

## Cefazolin に関する基礎ならびに臨床的研究

五味二郎・青柳昭雄・小野泰治・鳥飼勝隆・山田幸寛

慶応義塾大学医学部内科

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, *Cephalosporium acremonium* が生産する Cephalosporin C から得られる 7-aminocephalosporanic acid の 7 位に 1-(1H)-tetrazol-acetyl 基を導入し, さらに 3 位の methyl 基につく acetoxy 基を 2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thio 基で置換した図 1 のとき構造式を有する新規化合物である。

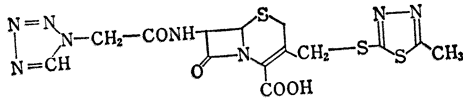


図 1 CEZ の構造式

私共は患者より分離せる菌株に対する本剤の試験管内抗菌力, 血清蛋白との結合状況を CER と比較検討し, また若干の症例に本剤を使用する機会を得たのでその成績につき報告する。

## 1) 試験管内抗菌力

試験培地は Heart infusion agar (栄研) を用い, trypti case soy broth 37°C 20時間培養液を白金耳で平板上に画線接種し, 37°C 20時間培養後菌の発育の有

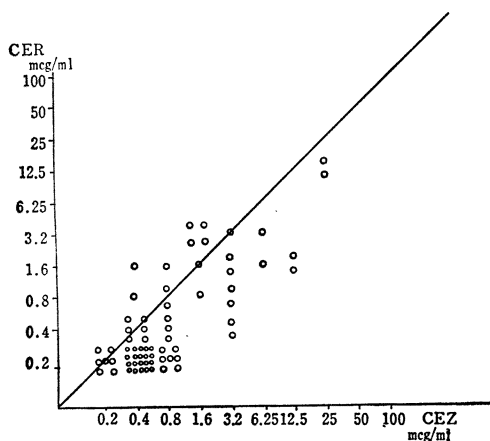


図 2 試験管内抗菌力 (黄色ブ菌 67株)

無を肉眼的に観察する化学療法学会規定の方法にしたがって測定した。

菌株はいずれも患者病巣より分離せるものである。

## a) 黄色ブドウ球菌

Coagulase 陽性黄色ブ菌67株に対する CER, CEZ の最小発育阻止濃度は図 2 のごとくである。

CEZ の MIC の分布は 0.2~25 mcg/ml を示し, 最も多い MIC は 0.4 mcg/ml であった。CER も同等の分布を示したが最も多い MIC は 0.2 mcg/ml であった。すなわち CER の方が抗菌力が 1 管すぐれている菌株が多くみられた。

## b) 大腸菌, 肺炎桿菌

何れも 10 株の菌株に対する MIC を図 2 に示す。白丸は大腸菌の MIC を, 黒丸は肺炎桿菌の MIC を示している。図 3 のごとく CEZ の大腸菌に対する MIC の分布は 0.8~>100 mcg/ml であり, 1.6 mcg/ml を示す菌株が最も多くみられ, CER では 3.2~>100 mcg/ml の分布を示したが, 3.2 mcg/ml を示す菌株が最も多くみられた。すなわち CEZ の方が CER に比して 1 管すぐれた MIC を示す菌株が多くみられた。

肺炎桿菌に対する CEZ の MIC の分布は 1.6~>100 mcg/ml であり, 1.6 mcg/ml の MIC を示す菌株が多

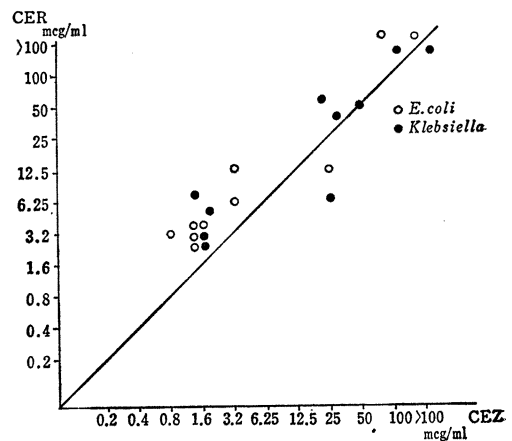


図 3 試験管内抗菌力 (大腸菌 10株, 肺炎桿菌 10株)

くみられ、CER の MIC の分布は 3.2~>100 mcg/ml で 6.25 mcg/ml を示す菌株が多くみられた。すなわち CEZ は CER に比しすぐれた抗菌力を示す菌株が多くみられた。

### 2) 血清蛋白との結合状況

人血清 albumin 結晶を pH 7.4 buffer にて 4g/dl と なるように溶解し、本剤ならびに CER を加えて 50 mcg/ml 溶液を作製し、37°C 1時間放置後平衡透析法により結合率を測定した。

透析条件は 10°C にて 72時間透析、内液に人血清 albumin 薬剤溶液 4ml を、外液に pH 7.4 の buffer 16ml を使用した。

外液の薬剤濃度測定は光電光度計にて CER は 260 mμ, CEZ は 273 mμ にておこなった。

表 1 血清蛋白との結合率

薬剤	蛋白の種類	薬剤濃度	結合率	
			実験 1	実験 2
CEZ	人血清アルブミン	50 mcg/ml	61%	55.4%
CER	人血清アルブミン	50 mcg/ml	8.9%	3.6%

