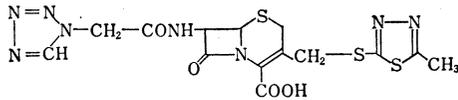


小児科領域における Cefazolin の基礎的並びに臨床的検討

西村忠史・小谷 泰・浅谷泰規

大阪医科大学小児科教室

小児細菌性感染症において合成 Cephalosporin C 系薬剤はグラム陽性、陰性菌に有効で、耐性菌も少なく第1次選択薬剤として、今日広く使用され優れた臨床効果を上げている。合成 Cephalosporin C は1951年 Brotzu が *Cephalosporium acremonium* よりえた数種の抗生物質から1955年に到り Cephalosporin C を分離し、その後の化学構造式の決定により Cephaloridine, Cephalothin としてつくられた。ところが今度藤沢薬品中央研究所において Cephalosporin C よりえられる 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) の7位に 1-(1H)-tetrazolacetyl 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 Cefazolin (CEZ) が開発された。その注射用 CEZ は sodium 7-[1-(1H)-tetrazolylacetamido]-3-[2-(5-methyl-1, 3, 4-thiadiazolyl)-thiomethyl]-4³-cephem-4-carboxylate で次のごとき構造式を有している。



われわれは本剤の小児科領域における基礎的臨床的検討を試みたので、その成績について述べる。

1) 患者由来各種細菌に対する CEZ 感受性

感受性測定法は日本化学療法学会標準法に則り、寒天平板希釈法で実施した。

i) Coagulase 陽性ブ菌に対する CEZ 感受性

病巣由来 Coagulase 陽性ブ菌59株の CEZ 感受性を CER, CEX, AB-PC のそれと比較検討した。

図1に示すように、CEZ 感受性分布ピークは0.78 mcg/ml で、59株中54株は1.56 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止されている。一方 CER では0.2 mcg/ml に、CEX では6.25 mcg/ml、AB-PC では100 mcg/ml 以上濃度にそれぞれ感受性分布ピークがみられている。CEZ と CER の感受性相関をみると、図2に示すごとく、CEZ

は CER に比べ1~2管抗菌力は劣つた。しかし CEX に比べると、図3に示すように CEZ の抗菌力は2~3管優れており、AB-PC と比較しても、ブ菌に対しては明らかにすぐれた抗菌力を示した。

株数	M I C (mcg/ml)											
	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CEZ	59	2	7	11	22	12	3	1	1			
CER	59	8	18	17	9	4		1	2			
CEX	59				5	5	21	14	11	1	2	
AB-PC	59	2	1		1	3	7	5	3	7	8	6

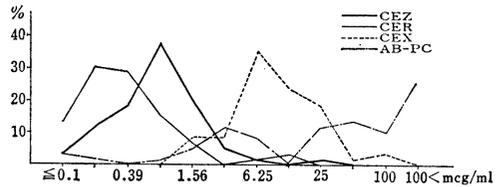


図1 Staph. aureus の Cefazolin 感受性

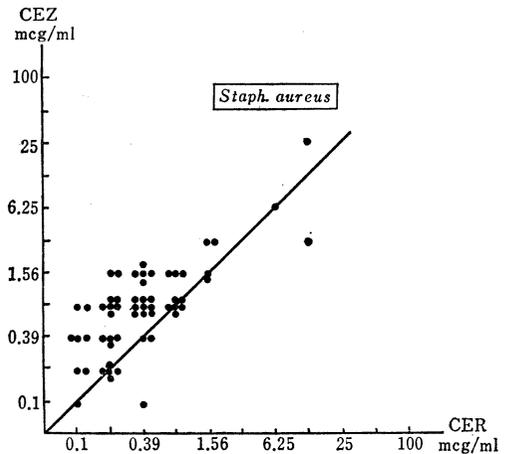


図2 CEZ, CER の感受性相関

ii) 大腸菌に対する CEZ 感受性

患児分離の大腸菌30株について、同様に、CER, CEX, AB-PC 感受性と比較検討した。CEZ, CER の感受性分布ピークはそれぞれ 3.13 mcg/ml にある。しかし AB-PC では6.25 mcg/ml にピークがみられた。感受性相関から大腸菌に対する CEZ の抗菌力は CER と

