

Cefazolin にかんする基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・東 朋嗣・岩崎 峻・赤尾 満・尾崎達郎

杉山浩士・羽田 回・浅井俱和

大阪市立大学医学部第一内科

(主任：塩田憲三教授)

7-Aminocephalosporanic acid を基として新しく合成された Cephalosporin 系抗生剤 Cefazolin (以下 CEZ と略す) について、基礎的検討を加えるとともに、内科系感染症に対する治療効果を検討したので、その成績を報告する。

1. 抗菌力

諸種の臨床材料より分離したブドウ球菌71株 (Coagulase 陽性 41 株, Coagulase 陰性 30 株), 大腸菌 50 株, 肺炎桿菌 25 株に対する CEZ の抗菌力を寒天平板稀釈法により測定し、同時に測定したこれらの菌に対する Cephaloridine (以下 CER と略す), Cephalothin (以

下 CET と略す), Cephalexin (以下 CEX と略す) および Ampicillin (以下 AB-PC と略す) の抗菌力と比較した。感受性測定法はすべて日本化学療法学会標準法¹⁾である。

これらの病巣分離菌の CEZ, CER, CET, CEX および AB-PC に対する感受性分布は表 1, 図 1 に示す如くである。

ブドウ球菌は全株 3.12 mcg/ml 以下の CEZ により発育が阻止され、殊に 71 株中 59 株は、0.39 mcg/ml 以下の CEZ により発育が阻止される。CER に対しては 0.1 mcg/ml またはそれ以下の高度感性菌が最も多数を示すが、逆に 3.12~12.5 mcg/ml の MIC を示す菌も

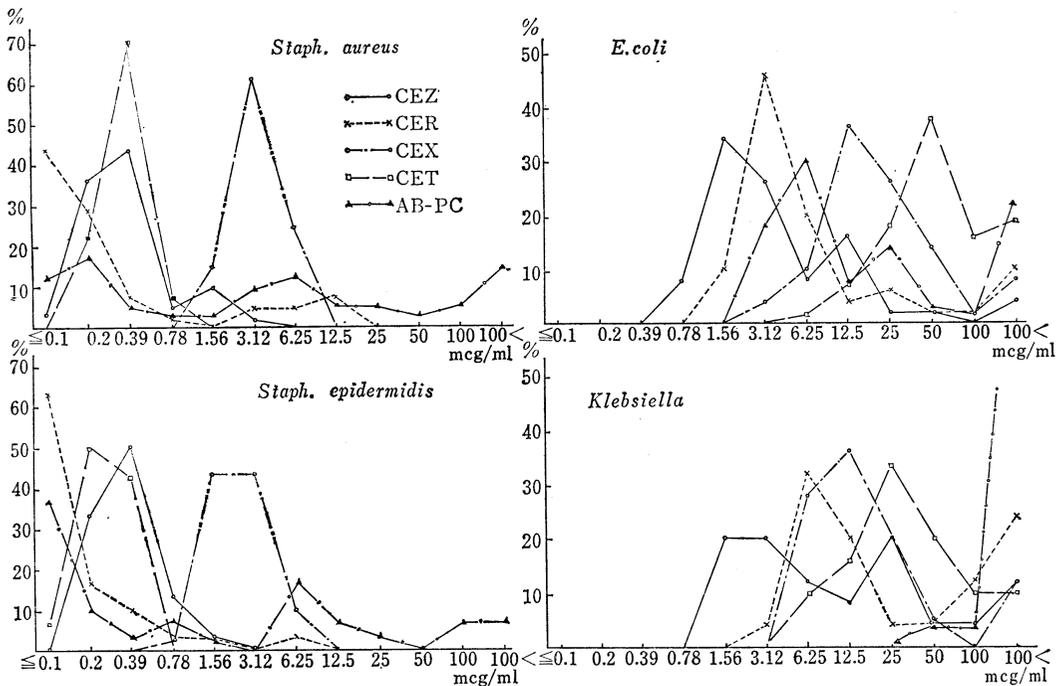


図 1 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to Cefazolin, Cephaloridine, Cephalothin, Cephalexin and Ampicillin

表1 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to Cefazolin, Cephazolidine, Cephalothin, Cephalexin and Ampicillin

	Antibiotics	M I C (mcg/ml)											
		≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Staph. aureus</i> (41 strains)	CEZ	1	15	18	2	4	1						
	CER	18	12	3	1		2	2	3				
	CET		9	29	3								
	CEX					6	25	10					
	AB-PC	5	7	2	1	1	4	5	2	2	1	2	9
<i>Staph. epidermidis</i> (30 strains)	CEZ		10	15	4	1							
	CER	19	5	3	1	1		1					
	CET	2	15	13									
	CEX				1	13	13	3					
	AB-PC	11	3	1	2	1		5	2	1		2	2
<i>E. coli</i> (50 strains)	CEZ				4	17	13	4	8	1	1		2
	CER					5	23	10	2	3	1	1	5
	CET							1	4	9	19	8	9
	CEX						2	5	18	13	7	1	4
	AB-PC						9	15	4	7	3	1	11
<i>Klebsiella</i> (25 strains)	CEZ					5	5	3	2	5	1	1	3
	CER						1	8	5	1	1	3	6
	CET							2	2	9	6	3	3
	CEX							7	9	5	1		3
	AB-PC										1	1	23

