

Cefazolin にかんする研究

上田 泰・松本文夫・中村 昇・斉藤 篤
野田一雄・小林千鶴子・大森雅久
東京慈恵会医科大学上田内科

I. はじめに

Cefazolin (以下 CEZ) はわが国ではじめて開発された Cephalosporin 剤であり, その化学構造は, 7位に 1-(1H)-tetrazolacetyl 基を導入し, 7-Amino cephalosporanic acid の 3位の methyl 基につく acetyl 基を 2-(5-methyl-1, 3, 4-thiadiazolyl)-thio 基で置換したものである。本剤は従来の Cephalosporin 系剤にはみられないいくつかの特徴を有しているため, これについて基礎的, 臨床的検討を試みた。

II. 実験方法

1. 抗菌力

病巣分離の *Staph. aureus* (30株), *E. coli* (24株), *Kleb. pneumoniae* (12株) および *Prot. mirabilis* (10株) に対する CEZ の minimal inhibitory concentration (MIC) を測定した。測定は日本化学療法学会標準法にもとづいて行なった。

2. 吸収・排泄・臓器内濃度

1) 血中濃度

CEZ の血中濃度測定にさきだち, pH 7.2 リン酸緩衝液 (PBS) 稀釈および人血清稀釈で本剤の standard curve を作製して検討したところ図 1 のごとく, pH 7.2 PBS と人血清との間に 4倍稀釈で 1段階程度の差が認められた。そこで, 本剤の血中濃度測定には Standard curve として pH 7.2 PBS と人血清稀釈の両者を用いた。

健康成人 3例に CEZ 0.5g 1回筋注し, 筋注後 30分, 1, 2, 4, 6時間 に採血し, 血中濃度を測定した。測定は溶連菌 S-8 株を用いた鳥居・川上の重層法により行なった。

2) 尿中排泄

CEZ の血中濃度測定の際, 同時に本剤筋注後 1時間, 1~2時間, 2~4時間, 4~6時間の尿中濃度を測定し, この値に尿量に乗じて 6時間までの尿中排泄量を算出し, 尿中回収率を求めた。測定は血中濃度同様, 溶連菌 S-8 株を用いた重層法により行なったが, 被検尿を pH 7.2 の PBS で 50倍に稀釈して測定に供した。

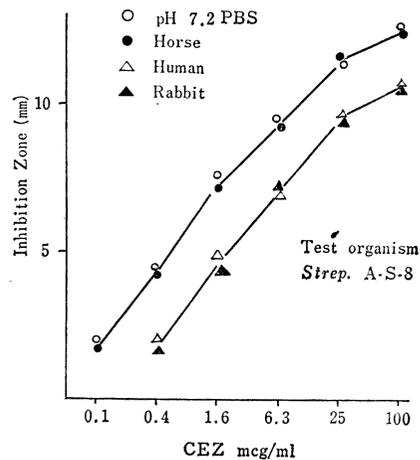


Fig. 1 Standard curve of CEZ

3) 臓器内濃度

体重 150g 前後の Wistar 系 rat を対象に CEZ を 20mg/kg 1回筋注投与し, 筋注後 30分, 1時間, 1時間 30分, および 3時間にそれぞれ 3匹宛断頭によつて虚血化した後, 肺, 肝, 腎および脾の各臓器を剔出し, その一定量に 4倍量の pH 7.2 PBS を加え, これを homogenizer で乳化し, その遠心上清を測定の試料とした。測定は溶連菌 S-8 株を用いた重層法によつたが, Standard curve は pH 7.2 の PBS 稀釈である。

3. 腎排泄機序

CEZ の腎排泄機序を Stop flow 法によつて検討した。体重 15kg 前後の健康犬を対象に 10% mannitol 液に CEZ および sodium para-amino hippurate (PAH) を添加し, この溶液を頸静脈より点滴静注して滲透圧利尿を惹起させるとともに CEZ および PAH を負荷した。同時に一側尿管を側腹部切開によつて露出し, これに polyethylene 管を挿入して一側腎尿を採取した。尿量が一定量 (10ml/min) に達してから挿入管に clump をかけ, 尿流を遮断した。6分後に sodium thiosulfate

