

Cefazolin の基礎的臨床的検討

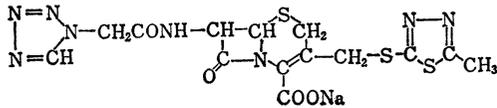
中川圭一・可部順三郎・福井 洸・渡辺健太郎・笹本和啓

東京共済病院内科

横沢光博

同 臨床検査科

Cefazolin (以下 CEZ) は、1967年藤沢薬品中央研究所において発見された新しい Cephalosporin 系抗生物質である。CEZ は次の構造式を有し、その Na 塩は水に易溶、熱に安定であり、毒性はきわめて少なく、他の



Cephalosporin系抗生物質と同じく耐性ブドウ球菌を含むグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌におよぶ広い抗菌スペクトルを有し、かつ殺菌的に作用する。

われわれは CEZ につき若干の基礎的実験を行ない、各種感染症に使用し、すぐれた治療効果をえたので、これらの成績について報告する。

実験成績

I. *Staphylococcus aureus* 50株の Cephalosporin系抗生剤に対する感受性 (表1)

病巣由来のコアグラセ陽性ブ菌50株の CEZ, Cephalaridine(CER), Cephalothin(CET), Cephalexin (CEX) に対する感受性を化学療法学会標準法案により MIC で比較してみると、表1の如く、CEZ は CER, CET よりやや劣るが、CEX よりすぐれた抗菌力を示した。

II. *E. coli* 50株の Cephalosporin 系抗生剤に対する感受性 (表2)

病巣由来の大腸菌50株に対する MIC の山は CEZ, CER, CEX, CET の順に高濃度となり、CEZ がもつともすぐれた抗菌力を示した。CER との交叉耐性についてみると CER の MIC が >100 mcg/ml を示したものが3株あつたが、その中2株は CEZ と交叉耐性を示し、1株は CEZ 12.5 mcg/ml の MIC を示した。

表1 *Staphylococcus aureus* 50株の Cephalosporin 系抗生剤に対する感受性

薬 剤	検査株数	最小発育阻止濃度 (MIC) (mcg/ml)											
		≤0.05	0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
CEZ	50			4	26	20							
CER	50	17	20	11		2							
CET	50		1	22	27								
CEX	50						15	28	7				

化学療法学会標準法案

表2 *E. coli* 50株の Cephalosporin 系抗生剤に対する感受性

薬 剤	検査株数	<i>Escherichia coli</i> NIHJの株のMIC (mcg/ml)	最小発育阻止濃度 (MIC) (mcg/ml)							
			1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CEZ	50	1.56	19	23	1	3	1	1		2
CER	50	3.13	3	16	18	4	4	2		3
CET	50	12.50				11	20	12	3	4
CEX	50	6.25			4	30	9	2	3	2

化学療法学会標準法案

Ⅲ. 吸収および排泄 (表3, 4, 5, 図1, 2)

CEZは筋注あるいは静注で使用されるのでCEZ筋注時の吸収および排泄について、CERと比較検討した。CEZはCERに比しヒト血清アルブミンとの結合率が高いため、その血清中濃度は標準曲線を作成する際にBuffer稀釈か血清稀釈かによつて異なってくるので、両者

の標準曲線を作成し、血清中濃度を測定した。血清濃度測定法は溶連菌伝研株を試験菌とする鳥居・川上氏重層法によつた。

CEZ, CERを各々500mg筋注時の血清中濃度を健康成人6例につきCross over studyで検討した結果が、表3, 4, 図1, 2である。

表3 Cefazolin 血中濃度の測定成績

標準液の稀釈系列 Human sera を使用 測定法: *Streptococcus hemolyticus* 伝研株による重層法 pH 7.2

No.	被 検 者 名	性	年齢	体 重 (kg)	投 与 量 (mg)	Cefazolin の血中濃度 (mcg/ml)				
						1	2	3	6	8
1		F	43	63	500	29.0	23.4	14.3	5.8	3.25
2		M	21	46	500	37.0	30.4	24.0	6.25	4.15
3		M	36	46	500	22.0	18.7	16.6	7.5	3.25
4		F	25	48	500	38.0	21.0	13.5	3.87	2.1
5		M	26	60	500	42.3	21.6	11.8	2.72	1.77
6		M	30	78	500	29.5	23.0	10.8	8.4	4.35
Mean						32.9	23.0	15.1	5.8	3.14

