増加するが、痰の性状は改善され、喀痰量も減少する。但し2週に1度では、その間に再発するのでその間経口投与する薬剤を選択して実効をあげている。

ii) 尿路感染症

急性膀胱炎2例、慢性腎盂腎炎3例の計5例であり、急性膀胱炎は大腸菌2例で2例共に著効を示したが、慢性腎盂腎炎では2例有効、但し両者共に再発しており、1例は無効であつた。

はなはだ興味ある慢性腎盂腎炎の1例について詳細に述べておきたい。

症例： 60才 ♀ (釜石市民病院症例)

慢性腎盂腎炎+高血圧

以前より高血圧で加療中であつたが、常に細菌尿あり、赤沈亢進し、PSP 15分値11.3%と低値を示していた。尿中細菌はグラム陰性桿菌で同定していないが、感受性ディスク試験でCP, TC, KM, SM感受性、AB-PC, CERに耐性を示す菌であつた。そこで20/I～3/IIまで15 g, 27/II～9/III 20 g, 31/III～19/IV 20 g, 30/V～29/VI 31 gと1日1.0 gを分2回に筋注した(計4クールで計86 g)。このかんのCEZ投与により尿中細菌はその度毎に容易に陰性ないしは<10,000となつたが、中止後再び有意菌数と再発し、菌数に比例し、尿中の膿球も出沒している。はなはだ興味ある点は再発細菌は、28/IV, 13/V, 27/Vのいずれも抗生物質の感受性は変わっていないことであり、再発菌はL型菌によることが推

表 4 CEZ 投与成績

a) 一般療法

No.	症 例	性	年令	病 名	分 離 菌	投 与 量		効 果	備 考
						g/日	日数		
1		♀	58	肺 炎	β -溶連菌	1	14	+	
2		♂	57	"	<i>Klebsiella</i>	0.75	14	+	
3		♂	54	"	黄ブ菌	"	10	+	9日目薬疹
4		♀	28	"	"	"	14	+	
5		♀	70	"	"	"	14	+	
6		♂	59	"	(<i>Pneumo.</i> G(-)桿	2.0	10	+	自覚症状のみ改善
7		♂	71	"	G(-)桿	1.0	21	+	
8		♂	62	"	"	1.5	11	+	
9		♂	65	"	<i>E. coli</i>	"	7	+	
10		♂	67	"	"	"	7	+	
11		♀	26	"	"	"	13	+	
12		♂	70	"	"	"	7	-	SM に変更し軽快
13		♀	48	"	β -溶連菌	1.0	8	+	
14		♂	68	"	(<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i>	2.0	4	-	6日後死亡
15		♀	44	"	"	"	34	+	
16		♂	64	" + CPE	"	(1.0 2.0)	34 19	+	
17		♀	47	気管支拡張症	<i>E. coli</i>	3.0	7	+	投与中(点滴)
18		♀	45	"	<i>Pseudomonas</i>	3.0	2	±	点滴(4日に1回)
19		♂	70	"	"	(2.0 1.0)	2 31	+	
20		♂	54	" + TBC	G(-)桿	2.0	28	+	
21		♂	36	感染性喘息	β -溶連菌→ <i>E. coli</i>	1.0	30	±	(レ線やや改善 発作不変)
22		♀	37	肺 化 膿 症	黄ブ菌	"	50	+	
23		♂	64	"	"	(2.0 1.0)	25 11	±	レ線改善不良
24		♂	41	"	"	2.0	10	+	
25		♂	57	"	<i>Pneumo.</i>	"	8	+	
26		♂	40	"	<i>E. coli</i>	3.0	7	-	
27		♀	32	" (多発性)	"	2.0	8	-	(発熱継続 レ線増悪)
28			68	"	"	1.0	57	+	CP 無効
29		♀	65	肺線維症, TBC, 喘息	G(-)桿	2.0	10	-	5日後死亡
30		♀		肺 線 維 症	"	1.0	31	+	咳, 痰やや残る
31		♀	60	慢性腎盂腎炎	"	"	14	+(再発)	中止18日後再発
32		♀		"	"	"	25	-	
33		♀	60	"	"	"	86	+(再発)	
34			62	急性膀胱炎	"	"	18	+	
35		♂	70	"	G(-)桿	2.0	14	+	(CP 無効 PC アレルギーあり)
36		♀	73	急性胆のう炎	"	1.0	5	+	
37			22	"	"	(2.0 1.0)	7 20	+	