を静注, その2分後(尿流遮断8分後)に clump をはずしてほぼ一定(0.3 ml)の尿を連続的に別個の容器に採取した。各 sample の Na^+ , K^+ , PAH, sodium thiosulfate および CEZ の濃度を測定して, CEZ の腎排泄機序を検討した。

4. 腎毒性の検討

体重150g前後の Wistar 系 rat を1群5匹として, CEZ 200, 400, 800 mg/kg 投与の3群および対照群に分け, 本剤投与群には上記投与量を1日1回, 21日間連続筋注し, 対照群には生食水を同様21日間連続筋注した。投与期間中は, 特殊 cage 内で飼育し, 尿滲透圧は経日的に, 尿素窒素は21日間連続投与終了後に測定した。腎の病理組織学的検討には光学的あるいは TC の発蛍光能を利用した腎障害度の検索法を用いた。

5. 臨床例の検討

内科系一般細菌感染症のうち, 呼吸器感染症(細菌性肺炎, 気管支拡張症, 肺化膿症)10例, 腎・尿路感染症(急性腎盂腎炎, 慢性腎盂腎炎)9例, その他(頸部リンパ節炎)1例計20例に本剤を使用した。

使用量は原則として1日2.0~3.0gで, 筋注により使用した。

呼吸器感染症は自覚症状の消失, 胸部レ線所見の改善, 白血球数の正常化, 赤沈値の正常化をもって有効と判定した。

腎・尿路感染症は自覚症状の消失, 細菌尿の消失, 尿沈渣所見の改善正常化, 白血球数の正常化, 赤沈値の正常化などをもって有効と判定し, 1週以内に細菌尿の消失, 尿沈渣所見の改善正常化を認めた場合はこれを著効とした。

III. 成 績

1. 抗菌力

病巣分離の *Staph. aureus*, *E. coli*, *Kleb. pneumoniae* および *Prot. mirabilis* に対する CEZ の MIC の累積分布曲線は図2, 3, 4, 5のごとくで, *Staph. aureus* は30株中28株が, *E. coli* は24株中全株が, *Kleb. pneumoniae* は12株中8株が, *Prot. mirabilis* は7株中6株が12.5 mcg/ml 以下で発育を阻止されている。この成績を Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET) および Cephalexin (CEX) のそれと比較すると *Staph. aureus* では CET と CER の中間に, *E. coli* では CER より1段階, CET, CEX より3段階程度, *Kleb. pneumoniae* では CER, CET より2段階, CEX より4段階程度, *Prot. mirabilis* では CET より2段階, CER より3段階, CEX より4段階程度鋭敏な感受性を示している。

