

Cefazolin に関する基礎的、臨床的研究

大久保 澁・藤本安男・岡本緩子・呉 京修・牧野純子

関西医科大学第一内科教室

Cephalosporin C 系の新誘導体 Cefazolin (藤沢薬品中央研究所の開発にかかる) (以下 CEZ) について、病原分離菌の感受性、ヒトに投与したばあいの血中濃度、尿中排泄、動物における臓器内濃度と胆汁内排泄などを検討し、また若干の臨床例について効果を検討した。基礎的実験においては、他の Cephalosporin C 系の抗生物質である Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET), Cephalexin (CEX) との比較に重点をおき、本剤の特性を明らかにしようとした。

I 菌感受性

化学療法学会試案¹⁾にもとづく平板寒天稀釈法により病原分離の菌株につき、その MIC を検討した。

CEZ の *Staph. aur.* 39株に対する MIC は 0.2~25 mcg/ml に巾ひろく分布するが、1.6 mcg/ml のものがもつとも多く 15 株であった。これと他の Cephalosporin 系抗生剤(CER, CET, CEX) との cross resistance をしらべた。一般にこれら Cephalosporin 誘導体の MIC の間にはかなり著明な相関がみられたが CER の MIC は 1 株が 25 mcg/ml で他はすべて 1.6 mcg/ml 以下にあり (最低 0.02 mcg/ml), 5 株の MIC が CEZ に一致しているが 14 株 (38.5%) が 1 段, 11 株 (28.2%) が 2 段, 他はそれ以上に CEZ の方が MIC が高かった (Fig. 1)。

CET の MIC はすべて 0.2 ~1.6 mcg/ml にあり, CEZ と一致するものが 4 株あるが他は 1 株をのぞき, すべて CET の

方が感受性が高く (1 段 16 株, 2 段 13 株, それ以上の差 5 株) 認められた (Fig. 2)。

CEX の MIC は 1.6~25 mcg/ml にあり CEZ の MIC に一致するものが 3 株で, 他は 1 株をのぞき, すべて CEZ の方が MIC が低い (Fig. 3)。

以上これらの 4 者の Cephalosporin 系抗生剤の *Staph. aur.* に対する MIC の分布状態を比較すると

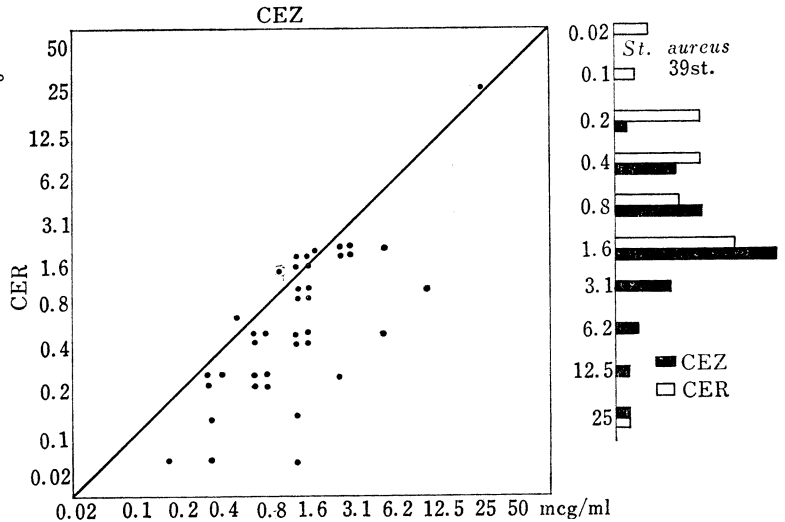


Fig. 1 Correlation of MIC (*Staph. aur.*, CEZ-CER)

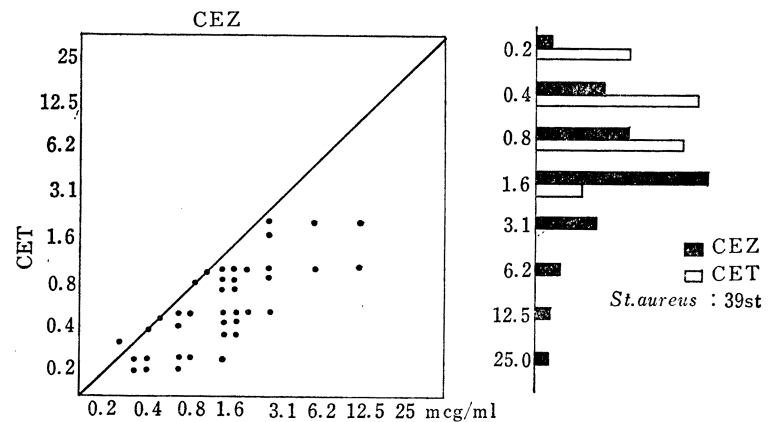


Fig. 2 Correlation of MIC (*Staph. aur.*, CEZ-CET)

