

抗微生物剤の生体内動態にかんする研究
Cefazolin にかんする研究

北本 治・深谷一太・友利玄一
東大医科研内科
(主任：北本 治教授)

1. ま え が き

新しくわが国で開発された Cephalosporin 誘導体である Cefazolin (以下 CEZ と略す) については、詳細な基礎的検討が報告されている¹⁻⁴⁾。本物質は 7-[1-(1H)-tetrazolylacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]-β³-cephem-4-carboxylic acid で図1のごとき構造式を有する。Na 塩の分子式は、

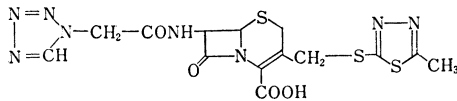


図1 Cefazolin の構造式

C₁₄H₁₃O₄N₈S₃Na, 分子量476.3, 水溶性で、広域抗菌スペクトルを有し、とくに *E. coli*, *Klebsiella* に対しての抗菌力がすぐれ、毒性も低く大量使用も可能という。本剤について行なつた検討成績を次に述べる。

2. 細菌学的検討

(1) 各種細菌の CEZ に対する感受性

化学療法学会標準法にて各種細菌の CEZ に対する感受性を測定した成績は表1のごとくで、その MIC 値は *Staphylococcus aureus* ≤0.1~0.4, *E. coli* 0.2~3.1, *Klebsiella* 1.6~25, *Enterobacter* 3.1~>100 mcg/ml であつた。*Pseudomonas* では被検9株とも >100 mcg/ml と感受性を示さなかつた。

表1 各種細菌の Cefazolin に対する感受性値

菌種	MIC	感受性値 (mcg/ml)											株数			
		≤0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100		>100		
<i>Staph. aureus</i>		1	8	3												12
<i>Escherichia coli</i>			2				7									9
<i>Klebsiella</i>						2	2			2						6
<i>Enterobacter</i>							1					1	2			4
<i>Pseudomonas</i>															9	9

(2) 各種 Cephalosporin 系抗生剤との比較

Staphylococcus aureus では表2のごとく、MIC 値は CER がもつともすぐれ、次いで、CEZ, CET, CEX の順序となり、CEZ は CER と CET の中間に位する抗菌力を示した。*E. coli* では表3のごとく、CEZ は他のいづれよりもすぐれた MIC 値を示すことが知られた。

表2 各種 Cephalosporin 系抗生剤に対する感受性値の比較

株 No.	<i>Staphylococcus aureus</i> (mcg/ml)			
	CEZ	CER	CET	CEX
1	≤0.1	≤0.1	≤0.1	0.4
2	0.2	≤0.1	≤0.1	0.4
3	0.2	≤0.1	0.2	0.4
4	0.2	≤0.1	0.2	0.8
5	0.2	≤0.1	0.2	1.6
6	0.2	0.2	0.2	0.4
7	0.2	0.4	0.2	1.6
8	0.2	0.4	0.4	0.4
9	0.2	3.1	0.8	0.8
10	0.4	0.4	0.4	0.4
11	0.4	0.4	0.4	0.8
12	0.4	3.1	0.8	0.8

Klebsiella でも CEZ はもつともすぐれた抗菌力を有しているようであつた。*Enterobacter* ではしかし100 mcg/ml 程度以上の耐性菌が4株中3株にみとめられた。

(3) 制菌・殺菌作用

液体培地を用いてまず制菌的 MIC 値を測定したのち、混濁をみとめない試験管から1白金耳を薬剤を含まない平板培地に塗抹して発育の有無をしらべ、殺菌的 MIC 値とした。その成績は表4のごとくで、菌増殖をみた個所を (+) で示す。両者の

表3 各種 Cephalosporin 系抗生剤に対する感受性値の比較

a) *Escherichia coli* (mcg/ml)

株 No.	CEZ	CER	CET	CEX
1	0.2	≤0.1	≤0.1	≤0.1
2	0.2	≤0.1	0.2	1.6
3	3.1	12.5	25	25
4	3.1	12.5	25	25
5	3.1	12.5	50	25
6	3.1	12.5	50	12.5
7	3.1	6.3	100	50
8	3.1	6.3	25	>100
9	3.1	12.5	100	>100

b) *Klebsiella* (mcg/ml)