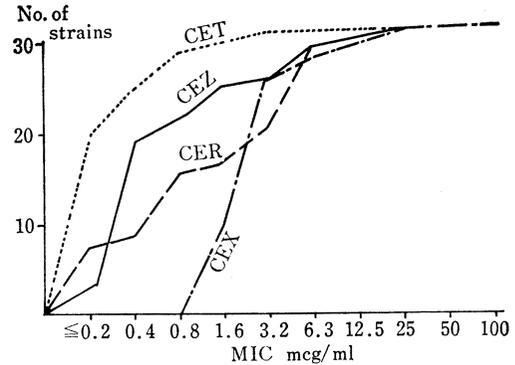


Fig. 2 MIC of CEZ against *Staph. aureus*

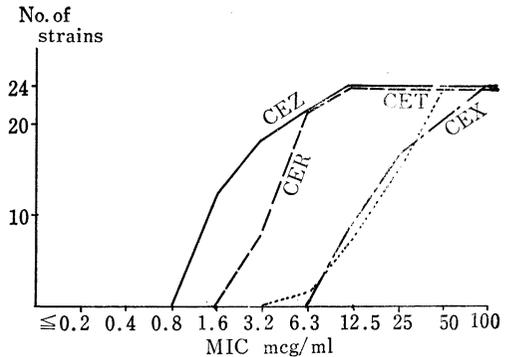


Fig. 3 MIC of CEZ against *E. coli*

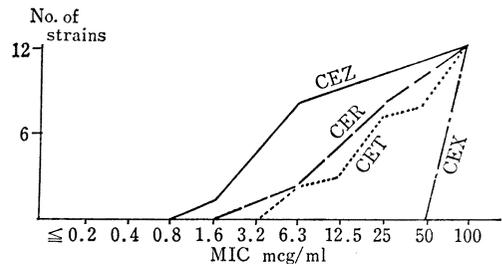


Fig. 4 MIC of CEZ against *Kleb. pneumoniae*

このように本剤の抗菌力は他の Cephalosporin 剤のそれと比較して, グラム陰性桿菌に対して感受性が鋭敏である。

2. 吸収・排泄・臓器内濃度

1) 血中濃度

健康成人3例に CEZ 0.5g を1回筋注使用したときの

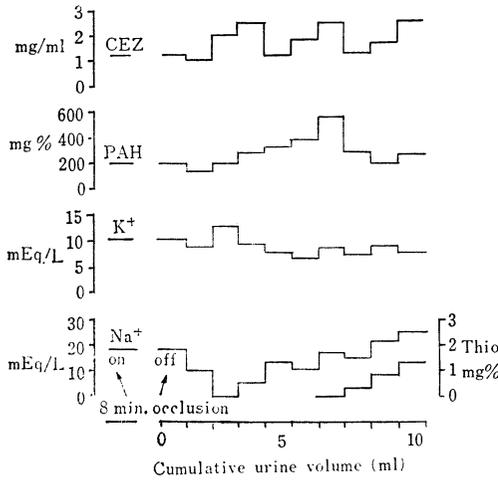


Fig. 7 Renal excretory pattern of CEZ by stop flow method

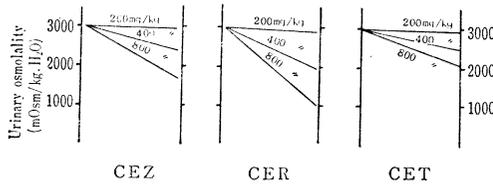


Fig. 8 The effect of CEZ on urinary osmolality (Rats) (I. M. inj. for 21 days)

2) 尿蛋白: 本剤を連続投与すると図9のごとく, 800 mg/kg 投与群においてのみ尿蛋白の陽性化が認められたが, 400 mg/kg 投与群では trace, 200 mg/kg 投与群では尿蛋白のみ出現は認められなかった。

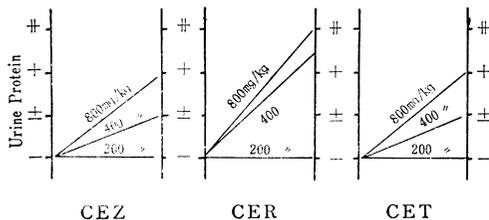


Fig. 9 Effect of CEZ on urine protein (Rats) (I. M. inj. for 21 days)

3) 血中尿素窒素: 本剤を連続21日間投与したときの血中尿素窒素の変動は図10のごとくで, 800 mg/kg 投与

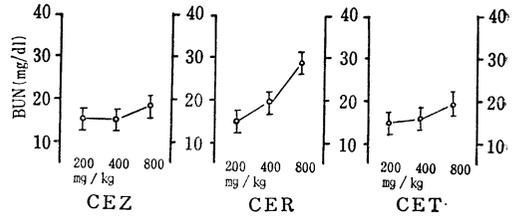


Fig. 10 Effect of CEZ on BUN (Rats) (I. M. inj. for 21 days)

群においてのみ軽度の上昇を認めたにすぎない。

4) 腎組織所見: CEZ を連続 21 日間連続投与した際の腎組織所見は表3のごとくで, 200, 400 mg/kg 投与群では尿細管上皮の軽度変性を認める程度で著しい変化はなく, 800 mg/kg 投与群ではじめて尿細管の変性, 空胞化および間質結合織の軽度増生などの所見が認められた。

この所見は CET とほぼ同等であり, CER の所見よりは軽微である。

Tab. 3 Renal morphology following CEZ administration (Rats) (I. M. inj. for 21 days)

	CEZ	CER	CET
200 mg/kg	±	+	±
400 "	±	+	±
800 "	+	++	+~++

なお, TC の蛍光能を利用した腎組織障害度の検討では本剤 800 mg/kg 投与群においてのみ尿細管周囲に軽度の蛍光発色を認めた。

5. 臨床成績

内科系感染症に本剤を使用した成績は表4に示したとおりであるが, 呼吸器系感染症では10例中8例, 腎・尿路感染症では9例中7例に有効の結果をえ, また頸部リンパ節炎の1例も有効であった。