8株存在する。CET に対する感受性のピークは CEZ 同様 0.2~0.39 mcg/ml に存在するが感受性分布の幅は CEZ より狭く、すべての株が 0.78 mcg/ml 以下の CET で発育が阻止される。CEX の抗菌力は CEZ, CER および CET よりかなり劣り、感受性は大部分 1.56~6.25 mcg/ml を示す。AB-PC に対するブドウ球菌の感受性は 0.1 mcg/ml またはそれ以下の高度感性菌より、100 mcg/ml 以上の耐性菌まできわめて広い範囲に分布している。

大腸菌50株に対する CEZ の抗菌力は、比較した5剤の抗生剤のうちで最もすぐれ、100 mcg/ml 以上の MIC を示す菌も2株存在するが、46株は 12.5 mcg/ml 以下の CEZ で発育が阻止され、感受性分布のピークは 1.56 mcg/ml に存在する。CER, CET, CEX および AB-PC に対する大腸菌の感受性分布のピークは、それぞれ 3.12, 50, 12.5 および 6.25 mcg/ml に存在し、いずれも CEZ の抗菌力より劣る。

肺炎桿菌 25 株のうち、10 株は 1.56~3.12 mcg/ml の CEZ により発育が阻止され、残り 15 株中 10 株も MIC 6.25~25 mcg/ml を示し、50 mcg/ml 以上の MIC を

示す菌株は 5 株のみである。

CER に対する肺炎桿菌の感受性は MIC 6.25 mcg/ml を示すものが 8 株存在するが 50 mcg/ml 以上が 10 株存在し、CET に対する感受性分布のピークは 25 mcg/ml に存在する。CEX に対しては 100 mcg/ml 以上の耐性菌が 3 株存在するが、感受性分布の中は最も狭く、25 株中 21 株は 6.25~25 mcg/ml の MIC を示す。AB-PC は 23 株が 100 mcg/ml 以上の耐性菌で、他の 2 株も 50 および 100 mcg/ml の MIC を示した。

以上の如く、CEZ のブドウ球菌に対する抗菌力は CET と大差を認めないが、大腸菌および肺炎桿菌に対する抗菌力は、他の Cephalosporin 系抗生剤に比して優れ、殊に肺炎桿菌に対する抗菌力は CEZ が優れていることを認めた。

同一菌株に対する CEZ と CER の抗菌力の比較は図 2 の如くで、ブドウ球菌のうち高度感性菌に対する CER の抗菌力は CEZ の抗菌力より 1~2 段階優れているが、低感性菌に対しては、CER より CEZ の方が強い抗菌力を示した。大腸菌は半数以上の菌株が CER より CEZ の方に強い感受性を示し、肺炎桿菌に対して

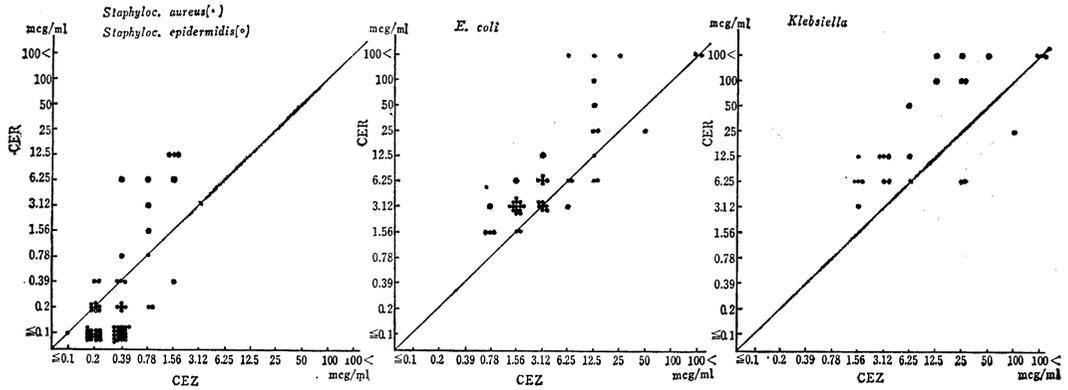


Figure 2 Comparison of antimicrobial activity of Cefazolin and Cephazolidine against clinically isolated bacteria