Cephaloridine 血中濃度の測定成績

標準液の稀釈系列 Human sera を使用 測定法: *Streptococcus hemolyticus* 伝研株による重層法 pH 7.2

No.	被 検 者 名	性	年齢	体 重 (kg)	投 与 量 (mg)	Cephaloridine の血中濃度 (mcg/ml)				
						1	2	3	6	8
1		F	43	63	500	11.8	5.2	4.2	1.52	0.2
2		M	21	46	500	12.1	6.6	4.1	0.78	0.35
3		M	36	46	500	9.3	7.1	4.1	0.88	0.32
4		F	25	48	500	13.0	6.4	3.9	0.59	0.26
5		M	26	60	500	9.0	7.6	3.2	0.45	0.24
6		M	30	78	500	10.0	6.0	4.1	0.97	0.55
Mean						10.8	6.5	3.9	0.86	0.32

表4 Cefazolin 血中濃度の測定成績

標準液の稀釈系列は 0.1M Phosphate buffer pH 7.2 を使用

測定法: *Streptococcus hemolyticus* 伝研株による重層法 pH 7.2

No.	被 検 者 名	性	年齢	体 重 (kg)	投 与 量 (mg)	Cefazolin の血中濃度 (mcg/ml)				
						1	2	3	6	8
1		F	43	63	500	16.0	13.0	6.1	2.43	1.4
2		M	21	46	500	21.0	17.0	13.4	2.6	1.75
3		M	36	46	500	12.5	9.2	7.5	3.13	1.4
4		F	25	48	500	21.6	11.0	5.7	1.62	0.9
5		M	26	60	500	24.0	11.8	4.9	1.18	0.78
6		M	30	78	500	18.5	12.8	4.5	3.5	1.83
Mean						18.9	12.5	7.0	2.41	1.34

Cephaloridine 血中濃度の測定成績

標準液の稀釈系列 0.1M Phosphate buffer pH 7.2を使用

測定法: *Streptococcus hemolyticus* 伝研株による重層法 p. H 7.2

No.	被検者名	性	年齢	体重 (kg)	投与量 (mg)	Cephaloridine の血中濃度 (mcg/ml)				
						1	2	3	6	8
1		F	43	63	500	11.8	5.2	4.2	1.25	0.2
2		M	21	46	500	12.1	6.6	4.1	0.78	0.35
3		M	36	46	500	9.3	7.1	4.1	0.88	0.32
4		F	25	48	500	13.0	6.4	3.9	0.59	0.26
5		M	26	60	500	9.0	7.6	3.2	0.45	0.24
6		M	30	78	500	10.0	6.0	4.1	0.97	0.55
Mean						10.9	6.5	3.9	0.82	0.32

表5 Cefazolin 尿中濃度の測定成績

測定法: *Streptococcus hemolyticus* 伝研株による重層法 pH 7.2

No.	被検者名	性	年齢	体重 (kg)	投与量 (mg)	Cefazolin の尿中排泄量									
						0~2		2~4		4~6		6~8		Total	
						mg	尿量 ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	%
1		F	43	63	500	176.4	84	172.2	84	79.56	68	31.0	50	459.2	91.8
2		M	21	46	500	239.7	235	162.4	116	74.7	90	18.02	53	494.8	98.9
3		M	36	46	500	182.4	120	98.28	84	42.92	74	32.94	108	356.1	71.2
4		F	25	48	500	244.8	153	217.6	128	63.7	98	25.52	290	526.1	105.2
5		M	26	60	500	226.2	174	150.1	158	73.84	142	23.21	139	473.4	94.6
6		M	30	78	500	268.4	220	142.5	150	99.0	180	5.12	320	515.0	102.0
Mean						223.0	164	157.18	120	71.79	109	22.64	160	470.8	94.0

(Diluted with 0.1M Phosphate buffer pH 7.2)