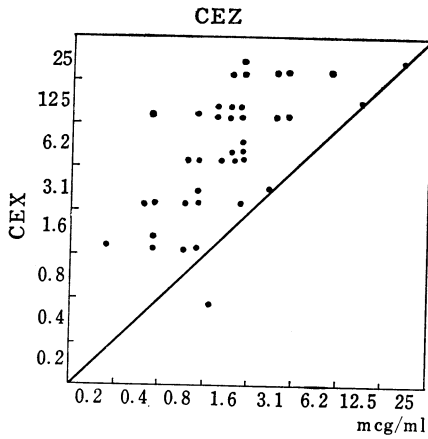


Fig. 3 Correlation of MIC (*Staph. aur.*, CEZ-CEX)

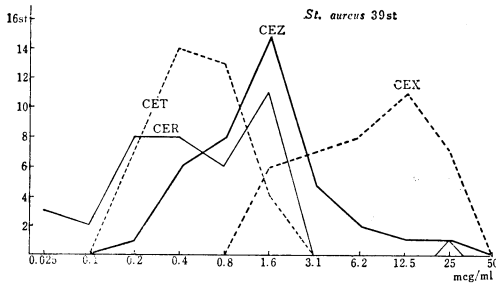


Fig. 4 Distribution of MIC (*Staph. aur.*)

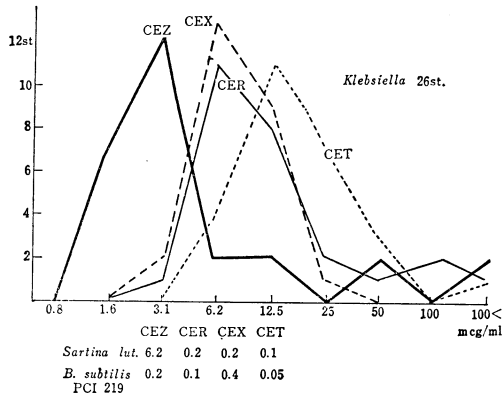
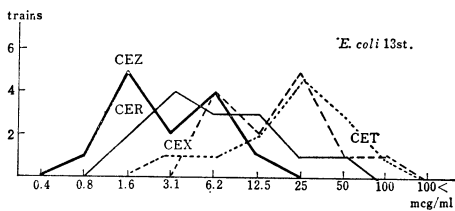


Fig. 5 Distribution of MIC (*E. coli*, *Klebsiella*)

CER<CET<CEZ<CEX の順となつている (Fig. 4).
E. coli 13株の CEZ に対する MIC は 0.4~12.5 mcg/ml にあり, うち 5 株が 1.6 mcg/ml にあつた。*Staph. aur.* と同様, その感受性分布を比較すると MIC は CEZ がもつとも低く, ついで CER<CEX<CET の順であつた (Fig. 5).
Klebsiella についてみると 26 株の CEZ の MIC は 0.8~12.5 mcg/ml にあり, *E. coli* と同様 CEZ<CEX<CER<CET の順に MIC が高くなつている (Fig. 5).

なお *Sarcina lutea* の CEZ に対する MIC は 6.2 mcg/ml, 他の Cephalosporin 系には 0.2~0.1 mcg/ml であつた。

B. sub. PCI 219 では CEZ の MIC 0.2 mcg/ml であつた。

II 血中濃度

5名の健康成人に CEZ 500 mg を筋注し, 30分, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 時間後に耳朶より採血し, 血清を分離 (ヘマトクリット管使用) して, その CEZ の濃度を *B. sub. PCI-219* を検定菌とする帯培養法²⁾ で測定した。

まず, Standard curve を, pH 7.2 の磷酸緩衝液で CEZ を溶解したばあいと, 人血清で稀釈したものとを比較してみると, 後者の方が阻止帯が短くなる (Fig.