表4 b) 慢性呼吸器感染症に対する維持療法
CEZ 3.0g+5% Gl. 500ml 点滴静注(3時間)

♂	56	CPE 慢性気管支肺炎	<i>H. infl.</i> 10 ⁷ <i>E. coli</i> 10 ⁵	14日毎	約10日間	良好
♂	50	気管支拡張症	<i>Pneumo.</i> 10 ⁵	10日毎	8日間	良好
♀	41	慢性気管支炎	<i>Pneumo.</i> 10 ⁶	3日連続	2日目より痰↓ 7日目咳, 痰なし	
♀	57	慢性気管支炎	<i>Pneumo.</i> 10 ⁶ <i>Micro.</i> 10 ⁶	2日連続 以後7日毎	7日間	良好

定されることである。すなわち PC 系薬剤や Cephalosporin C 系薬剤投与の場合 L 型菌出現は特に留意して治療すべきことを示している。

iii) 胆道感染症

急性胆嚢炎 2 例であるが 1 例は 1 日 1.0g, 他例は 1 日 2g で 5~7 日の投与で有効な成績を挙げており, 本剤が既に基礎的研究の項で述べたように胆汁中への良好な分泌が推測される。

以上 41 症例に対する臨床効果について述べた。起炎菌別に本剤の効果を考慮すべきであるが, 本論文の主対象は呼吸器感染症であり, 起炎菌の決定は困難な上に, 急性細菌性肺炎では極めて難しい。したがって主要分離菌と考えた場合の細菌と効果を考えると, 肺炎球菌, 黄色ブドウ菌, 溶連菌, 肺炎桿菌に有効であり, この点尿路感染症では大腸菌に対し効果は明らかである。未同定のグラム陰性桿菌, 緑膿菌に対しては無効であった。すなわち CEZ の広範囲抗菌物質であることを示す成績である。

小括: 肺化膿症, 急性細菌性肺炎, 気管支拡張症を主とする呼吸器感染症に対し CEZ は有用であるとの成績を得たが, CEZ 0.75~3.0g/日の投与(多くは 1.5~2.0g/日)によつて得られ, 起炎菌との関連よりみても広範囲抗菌物質であることが臨床的にも確認された。急性尿路感染症には著効例が全例であるが, 慢性例では再発例が認められ L 型菌関与が推定された。急性胆道感染症には全例著効を収め得た。

D) 副作用

32 症例につき尿, 血液, 肝機能を CEZ 投与前後に就いて検討したが, 2 例で好酸球の軽度増多(5~8%)が認められた他異常はなかった。肝機能は GOT, GPT, Alkaliphosphatase 検査を全例に行ない症例の中では蛋白反応も検討した。7 例に PSP 試験を行なつたが異常を認めなかった。

1 例に投与 9 日目に薬疹がみられたが, 本剤を中止し 5 日後に治癒した。

2 例の Penicillin 過敏症患者に本剤を投与したが異常は認められなかった。

前記好酸球軽度増多は両例共金石市民病院の経験例である。但しその意味づけは不明であり向後留意したい。なお両例共その他に異常を認めていない。
小括: 表 4 のように長期に亘り, かなりの総量を使用した, 1 例の薬疹出現例のみで有意の副作用はなく, 異常は伴わぬ 2

例の軽度好酸球増多が認められた。

これまで幾多の抗生物質が開発され, 細菌感染症に應用されて来たが, 作用域, 菌交代現象, 耐性化等々の主要な問題をかかえている。しかし, Cephalosporin C 系抗生物質は経口投与薬を除くと殺菌作用も顕著で, いわゆる耐性菌にも PC 系物質と交叉することなく有効であり, 肺炎球菌や連鎖球菌にもアミノ配糖体系抗生物質と異なり抗菌力がつよく, 緑膿菌や変形菌を除く多くの腸内細菌属に対しても抗菌力がつよく, 臨床的にも多くの有用性が確められて来ている。

本邦にても半合成抗生物質たる Cefazolin が新しい Cephalosporin C の 1 員として開発されるに及び, われわれは上記の Cephalosporin の特徴を備えているかについて検討を試みた。既に成績の項で述べたように, その特徴は有していることが知られるが, 西田等²⁾によれば黄色ブドウ菌, 溶連菌, 肺炎球菌にも抗菌力がつよく, MIC はそれぞれ 0.39~0.78, 0.2, 0.2 の値を示し, *Strept. faecalis* に対しては他の Cephalosporin C 同様に抗菌力は低い。これらのグラム陽性の病原球菌に対して抗菌力の上で期待できるが, CER, CET に比しやや劣る。自験の黄色ブドウ菌でも同様の結果が得られている。これを臨床上看ると自験例でもこれらの感染症に有効であり *in vitro* との一致が見られた。