Cephaloridine 尿中濃度の測定成績

測定法: *Streptococcus hemolyticus* 伝研株による重層法 pH 7.2

No.	被検者名	性	年齢	体重 (kg)	投与量 (mg)	Cephaloridine の尿中排泄量									
						0~2		2~4		4~6		6~8		Total	
						mg	尿量 ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	%
1		F	43	63	500	144.0	122	94.38	78	57.0	50	36.48	38	331.8	66.3
2		M	21	46	500	210.9	89	75.9	55	51.5	50	15.3	51	353.6	79.7
3		M	36	46	500	123.6	120	73.08	84	30.34	74	12.31	108	239.3	47.8
4		F	25	48	500	292.8	61	137.8	95	28.17	90	10.83	190	469.6	93.8
5		M	26	60	500	287.0	70	144.0	90	35.0	184	12.4	130	478.3	95.6
6		M	30	78	500	275.5	190	112.0	140	48.0	160	33.0	110	468.5	93.7
Mean						222.3	109	106.19	90	41.67	101	20.05	105	390.2	78.0

(Diluted with 0.1M Phosphate buffer pH 7.2)

Buffer 稀釈で CEZ の 1 時間値 18.9 mcg/ml (平均) に対しヒト血清稀釈では同一血清が 32.9 mcg/ml を示したが、CER では Buffer 稀釈と血清稀釈とで標準曲線が一致したため、標準曲線による差はみとめられな

つた。CEZ の血清濃度は標準曲線のいかにかわらず、CER よりはるかに高い血清中濃度を示したことになり、CEZ は CER に比し蛋白結合率は高くても、その吸収率は CER を上廻るために、その血清中の活性濃

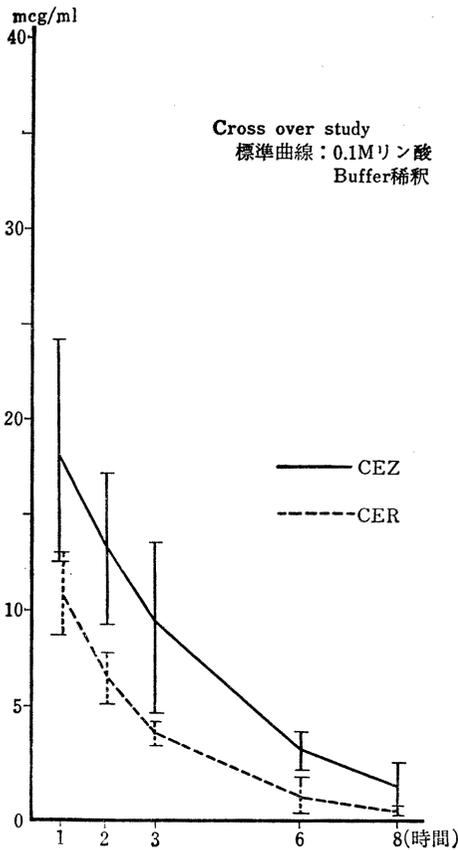


図1 CER, CEZ 500 mg 筋注時の血清中濃度

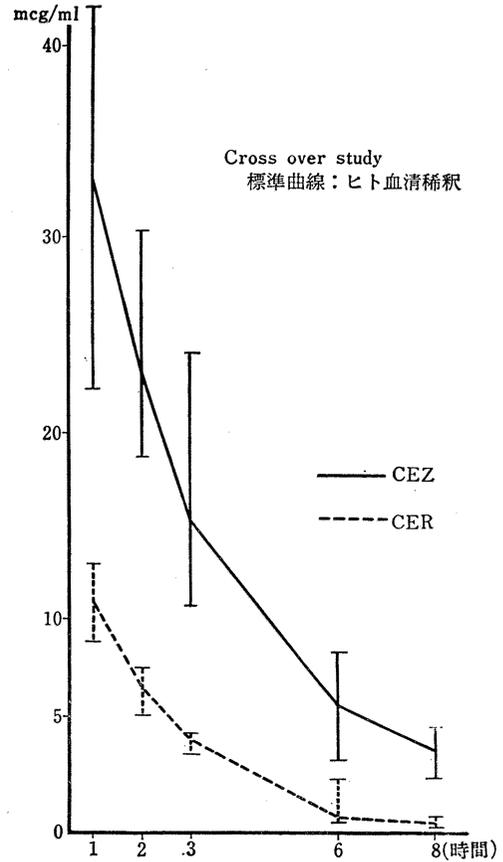


図2 CER, CEZ 500 mg 筋注時の血清中濃度

度が CER より高くなるものと解される。

次に尿中排泄率を CEZ 500 mg 筋注時に同じく健康成人 6 例について筋注後 8 時間まで、2 時間毎に尿を採取して検査した結果が表 5 である。測定法は同じく鳥居・川上重層法で Buffer 稀釈による標準曲線で算定した。