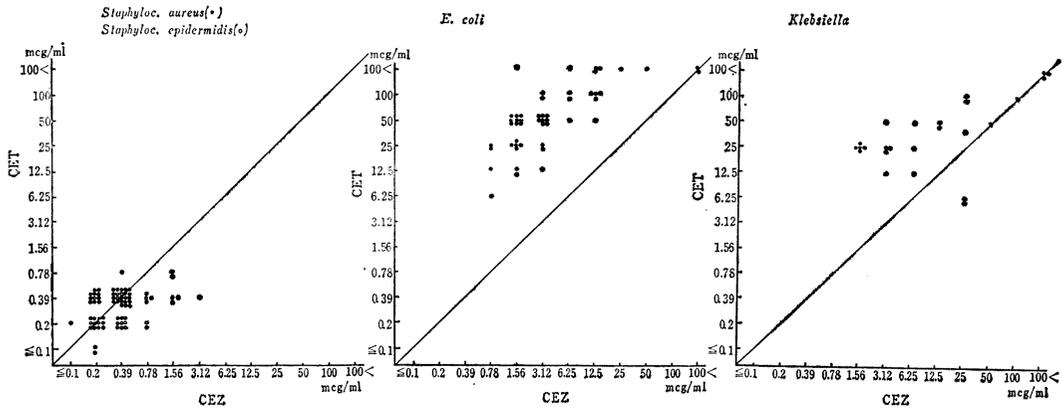


Figure 3 Comparison of antimicrobial activity of Cefazolin and Cephalothin against clinically isolated bacteria

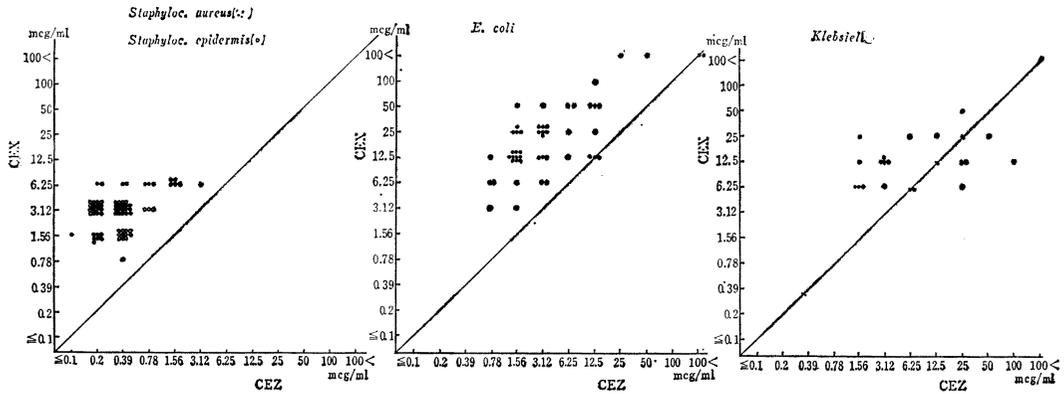


Figure 4 Comparison of antimicrobial activity of Cefazolin and Cephalexin against clinically isolated bacteria

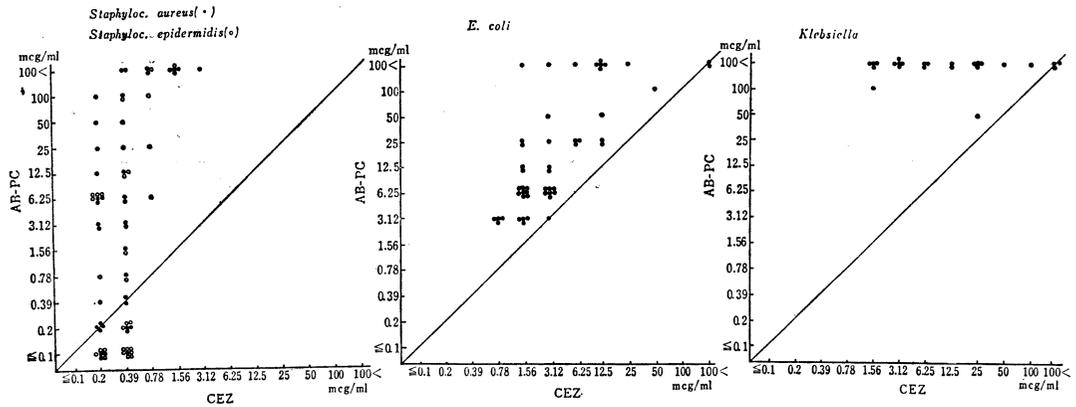


図5 Comparison of antimicrobial activity of Cefazolin and Ampicillin against clinically isolated bacteria

も少数の例外を除いて、CERよりCEZが2~4倍強い抗菌力を示した。

CEZとCETの抗菌力の比較は図3に示す如く、ブドウ球菌に対しては両者とも大差を示さず、大腸菌および肺炎桿菌に対しては大部分の菌株において、CEZの抗菌力がCETよりすぐれている。