表 1のごとく本剤の人血清 albumin との結合率は 61%, 55.4% であり、CER の結合率は 8.9%, 3.6% であつた。

### 3) 臨床成績

腎盂炎 1例、肺炎 3例に本剤 1日 1~2g を単独投与して臨床効果及び副作用につき検討した。

結果は表 2のごとく有効 2例、やや有効 1例、判定不能 1例であつた。

#### 症例 1 23才 ♀ 病名 腎盂炎

本剤投与 2日前より発熱 38.4°C, 尿意頻数下腹部不快感あり、本剤 1日 1g 朝夕 0.5g ずつ分 2筋注を行ない。2日後より平熱化し自覚症状は消失した。尿よりブドウ球菌が検出され CER 感性であつた。

本症例の判定は有効であり、副作用は認められなかつ

た。

#### 症例 2 85才 ♀ 病名 気管支肺炎、腎盂炎

45年 1月中旬より感冒様症状あり、全身衰弱、発熱 38.7°C のため 2月 1日入院した。

入院時白血球数 11900, 赤沈 107, 尿蛋白陽性、沈渣に赤血球、白血球を多数認む。胸部 X 線上両側下野に斑点状陰影を認む。本剤 1日 2g 投与により 4日目より下熱し白血球数も 7900 となり、45年 2月 9日の胸部 X 線では陰影の改善をみた。

本症例は老人性難聴が著明で、非協力的であり喀痰中細菌の検査は不能であつた。

なお 2月 13日の尿所見は正常であり、赤沈も 1時間値 5 と改善した。

#### 症例 3 21才 ♂ 病名 肺炎

45年 4月 13日より発熱、喀痰あり、胸部 X 線にて右中野に浸潤影を認めた。CP 筋注により下熱したが陰影不変のため 4月 23日入院した。入院時白血球数 8600, 赤沈 16で、本剤 1日 1g 筋注を 10日間おこなうも陰影は不変であつたが、咳嗽、喀痰はやや減少した。CP 1日 2g 筋注により陰影の改善をみた。

喀痰検査ではグラム陽性球菌、双球菌がみられ CER 感性であつた。

本剤は CEZ 投与前に CP の投与がおこなわれ入院時既に体温は正常であり、本剤投与により咳嗽、喀痰はやや減少したが X 線陰影は不変であつたので判定不能と判定した。

#### 症例 4 73才 ♂ 病名 肺炎、自然気胸

45年 1月 30日に感冒罹患後、咳嗽、喀痰が持続し、近医により治療を受けていたが、4月 10日より突然発熱、呼吸困難を認め、咳嗽、喀痰も増強した。入院時白血球数 9500, 赤沈 28, 体温 37.3°C, 胸部 X 線上右中下野に浸潤影、左に気胸像を認めた。

本剤 1日 1g 筋注により直ちに体温は正常化し、咳嗽、喀痰の改善、3日後に撮影せる胸部 X 線にて陰影の改善をみた。しかしながら入院 8日後再び発熱し、レ線

表 2 臨床成績

No.	氏名	性	年齢	病名	検出菌	投与量、投与方法	判定	副作用
1		♀	23才	腎盂、膀胱炎	黄色ブドウ球菌	1日 1g 朝、夕 0.5g ずつ 総量 6g	有効	なし
2		♀	85才	気管支肺炎	不明	1日 2g 朝、夕 1g ずつ 総量 22g	有効	なし
3		♂	21才	肺炎	球菌	1日 1g 朝、夕 0.5g ずつ 総量 10g	判定不能	なし
4		♂	73才	肺炎 併左自然気胸	グラム陽性球菌	1日 1g 朝、夕 0.5g ずつ 総量 8g	やや有効	なし

陰影の悪化がみられたので、マイシリン1日4gに変更して改善が認められた。

本症は本剤投与により一時的にせよ改善がみられたのでやや有効と判定した。

なお治療開始時喀痰中よりグラム陽性球菌が検出され、CER 感性であつた。

### 結 論

1. 本剤の抗菌力を検討するに、coagulase 陽性ブ菌

に対しては CER に比し2倍大きい MIC を示した菌株が多くみられたが、肺炎桿菌、大腸菌では CER に比し小さい MIC を示す菌株が多くみられた。

2. 本剤と人血清 albumin との結合率は平均 58.2% であり、CER は 6.3% であつた。

3. 腎盂炎1例、肺炎3例に本剤を単独投与して有効2例、やや有効1例、判定不能1例の成績を認めた。

なお副作用は全例とも認められなかつた。

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFAZOLIN (CEZ)

JIRO GOMI, TERUO AOYAGI, TAJI ONO, KATSUTAKA TORIKAI and YOSHIHIRO YAMADA

Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine

- 1) The sensitivity of 67 strains of *Staph. aureus*, 10 strains of *Kl. pneumoniae* and 10 strains of *E. coli* to Cefazolin was determined by the plate dilution method. Seven strains were inhibited at concentrations of less than 0.2 mcg of Cefazolin per ml and thirty-four strains at the same concentration of Cephaloridine. The antimicrobial activity of Cephaloridine against many strains of *Staph. aureus* was two times superior to that of Cefazolin. However, the antimicrobial activity of Cefazolin against *Kl. pneumoniae* and *E. coli* was superior to that of Cephaloridine.

- 3) The binding rate to human albumin was studied by the equilibrium dialysis method. The rate was 58.2% in Cefazolin and 6.3% in Cephaloridine respectively.

- 2) One patient with pyelitis and three patients with pneumonia were treated with a daily dose of 1g or 2g of Cefazolin. The therapeutic results were fairly effective in 2 patients, slightly effective in 1, and no side effect was observed.