株 No.	CEZ	CER	CET	CEX
1	1.6	6.3	3.1	3.1
2	1.6	12.5	25	>100
3	3.1	12.5	12.5	12.5
4	3.1	12.5	100	>100
5	25	25	50	>100
6	25	>100	>100	>100

c) *Enterobacter* (mcg/ml)

株 No.	CEZ	CER	CET	CEX
1	3.1	25	50	>100
2	100	>100	>100	>100
3	>100	>100	>100	>100
4	>100	>100	>100	>100

表4 CEZ の制菌・殺菌作用

菌種	作用	濃度 mcg/ml										
		100	50	25	12.5	6.3	3.1	1.6	0.8	0.4	0.2	0.1
<i>E. coli</i> 1	S	-	-	-	-	-	+	#				
	C	-	-	+	+	+						
<i>E. coli</i> 2	S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	#
	C	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	
<i>Klebsiella</i>	S	-	-	-	-	-	+	#				
	C	+	#	#	#	#						
<i>Staph. aur.</i> 1	S											#
	C								+	+	#	
<i>Staph. aur.</i> 2	S											#
	C								+	+	+	
<i>Staph. aur.</i> 3	S											#
	C								+	+	+	

S: 制菌的 C: 殺菌的

差は試験管3本ないしそれ以上に達した。

3. 吸収・排泄・臓器内分布

(1) 標準曲線の作製

Staphylococcus aureus 209P を用いる鳥居・川上の重層法によつた。薬剤の希釈には pH 7.0 の M/10 磷酸緩衝液を用いた。CEZ 塩基を上記緩衝液にて希釈したとき、CEZ Na 塩を蒸溜水にて希釈したときの標準曲線を図2に示す。

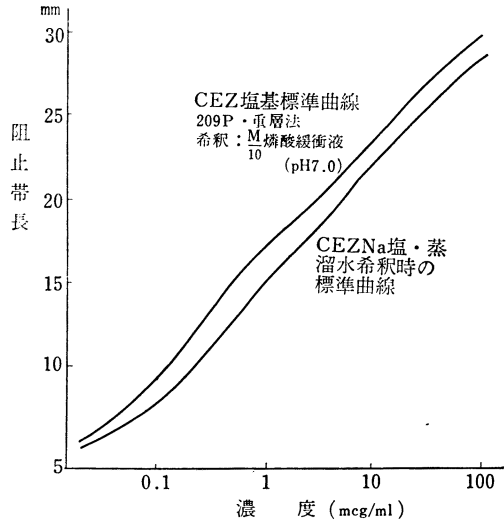


図2 標準曲線の作成

(2) 家兎血中濃度

家兎に CEZ 塩基 75 mg/kg を静注したときの血中濃度は図3のごとくで、15分後にピーク値があり、32~52 mcg/ml に達したが、速やかに低下した。2羽平均の half-life は 0.3 時間であつた。

(3) 犬血中・尿中・胆汁中濃度

犬に CEZ 塩基 50 mg/kg を筋注したときの血中・尿中・胆汁中濃度は図4のごとくである。胆汁は総胆管にカニューレを挿入して採取し、尿は左右の尿管に同じくカニューレを入れて採取した。胆汁中濃度は血中濃度の10倍以上、尿中濃度は血中濃度の30倍以上の高値に達し、良好な移行をみとめた。

(4) マウス臓器内濃度

CEZ 塩基 20 mg/kg をマウスに筋注し、1群3匹として経時的に屠殺して各臓器内濃度を測定した。その成績は図5のごとくで、ピーク値の高さは腎・血清・肺・

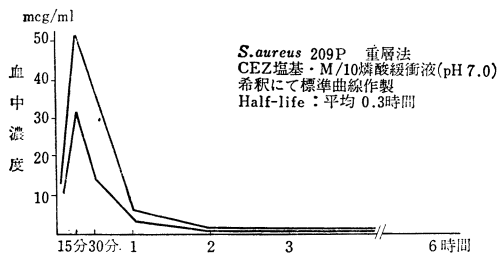


図3 Cefazolin 静注後の家兎血中濃度 (2羽)

