

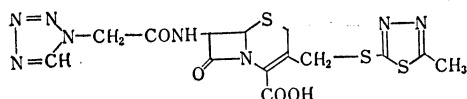
外科領域における Cefazolin の基礎的、臨床的検討

柴田清人・伊藤忠夫・藤井修照・品川長夫・高橋英城

名古屋市立大学医学部第1外科

(主任：柴田清人教授)

Cefazolin (CEZ) は *Cephalosporium acremonium* が産生する Cephalosporin C から得られる 7-ACA の 7 位に 1-(1H)-tetrazolacetyl 基を導入し、更に 3 位の methyl 基につく acetoxy 基を 2-(5-methyl-1, 3, 4-thiadiazolyl)-thio 基で置換した新抗生物質で、藤沢薬品研究所で開発された新 Cephalosporin 誘導体である。



Cefazolin 構造式

本薬剤に対するわれわれの若干の基礎的検討と臨床使用経験につき述べる。

1) CEZ の試験管内抗菌力

教室の外科病巣から最近分離された黄色ブドウ球菌 48 株、大腸菌 16 株、肺炎桿菌 16 株、変形菌 6 株、緑膿菌 5 株及び嫌気性菌 11 株につき、日本化学療法学会標準法により、それらの最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

黄色ブドウ球菌は、CEZ, Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET) に対し、類似の優れた感受性パターンを示しているが、低濃度においては CER, CET が 1~2 稀釈段階良好な成績を示している。しかし、CEZ は、0.39 mcg/ml に 64% とその MIC の Peak が認められ、12.5 mcg/ml 以上の株は僅か 6% という良好な成績を示した (表 1)。

大腸菌については、MIC 3.13 mcg/ml の株が 44% を占め最も多く、CER の 2 倍の抗菌力を示し、黄色ブドウ

球菌に優れた感受性を有する CET, Cephalexin (CEX) 及び Ampicillin (AB-PC) より 2 ないし 3 稀釈段階優れている。

肺炎桿菌に対する CEZ の抗菌力は特徴的で、CER, CET, CEX あるいは AB-PC が 100 mcg/ml 以上の耐性、または 12.5~25 mcg/ml に MIC が集中するのに対し、CEZ は 3.13 mcg/ml が最も多く、約 60% が 6.25 mcg/ml 以下の鋭い感受性を示している。しかし約 30% に 100 mcg/ml 以上の耐性株が認められる。

変形菌、緑膿菌に対しては一般にほとんど抗菌性を示さないが、変形菌群中 2 株の *Proteus mirabilis* はある程度の感受性がある (表 2)。

これら黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、変形菌の感受性を累積分布で示すと図 1 のごとく、大腸菌においては CEZ, CER, AB-PC, 肺炎桿菌は CEZ, CER, CET, CEX の順に優れた感受性を示す株が多く、Cephalosporin 系抗生剤の内では CEZ が最も良い感受性を示し、変形菌はほとんどが耐性であるが、特に *Proteus mirabilis* は CEZ, CER, CET に対しやや感受性がある。黄色ブドウ球菌には、これら Cephalosporin 系抗生剤は強い抗菌力を示すが、CET, CER, CEZ, CEX の順である。

病巣分離嫌気性菌に対する CEZ, その他抗生剤の抗菌力は表 3 のごとく、CEZ, CER, CET, AB-PC の 4 剤はともに約 50% に対し優れた抗菌力を示しており、12.5 ないし 25 mcg/ml 以上のものは *Clostridium* の 1 株と、*Bacteroides*, *Sphaerophorus* などのグラム陰性桿菌であった。

表 1 病巣分離黄色ブ菌の薬剤感受性分布

() 内は %

		100<	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0.2	0.1≥
Staphylococcus aureus 48 strains	CEZ				1(2)	2(4)		1(2)	5(10)	5(10)	31(64)	3(6)	
	CER			1(2)	5(10)	7(15)	5(10)	1(2)		3(6)	9(19)	7(15)	10(21)
	CET				1(2)	1(2)			3(6)	6(13)	14(30)	19(40)	4(8)
	CEX			3(6)	1(2)		3(6)	4(8)	36(75)	1(2)			
	AB-PC	9(18)	8(17)	4(8)	4(8)	3(6)	8(17)	5(10)		1(2)			6(13)