CEZとCEXの抗菌力の比較は図4に示す如くで、ブドウ球菌および大腸菌に対しては、CEZがCEXより優れ、肺炎桿菌はCEZの抗菌力がCEXの抗菌力より優れるものが半数以上を占める。一方、CEZに対して25mcg/ml以上の耐性を示す菌株のうちには、CEXに対してCEZより高度感性を示す菌株も少数存在する。

CEZとAB-PCの抗菌力の比較は図5に示す如くで、AB-PCに感性のブドウ球菌を除いていずれの菌株についてもAB-PCよりCEZの抗菌力の勝ることを認めた。

2. 試験管内耐性上昇

Staph. aureus FDA 209 P および *E. coli* NIHJ のCEZに対する試験管内耐性獲得状態をBrain Heart Infusion Broth (pH 7.0) を用い、増量継代培養法により検討した。

成績は図6に示す如くで、初代の *Staph. aureus* FDA 209 P および *E. coli* NIHJ に対するCEZのMICは6.25mcg/mlおよび0.39mcg/mlであるが、ともにCEZに対して階段状に上昇し、*Staph. aureus* は9代目に100mcg/mlに、*E. coli* は14代目に100mcg/ml以上に耐性が上昇する。この成績は、CERお

よびCETに対する試験管内耐性上昇²⁾と大差のない成績である。

3. 吸収, 排泄ならびに体内分布

成人に対してCEZ 500mg 1回筋注後の血清中濃度推移と尿中排泄、CEZ筋注後のラット臓器内濃度について検討を加えた。

CEZの測定法は、鳥居・川上氏重層法であるが、測定用培地としてpH 7.2のHeart Infusion Agar (寒天濃度0.7%)を使用し、検定菌として枯草菌PCI-219

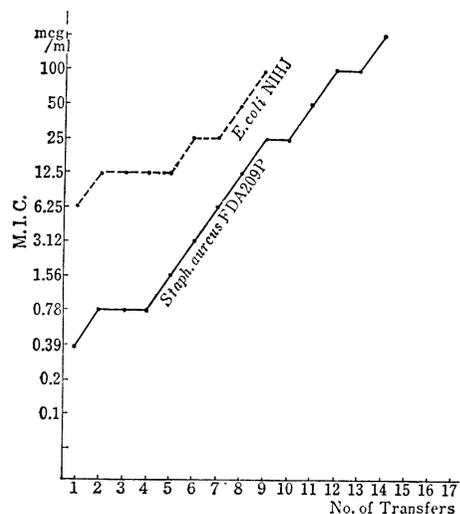


図6 Resistance development in Brain Heart Infusion broth

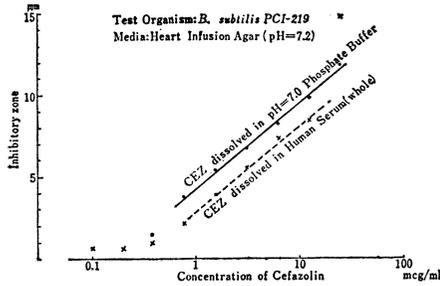


図7 Standard curves for the assay of Cefazolin by super position (tube) method.

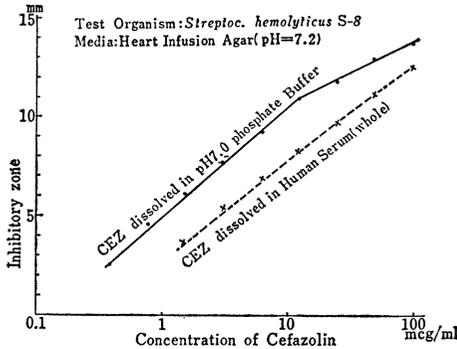


図8 Standard curves for the assay of Cefazolin by super position (tube) method

および溶連菌 S-8 株を用いた場合の標準曲線は、図7および図8に示す如くで、いずれも pH7.0 磷酸緩衝液稀釈の場合に比して、人血清稀釈の場合には、発育阻止

帯長がかなり短縮するのを認め、体内濃度の測定に際して、いずれの標準曲線を用いるかによつて、かなり測定値に差を示すことを認めた。なお、枯草菌 PCI-219 株を検定菌とした場合は、CEZ 濃度が 12.5 mcg/ml より高濃度の場合には刺激帯が出現せず、測定不能となるので以下の測定は、いずれも溶連菌 S-8 株を検定菌として測定した。

健康成人 2 例および腎機能異常者 1 例に対して CEZ 500 mg を 1 回筋注し、注射後 6 時間にわたつて血清中濃度と尿中排泄量を測定した成績は表 2 の如くである。なお血清中濃度の測定においては、血清を稀釈せず重層し、上記 2 つの標準曲線により得られる 2 つの値を示し、尿中濃度の測定は尿を pH 7.0 の磷酸緩衝液で 20 倍および 40 倍に稀釈した後重層し、磷酸緩衝液稀釈の標準曲線を用いて測定した値を示した。