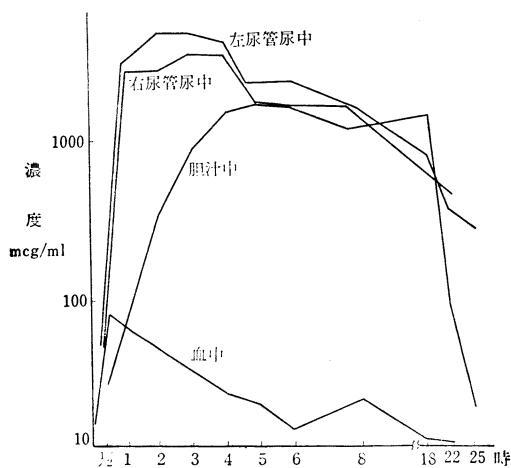


図4 Cefazolin 筋注後の犬血中・尿中・胆汁中濃度 (約 50 mg/kg 筋注)

肝・脾の順序となり、脳は測定不能であつた。なお3時間後において腸内容から少量の CEZ を証明した。

また CEZ Na 塩を蒸留水に溶解し、同じく 20 mg/kg 筋注したときの濃度は図6のごとくで、ピーク値の高さ、順序などもほとんど同様であつた。

CEZ 塩基 100 mg/kg をマウスに経口投与したときの臓器内濃度は図7のごとくで、腸内容において著しく高値を証明したのは当然として、肝・腎・脾においても血中濃度を下回つたが、わずかに CEZ を検出することができ、腸管よりの吸収が僅かではあるが行なわれるものと思われた。

マウス臓器ホジネートによる力価の減少を、CEZ 10 mcg/ml 溶液にて臓器を5倍希釈したときの残存率で示すと、表5のごとくで、CEZ Na 塩を用いたときの方が塩基を用いたときより残存率が低かつた。一般に肝を除いては力価の減少は比較的少ない方であつた。