1) 呼吸器系感染症

細菌性肺炎, 気管支拡張症および肺化膿症に本剤を1日2~3g, 9~46日間使用し, 細菌性肺炎では8例中7例に有効の結果をえ, 肺化膿症(1例)は有効, 気管支拡張症(1例)は無効であった。

症例 K. Z. 33才 細菌性肺炎 心包炎

本症例は昭和45年1月10日全身倦怠を自覚し, 14日頃から39°Cの発熱と咳嗽を認め, 18日には呼吸困難と血痰の咯出を認めたため, 某病院に入院。細菌性肺炎の診断のもとに, 抗生剤療法 (Ampicillin, Tetracycline)

Tab. 4 Clinical results of CEZ

Case	Age	Sex	Clinical diagnosis	Organisms	CEZ MIC mcg/ml	Administration		Result	Side effect
						Dose	Duration		
S. T.	85	M	Bacterial pneumonia	<i>Staph. aureus</i>	0.8	1.0g	22days	+	-
H. T.	76	M	"			3.0	10	++	pain
T. H.	50	F	"			2.0	18	?	-
K. Y.	37	M	"			2.0	11	++	-
C. O.	69	F	"			2.0	9	++	pain
K. Z.	33	M	Bacterial pneumonia Pericarditis	<i>Kleb. pneumoniae</i>	6.3	2~3	18	+	eruption
H. F.	52	M	Bacterial pneumonia	<i>Strep. hemolyticus</i>	0.1	2.0	20	+	-
K. N.	85	F	"			2.0	10	+	-
Z. K.	34	M	Pulmonary abscess	<i>Kleb. pneumoniae</i>	12.5	2.0	21	-	-
K. O.	25	F	Bronchiectasis	<i>E. coli</i>	6.3	2.0	10	+	-
M. K.	40	F	Acute pyelonephritis	"	0.8	2.0	22	++	-
S. T.	52	F	"	"	6.3	2.0	7	+	pain
F. I.	77	F	Acute pyelonephritis Prostata hypertrophy	"	0.8	2.0	10	++	-
G. H.	65	M	Acute pyelonephritis	"	1.6	2.0	14	++	-
F. M.	43	M	Chronic pyelonephritis	"	12.5	2.0	20	-	pain
S. S.	38	F	"	<i>Kleb. pneumoniae</i>	100	2.0	7	-	-
M. M.	45	F	"	"	25	2.0	20	+	-
C. H.	68	F	"	<i>E. coli</i>	6.3	2.0	14	++	-
K. T.	35	F	Lymphadenitis	"	2.0	2.0	7	++	-
F. W.	20	F							

をうけた。しかし、何ら軽快の微なく、レ線上著明な心拡大も出現したため、2月10日当科に転入院した。

入院後、Kanamycin (KM), CER を使用したところ、下熱したが、自他覚症状の改善と胸部レ線所見の改善が著明でなく、また、3月18日には突然高熱を発生し、呼吸困難もあらわれ、聴診上左上肺野に湿性ラ音を聴取し、増悪の徴を認めた。さらに喀痰から *Klebsiella pneumoniae* を証明した。このため CER を本剤に変更し、1日3.0g 使用したところ3日目には下熱し、胸部レ線所見も著しく改善した。