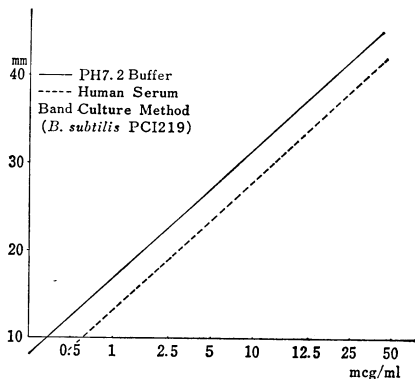


Fig. 6 Standard curve of CEZ

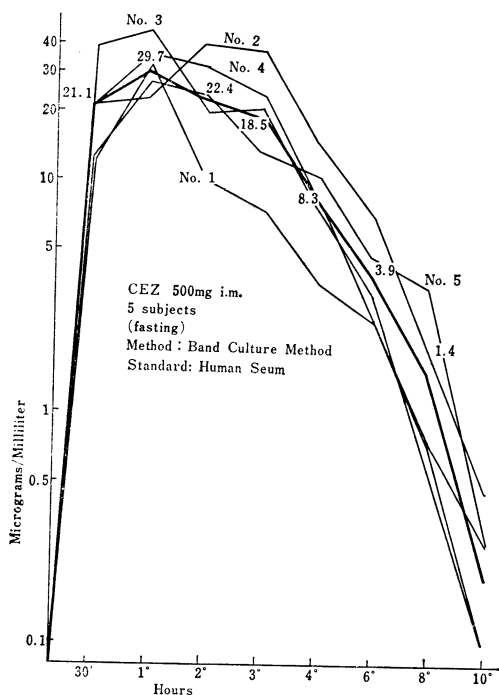


Fig. 7 Blood levels of CEZ
(Standard: Human Serum Solution)

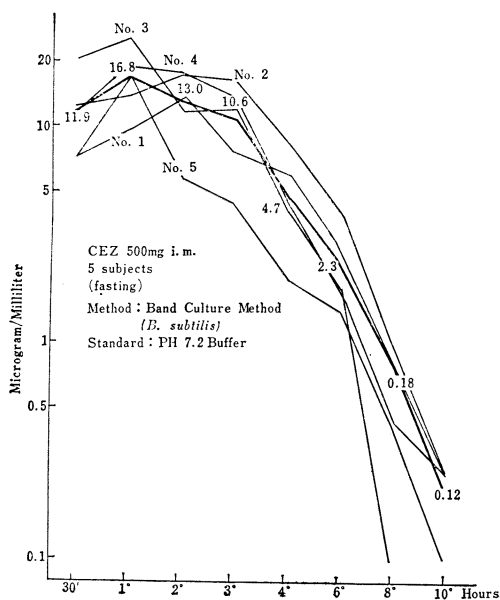


Fig. 8 Blood levels of CEZ
(Standard: pH 7.2 Buffer solution)