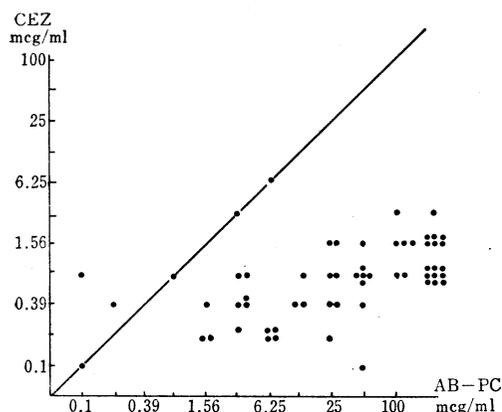
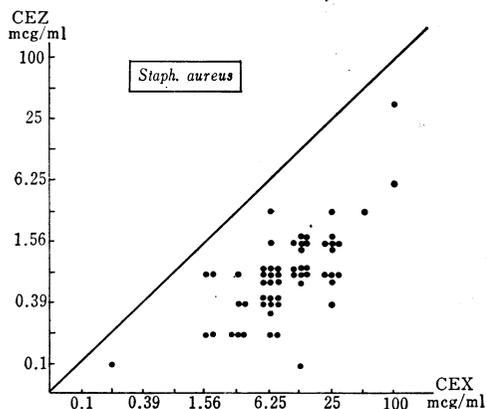


図3 CEZ と CEX, AB-PC の感受性相関

比べ、ほぼ同程度であつた。しかし CEZ と比べると CEZ は 2~3 管すぐれた抗菌力を示した。AB-PC との感受性相関からは低濃度ないし中等度感受性菌に対しては CEZ の抗菌力は AB-PC とほぼ同程度か、あつても 1 管程度の差であつた。しかし AB-PC の MIC 6.25 mcg/ml, 25 mcg/ml の株で CEZ の MIC 100 mcg/ml ないし以上のものが 7 株みられた。

iii) 肺炎桿菌に対する CEZ 感受性

患者由来肺炎桿菌 13 株の CEZ 感受性分布ピークは 1.56 mcg/ml で CER, CEX, AB-PC に比べ優れた抗菌力を示した。なお 13 株中 8 株は CEZ 6.25 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止された。

2) CEZ の吸収, 排泄

健康小児 4 例を対象とし、2 例には CEZ 10 mg/kg 1 回筋注、2 例に 20 mg/kg 1 回筋注し、血中濃度は筋注後 30 分、1, 2, 4, 6, 8 時間に採血、溶連菌 California No.1 を試験菌とし、重層法で測定した。尿中排泄量も、筋注後 2, 4, 6, 8 時間に採尿、同様に測定し、8 時間までの尿中排泄率を算出した。なお Standard は予備実験によつて、人血清稀釈と緩衝液稀釈で標準曲線に差をみとめたため、血中濃度測定には人血清稀釈を、尿中排泄量測定には 1/10 M 磷酸緩衝液 (pH 6.0) を使用した。

(i) 血中濃度

10 mg/kg 筋注後の血中濃度は 30 分平均 13.9 mcg/ml, 1 時間 16.0 mcg/ml, 2 時間 9.75 mcg/ml, 4 時間 4.9 mcg/ml, 6 時間 2.05 mcg/ml, 8 時間 0.4 mcg/ml で

表1 E. coli の Cefazolin 感受性

	株数	MIC (mcg/ml)											
		≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CEZ	30					4	7	5	5		1	3	5
CER	20						11	1	8	3	3		4
CEX	30						1	4	4	3	5	4	9
AB-PC	30						5	13	2	6	2	1	1

表2 Klebsiella の Cefazolin 感受性

	株数	MIC (mcg/ml)											
		≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CEZ	13					4	3	1		2			3
CER	13		2				1	4	1		1		4
CEX	13							4	3	2			4
AB-PC	13		1							1	1	1	9