血清中濃度の最高値は筋注後 1 時間目にあり、健康成人 2 例の平均値は、標準曲線を人血清稀釈とした場合、30 分後 33 mcg/ml、1 時間後 48.5 mcg/ml、2 時間後 35 mcg/ml、4 時間後 17 mcg/ml、6 時間後 3.75 mcg/ml を示した。この値は、pH 7.0 磷酸緩衝液稀釈の標準液を用いた場合、ほぼ 1/3 の値となる。

6 時間内の尿中排泄量は、398 および 485 mg で平均回収率は 88.3% である。1 例の腎機能異常者に本剤 500 mg 1 回筋注時の成績は表 2、第 3 例の如く、6 時間内尿中回収率は、41.2% と健康成人のはほぼ 1/2 に減じ、それに伴つて血清中濃度は pH 7.0 磷酸緩衝液稀釈により標準曲線を作成した場合においても、最高血清中濃度は 100 mcg/ml に達し、6 時間後も 6.6 mcg/ml とかなり高値を示した。

表 2 Serum levels and urinary excretion after a single intramuscular administration of 500 mg in healthy volunteers and in patient with renal impairment

Body Weight (kg)	Sex	Time after Administration	Solvent for Standard	Serum Level (mcg/ml)					Urinary Excretion	
				1/2	1	2	4	6	Amount (mg)	Recovery Rate (%)
1*	61	m	Human Serum	37	63	44	19	3.3	—	—
2*	55	m		29	34	26	15	4.2	—	—
3**	45	f		100	150<	73	48	24	—	—
1*	61	m	pH 7.0 Phosphate Buffer	10.5	23	13.5	4.6	2.6	485	97
2*	55	m		8.4	10	8	4.8	1.4	398	79.6
3**	45	f		46	100	28	15	6.6	206	41.2

* Healthy volunteers

** Patient with renal impairment (Renal function : BUN 17.5 mg/ml, RBF 244 ml/min., RPF 140 ml/min., Creatinine clearance 100.3 ml/min., PSP 15' = 27% 2° = 53.6%)

体重 150g 内外のラットに 50 mg/kg の CEZ を筋注し、筋注後 1 時間および 4 時間後に脱血せしめた場合のラット諸臓器内 CEZ 濃度を表 3 に示した。1 時間後、4 時間後それぞれ 3 匹のラットの平均値である。1 時間後は、検査対象としたすべての臓器に抗菌活性を認め、CEZ 濃度を高いものより並べれば、筋、腎、血清、肝、肺、心、脾、脳の順であるが、4 時間後には、血清中濃度は 2.2 mcg/ml に減少し、腎、筋にそれぞれ 16 および 4.4 mcg/g の濃度に CEZ を認めるが、他の臓器では極めて少量あるいは全く認められなくなる。

4. 臨床成績

敗血症、亜急性細菌性心内膜炎各 1 例、慢性気管支炎 1 例、感染を伴った気管支喘息 2 例、感染を伴った肺嚢胞症 1 例、気管支肺炎 1 例、肺化膿症 2 例、膀胱炎 1 例計 10 例に CEZ を投与した。

表 4 に CEZ 投与対象、原因菌、CEZ 投与量および投与法、治療効果ならびに副作用を一括表示した。

CEZ の投与法は、症例 3 以外はすべて 1 日量を 4 分割し、6 時間毎の筋注である。なお、CEZ は筋注に際してすべて 0.5% の Lidocaine により溶解し投与した。症例 3 は 1 日量を 2 ml の蒸留水に溶解した後 4 分割し、6 時間毎に Nebulizer を用いて噴霧吸入させた。

臨床効果の判定は、臨床症状の消失とともに起炎菌の消失をみたもの、あるいは起炎菌の追求が不可能な場合においても、CEZ 投与後症状が急速に消失し、CEZ 投与中止後も症状再燃をみないものを著効(++)とし、臨床症状が消失しても起炎菌の消失をみない場合、あるいは CEZ 投与中止後症状再燃を来たした場合を有効(+)とし、臨床的にも細菌学的にも効果の認められない場合を無効(-)とした。

10 例の CEZ 投与症例中、著効 6 例、有効 1 例、無効

表 3 Tissue levels after a single intramuscular administration of 50 mg/kg in rats

Time after Administration	Tissue	Brain	Heart	Lung	Liver	Spleen	Kidney	Muscle	Serum
1 hr		mcg/g 0.39	" 10.12	" 15.2	" 16	" 4.25	" 58.7	" 97.5	mcg/ml 46.7
4 hrs		mcg/g 0	" 0	" trace	" 0	" 0.5	" 16	" 4.4	mcg/ml 2.2