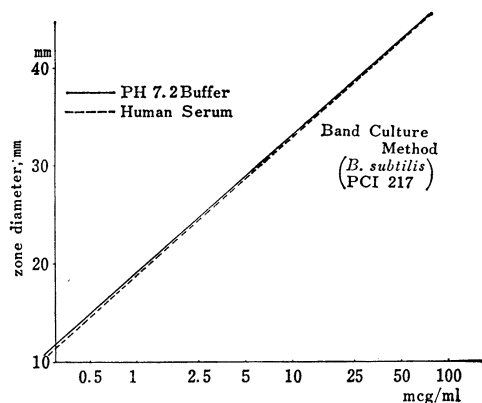


Fig. 9 Standard curve of CER

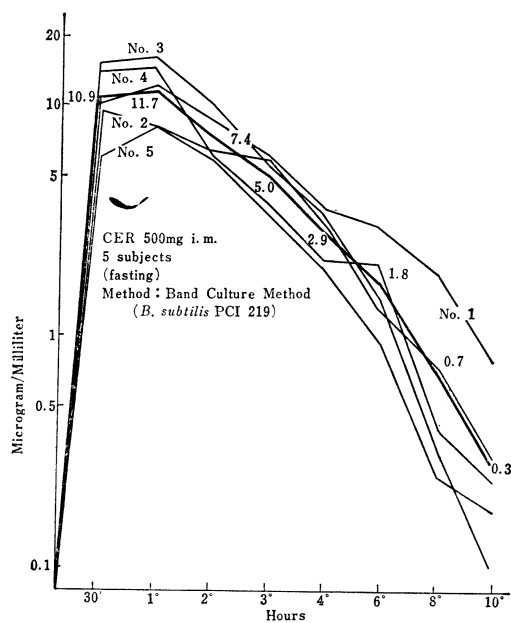


Fig. 10 Blood levels of CER

6)。よつて、血中濃度の測定値はこれら兩標準線から算出した。

血中濃度のピークは1時間後にあり、血清稀釈 Standard を用いると、30分21.1、1時間29.7、2時間22.4、3時間18.5、4時間8.3 mcg/ml という平均値を示した。10時間後にも1部の例では証明できた (Fig. 7)。同じものを緩衝液稀釈 Standard curve から算出すると、それぞれ11.9、16.8、13.0、10.6、4.7 mcg/ml となる (Fig. 8)。すなわち緩衝液稀釈 Standard を用いると、血清稀釈 Standard を用いたばあいより48%低

い値となる。

次に同じ5名の成人に cross over して CER 500 mg を1回筋注射し、その血中濃度を測定した。CEZ のばあいと同様に Standard curve を血清稀釈と緩衝液稀釈との両方で作成したが、CER では両者の間にあまり差を認めなかつたので (Fig. 9)、一応同じ curve として算定した。その値は平均30分 10.9, 1時間 11.7, 2時間 7.4, 3時間 5.0, 4時間 2.9 mcg/ml でピークはやはり1時間後にあつた (Fig. 10)。CEZ の方が、いずれの

Standard をとるにせよ、あきらかに高い血中濃度を示した。Tab. 1 に各例の CEZ, CER 血中濃度の数値を示す。

Ⅲ 尿中排泄

上記、血中濃度の測定と同時に、尿を 2, 4, 6, 8 時間後に採取してその量を測定し、その1部を pH7.2 の磷酸緩衝液で20倍に稀釈し、*B. sub.* PCI-219 株を用いる帯培養法で測定した。Standard としては、pH7.2 の

	Blood levels									
	30'	1°	2°	3°	4°	6°	8°	10°		
CEZ	No. 1	12	31	10	7.6	3.6	2.4	0.7	0	Serum
	No. 2	22	23	29	28	14.5	7	1.8	0.46	
	No. 3	38	44.5	20	21	7.2	3.1	0	0	
	No. 4	21	33	30	23	5.8	2.6	0.7	0.27	
	No. 5	12.5	17	23	13	10.5	4.6	3.8	0.28	
	Avg.	21.1	29.7	22.4	18.5	8.3	3.9	1.4	0.2	
	No. 1	7	17	5.8	4.3	2	1.4	0.4	0	Buffer
	No. 2	12.5	13.4	17	16	8.2	4	1	0.27	
	No. 3	21	25	11.5	12	4.1	1.8	0	0	
	No. 4	12	19	17	13.4	3.3	1.5	0.42	0.16	
No. 5	7.1	9.6	13.5	7.4	6	2.6	2.2	0.17		
Avg.	11.9	16.8	13.0	10.6	4.7	2.3	0.8	0.12		
CER	No. 1	10	12	8.8	6.1	3.6	3.0	1.9	0.8	Standard: Serum=Buffer
	No. 2	9.4	8	6.4	6.0	3.1	1.3	0.78	0.3	
	No. 3	15	16	10	5.6	3.4	0.14	0.35	0	
	No. 4	14	14.5	6.1	3.8	2.2	2.1	0.41	0.24	
	No. 5	6	8	6	3.4	2	0.95	0.25	0.18	
	Avg.	10.9	11.7	7.44	4.98	2.86	1.75	0.74	0.30	

Tab. 2 Urinary excretion

500 mg i. m.

	2°	4°	6°	8°	10°	12°	16°	Total mg	%
No. 1	172.8	160.0	83.2	13.8	10.1	3.1	1.3	444.3	88.9
No. 2	138.0	152.0	91.2	60.0	30.6	6.2	9.4	487.4	97.5
No. 3	153.0	102.0	92.0	52.0	15.5	13.2	6.4	434.1	86.8
No. 4	162.0	136.5	112.1	23.4	12.0	4.6	0	450.6	90.1
No. 5	144.0	126.0	34.1	14.0	8.4	1.3	0.8	328.6	65.7
Avg.	153.9	135.3	82.5	32.6	15.3	5.7	3.6	429.0	85.8