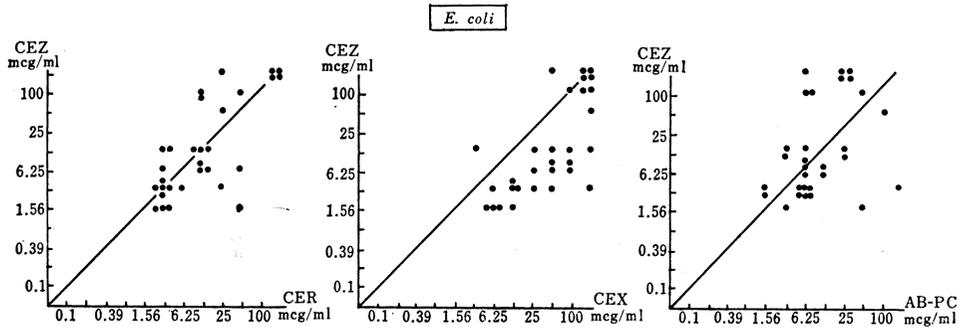


図4 CEZ と CER, CEX, AB-PC の感受性相関

表3 血中濃度

重層法
Standard: 人血清稀釈
試験菌: *Strept. hemolyticus* California No.1

CEZ 10 mg/kg 1 回筋注

症例	性	年令	体重	血中濃度 mcg/ml					
				30分	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間
1	♀	11才6ヶ月	29.5 kg	16.0	18.0	9.0	5.0	1.7	0
2	♀	13才	41.0 kg	11.8	14.0	10.5	4.8	2.4	0.8

CEZ 20 mg/kg 1 回筋注

3	♂	7才11ヶ月	21.0 kg	32.0	44.0	38.0	11.0	3.0	0
4	♀	8才	26.0 kg	36.0	36.0	25.0	9.4	4.0	0.9

あり、20 mg/kg 筋注例では30分後平均 34.0 mcg/ml, 1時間 40.0 mcg/ml, 2時間 31.5 mcg/ml, 4時間 10.2 mcg/ml, 6時間 3.5 mcg/ml, 8時間 0.45 mcg/ml で濃度ピークは筋注後1時間で、その後急速に濃度は低下し8時間には僅かの血中濃度を示すにすぎない。

次に CEZ と CER の血中濃度を比較するため、健康小児2例に CER, CEZ 500 mg 1回筋注し、血中濃度推移をしらべた。CEZ では濃度ピークは1時間後で平均 40.0 mcg/ml, CER では30分後で平均 8.8 mcg/ml を示し、CEZ はピーク値で CER の 4.6 倍の血中濃度を示した。その後は両者とも急速に濃度は低下し、CER は1時間平均 3.7 mcg/ml, 4時間 0.98 mcg/ml となり、CEZ は4時間後 10.2 mcg/ml, 8時間 0.9 mcg/ml であった。すなわち半減期は CEZ 3.6 時間、CER 1 時間であった。

(ii) 尿中排泄量

CEZ 尿中排泄量は健康小児2例に 20 mg/kg 1回筋注し、筋注後2, 4, 6, 8時間に全尿を回収し測定した。8時間までの総排泄量は 371.5 mg, 469.5 mg で、尿中排泄率は 88.4%, 90.3%, 平均 89.35% であった。

3) 治療成績

小児各種感染症17例(扁桃炎, 咽頭炎各1例, 咽頭炎・気管支炎2例, 気管支炎3例, 肺炎6例, 膿胸2例, 腸炎2例)に対し、CEZによる治療を試みた。患者年令は9日~4才である。

使用方法並びに使用量:

CEZ 1日 25~75 mg/kg (14例は50~70 mg/kg) を使用した。使用方法は筋注8例, 静注1例, 点滴静注6例, 点滴静注より筋注2例で1日2~4回に分割投与した。なお投与期間は4~36日である。