表2 病巣分離 GNB の薬剤感受性分布

() 内は%

		100<	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56
<i>E. coli</i> 16 strains	CEZ	1(6)					3(19)	7(44)	5(31)
	CER	2(13)			1(6)	1(6)	8(50)	4(25)	
	CET	1(6)		8(50)	2(13)	5(31)			
	CEX		2(13)	3(19)	8(50)	3(19)			
	AB-PC	5(31)		2(13)	3(19)	6(37)			
<i>Klebsiella</i> 16 strains	CEZ	3(19)	2(13)	1(6)	1(6)		3(19)	5(31)	1(6)
	CER	5(31)	2(13)		2(13)	4(25)	2(13)	1(6)	
	CET	5(31)	1(6)	3(19)	2(13)	3(19)	1(6)	1(6)	
	CEX	5(31)	3(19)		3(19)	5(31)			
	AB-PC	16(100)							
<i>Proteus</i> 6 strains	CEZ	4(67)				1(17)	1(17)		
	CER	4(67)				2(33)			
	CET	4(67)			1(17)		1(17)		
	CEX	4(67)		1(17)	1(17)				
	AB-PC	6(100)							
<i>Pseudomonas</i> 5 strains	CEZ	5(100)							
	CER	5(100)							
	CET	5(100)							
	CEX	5(100)							
	AB-PC	5(100)							

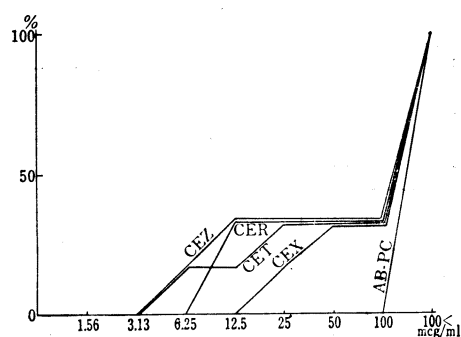
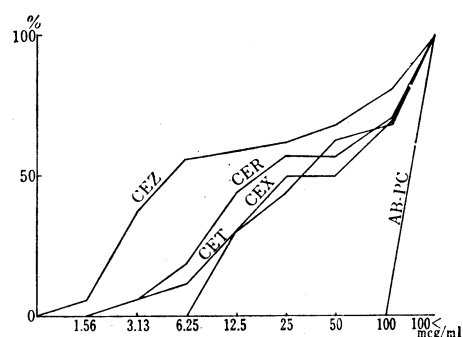
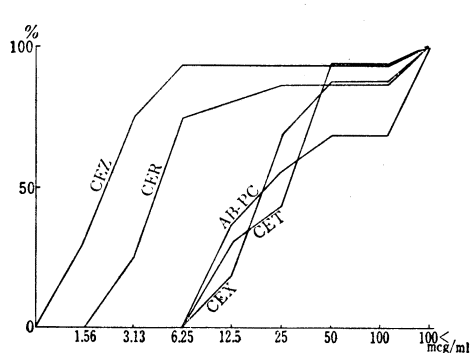
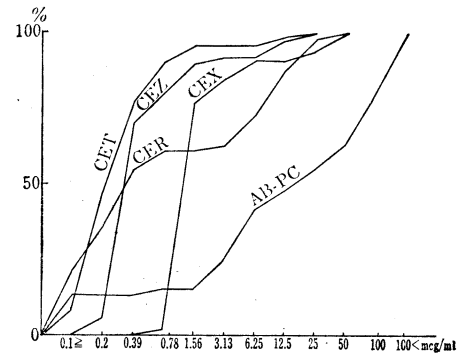
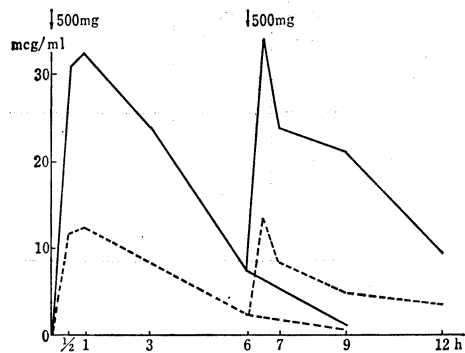
E. coli の抗生剤感受性累積分布*Klebsiella* の抗生剤感受性累積分布*Proteus* の抗生剤感受性累積分布*Staph. aureus* の抗生剤感受性累積分布