(5) 家兎体液臓器内濃度

家兎に CEZ 塩基 43 mg/kg を筋注したとき、1,3時

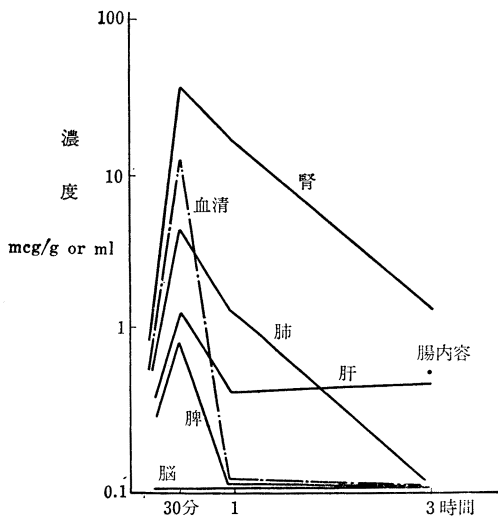


図5 マウス臓器内濃度
Cefazolin 塩基・M/10 磷酸緩衝液
pH 7.0に溶解, 20 mg/kg 筋注

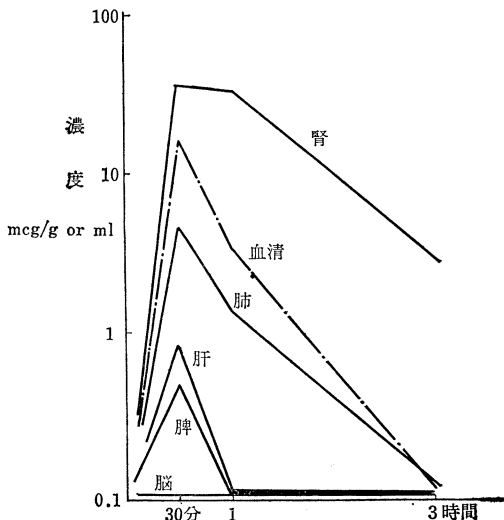


図6 マウス臓器内濃度
Cefazolin Na 塩・蒸留水溶解
20 mg/kg 筋注

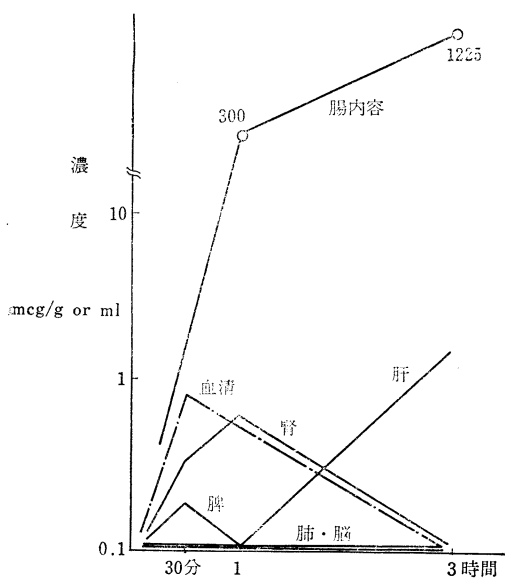


図7 マウス臓器内濃度
Cefazolin 塩基 100 mg/kg 経口投与

表5 マウス臓器ホモジネートによる
Cefazolin 力価の減少
(各 10 mcg/ml 溶液と混和)

臓器	残存率	
	CEZ 塩基	CEZ Na 塩
肝	54%	41%
脾	90	78
腎	106	68
肺	106	79
脳	83	44
腸内容	9	6
血清	90	75

間後の血中濃度は表6のごとく 120 mcg/ml, 胆汁中濃度は 104 mcg/ml となり, 2時間後死亡時の臓器内濃度は腎 675 mcg/g と高値を示し, 胆汁 128 mcg/ml, 肝 90, 肺 80 mcg/g を示し, マウスの場合と類似したパターンであった。

4. 臨床例

(1) 46歳男 急性肺炎

原因菌不明の急性肺炎例で, 喀痰培養では常在菌叢を示した。CEZ 1日 0.5g×2回筋注 4日間で下熱傾向を示さず, 他剤に切替えた。その経過を図8に示す。この例

表6 家兎に Cefazolin 筋注後の体液・臓器内濃度
(43 mg/kg 筋注)

1. 筋注後 1, 3 時間

血	清	120 mcg/ml
胆	汁	104 "

2. 筋注後 2 時間 (死亡)

胆	汁	128 mcg/ml
肝		90 mcg/g
腎		675 "
肺		80 "

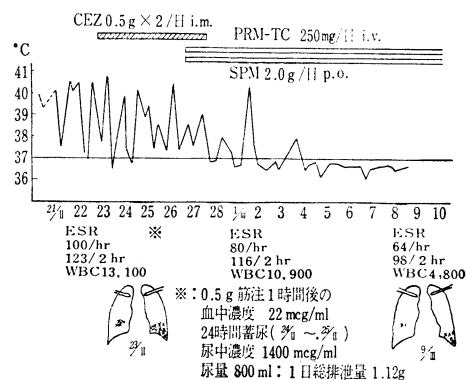


図8 症例報告 46才男 急性肺炎

の 0.5g CEZ 筋注1時間後の血中濃度は 22 mcg/ml で, 24時間蓄尿の尿中濃度は 1400 mcg/ml に達し, 100%以上の尿よりの回収率をえた。本例では CEZ 0.5g 1日2回筋注の治療では一応奏効しないものと考えられた。量を増せば有効であったかもしれない。

(2) 75歳男 肺気腫十気管支肺炎

慢性気管支炎+肺気腫の患者に, 図9のごとく, 両側性の気管支肺炎が発来した。これに対し, CEZ 1日 0.5g×2回筋注, CP 1日 1g 静注の併用療法を行なった。喀痰を嚥下して咯出しないので咽頭培養を行なったが, 常在菌とともに *E. coli* (卅) をみとめた。CEZ+CP 療法により白血球も減少し, 喀痰量も減り, 胸部X線陰影も速やかに消退し, 有効と判定された。なお CEZ 1日 0.5g 1回の筋注を持続し, 計 16g を使用した。

同じ症例においてX線撮影により, CEZ 中止後5日目に, 図10のごとく再び左下野に陰影の出現をみとめたので, CP 1日 1g×2筋注を行なったが陰影消失せず, 再びCEZ 1日 0.5g×2回筋注した。23日間に 23g を連日使用したがX線上陰影は残存し, 肺化膿症ないし膿胸