表 4 Clinical results with Cefazolin

Case No.	Age	Sex	Clinical Diagnosis	Complication	Causative Organism	Cefazolin			Clinical Effect	Side Effect
						Daily dose(g)	Duration (days)	Route		
1	28	f	Septicemia	M. I. + A. I.	<i>Corynebacterium</i>	4.0	20	I. M.	++	-
2	27	m	Subacute Bacterial Endocarditis		Anerobic <i>Staphyloc.</i>	4.0	3	I. M.	-	-
3	61	m	Chronic Bronchitis		<i>Hemophilus</i>	1.0	20	*	-	-
4	65	m	Bronchial Asthma + Infection		<i>E. coli</i>	2.0 4.0	3 10	I. M.	++	Exanthema
5	65	m	Bronchial Asthma + Infection		<i>E. coli, Klebsiella</i>	4.0	9	I. M.	++	-
6	38	m	Pulmonary Cyst		<i>Hemophilus</i>	2.0 4.0	4 8	I. M.	-	--
7	61	f	Broncho-pneumonia	Bronchial Asthma	<i>E. coli</i>	2.0 4.0	3 9	I. M.	++	-
8	61	f	Pulmonary Abscess		<i>Enterobacter, Klebsiella Dipl. pneumoniae</i>	4.0	15	I. M.	++	-
9	64	m	Pulmonary Abscess	Pulmonary Cancer	<i>Klebsiella</i>	2.0	8	I. M.	+	-
10	30	f	Cystitis	S. L. E.	<i>Klebsiella</i>	2.0	10	I. M.	++	-

* Inhalation by nebulizer

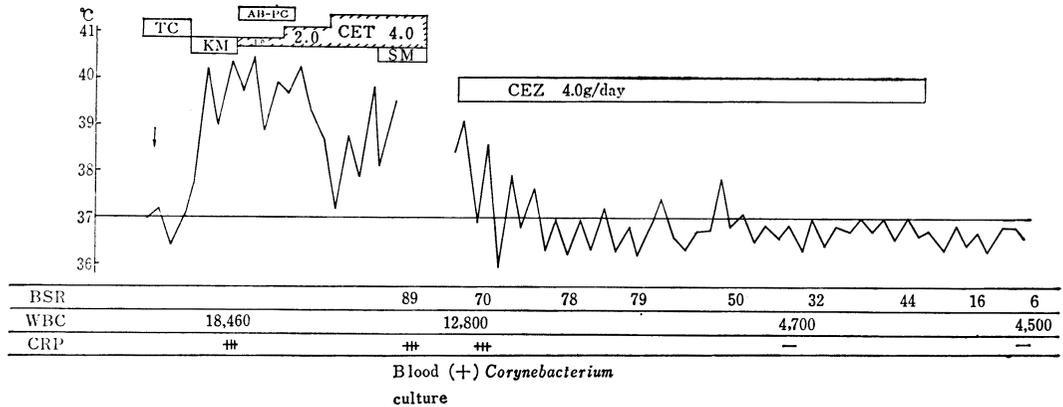


図9 Case 1 28j ♀ Septicemia

3例である。

症例1の敗血症は図9に示す如く、他院において分焼後発熱、TC、KM、AB-PC、CET および SM の投与にもかかわらず 39~40°C の弛張熱が持続したため当内科へ転入院した。血液培養により *Corynebacterium* を検出し、CEZ 1日 4g の筋注により下熱し、臨床諸症状の軽快をみた著効例である。

症例2は僧帽弁閉鎖不全および大動脈弁閉鎖不全を有する患者が嫌気性ブドウ球菌による亜急性細菌性心内膜炎を発病した症例であるが、CEZ 1日 4g、3日間の筋注を行なつたが全く下熱傾向がみられないため CEZ 無効と判定し、Oxacillin 1日 4g の筋注に変更し、下熱、軽快をみた (図10)。

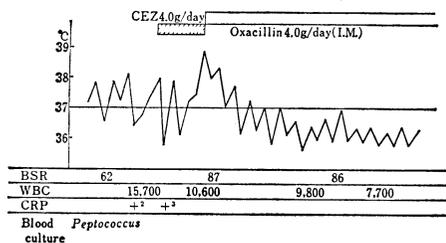


図10 Case 2 27j ♂ S. B. E.