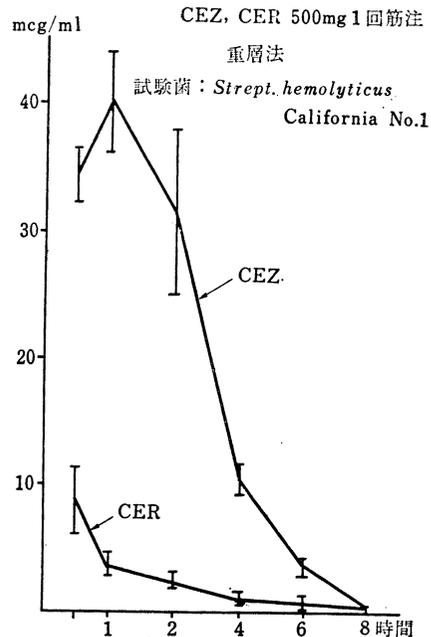


図5 CEZ, CER 血中濃度

表6 治療成績 2

症例	病名	性	年令 年・月	体重 kg	投与量並びに方法			検出細菌	効果	副作用
					量 mg	期間	方 法			
8	肺炎	♂	9日	3.8	200 400	2} 7 5}	点滴静注	<i>Staph. aureus</i> : CER(##) CEX(##) PC(-) CP(-) TC(-) SM(+) KM(-) EM(-)	無効	-
9	"	♂	.3	7.0	180	4	"	<i>Ps. aerug.</i> : CEZ>100 CEX>100 CER(-) PC(-) SM(-) CP(-) TC(-) KM(-) GM(+) CL(+)	無効	-
10	"	♂	.4	6.4	375	15	筋注	<i>Klebsiella</i> : CEZ 25 CER(+) CEX>100 CP(-) TC(-) SM(-) KM(-) GM, CL(+)	有効	-
11	"	♂	.5	7.4	500 375 250	4} 5} 3}	点滴静注 筋注	<i>α-Streptococcus</i>	有効	-
12	"	♂	.7	7.5	500 750 500	5} 6} 4}	点滴静注 筋注	<i>Strept.</i> : PC(+) SM(+) CP(++) TC(+) KM(-) CER(+) EM(-)	著効	-
13	"	♂	1.7	10.5	750 500	6} 2}	筋注	<i>Strept.</i> : CER(##) CEX(##) PC(++) SM(+) CP(++) TC(-) KM(-) EM(++)	著効	硬結
14	膿胸	♂	.5	6.7	375	10	点滴静注	<i>Staph. aureus</i> : CEZ 0.78 CER(+) CEX 6.25 SM(+) CP(++) TC(-) KM(++) EM(-)	無効	-
15	"	♀	4.0	14.0	1000 500	17} 19}	36 静注	<i>Staph. aureus</i> : CEZ ≤0.1 CEX 1.56 CER(##) SM(++) CP(##) TC(++) KM(++) EM(##)	有効	-
16	腸炎	♂	1.9	9.0	500	4	点滴静注	<i>E. coli</i> : CEZ, CEX>100 CER(-) SM(-) CP(-) TC(-) KM(-) EM(-)	無効	-
17	"	♂	1.11	9.0	300	4	"	<i>E. coli</i> : CER(++) CEX(+) SM(++) PC(++) TC(++) KM(++) GM(++)	有効	-

表7 治療成績 2

病名	例数	著効	有効	無効
咽喉炎, 気管支炎	4	1	2	1
肺炎	6	2	2	2*
膿胸	2		1	1
腸炎	2		1	1

* 緑膿菌性症例1例

7病日に drainage を施行した。この頃には膿汁の菌も陰性となった。第15病日頃より解熱傾向をみとめ咳嗽、胸痛も消失したが、白血球数は10,800/mm³であった。第18病日より CEZ 1日 500mg に減量した。第30病日には胸部理学的所見も殆どみとめられなくなり、第35病日に CEZ の投与を中止した。その後1日 KM 500mg, MCI-PC 250mg の治療を行ない、第88病日軽快退院した。なおこの症例では、CEZ 1日 1.0g 17日間、500mg 11日間、計 22.5g、28日間連続使用したが、血液所見、尿所見、血清トランスアミラーゼ等異常所見をみとめなかった。なお分離菌に対するCEZのMICは0.1mcg/mlであった(写真3, 4, 図7)。