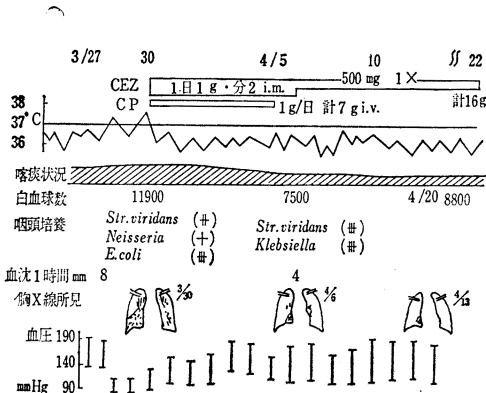


図9 症例報告 75才 男 肺気腫＋気管支肺炎

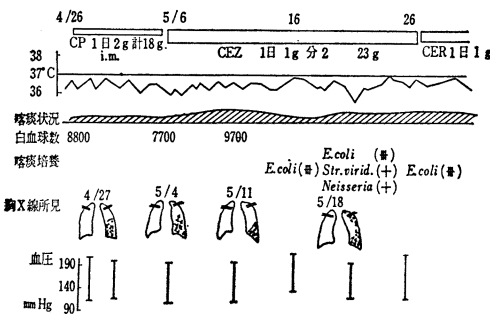


図10 同上

の発生を思わせた。その間白血球数はむしろ増加し、喀痰量も増加傾向を示した。喀痰培養では *E. coli* の多数出現が持続している。今回の CEZ 投与は第1回目のようには効果をもたらさなかつたが、病状が相違して来ていることによると思われる。

なお上記使用において副作用と思われるものを経験しなかつた。注射時の局所の疼痛は 例において CER のそれと同等ということであり、比較的良く長期の注射に耐えることができた。

5. 考 察

私どもの行なつた CEZ の基礎的諸検討において、CEZ は端的にいつて既存の Cephalosporin 系誘導体のうち注射用の CER, CET と類似の生体内動態を示しているものといふことができる。抗菌力の上からブドウ球菌に対しては、CER よりやや劣るが、CET より優るといふ成績で、大腸菌や *Klebsiella* に対しては他のいずれよりもすぐれていることが確認された。この優秀さがいかに臨床成績の上に反映するかは予測し難いが、CER 投与で無効でありながら、CEZ に代えてはじめて有効

となるような症例が見出されるかもしれない。

マウスにおいて *E. coli* を用いた腹腔内感染の治療実験で、CEZ と CER を比較すると、MIC 値の平板1枚の優位では ED₅₀ 値はあまり変わらず、平板2枚の優位ではじめて明らかに CEZ の ED₅₀ が CER のそれより小であつた²⁾。私共の検索した *E. coli* の感受性値をみると、CEZ に対して CER より平板2枚の差ですぐれているものもつとも多かつたから、臨床例への適用においても有望と思われる。ただ *Enterobacter* とか *Pseudomonas* に対しては力不足であることは、Cephalosporin 系抗生剤であることからも仕方ないところであろう。

体液濃度の測定成績からみると、胆汁中濃度がかなり上昇し、血中濃度の10倍を記録したが、CER, CET において胆汁中濃度はたかだか血中濃度値止まりであつたことと比較すると、血中濃度に対する比率はかなり大きいと考えられる成績である。胆道感染症における治療薬として Cephalosporin 系抗生剤中第1選択となりうると思われ、さらに臨床成績での比較検討がまたれるところである。

私共は CEZ の塩基と Na 塩の両者について2, 3の比較を行なつたが、両者の間には臓器内濃度の分布において本質的な差を認めなかつた。両者は水に対する溶解度の点にかなりの相違がみられたが、作用基はまったく同一のことゆゑ、当然の成績であるかもしれない。

CEZ の経口投与において血中濃度をはじめ各臓器からもわずかながら移行をみとめたが、マウスのブドウ球菌または大腸菌の感染治療実験で、CEZ と CER を経口投与で比較したところ、両者の ED₅₀ は倍仲していたという報告もあり、CEZ は経口剤として知られる CER と並んで経口的にも使用されうるとも思われる。