表3 病巣分離嫌気性菌の薬剤感受性

		() 内は%									
		25≤	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0.2	0.1	0.05≥
Anaerobic bacteria 11 strains	CEZ	3(27)				1(9)		2(18)	3(27)	2(18)	
	CER	3(27)	1(9)			1(9)			1(9)	3(27)	1(9)
	CET	3(27)	1(9)			3(27)			2(18)	2(18)	
	CEX	5(45)		1(9)	4(36)					1(9)	
	AB-PC	4(36)	2(18)					1(9)		3(27)	1(9)

図2 CEZ 血中濃度
500 mg 1回 (反覆) 筋注

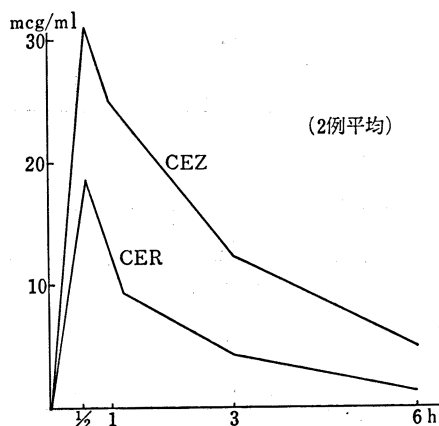
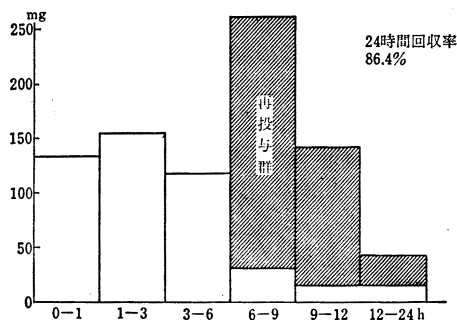
2) CEZの血中濃度および尿中排泄

CEZ 体液中濃度の測定は、検定菌として *Bacillus subtilis* PCI-219 株を用いた Cup-plate method により、培地は pH 7.0 の Heart infusion agar, 37°C, 18 時間培養により判定した。なお、標準曲線作成に際し、ヒト血清希釈、および pH 6.0 Phosphate buffer 希釈を行なったが、かなりの血清の影響が認められた。

健康成人 5 名に CEZ 500 mg を筋注、その内 3 名には 6 時間後、更に 500 mg を追加筋注した場合の血中濃度は図 2 に示した通りである (実線は血清希釈、点線は Buffer 希釈、それぞれの標準曲線により測定した値である)。すなわち、CEZ 500 mg 筋注による血中濃度の Peak は 1 時間にあり、平均 32.5 mcg/ml, 3 時間で 24.0 mcg/ml, 6 時間では急に減少して 7.3 mcg/ml, 9 時間では 3.5 mcg/ml であった。Buffer 希釈標準曲線からは、1 時間値 12.3 mcg/ml, 9 時間では 1.1 mcg/ml であった。

すなわち早期に高い血中濃度が得られ、6 時間後にもかなりの有効濃度が認められる。また CEZ 500 mg 筋注後 6 時間目に同量の CEZ を筋注した場合の血中濃度は図のごとく、Peak は追加筋注後 30 分に認められたが、1 回投与と同様の消長を示した。

次に他の健康成人 2 名につき CEZ 500 mg, および CER 500 mg を cross over したものが図 3 であるが、

図3 CEZ, CER 各 500 mg 筋注後の血中濃度
(Cross-Over)図4 CEZ 尿中排泄
500 mg 1回 (反覆) 筋注

明らかに CEZ に高い血中濃度が得られた。

CEZ 500 mg 筋注後の尿中排泄はきわめて良好で、CEZ 500 mg 筋注後 6 時間に更に 500 mg を追加筋注した例をも含めて、24 時間後の回収率は平均 86.4% であった。

3) 臨床使用成績

我々の教室における外科感染症患者 34 例に CEZ を使用し、著効 4 例、有効 27 例、無効 2 例、不明 1 例、有効率 91% の成績を得た。なお効果判定には、本剤使用 3 日以内に主要症状の大部分が消滅したものを著効、5 日以内に主要症状の 1 つ以上が消滅ないし軽快したものを有

表4 Cefazolin 臨床使用成績(1)