結果は表の如く 8 時間までの尿中回収率は 94% で、CER の 78% よりすぐれていた。

臨床成績

CEZ 投与例は東京共済病院入院患者 13 例である。表 6 にみる如く、呼吸器感染症 4 例、胆道感染症 6 例、尿路感染症 2 例、その他 1 例である。呼吸器感染中肺炎の 3 例はいずれも有効、第 2 例の浅見は CEZ 投与終了時には *Enterobacter* が検出されたが、さらに 1 週後の喀痰検査では消失した。第 4 例の膿胸は右肋膜炎と高熱を主訴として入院、入院日および翌日の膿から *anerob. Streptococcus* が検出されたが、同定、感受性試験までもつていくことができなかつた。CEZ 投与法は 1g 点滴静注、500 mg 2 回筋注、1g 胸腔内注入を 4 日間行なつた

ところ、3 日目から菌陰性化、膿は著明に減少し、CEZ の効果はあきらかにみとめられたが、下熱効果がなかつたので、他剤に変更した。胆道疾患は 6 例で全例下熱、白血球の正常化あるいは減少、黄疸指数の減少、腹部所見の改善がみとめられたが、起炎菌の検出された 3 例においては投与期間 (6~10 日) が比較的短かつたため、菌陰性化にはいたらなかつた。第 11 例の膀胱炎は左片まひで臥床中の患者で膀胱炎の症状はなかつたが、カテーテル尿培養で菌数 10^5 /ml 以上であつたので、CEZ を投与したが、菌陰性化しなかつた。

第 12 例は典型的な急性膀胱炎で第 7 病日に入院、入院後 2 日間 CP 1 日 1g 筋注したが下熱せず、入院第 3 日目から CEZ 1 日 1g にかえたところ、すみやかに下熱し、自覚症状も 7 日後には全く消失し、中間培養で大腸菌陰性となり、白血球数も入院時の 13200 から 8100 となり、CEZ 8 日間の投与で中止したが以後順調に経過し治癒退院した。

第 13 例のリウマチ熱は臨床症状、諸検査成績は改善したものの咽頭培養陰性であつたため本剤の効果かどうか

表6 CEZ の臨床成績

No.	症 例	病 名	1日投与量	投与 日数	検出菌の推移	効果	備 考
1	74才 ♂	気管支肺炎 心不全	500 mg×2	14日	Normal flora	+	X-線所見改善 臨床症状著明改善
2	38 ♀	大葉性肺炎	500 mg×2	15日	<i>Klebsiella</i> → <i>Enterobacter</i>	++	MSI 合併 X-線所見著明改善
3	57 ♂	気管支肺炎	500 mg×2	14日	Normal flora	+	X-線所見改善 赤沈 67→32 臨床症状改善
4	27 ♂	膿 胸	500 mg×2 im 1000 mg iv 1000 mg ip	4日	anerob. <i>Streptococcus</i> →(-)	+	Coombs Test(+) 投与終了1ヵ月後(-) 膿減少
5	64 ♂	急性胆のう炎	500 mg×2	6日	<i>E. coli</i> (++) →(+)	+	CB-PC 使用後 CEZ 使用
6	55 ♂	胆道感染症 痛	500 mg×2	6日	胆汁とれず	+	閉塞性黄疸合併 下熱, 白血球正常化 CRP (3+)→(-)
7	66 ♂	急性胆のう炎	500 mg×2	10日	<i>E. coli</i> (++) →(+)	+	下熱, 白血球正常化 黄疸減少
8	69 ♂	有石胆のう炎 腎盂炎	500 mg×2	9日	1) <i>Klebsiella</i> → <i>E. coli</i> 2) <i>E. coli</i> (++) →(-)	+	下熱
9	78 ♀	胆道感染症 痛	500 mg×3	22日	胆汁とれず	+	下熱, 白血球減少 黄疸減少
10	53 ♀	有石胆のう炎	500 mg×2	11日	胆汁とれず	+	白血球正常化 CRP (4+)→(-) 腹部所見改善
11	70 ♀	急性膀胱炎	500 mg×2	5日	<i>Citrobacter</i> (+++) →(++)	-	左片麻痺合併 無症状
12	23 ♀	急性膀胱炎	500 mg×2	8日	<i>E. coli</i> (+++) →(-)	++	下熱, 白血球正常化 赤沈改善, 尿沈渣 正常化, 自覚症状消失
13	29 ♂	リウマチ熱	500 mg×2	9日	咽頭培養常在菌	?	下熱, 白血球正常化 赤沈改善, CRP 陰性化

