

Cefazolin に関する基礎的ならびに臨床的研究

河盛勇造・西沢夏生
国立泉北病院

1. 緒 言

Cefazolin (CEZ) は藤沢薬品中央研究所¹⁻⁴⁾において開発された Cephalosporin C 系抗生物質の新誘導体であるが、著者らも本物質の提供を受け、その抗菌力ならびに体内動態の一部について、Cephaloridine (CER) と比較しながら検討を行ない、少数例ながら臨床に用いる機会も得たので、その成績を報告する。

2. Cefazolin の試験管内抗菌力

日本化学療法学会標準法⁵⁾にしたがい、寒天平板希釈法によつて CEZ と CER の試験管内抗菌力を測定した結果、表1の成績を得た。

すなわち黄色ブ菌に対しては両剤が等しい MIC 値を示すものが、12株中4株あつたが残りの8株は CEZ の方が2~4倍高い濃度を要しており、CER よりも多少弱いことが知られた。しかし大腸菌3株および肺炎桿菌の1株では、CEZ の方が多少抗菌力が強く、MIC で1段階低い値が得られている。なお変形菌および緑膿菌に対しては、両剤ともほとんど抗菌力を呈さなかつた。

表1 Cefazolin (CEZ) の試験管内抗菌力
測定法：化学療法学会標準法
a. *Staphylococcus aureus*

菌 株	他 剤 耐 性	MIC (mcg/ml)	
		CEZ	CER
209-P		0.10	0.05>
	SA. SM. TC. CP.	0.39	0.20
	PC. SA. CP.	0.39	0.39
	PC. SA.	0.39	0.39
	PC. SA. SM. CP. KM.	0.39	0.39
	PC. SA. TC. CP.	0.78	0.39
	PC. SA. TC. CP.	0.78	0.39
	PC. SA. SM. KM.	0.39	0.20
	PC. SA. SM.	0.39	0.39
	SA. SM. KM.	0.39	0.20
	SA. KM. EM.	0.39	0.10
	CP. EM.	0.39	0.10

b. その他の細菌

菌 株	MIC (mcg/ml)	
	CEZ	CER
<i>E. coli</i> NIHJ. JC-2	1.56	3.13
" UKT-B	1.56	3.13
"	1.56	3.13
<i>Kl. pneumoniae</i>	1.56	3.13
<i>Pr. vulgaris</i> KS	100	>100
<i>Ps. aeruginosa</i>	100	>100
"	>100	>100
"	>100	>100
<i>B. subtilis</i> PCI-219	0.39	0.10
" ATCC-6633	0.39	0.05>
<i>Diplo. pneumoniae</i>	0.20	0.20

3. Cefazolin 投与後の患者血清中濃度

図1に示した通り、3症例についてCEZおよびCERの各0.5g 筋肉注射後1, 2, 4および8時間の血清中有

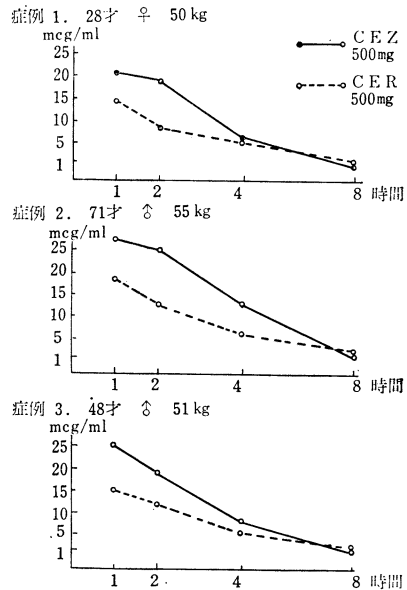


図1 CEZ および CER 投与後血清中濃度
測定方法：薄層 Disc 法(指示菌：枯草菌 ATCC-6633)

効濃度を、cross over して測定した。測定は薄層寒天平板 Disc 法により、指示菌として枯草菌 ATCC-6633 株を用いて行なった。なお基準曲線は両剤の緩衝液溶液によるものを用いたので、抗菌活性を呈したのもののみを定量したことになる。成績は 3 例とも CEZ の方が高い血清中濃度を得ており、1 時間後には CER の約 15mcg/ml に対して、CEZ は約 25 mcg/ml に達しており、2 時間後では CEZ 20~25 mcg/ml、CER は 10~15 mcg/ml と差が認められたが、4 時間後は両者の濃度が接近し、8 時間後においては何れも 1mcg/ml 程度に下降していた。

4. Cefazolin 投与後血清の抗ブ菌作用

前項の症例中 2 例について、1 時間および 2 時間後血清を中性ブイオンで稀釈し、その各 1 ml にブ菌株のブイオン 24 時間培養の 10^{-2} 稀釈液 0.1 ml を接種し、その発育阻止の有無を観察する方法を用いて、CEZ および CER 投与後血清の抗ブ菌作用を検討した。なお増殖の有無および程度は、24 時間培養後に 1% Neotetrazolium 液 0.1 ml を滴下し、さらに 24 時間培養後の赤色着色によつて判定した。その結果は表 2 に示した通りで接種菌株として 209 P 株を用いた場合も、PC-G 耐性の