本剤は国産の Cephalosporin 系抗生剤として最初のものである点にも大きな意義があると考えられる。

6. 結 論

国産の新しい Cephalosporin 誘導体 Cefazolin (CEZ) について2, 3の検討を行ない、次の成績をえた。

1. 各種細菌の CEZ に対する感受性測定を行なつたところ、*Staphylococcus aureus* では MIC 値は CER と CET の中間にあつたが、*E. coli*, *Klebsiella* では他のいずれよりもすぐれた成績を示した。

2. 家兎に CEZ 75 mg/kg 静注時の血中濃度は15分後ピーク値 32~52 mcg/ml に達した。Half-life は平均 0.3 時間であつた。

3. 犬に CEZ 50 mg/kg 筋注時の胆汁中濃度は血中濃度の10倍以上、尿中濃度は30倍以上に達した。在来の

Cephalosporin 系中最高である。

4. マウスに CEZ 20 mg/kg 筋注時の臓器内濃度のピーク値は腎, 肺, 肝, 脾の順で, 腎濃度は血中濃度より高く, 脳は測定不能であつた。CEZ 100 mg/kg を経口投与したときは, 腸内容で著しく高濃度をみとめたほか, 肝, 腎, 脾においても血中濃度より低いが, CEZ の移行をみとめた。

マウス臓器ホモジネートによる CEZ 力価の減少は肝で著しかつたが, 他の臓器では僅かであつた。

5. 臨床的に急性肺炎 1 例は無効, 気管支肺炎の 1 例では最初有効であつたが, 再発時には効果をうる事ができなかつた。

本論文の一部は第18回日本化学療法学会総会で発表された。

文 献

- 1) K. KARIYONE; H. HARADA, M. KURITA & T. TAKANO: Cefazolin, a new semisynthetic Cephalosporin antibiotic. I. *J. Antibiotics* 23 (3) : 131~136, 1970
- 2) M. NISHIDA ; T. MATSUBARA, T. MURAKAWA, Y. MINE, Y. YOKOTA, S. GOTO & S. KUWAHARA : The same title, II. *ibid* 137~148, 1970
- 3) M. NISHIDA ; T. MATSUBARA, T. MURAKAWA, Y. MINE, Y. YOKOTA, S. GOTO & S. KUWAHARA : The same title, III. *ibid* 23 (4) : 184~194, 1970
- 4) Y. MINE ; M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA : The same title, IV. *ibid* : 195~203, 1970

STUDIES ON PHARMACOKINETICS OF ANTIMICROBIAL AGENTS, ON CEFAZOLIN

OSAMU KITAMOTO, KAZUFUTO FUKAYA and GEN-ICHI TOMORI

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo
(Director : Prof. O. KITAMOTO)

On a new Cephalosporin derivative produced in Japan, Cefazolin (abbreviated as CEZ), several basic and clinical investigations were carried out and the following results were obtained.

1. The MIC values of CEZ against *Staphylococcus aureus* were between those of CER and CET in general. However, in cases of *E. coli* and *Klebsiella*, CEZ showed the most excellent activity in comparison with CER and CET.

2. Peak serum level following intravenous injection of CEZ to rabbits in a dose of 75 mg/kg reached 32 to 52 mcg/ml at 15 minutes. Half-life was calculated to be 0.3 hour on an average.

3. The bile level in dog elevated to ten times or more of serum level after CEZ intramuscular injection in a dose of 50 mg/kg. Moreover the urine level reached 30 times or more of serum level in the same experiment.

4. When CEZ was injected to mice intramuscularly in a dose of 20 mg/kg, peak values in each organ ranked in order of the kidneys, lungs, liver and spleen. The kidney level exceeded that of serum, but CEZ could not be detected in the brain. Oral administration of CEZ to mice in a dose of 100 mg/kg resulted in a very high level of caecum contents. In the liver, kidneys and spleen, CEZ was slightly found in bioassay, though the levels were somewhat lower than that of serum.

The reduction of CEZ activity by mixing with homogenates of mice organs was relatively great only in the liver, and almost null in other organs.

5. CEZ was administered to two cases. One case of acute pneumonia showed no good result, and the other case of bronchopneumonia responded well at first, but did not respond at relapsing time. The number of cases is too small so far, further investigation will be needed for its clinical evaluation.