症例3の慢性気管支炎は、1日 40ml 内外の膿性喀痰を喀出し、喀痰分離菌叢より *Hemophilus* を起炎菌と断定した。CEZ 1日 1g 20日間の Nebulizer による吸入を行ない、喀痰性状は一時膿性より粘漿液性に変化した。喀痰中 *Hemophilus* は残存した。

症例4は、38°C 内外の発熱、1日 50ml 内外の膿性

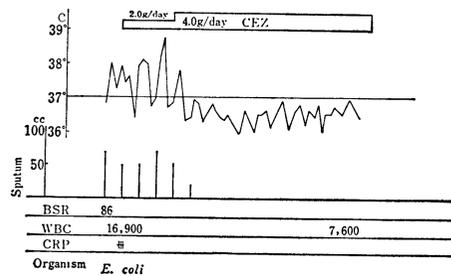


図11 Case 4 65j ♂ Bronchial asthma + Infection

喀痰を喀出し、高度の喘息発作を訴え、喀痰より大腸菌を純培養状に検出した。CEZ 500mg ずつ1日4回の筋注を3日間継続したが症状は全く軽快せず、CEZ 無効かと考えられたが、CEZ 投与量を1日4gに増量後、症状は急速に軽快し、喀痰中の大腸菌も消失した(図11)。なお本例は、CEZ 投与1週間目頃より、全身、殊に軀幹部に粟粒大ないし帽針頭大、淡紅色の発疹をあらわしたため、CEZ 投与を13日間で中止し、発疹の消失をみた。

症例5は、症例4と同一患者であるが、第1回目の CEZ 投与中止後約2週間経過時に、再び感染症状を発し、喀痰より、大腸菌ならびに肺炎桿菌を分離した。CEZ 投与により膿性喀痰の消失、起炎菌の消失をみた。なお第2回目の CEZ 投与に際しては、発疹その他アレルギー症状の発現は認められなかつた。

症例6は両側肺に多数の嚢胞形成を認め、1日 100~200ml の膿性喀痰を喀出し、呼吸困難を訴える患者で

あるが、CEZ 1日 2g あるいは 4g の投与によつても、喀痰性状は改善せず、喀痰中 *Hemophilus* も残存した。

症例7は気管支喘息患者が 38.5°C 内外の発熱、膿性喀痰を喀出し、胸部レ線像にて右上中野にびまん性の陰影を認め、喀痰より大腸菌を検出した。CEZ 1日 2g の投与で無効、1日 4g に増量後、急速に膿性喀痰および異常レ線陰影の消失をみた。

症例8は、右肺下野に直径約 2cm の空洞を有する肺化膿症で、喀痰より肺炎球菌、*Enterobacter* および肺炎桿菌を検出したが、CEZ 投与により、異常レ線陰影の吸収を認めた。

症例9は肺癌に併発した肺化膿症で、38~39°C の発熱、膿性喀痰の喀出があり、喀痰より肺炎桿菌を検出し、CP, SM, PC-G, CER および TC を投与したが、いずれも無効、CEZ 1日 2g の投与によつて下熱し、喀痰中肺炎桿菌も消失したが、肺癌による全身状態悪化により死亡した。

症例10は全身性紅斑性狼瘡に膀胱炎を併発し、尿培養により肺炎桿菌を検出したが、CEZ 1日 2g の投与により膀胱炎症状の消失、尿中肺炎桿菌も消失した。

以上の如く、今回 CEZ 投与の対象とした症例は、敗血症の如くかなり重症感染症を含んでいるが、起炎菌の如何を問わず、かなり優れた成績を収めた。

なおまた、今回得た臨床成績を基にして考えると、本剤の投与量は呼吸器感染症あるいは敗血症の場合、1日 2g では不足な場合があり、1日 4g の投与が必要ではないかと考えられる。

副作用として、前述の如く、症例4に発疹を認め、全例に多少とも注射局所の疼痛を訴えた以外、認むべき副作用はなく、本剤投与前後の末梢血液像、肝腎機能も表5に示した如く、CEZ 投与による影響は認められなかった。

5. む す び

新しく 7-Aminocephalosporanic acid より合成された CEZ について検討を加え、以下の成績を得た。

(1) 病巣分離ブドウ球菌71株、大腸菌50株、肺炎桿菌25株に対する CEZ の抗菌力を CER, CET, CEX および AB-PC の抗菌力と比較検討した。ブドウ球菌は全株 3.12 mcg/ml 以下、殊に59株は 0.39 mcg/ml 以下の CEZ により発育が阻止される。このブドウ球菌に対する CEZ の抗菌力は CEX より勝り、CER よりやや劣り、ほぼ CET と同様である。大腸菌の CEZ に対する感受性分布のピークは 1.56 mcg/ml に存在し、50株中46株は 12.5 mcg/ml 以下の CEZ により発育阻止が認められた。肺炎桿菌の CEZ に対する感受性分布も 1.56~3.12 mcg/ml に山を示し、25株中20株は25 mcg/ml 以下の CEZ により発育が阻止される。この大腸菌および肺炎桿菌に対する CEZ の抗菌力は CER, CET, CEX および AB-PC より勝るものである。