呼吸器由来のグラム陰性桿菌について本剤の抗菌力を大腸菌にてみると感受性菌は <0.2, 1.56 mcg/ml の MIC により示され, CER $\geq$ 100 mcg/ml の耐性菌は 1 株を除きほぼ同様の MIC により示され, 交叉の成立することが推測されたが, 中等度耐性菌に対してはやや CER よりも CEZ が抗菌力がすぐれており, この点も桑原の成績と一致する。

但し Cephalosporin C の共通の弱点は慢性呼吸器感染症の主要な病原であるヘモフィルス菌に抗菌力が低いことであり, 本剤も 25 mcg/ml の MIC にピークがあり, しかもそれ以下の MIC のものはないことが確められている。併し, 慢性呼吸器感染症の急性増悪期の主要病原菌は肺炎球菌, 黄色ブドウ菌, 溶連菌が中心であり⁴⁾,

この時期での CEZ を始めとした Cephalosporin C は有用なことに留意すべきである。

以上の *in vitro* のグラム陰性桿菌に対する有用性は臨床でも、これらの菌を感染菌とした呼吸器感染症、尿路感染症、胆道感染症でも実証されており、特に臓器内分布成績から肺、肝、腎に分布各々高く、肝から胆汁へ移行されると推測された成績を裏付けている。

よつて私共はこれまで慢性呼吸器感染症に対する PC 系 Cephalosporin C 系抗生物質の 5% glucose 500 ml 3 時間点滴法の有用性を報告²⁾ して来たが、CEZ もその効果を示すことを知り得た。

他のこれまでの抗生物質の比較は例数も少なく判定し得ない。

次に AB-PC, CER, CET による尿路感染症の治療において、その作用機作より慢性繰返しの原因として L 型菌⁵⁾ が考慮されている。本剤使用例でも慢性腎盂腎炎で同様の感受性を示す大腸菌が、使用中止後に 3 回出現していることは L 型菌の存在を考えなければならず、この系の抗生物質について常に念頭におくべきことを示している。

Cefazolin の副作用について 1 例の発疹を除き、黄疸、出血等の副作用を認めていない。肝機能、腎機能、尿所見、血液所見につき 32 症例につき精査したが 2 例の軽度好酸球増多を認めた他、使用前後に異常はなかつた。軽度好酸球増多の意義は不明であるが、投与終了後に全く異常はない。PC アレルギーの 2 症例に本剤を使用しても異常は認められなかつた。

以上の諸種の *in vitro*, *in vivo* 臨床上の自験成績と考察より本剤は有用な抗生物質として期待しうるものと考えられる。

結 論

Cefazolin につき基礎的、臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

1) 黄色ブドウ球菌 46 株の CEZ に対する感受性は 0.78 mcg/ml にピークがあり、この値は CER と CEX の中間に値する。

2) 大腸菌、ヘモフィルス菌の CEZ に対する感受性は CER とほぼ同様で、前者では交叉の成立を認めた。ヘモフィルス菌の CEZ に対する感受性は 25 mcg/ml にピークを有する分布を示し、CER, CET, CEX 同様に CEZ はヘモフィルスに対する抗菌力は低い。

3) ラット使用による CEZ の臓器内分布は腎、血液、肺、肝の順に筋注後 30 分にピーク値を得、その値は 90,

30, 27.5, 18 mcg/g, ml であつた。各々の半減期は 1 ~ 2 時間にあり比較的排泄は速いである。この臓器内分布から腎、肝よりの排泄が推定される。

4) CEZ 3.0 g 5% glucose 500 ml 3 時間点滴法における点滴終了時の血中濃度 3 症例 5 回の平均値は 60 mcg/ml で、喀痰中濃度は 1 ~ 1.8 mcg/ml であつた。

5) 呼吸器感染症 34, 尿路感染症 5, 胆道感染症 2, 計 41 症例に 1 日 CEZ 0.75 ~ 3.0 g の筋注、点滴静注が試みられた。呼吸器感染症中の著効、有効例は 25 症例であり、尿路感染症中著効、有効は全例であつたが、慢性腎盂腎炎で L 型菌による再発が推定された。胆道感染症には全例著効を示した。