本症例は KM と CER の併用では効果がなく、KM と CEZ の併用ではじめて有効な結果がえられた症例と考えられる (図 11)。

2) 腎盂腎炎

急性腎盂腎炎および慢性腎盂腎炎に本剤を1日2~3g, 7~22日間使用し、急性腎盂腎炎は5例中全例、慢性腎盂腎炎は4例中2例に有効の結果をえた。

この成績を菌種別で検討すると、大腸菌

性腎盂腎炎では急性症、慢性症を含めて7例中6例、肺炎桿菌性腎盂腎炎(慢性症のみ)では2例中1例が有効であった。

また、本剤の急性腎盂腎炎に対する臨床成果を尿沈渣所見(尿中白血球数)の改善正常化に要する日数を指標

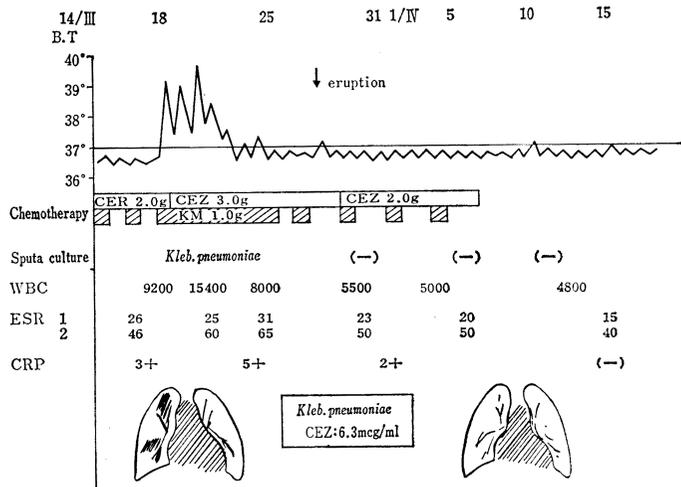


Fig. 11 K. Z. 33y. male. Bacterial pneumonia & Pericarditis

Tab. 5 Results of CEZ in *E. coli* pyelonephritis
— Acute pyelonephritis —

Agent used	No. of cases	Response (Pyuria)			
		<7 days	8~13	>14	Failed
CEZ	5	3	1	1	
CER	8	6	2		
CEG	10	3	4	1	2
CEX	8	2	4		2

に検討すると、その成績は表5のごとくで、1週以内に尿沈渣所見の正常化を認めた症例は5例中3例、約2週間を要した症例は1例、2週間以上を必要とした症例は1例であつた。これを、CER、CEG、CEXのそれと比較すると、CER とほぼ同等の成績である。

3) 副作用

副作用としては本剤筋注(0.5% lidocaineにて溶解)使用の14例中5例に注射局所の疼痛を認めたが、使用中止するまでには至らなかつた。また、1例に皮膚症状としての猩紅熱様発疹を認めたが、この発疹は抗ヒスタミン剤の使用により消失し本剤の使用を続行しえた。1日2.0g、20~46日間使用した4症例では肝障害あるいは腎障害を認めた症例は1例も認められなかつた。

6. 考按ならびに結語

1. 抗菌力

Cefazolin は Cephalosporin 系剤の新誘導体であるが、従來の Cephalosporin 剤に比べ、その抗菌力はグラム陰性桿菌に対して強力な点特徴とされている。私達の検討でもそれと同等の成績がえられ、*E. coli*、*Kleb. pneumoniae* および *Prot. mirabilis* に対する強力な抗菌力は注目に値する。

2. 吸収・排泄・臓器内濃度

健康成人に本剤を0.5g筋注使用すると、13mcg/ml (pH 7.2 PBS 稀釈 standard curve) 前後の血中濃度がえられるが、この成績は図12のごとく Cephaloridine、Cephalothin、Cephalexin の同量筋注あるいは経口使用時の血中濃度に比較してやや高値の傾向を示し、本剤の吸収は良好である。

また、本剤の Half life は2.3時間で、他の Cephalosporin 系剤より2~3倍の延長を示している。

2) 尿中排泄

Cefazolin の尿中排泄は他の Cephalosporin 系剤の中それより高率で、健康成人では6時間以内に88%が尿に回収される。また、各時間帯の回収率は2時間までもっとも高く、40%前後にも達し、尿中への急速な排泄がみられる。この傾向は他の Cephalosporin 系剤と同

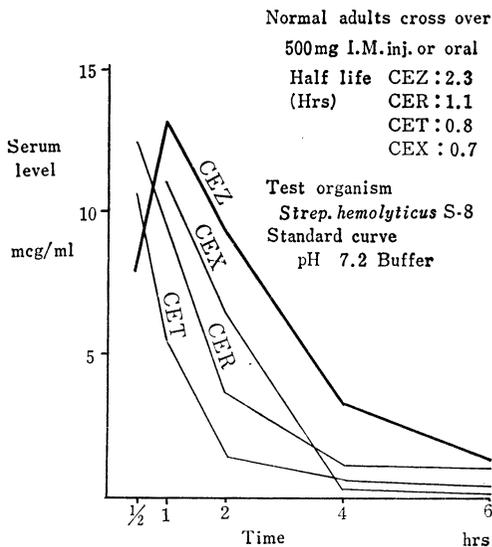


Fig. 12 Serum level of Cephalosporins

様である。

3) 臓器内濃度

Rat での検討では本剤の臓器内濃度は腎・肝が圧倒的に高く、ついで、肺、脾の順であるが、この成績を他の Cephalosporin 系剤のそれと比較する目的で血中濃度対臓器内濃度の比を求めて検討すると、図13のごとくで、本剤の臓器移行は Cephalosporin 系剤中もっとも良好であり、とくに腎および肝への移行がよい。