(2) BHI を用いた増量継代培養法によりブドウ球菌および大腸菌は、CER および CET と同様に階段状に耐性を獲得することを認めた。

(3) 健康成人に CEZ 500 mg を筋注した場合の血清中濃度のピークは投与後1時間目に存在し、2例の平均値は 48.5 mcg/ml (標準液は人血清稀釈) を示した。その後血清中濃度は次第に減少し、6時間後には平均 3.75 mcg/ml に減少する。投与後8時間内の尿中回収率は平均88.3%を示した。腎機能障害例では尿中排泄の減少ならびに血中濃度の上昇を認めた。

(4) ラットに 50 mg/kg の CEZ を筋注、1時間後の臓器内濃度の順位は、筋、腎、血清、肝、肺、心、脾、脳である。4時間後には腎、筋、血清、脾以外は検出不能となる。

(5) 敗血症及び細菌性心内膜炎各1例、呼吸器感染症

表5 Hematological findings, serum GOT and GPT, blood urea-N and protein in urine before and after administration of Cefazolin

Case No.	R. B. C. ($\times 10^4$)		Hb (%)		WBC		GOT		GPT		BUN		Protein in Urine	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	338	388	56	64	12800	4500	12	8	5	5	15	15	(+)	(+)
4	486	474	97.5	97	16900	7600	27	26	46	42	15	12	(±)	(-)
6	575	546	102	104	7700	8900	8	12	9	8	12	9	(±)	(-)
7	370	323	73	56.5	4300	5000	24	26	16	12	17.5	15	(-)	(-)
8	376	444	66	68	3400	1800	15	20	9	13	—	10.5	(-)	(-)
10	446	—	77	—	4700	—	8	8	5	5	34	29	(+)	(+)

7例, 尿路感染症1例, 計10例の内科系感染症に1日2~4gのCEZを投与し, 臨床効果を検討した結果, 著効6例, 有効1例, 無効3例の成績を得た。1例に発疹を認めた以外, 特に副作用は認められなかつた。

文 献

- 1) 最小発育阻止濃度測定法: Chemotherapy 16: 98, 1968
- 2) 三木文雄, 他: Cephalexinに関する基礎的ならびに臨床的研究 Chemotherapy 投稿中

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFAZOLIN

FUMIO MIKI, TOMOTSUGU HIGASHI, TAKASHI IWASAKI,
MITSURU AKAO, TATSUO OZAKI, HIROSHI SUGIYAMA,
MEGURU HADA and TOMOKAZU ASAI

First Department of Internal Medicine
Osaka City University, Medical School
(Director: Prof. KENZO SHIOTA)

Following results were obtained in our fundamental and clinical studies of Cefazolin which was newly synthesized in Japan.

1. Sensitivity of 146 strains (*Staphylococci* 71, *E. coli* 50 and *Kl. pneumoniae* 25) clinically isolated to Cefazolin was examined and compared with that of Cephaloridine, Cephalothin, Cephalexin and Ampicillin.

Cefazolin inhibited 59 out of the 71 strains of *Staphylococci* at less than 0.39 mcg/ml and 71 at less than 3.12. Antimicrobial activity of Cefazolin against *Staphylococci* was more potent than that of Cephalexin, similar to that of Cephalothin and somewhat less than that of Cephaloridine.

The sensitivity distribution of 50 strains of *E. coli* to Cefazolin indicated its peak at 1.56 mcg/ml. Out of the 50 strains, 46 were inhibited their growth at less than 12.5 mcg/ml.

The sensitivity distribution of 25 strains of *Kl. pneumoniae* to Cefazolin showed its peak at 1.56 to 3.12 mcg/ml. Out of the 25 strains, 20 were inhibited their growth at less than 25 mcg/ml.

Cefazolin was more active against *E. coli* and *Kl. pneumoniae* than Cephaloridine, Cephalothin, Cephalexin and Ampicillin.

2. *In vitro* resistance development in B. H. I. broth of *Staph. aureus* and *E. coli* to Cefazolin was stepwise, which showed the same tendency as with Cephaloridine and Cephalothin.

3. With a single intramuscular administration of 1g of Cefazolin to 2 healthy adults, serum levels reached a peak of 48.5 mcg/ml at 1 hour, decreasing to 3.75 mcg/ml at 6 hours. The urinary recovery rate was 88.8% for the first 6 hours. One patient with renal impairment showed the serum concentration about twice as high as that in the healthy adults and the urinary excretion was one half of that in the healthy adults.

4. Tissue levels in rats following an intramuscular dose of 50 mg/kg, were the highest in muscle, decreasing in the kidneys, serum, liver, lungs, heart, spleen and brain in order at 1 hour, and almost undetectable at 4 hours except the kidneys, muscle, serum and spleen.

5. Cefazolin was given to 7 patients with respiratory tract infection, 1 with urinary tract infection, 1 with sepsis and 1 with subacute bacterial endocarditis at an intramuscular dose of 2 to 4g daily. The effect was markedly effective in 6 patients, good in 1 and no response was obtained in 3. No side effects were encountered except one case of exanthema.