6) 詳細に尿、肝機能、血液所見の検討された 32 症例でみると 2 例に軽度の好酸球増多 (5 ~ 8%) を示すものが認められたが、その他に異常はなかつた。1 例に本剤投与後、薬疹が出現した。2 例の PC 過敏症患者に本剤を用いたが異常は認められなかつた。

文 献

- 1) KARIYONE, K., HARADA, H., KURITA, M. & TAKANO, T. Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. 1 Synthesis and chemical properties of Cefazolin. J. Antibiotics 23, 131, 1970.
- 2) MATSUMOTO, K. An effective irrigation method of penicillin group antibiotics for the chemotherapy of chronic respiratory infection. Progress in antimicrobial and anti-cancer chemotherapy. Volume II. 839. University of Tokyo Press, 1970
- 3) 西田実, 松原忠雄, 村川武雄, 峯靖弘, 横田好子 五島達智子, 桑原章吾:
a) 新しい半合成セファロスポリン Cefazolin に関する研究, II. *In vitro* および *in vivo* の抗菌性について. J. Antibiotics 23: 137, 1970
b) 非経口投与による吸収、排泄および組織内分布. J. Antibiotics 23: 184, 1970
- 4) 松本慶蔵: 細菌感染症の診断と治療. 日本医事新報 2369: 19, 昭和 44
- 5) TURK, M.; GUTMAN, L. T., WEDGWOOD, R. J. and PETERSDORF, R. G. Significance of bacterial variant in urinary tract infections. Microbial Protoplasts, Spheroplasts and L-forms. p. 415 Williams and Wilkins, U. S. A., 1968

LABORATORY STUDIES AND CLINICAL APPLICATION
FOR BACTERIAL INFECTIONS OF CEFAZOLIN
— ESPECIALLY ON RESPIRATORY INFECTIONS —

KEIZO MATSUMOTO, KOICHI YOKOYAMA, SUMIO ARAI,

KIYO NISHIOKA and TAKASHI NAKAMURA

The First Department of Internal Medicine,

Tohoku University, School of Medicine

YUZURU KAROOJI and TORU ONOSATO

The Department of Internal Medicine Kamaishi City Hospital

JUNJI SAITO, KOICHI ASHIKAWA and TAKASHI IGARASHI,

The Department of Internal Medicine, Senboku-kumiai Hospital

MASATO HAYASHI and SOSUKE TAKAHASHI

The Department of Internal Medicine, Hiraga General Hospital

Cefazolin, a new Cephalosporin derivative, was studied experimentally and clinically. The results were as follows.

1) Sensitivity

Sensitivity of clinically isolated or laboratory strains to Cefazolin (CEZ) was tested and compared with that to Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET) and Cephalexin (CEX). The sensitivity distribution of 46 *Staph. aureus* strains had the peak at 0.78 mcg/ml for CEZ, at less than 0.2 mcg/ml for CER and at 6.25 mcg/ml for CEX.

The distribution of 10 *E. coli* strains for CEZ was similar to that for CER, and cross resistance was observed between the 2 antibiotics on this species of bacteria.

The distribution of 20 *Hemophilus* strains also was similar to that for CER, having the peak at as high as 25 mcg/ml. CEZ was not so active as CER, CET and CEX.

2) Tissue distribution in rats

CEZ levels attained the peak in any organs at 30 minutes following an intramuscular dose of 20 mg/kg, viz, 90 mcg/ml in kidneys, 30 mcg/ml in blood, 27.5 mcg/ml in lungs and 18 mcg/ml in liver, which suggests CEZ is mainly excreted by kidney and liver, the half life being 1 to 2 hours in any organs.

3) Levels in serum and sputum

The average level in 3 patients (renal function: normal) following intravenous drip for 3 hours of CEZ 3 g in 500 ml of 5% glucose solution was 60 mcg/ml in serum and 1 to 1.8 mcg/ml in sputum.

4) Clinical examination

CEZ was administered to 41 patients with respiratory, urinary-tract and biliary-tract infections in daily doses of 0.75 to 3.0 g by the intramuscular route or by drip infusion.

CEZ was remarkably or moderately effective in 25 of the 34 patients with respiratory infection and in all patients with urinary-tract and biliary-tract infections. However, suspected recurrence due to L-form bacteria was observed in one patient with urinary-tract infection.

5) Side effect

Renal and hepatic function test and blood examination were carefully done in 32 patients before and after CEZ administration. There was no abnormalities except for a slight degree of eosinophilia in 2 patients.

Clinically, skin eruption was observed in one patient. Two patients sensitive to Penicillin-G received CEZ without any adverse reaction.