	2°	4°	6°	8°	10°	12°	16°	Total mg	%
No. 1	220.0	60.0	52.5	24.0	18.9	7.7	6.1	389.2	77.8
No. 2	140.0	111.0	46.2	24.3	10.4	3.2	0.9	335.0	67.0
No. 3	199.4	80.0	54.1	29.0	13.2	10.0	0	385.7	77.1
No. 4	109.2	96.2	33.0	28.6	8.4	7.7		283.1	56.6
No. 5	144.6	74.4	34.0	16.8	7.6	4.0		281.4	56.3
Avg.	162.6	84.1	43.9	24.5	11.7	7.9		334.8	66.9

磷酸緩衝液で溶解した CEZ を用いた (Tab.2)。CEZ の大部分は 6 時間以内に排出され、500 mg 1 回筋注で 16 時間以内に 487~328 mg の排泄をみると、平均回収率は 85.8% であった。

これに対して CER 500 mg 1 回筋注、16 時間以内の排泄量は 389~281 mg で、平均 66.9% の回収率を示し、CEZ よりも少なかった。

IV 臓器内濃度

(1) CEZ の臓器エマルジョンよりの試験管内回収率

体重 200 g 前後のラットを瀉血致死させ、各臓器をとり出し、乳鉢で磨細し、CEZ の生食水溶液を 4 倍量添加し、5 倍稀釈臓器エマルジョンとして 24 時間、冷蔵庫に保存し、充分、拡散均一化させてから上清の CEZ 濃度を、*B. sub. PCI 219* 株による帯培養法²⁾ で測定した。CEZ の理論的濃度が最終的に 4 mcg/ml および 40 mcg/ml になるようにし、各臓器について 3 匹を以つて 1 群として平均した。Tab. 3 のごとく、CEZ の回収率は非常によく、大部分は 100% 回収できる。100% 以下のばあいには、以下の実測値を、この回収率で補正し、100% 以上のものは、その実測値をそのまま用いた。

(2) CEZ のラット臓器内濃度

体重約 200 g のラットに、体重 kg 当り 100 mg の CEZ を筋注し、1/2 時、1 時、2 時に各臓器内濃度を測定した。実験方法は回収実験に準じて実施し、3 匹を以つて 1 群とした。(Tab. 4)。腎、肝において最も高く、以下、肺、血清の順であり、筋、脾、脳は低い。この傾

Tab.3 *In vitro* recovery from organ emulsion (Rats)

Organ emulsion	concentration of CEZ Recovery		40 mcg/ml	
	4 mcg/ml	%	mcg/ml	%
Liver	4.1	103	45.7	116
Spleen	4.0	100	38.7	96.8
Kidney	3.8	95	39.0	97.5
Lung	3.4	85	34.7	86.8
Muscle	3.8	95	35.5	88.8
Brain	3.4	85	35.0	90
Blood	3.7	93	41.0	103