株を用いた場合も、また 1 時間血清、2 時間血清共に、CEZ、CER の両者投与後にほとんど差が見られず、わずかに症例 2 の血清が生田株に対して、CEZ 投与後に 20 倍稀釈まで発育阻止を来したのに、CER 投与後は 40 倍稀釈においても発育を抑えている程度の差を示したに過ぎない。

5. CEZ 投与の臨床経験

以上の諸成績から著者らは CEZ がブ菌性および一部のグラム陰性桿菌性感染症に抗菌効果が期待出来ると考え、また注意すべき副作用のないことが推測されたので、これを臨床に応用した。いまだ症例は少なく、10 例のみの経験であるが、表 3 にその概要を示した。

用量は 7 症例に 1 日 1 回 500 mg 筋注、3 症例には同量を 2 回使用し、3 日ないし 10 日に及んでいるが、症状に対しては 1 例を除いて有効、細菌学的には 8 例に有効であった。

各症例の起炎菌と考えられる細菌の推移、および投与前後の CEZ に対する感受性を表 4 に示したが、菌の陰性化をみなかつた症例 5 と 9 は共に大腸菌によるもので、何れも MIC は 3.13 mcg/ml であり、投与前後に差は見られなかつた。

表 2 CEZ および CER 投与後血清の抗ブ菌作用 (SAAT)

症例 1. 28才♀ 50 kg

CEZ 500 mg 1h 後血清							
	×10	×20	×40	×80	×160	×320	C
209-P	-	-	-	-	+	++	+++
株 (PC-G-R)	-	-	+	++	++	++	++
同 上 2h 後血清							
209-P	-	-	-	-	++	++	+++
株	-	+	+	++	++	++	+++

CER 500 mg 1h 後血清							
	×10	×20	×40	×80	×160	×320	C
209-P	-	-	-	-	+	++	+++
株	-	+	+	++	++	++	++
同 上 2h 後血清							
209-P	-	-	-	-	++	++	+++
株	-	+	++	++	++	++	+++

症例 2. 71才♂ 55 kg

CEZ 500 mg 1h 後血清							
	×10	×20	×40	×80	×160	×320	C
209-P	-	-	-	-	-	++	+++
株	-	-	+	++	++	++	+++
同 上 2h 後血清							
209-P	-	-	-	-	-	++	+++
株	-	-	+	+	++	++	+++

CER 500 mg 1h 後血清							
	×10	×20	×40	×80	×160	×320	C
209-P	-	-	-	-	-	++	+++
株	-	-	-	++	++	++	+++
同 上 2h 後血清							
209-P	-	-	-	-	-	++	+++
株	-	+	++	++	++	++	+++

表3 CEZ 投与症例の概要

No	氏名	性	年齢	臨床診断	原因菌	投与量	日数	総量	臨床効果	細菌学的効果	副作用
1		♀	28	肺結核の混合感染	<i>Staph. aureus</i> coagulase (+)	500mg	3	1.5g	有効	有効 (陰性化)	なし
2		♂	71	同上	同上	同上	3	1.5g	有効	有効 (陰性化)	なし
3		♂	48	肺腫瘍の混合感染	<i>Diplo. pneumoniae</i>	同上	3	1.5g	有効	有効 (陰性化)	なし
4		♂	69	肺結核の混合感染	<i>E. coli</i>	同上	10	5.0g	有効	有効 (陰性化)	なし
5		♀	53	尿路感染症	同上	同上	10	5.0g	無効	無効	なし
6		♂	30	急性気管支炎	<i>Staph. aureus</i> coagulase (+)	同上	7	3.5g	有効	有効 (陰性化)	なし
7		♂	20	同上	同上	同上	7	3.5g	有効	有効 (陰性化)	なし
8		♂	35	同上	同上	500mg ×2	10	10.0g	有効	有効 (陰性化)	なし
9		♂	45	肺化膿症	<i>E. coli</i>	同上	10	10.0g	やや有効	無効	なし
10		♂	61	急性気管支炎	<i>N. catarrhalis</i> <i>Staph. epidermidis</i> coagulase (-)	同上	5	5.0g	有効	有効 (陰性化)	なし