疑問である。

薬剤の影響としての副作用をみるために全例において、Hb, 赤血球, 白血球, 尿所見, BUN, GOT, GPT, Coombs Test(直接法)をCEZ投与前後において検査したが、第4例においてCoombs Testが陽性になった以外には特にCEZの影響と思われるものはみとめられなかった。しかし第4例はCEZ終了約1ヵ月後にCoombs Testは陰性となった。

む す び

Cephalosporin系新抗生物質 Cefazolin につき基礎的臨床的研究を行ない、次の結果をえた。

1) 病巣由来のコアグラゼ陽性ブ菌50株につきCEZ, CER, CET, CEXに対する抗菌力を比較したが、CEZはCER, CETよりやや劣り、CEXよりはすぐれた抗菌力を示した。

2) 病巣由来の大腸菌50株につきCEZ, CER, CET, CEXに対する抗菌力を比較したが、CEZがCERよりややすぐれ、以下CEX, CETの順にやや抗菌力が低下した。

3) CEZ 500 mg 筋注時の血中濃度および尿中排泄をCER 500 mg 筋注時のそれとCross over studyで比較検討したところ、CEZはCERに比しはるかに高い血清中濃度を示したが、その尿中排泄率もCERより高

かつた。

4) 各種感染症13例に CEZ を原則として1日量 500 mg×2投与した成績では11例に有効, 1例無効, 1例不明の結果をえた。また膿胸の1例には点滴注入, 局所注入をも併用した。

5) 副作用としては特記すべきことはなかつたが, 1例において Coombs Test 陽性を示したが, 投与終了後

まもなく陰性化した。

文 献

- 1) 鳥居敏雄, 川上保雄, 小嶋碩夫: 重層法(1次元拡散法)によるペニシリン定量法について, 第1報。J. Penicillin 1, 281~291, 1948

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFAZOLIN

KEIICHI NAKAGAWA, JUNZABURO KABE, HIROSHI FUKUI,
KENTARO WATANABE and KAZUHIRO SASAMOTO

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital
MITSUHIRO YOKOZAWA

Section of Clinical Bacteriology, Tokyo Kyosai Hospital

Cefazolin(CEZ), a new cephalosporin antibiotic, was tested for its minimum inhibitory concentration against 50 strains of coagulase-positive *Staphylococci*. The results showed CEZ to be higher than Cephalexin (CEX) and lower than Cephaloridine (CER) in the *in vitro* antimicrobial activity.

The minimum inhibitory concentrations of CEZ were also measured against 50 strains of *E. coli*, with antimicrobial activity of CEZ higher than that of CER, CEX and Cephalothin (CET). But the differences of antimicrobial activity in these cephalosporin antibiotics were not so great.

Intramuscular administration of CEZ 500 mg produced relatively high serum concentrations (standard; human serum); the peak ranged from 22.0 mcg/ml to 42.3 mcg/ml (average 32.9 mcg/ml in 6 volunteers) and 3.14 mcg/ml in average value was sustained even after 8 hours. These values were higher than those of CER. Urinary excretion of CEZ at the intramuscular injection of CEZ 500 mg was also higher than that of CER.

CEZ was administered intramuscularly to 13 patients with various bacterial infections in doses of 500 mg twice daily, of whom 11 well responded to this drug. No side effects were seen in any of the patients treated.