※Organ emulsion is 5 times diluted with physiologic saline solution

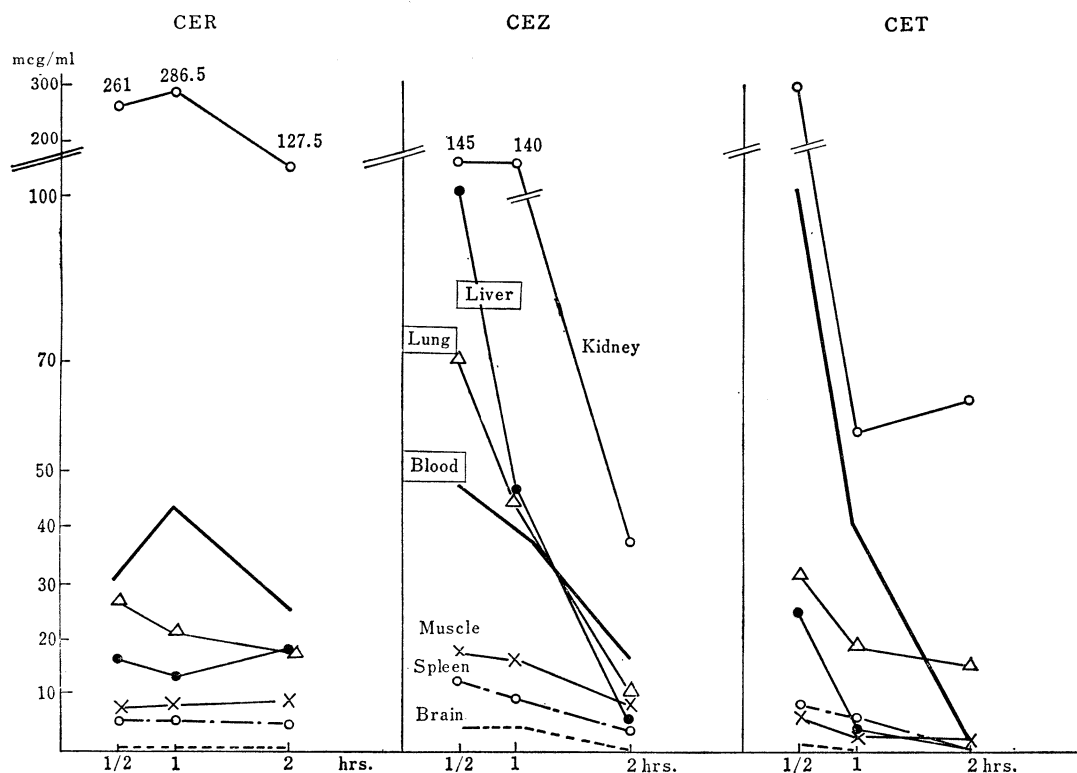


Fig. 11 Distributions of CER, CEZ and CET in rats

100 mg/kg i. m.

Tab. 4 Distribution of CEZ in rats
100 mg/kg i. m.

	1/2	1	2
Liver	103.5	46	5.6
Spleen	12.9	8.9	3.6
Kidney	145	140	37
Lung	70	45	11
Muscle	18	16.5	8.5
Brain	4.7	4.3	0
Blood	48.7	40	17.2

mcg/g

向は、同系の抗生物質である CER, CET³⁾ とは異り、肝、肺に於いて高いのが特異的であり、ことに肝内濃度の高いことは、胆汁内排泄が CER, CET に比べてよい事実（後述）と一致する（Fig. 11）。

V 胆汁内排泄

体重約 2 kg の家兎を開腹し、総胆管にビニールチューブを入れ、CEZ を体重 kg 当り 50 mg 静注し、以下逐時的に血中ならびに胆汁中濃度を測定した（Tab. 5, 6）。

CEZ の胆汁中濃度は、血中濃度に比べて非常に高く、CER と異なる点である。胆汁内回収率は投与量の 0.9% と 2.7% であった。さきに著者ら⁴⁾ が行なつた CER の成績は 0.16%~0.4 であったのにくらべ、CEZ は胆汁内排泄がよいと言える。

VI 臨床使用例

CEZ を腎盂腎炎 3 例、慢性気管支炎 1 例、肺化膿症 1 例、疑敗血症 1 例、左顔面蜂窩織炎 2 例、副鼻腔気管支症候群、咽頭喉頭炎、回盲部周囲炎、尿毒症に併発した中耳炎、糖尿病に併発した骨髄炎および一酸化炭素中毒後遺症にみられた褥創の各 1 例、計 14 例に使用し、その臨床効果を検討した。投与量は 1 日量として 0.5~2.0 g を筋注した。外来患者で以後来院せず効果不明の 2 例をのぞいて著効 3 例、有効 4 例、やや有効 3 例、無効は 2 例であった（Tab. 7）。

著効の例について、やや詳細に述べてみる。

症例 No. 1 は 25 才の女、腎盂炎で高熱、腰痛を主訴として来院し、CEZ 1 日 1.5 g の筋注をおこない 9 日間で尿中菌はほとんどなくなり、尿所見の改善、その他の症状も改善した。なお原因菌は *E. coli* で、その CEZ に対する MIC は 1.6 mcg/ml であった（Fig. 12）。

Tab. 5 Biliary excretion (Rabbit No. 1)
50 mg/kg i. v.

Min.	10	20	30	40	50	60	70	80
Serum	67	45	27	21	27	28	24	24
Bile	6.5	35	86	235	170	96	45	40

Total recovery 0.9% (mcg/ml)

Tab. 6 Biliary excretion (Rabbit No. 2)
50 mg/kg i. v.