表4 CEZ 投与症例の細菌の推移

No.	原因菌	検査材料	検査時期	菌数	MIC mcg/ml
1	<i>Staph. aureus</i> coagulase (+)	痰	治療前後	+ ₇ -	0.39 -
2	同上	痰	" 前後	+ ₂₀ -	0.39 -
3	<i>Diplo. pneumoniae</i>	痰	" 前後	+ ₂₀ -	0.20 -
4	<i>E. coli</i>	痰	" 前後	+ ₃ -	1.56 -
5	同上	尿	" 前後	≡ ₁₃₉ ×10 ⁴ /ml ≡ ₂₂₀ ×10 ⁴ /ml	3.13 3.13
6	<i>Staph. aureus</i> coagulase (+)	痰	" 前後	+ ₁ -	0.39 -
7	同上	痰	" 前後	+ ₉ -	0.39 -
8	同上	痰	" 前後	+ ₇ -	0.39 -
9	<i>E. coli</i>	痰	" 前後	≡ ≡	3.13 3.13
10	<i>N. catarrhalis</i> <i>Staph. epidermidis</i> coagulase (-)	痰	" 前後	+ + - -	- - - -

6. 総括および考案

CEZ は Cephalosporin C 系抗生物質であり、しかも筋肉内注射によつて投与される薬剤であるから、その臨床的価値は既存の化学療法剤のうち CER と比較して検討されるべきものと考えたので、著者らはこの両者の試験管内抗菌力および投与後の血清中濃度を対比して測定した。その成績は先ず抗菌力については抗細菌性においてやや CER がすぐれていたが、大腸菌などに対しては、CEZ の方が低い MIC を示すことが知られた。また同一症例について、この両剤注射後の血清中抗菌活性濃度を cross over して測定した結果は、何れも CEZ が高値を示すことが明らかにされた。またこれらの血清を稀釈し、これに細菌を接種する方法を用いて、投与後血清の抗細菌作用を直接調べた結果は、両剤投与後にほとんど差が見られず、接種菌株の感受性による稀釈倍数の差はあるが、投与1時間および2時間後血清ともに、20倍ないし160倍まで発育阻止が認められた。

すなわち、実際生体内での抗細菌性化学療法的効果は CEZ と CER の間には大した差はないものと思われたのである。著者らが CEZ を投与した症例は、わずかに10例に過ぎず、しかも比較的軽症例であつたため、その臨床効果について結論的な考察をし得ないが、CEZ の MIC が 3 mcg/ml を呈した大腸菌による感染の2例が細菌学的に無効に終わった他は、何れも菌の陰性化を来しており、全例に副作用を認めなかつた点から、CEZ は一応臨床応用が可能であり、しかも Cephalosporin C 系抗生物質中 CER にほぼ匹敵する効果の期待出来る薬剤と考えたのである。なお著者らは、抗生物質併用後の患者血清につき、その殺菌作用を検討している。その結

果、CEZ とアミノデオキシカナマイシンまたはアミノペンシルベニツリンの併用により細菌または大腸菌に対する殺菌効果を増強しうることを認めたがその詳細は別に報告する⁹⁾。

7. 摘 要

CEZ の細菌に対する試験管内抗菌力は、CER よりやや劣るが、大腸菌、肺炎桿菌に対しては多少すぐれていた。CEZ 500 mg 筋注後の血清中濃度は、CER 500 mg 筋注後より高値を示していた。これら血清の細菌発育阻止作用は、両剤間にほとんど差を認めなかつた。各種感染症10例に CEZ を1日1回または2回 500 mg 筋注して投与した結果、MIC 3 mcg/ml の大腸菌による2例の他は、細菌学および症状の効果が認められ、また全例に副作用を認めなかつた。

本物質の提供は藤沢薬品工業より受けた。記して謝意を表する。

引用文献

- 1) KARIYONE, K. *et al.* : J. Antibiotics ; 23, 131, 1970
- 2) NISHIDA, M. *et al.* : *ibid* ; 23, 137, 1970
- 3) NISHIDA, M. *et al.* : *ibid* ; 23, 184, 1970
- 4) MINE, Y. *et al.* : *ibid* ; 23, 195, 1970
- 5) 石山俊次・上田 泰・桑原章吾ほか :
Chemotherapy 16 : 98, 1968
- 6) 河盛勇造・西沢夏生 : 第18回日本化学療法学会総会 ; 昭和45年6月, 岡山

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFAZOLIN

Y. KAWAMORI & N. NISHIZAWA

Senboku National Hospital

Cefazolin, a new derivative of Cephalosporin C series, was newly synthesized by the Central Research Laboratories of Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

The antimicrobial activity of Cefazolin was somewhat inferior against *Staph. aureus*, but superior against *E. coli* and *Klebsiella* to Cephaloridine.

The serum level of Cefazolin and Cephaloridine administered at an intramuscular dose of 500 mg was determined in three patients using cross over technique. In this test, higher serum levels were obtained with Cefazolin than with Cephaloridine.

However, scarcely any significant differences were observed in the growth inhibiting activity against *Staphylococci* between Cefazolin and Cephaloridine in the above serum.

Cefazolin was administered to 10 patients with infections in daily doses of 500-1000 mg for 3 to 10 days. It was effective in all except 2 patients with *E. coli* infections in whom the MIC was 3 mcg/ml.

No side effects were observed in any patients.