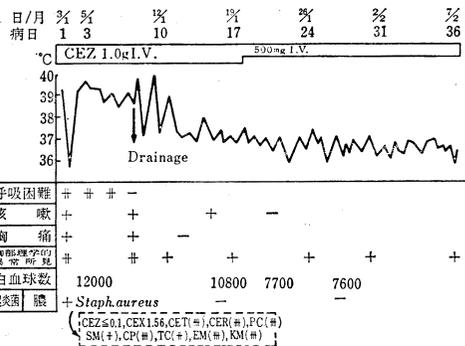


図7 症例15 膿胸 ♀ 4才 14kg

副作用

1例に硬結をみとめたが投与を中止するほどではなかった。その他肝・腎障害、血液異常所見はみられなかった。なお筋注時の疼痛は年令が幼若のため、程度は判然としなかった。

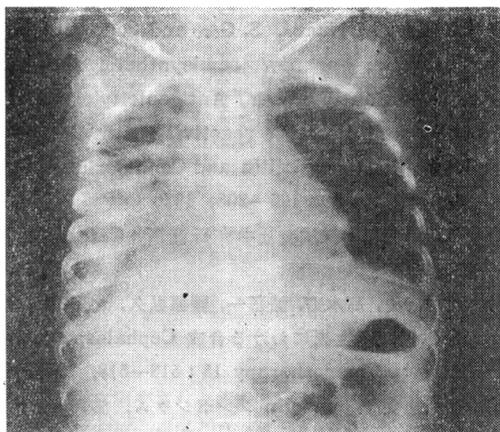


写真1 第1病日

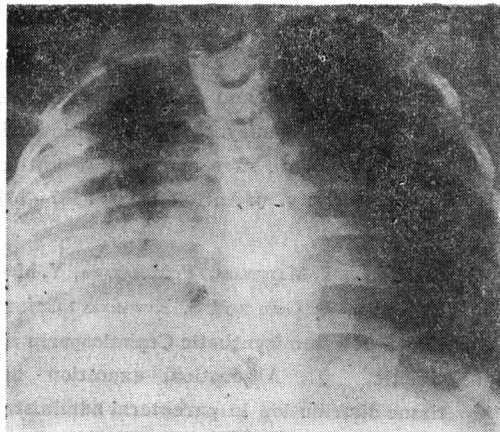


写真4 第22病日

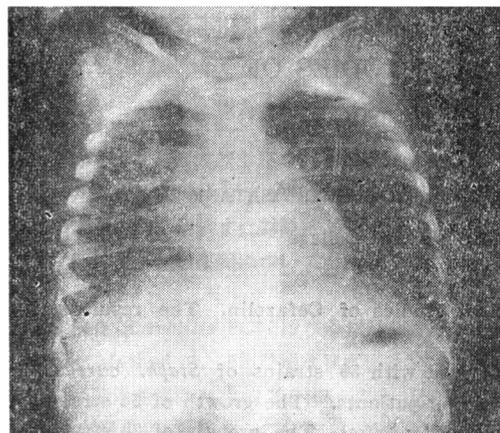


写真2 第30病日

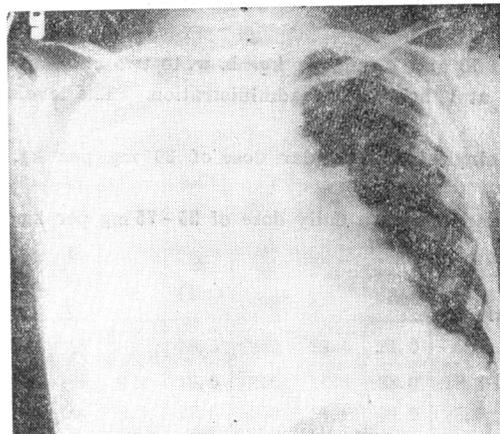


写真3 第1病日

む す び

以上小児科領域において CEZ の基礎的臨床的検討成績を述べた。

In vitro の感受性成績では Coagulase 陽性ブ菌に対し CEZ の抗菌力は CER にやや劣るが, CEX, AB-PC より優れた抗菌力を示した。大腸菌に対しては CER とほぼ同程度の抗菌力であったが, 肺炎桿菌には, CER, CEX, AB-PC に比べ優れた抗菌力を示した。