Min.	10	20	30	40	50	70
Serum	52	22.5	13	8.6	13	12
Bile	190	480	300	295	150	115

Total recovery 2.7% (mcg/ml)

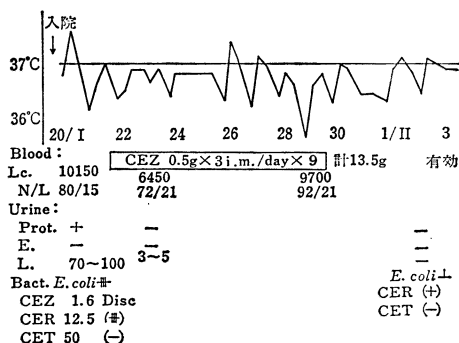


Fig. 12 Pyelonephritis acuta

症例 No. 11 は糖尿病に合併した骨髄炎で他医であらゆる抗生剤を投与されたが効なく、*E. coli*, *Staph. epid.* あるいは *Micrococcus* と次々菌交代がおり治癒困難な症例であったが、CEZ 1 日 1 g 筋注 8 日間使用で化膿巣に治癒傾向著明にあらわれ、発赤、腫脹も消失し、以後排膿もなく治癒と判定された。

以上、臨床的に CEZ を使用した結果、かなり治癒困難なものにも効をみとめ、日常使用し得る抗生剤であると思われる。

なお副作用として疑敗血症の 1 例に使用 3 日目より全身に痒感ある発疹を来した以外に特記すべきものはみとめられなかつた。

結 論

以上の成績から、Cefazolin は他の Cephalosporin C 誘導体にくらべて次のような特性を有するものと考えられる。

Tab.7 CEZ 使用 症 例

症例	年齢	性	病 名	投 与 量	病 原 体	効 果 判 定	副作用	備 考	
				1 日 量 × 日 数					
1	25	♀	腎 盂 腎 炎	1.5g×9 i.m.	<i>E. coli</i>	下熱し 腰痛および尿所見改善 ⁺⁺	なし	C C C C E E E E T R X Z 前50 12.5 25 1.6 後- +	
2	35	♀	腎 盂 腎 炎	1.5×13 i.m.	<i>E. coli</i>	全身倦怠感消失 尿所見不変	±	なし	50 12.5 12.5 3.1
3	31	♀	腎 盂 腎 炎	0.5×5 i.m.	<i>E. coli</i>	側腹痛・頻尿なくなる ⁺	なし	なし	前 ⁺ 卅 後 ⁺ 卅
4	56	♀	慢性気管支炎	1.5×10 i.m.	<i>Staph. aur.</i>	咳嗽・痰量不変	-	なし	卅卅
5	73	♀	肺 化 膿 症	1.5×23 i.m.	<i>Enterobacter?</i>	熱は完全には下らず 一般状態 X線像改善	+	なし	--
6	25	♂	疑 敗 血 症	1.5×7 i.m.	不 詳	高熱不変 腰痛, 全身倦怠感去ら ず	-	+	使用 3 日目より 全身に痒感ある 発疹
7	36	♂	左顔 蜂 窩 織 炎	0.5×3 i.m.	不 詳	疼痛軽快 腫脹やや軽快	±	なし	
8	19	♂	左顔 蜂 窩 織 炎	0.5×1 i.m.	不 詳			なし	転医
9	28	♀	回盲部 周 囲 炎	0.5×3 i.m.	不 詳			なし	以後来院せず
10	27	♀	中耳炎 尿毒症	2.0×7 i.m.	不 詳	耳痛の消失	+	なし	
11	58	♀	骨髄炎 糖尿病	1.0×8 i.m.	<i>E. coli, Staph. epid. Micrococcus</i>	局所の発赤腫脹消失 化膿巣きれいになる →治癒	++	なし	
12	26	♀	褥 創 (ガス中毒後遺症)	2.0×18 i.m.	グ (-) 桿菌	肉芽あがり創面きれい になる	+	なし	
13	56	♀	副鼻腔気管支症 候群	1.5×9 i.m.	α 溶 連 菌 カ ソ ン シ ョ バ シ ラ ス 属 菌	咳嗽, 喀痰軽減 ESR 効なし	+	なし	
14	70	♀	咽 喉 頭 炎	2.0×5 i.m.	不 詳	嗄声, 咽頭痛	++	なし	

1) 抗菌力がとくに大腸菌, *Klebsiella* に対しては他の Cephalosporin C 誘導体よりも強い。

- 2) 血中濃度が高い。
- 3) 肝および肺に比較的高濃度に分布する。
- 4) 胆汁中に高濃度に排泄される。

これらの基礎的研究の成績と, 少数例ながら臨床例に投与した成績とを総合して, Cefazolin は臨床応用をさらに推進するべき価値のある新抗生物質と考えられる。