Ratio: organ/serum, Rat CEZ, CET, CER: 20mg/kg I.M.inj.
CEX: 50mg/kg oral

Cephalosporins	Organs (Rat)			
	Lung	Liver	Kidney	Spleen
CEZ	■	■	■	■
CET	□	□	□	□
CER	□	□	□	□
CEX	□	□	□	□
Ratio	0 1 5 8	0 1 5 8	0 1 .5 8	0 1 5 8

Fig. 13 Tissue concentration of Cephalosporins

3. 腎排泄機序

本剤の腎排泄機序を検討してみると糸球体濾過および尿細管分泌であるが、この成績は他 Cephalosporin 系剤と同様である。

4. 腎への影響

Cefazolin は Cephalosporin 系剤であるので、腎への影響の軽微であることは想像にかたくないが、私達の rat でも本剤の腎におよぼす影響は極めて、軽微で、人における常用使用量の約20倍量でも極めて軽度な腎障害

の発現をみるにすぎない。この成績は全く同じ条件で行なった CET とほぼ同等であり、CER よりは軽微である。

5. 臨床成績

内科系一般細菌感染症のうち呼吸器系感染症、腎・尿路感染症、その他計20例に本剤を1日2~3.0g使用し、17例に有効の結果をえた。この成績を疾患別でみると、呼吸器感染症では細菌性肺炎においてとくに著効例が多くみられた。また、本剤が *Klebsiella* に対してもよい感受性を有していることから2症例の肺炎桿菌性呼吸器感染症に使用してみたところ、有効、無効それぞれ1例で

あつた。無効例は難治の気管支拡張症であり、しかも Cefazolin の MIC が 25 mcg/ml であつたことなども無効の1因と考えた。腎・尿路感染症では急性腎盂腎炎に著効例が多くみられた。全例 *E. coli* を原因菌とし、かつその感受性が 12.5 mcg/ml 以下であつたことは良好な成果をあげた理由としてあげられるが、さらに本剤の良好な腎集中性が有意義であることを強調したい。

副作用としては注射局所の疼痛、1例の発疹を認めたが、現在のところ私達の症例では重大なものは認められていない。

A STUDY ON CEFAZOLIN

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, NOBORU NAKAMURA, KAZUO NODA
CHIZUKO KOBAYASHI and MASAHISA OMORI

Department of Internal Medicine, The Jikei University
School of Medicine, Tokyo

This study comprised of a basic and clinical evaluation of Cefazolin, a new Cephalosporin derivative, with the following results.

(1) Antimicrobial activity

The antimicrobial activity of Cefazolin against gram-positive cocci was found nearly equal to that of other Cephalosporins and its effects were very potent against gram-negative rod.

(2) Absorption, excretion and organ concentration of CEZ

a) Serum concentration

In healthy adults the peak concentration of the drug in serum was about 13 mcg/ml (at pH 7.2 buffer) following the IM injection of Cefazolin in a dose of 0.5 gm, which exceeded the values of Cephalothin and Cephaloridine given in the same dose. The half life of Cefazolin was 2.3 hours which apparently was longer than that of the other Cephalosporins.

b) Organ concentration

The organ concentration of Cefazolin in rats was found to be the highest in kidneys, liver, followed by lungs and spleen. The results were comparable to that of Ampicillin.

(3) Mechanism of renal excretion

Mechanism of renal excretion of this drug appeared to be the combination of the glomerular filtration and tubular excretion.

(4) Renal toxicity

In rats the effects of Cefazolin on kidneys were evaluated and its toxicity was very mild, and was nearly comparable to that of Cephalothin and lower than that of Cephazolidine.

(5) Clinical data

Of the 20 patients with respiratory and urinary tract infections in the field of internal medicine, 17 responded well by the administration of Cefazolin in doses of 2 to 3 gm per day.

Cefazolin was most effective for bacterial pneumonia and acute pyelonephritis which suggests specific distributions to lungs and kidneys of this drug. No appreciable side effects were noted except for some pains and redness at the site of injection.