吸収の面では CEZ 10 mg/kg, 20 mg/kg, 1 回筋注によつて, 血中濃度ピークは 1 時間後で Standard に人血清稀釈を用いた場合, その値はそれぞれ 16.0 mcg/ml, 40 mcg/ml に達する。しかし濃度低下は急速で, 8 時間後には僅かの血中濃度を示すにすぎない。CER, CEZ 500 mg 1 回筋注時の血中濃度を比較すると, 血中濃度ピーク値で CEZ は CER の 4.6 倍の値を示した。CEZ は CER に比し, 蛋白結合率は高く, 第18回日本化学療法学会総会シンポジウムで清水によつて CEZ の体液濃度測定条件について報告がなされたが, CER との比較にはまだ問題が多い。排泄はきわめてよく 8 時間までに平均 89.35% の排泄率を示した。

臨床使用成績では 17 例中, 著効 3 例, 有効 9 例で, 1 例の不適症例を除けば有効率は 75% であつた。副作用としては硬結の 1 例を除けばとくにみとめられるようなものはなかつた。なお小児における使用量については 1 日 50 ~ 100 mg/kg 2 ~ 3 回の分割筋注が望ましいと考える。

文 献

- 1) 鳥居敏雄, 川上保雄, 小島碩夫: 重層法(一次元拡散法)によるペニシリン定量法について。ペニシリン 1 (5): 281—289, 1948
- 2) K. KARIYONE; H. HARADA, M. KURITA and T. TAKANO: Cefazolin, a new semisynthetic Cephalosporin antibiotic. I. Synthesis and chemical properties of Cefazolin. J. Antibiotics

- 23, 131—136, 1970
- 3) M. NISHIDA; T. MATSUBARA, T. MURAKAWA, Y. MINE, Y. YOKOTA, S. GOTO and S. KUWAHARA : Cefazolin, a new semisynthetic Cephalosporin antibiotic. II. *In vitro* and *in vivo* antimicrobial activity. *J. Antibiotics* 23 : 137—148, 1970
- 4) M. NISHIDA; T. MATSUBARA, T. MURAKAWA, Y. MINE, Y. YOKOTA, S. GOTO and S. KUWAHARA : Cefazolin, a new semisynthetic Cephalosporin antibiotic. III. Absorption, excretion and tissue distribution in parenteral administration. *J. Antibiotics* 23 : 184—194, 1970
- 5) Y. MINE; M. NISHIDA, S. GOTO and S. KUWAHARA : Cefazolin, a new semisynthetic Cephalosporin antibiotic. IV. Antigenicity of Cefazolin and its cross reactivity with Benzylpenicillin, Ampicillin and Cephaloridine. *J. Antibiotics* 23 : 195—203, 1970
- 6) 藤沢薬品工業株式会社中央研究所 : Cefazolin, 1969
- 7) 西村忠史, 高木力, 浦正一, 藤原弘久, 北川秀雄 : 未熟児, 新生児における合成 Cephalosporin C の検討。Chemotherapy 15 : 513—518, 1967
- 8) 西村忠史 : Cefazolin シンポジウム, 第18回日本化学療法学会総会, 昭和45年6月, 岡山

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CEFAZOLIN IN PEDIATRIC FIELD

TADAFUMI NISHIMURA, YASUSHI KOTANI & YASUNORI ASATANI

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

The authors have carried out the laboratory and clinical studies of Cefazolin. The results were as follows;

The sensitivity was measured by the plate dilution method with 59 strains of *Staph. aureus*, 30 strains of *E. coli* and 13 strains of *Klebsiella* isolated from patients. The growth of 54 strains of *Staph. aureus* was inhibited at concentrations of less than 1.56 mcg/ml. The growth of 20 strains of *E. coli* was inhibited at concentrations of less than 12.5 mcg/ml, and 8 strains of *Klebsiella*, at less than 6.25 mcg/ml.

Cefazolin was given in a single intramuscular dose of 10 and 20 mg per kg. b. w. to two children, respectively. The maximum blood level was reached at 1 hour after administration. The levels were 16.0 mcg/ml and 40.0 mcg/ml, respectively.

The excretion rate of Cefazolin in the urine after a single intramuscular dose of 20 mg per kg. b. w. was 89.35% up to 8 hours of period.

Cefazolin was administered intramuscularly or intravenously at a daily dose of 25—75 mg per kg. b. w. to 17 children with bacterial infections.

Cefazolin was effective in 12 cases of them.

As a side effect, induration was observed in one case.