文 献

- 1) 日本化学療法学会効果判定基準研究会 MIC 小委員会: *Chemotherapy* 16(1): 98, 1968
- 2) 大久保侃: *内科宝函* 2(10): 906, 1955
- 3) 藤本安男: *J. Antibiotics, Ser. B*, 19(2), 135, 1966
- 4) 大久保侃, ほか: *J. Antibiotics, Ser. B*, 18(6): 522, 1965

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFAZOLIN

HIROSHI ŌKUBO, YASUO FUJIMOTO, YURUKO OKAMOTO,
KYOSHU GO & JUNKO MAKINO

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical School

Studies were made on the characteristics of "Cefazolin" a new derivative of cephalosporin-C, with special reference to the comparison with the other cephalosporin-C derivatives.

1) *In vitro* sensitivity of micro-organisms isolates from patients: Cephalosporin derivatives such as Cefazolin (CEZ), Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET) and Cephalexin (CEX) showed definite differences in their antimicrobial potency from each other, though a considerable correlation was observed.

CER against *Staphylococci* was the strongest in activity, followed by CET, CEZ and CEX in order. However, CEZ against *E. coli* and *Klebsiella* was the strongest, followed by CER, CEX and CET against the former, and by CEX, CER and CET against the latter.

2) Blood levels: Five healthy adult volunteers were examined for their blood levels after a single intramuscular injection of CEZ 500mg. A preliminary experiment revealed that the inhibition zone in band culture method produced by CEZ became smaller when the drug was dissolved in the human serum than when dissolved in buffer solution. The average blood levels which were determined with the human serum standard curve were as follows; 21.1mcg/ml at 1/2 hr, 29.7 at 1 hr, 22.4 at 2 hr, 18.5 at 3 hr, 8.3 at 4 hr, 3.9 at 6 hr, 1.4 at 8 hr, 0.2 at 10 hr. When standard curve with buffer solution was used, each of the above figures was reduced to 11.9mcg/ml, 16.8, 13.0, 10.6, 4.7, 2.3, 0.8 and 0.12 respectively. Nevertheless, crossover tests revealed that the blood levels of CEZ were significantly higher than those of CER after the same dosage.

3) Urinary excretion: 65.7~97.5% (avg. 85.8%) of the administered CEZ was recovered in urine within 16 hours; while the recovery of CER was 56.3~77.8% (avg. 66.9%). The greater part of the excretion took place within 6 hours.

4) Distribution in the body: Concentrations of CEZ in rat organs were estimated at 30 minutes, 1 and 2 hours after an intramuscular administration of 100mg/kg. The values were corrected by the *in vitro* recovery rates from organ emulsions. The highest concentration was obtained in kidneys and liver, followed by lungs and blood. In muscle, spleen and brain low concentrations were detected. High concentrations in liver and lung were characteristic of CEZ as compared with CER or CET.

5) Biliary excretion: Concentration of CEZ in the bile of rabbits taken from choledochus by canule was estimated at 10 min. intervals after an intravenous injection of 50mg/kg. These concentrations were markedly higher than those of the sera. The total biliary recovery reached 0.9~2.7% of the dose, while that of CER was 0.16~0.4%.

6) Clinical experiences: 14 patients including pyelonephritis (3), chronic bronchitis (1), lung abscess (1), suspected sepsis (1), phlegmon (2), upper respiratory tract inflammation (2), perityphlitis (1), otitis media with uremia (1), osteomyelitis with diabetes (1) and decubitus after being hospitalized with CO poisoning (1) were treated with CEZ. Daily doses from 0.5 to 2.0g were injected intramuscularly. The treatment was markedly effective in 7 out of the 12 (the remaining two could not be followed up). One patient showed itching rash on the third day of the treatment. No untoward reactions were found in the other patients.

Conclusion: CEZ was found to be a new antibiotic which has several characteristics compared with conventional cephalosporin-C derivatives: 1) a potent antimicrobial activity especially against *E. coli* and *Klebsiella*, 2) high blood levels, 3) a high biliary excretion rate, and 4) concentrating distribution in liver and in lung. These data of fundamental studies as well as our preliminary clinical experiences encourage us for further clinical application of this antibiotic.