症 例		年 令 性	疾 患 名	投 与 方 法			検出菌	感 受 性								効 果	副 作 用
				1 日 量	日 数	用法		PC	SM	KM	TC	CP	CER	AB- PC	CEZ		
1	Y. M.	36 ♀	虫垂炎穿孔 性腹膜炎	0.5×2	6	筋注	大腸菌	-	+	++	+++	+++	+++	-	著効	無	
2	R. K.	53 ♂	" "	0.5×2 1.0×2	8	"	"	-	++	++	+		+		有効	"	
3	T. K.	40 ♂	" "	0.5×2	7	"	"	-	+++	+++	++		++		"	"	
4	S. S.	8 ♀	" "	0.25×2	10	"	"		+++	+++	+++	+++	+++		"	"	
5	G. M.	62 ♂	" "	0.5×2	8	"	"	-	+++	+++	-	+			"	"	
6	Y. A.	60 ♂	" "	0.5×2	7	"	不 明								"	"	
7	Y. N.	21 ♂	" "	0.5×2	11	"	大腸菌	-	+	+++	-	+++			"	"	
8	R. U.	28 ♂	" "	1.0×2	7	"	"	-	+	++	-	+	++	-	"	"	
9	H. N.	30 ♂	" "	1.0×3 1.0×2	11	"	"	-	+++	+++	++	+++	+++		"	"	
10	K. O.	53 ♀	急性虫垂炎 (再生不良 性貧血)	1.5×1 1.5×2 2.5×2 2.0×2	7	点滴 静注	不 明								著効	"	
11	N. W.	21 ♀	骨盤腹膜炎	0.5×3 0.5×2	8	筋注	大腸菌	-	+++	+++	-	+++	3.2	12.5	3.2	"	"
12	S. K.	38 ♂	胆嚢炎穿孔 性腹膜炎	0.5×2	5	"	腸球菌	-	++	+	+++	+++	+++		有効	"	

効, 6日以後不変, また悪化したものを無効とした。

表4は虫垂炎および虫垂炎穿孔性腹膜炎, その他の腹膜炎を中心とした症例であるが, いずれも良好な成績を得た。

虫垂炎穿孔性腹膜炎のほとんどの症例から大腸菌が検出されたが, CEZの1日使用量が比較的少なくて, 早期解熱, 滲出液の減少, 菌の消失が目立ち, 一般症状の緩解が早かった。

症例10(図5)は高度の再生不良性貧血に血清肝炎を伴った患者で, 典型的な急性虫垂炎を発症, AB-PC, Kanamycin (KM) による治療を受くも, 自, 他覚症状全く変わらず, 腹膜刺激症状はある程度軽減するも, 回盲部に腫瘤を形成, 39°Cを越える弛張熱を繰返すので, 外科へ手術を依頼された。しかし出血傾向著明, 肝機能高度障害のため手術を見合せ, CEZの比較的大量点滴注射により3日目には腹膜炎症状全く消滅し, 4日目には解熱, 6日後には回盲部腫瘤も消失した症例である。後述することく, 肝, 造血機能障害の強かつた本症例の肝機能, 血液像の変化はCEZ使用後にほとんど認められない。

症例11(図6)は手術時採取した腹腔内滲出液より大

腸菌を証明, 感受性測定の結果, KM, CERを使用した, 一般症状緩解を認めず, CEZ 0.5g 1日3回の筋注を始め, 2日目より排膿, 体温上昇, 腹部症状などの著明な改善をみた例である。*In vitro* で感受性を有するCER, AB-PCの時差的投与にもかかわらず効果なく, CEZ投与により著効を呈したが, *in vitro* と *in vivo* の効果の不一致, 各種個体条件の問題等, 各種の因子が加味されることが考えられる例である。

肝, 胆道系感染に対するCEZの使用成績は表5に示したが, いずれも比較的重症と考えられる症例であるにもかかわらず100%の有効率であった。

症例15は約5カ月前, 急性胆嚢炎を原因とする肝膿瘍, 腹膜炎にて手術, 一時軽快していたものが肝膿瘍の再発をみ, CEZ 1日2g, 1週間使用で外科的治療を行なうことなく寛解した例である。

症例16は4カ月前から40°Cに達する弛張熱を繰返し, 某医にて原因不明の感染症としてCET, Streptomycin, Penicillin G, AB-PC, Colistin, Nalidixic acidなどを投与され, ステロイドをも併用していたが軽快せず, 当科で肝シンチグラムから肝膿瘍と診断, CEZ 1日4g

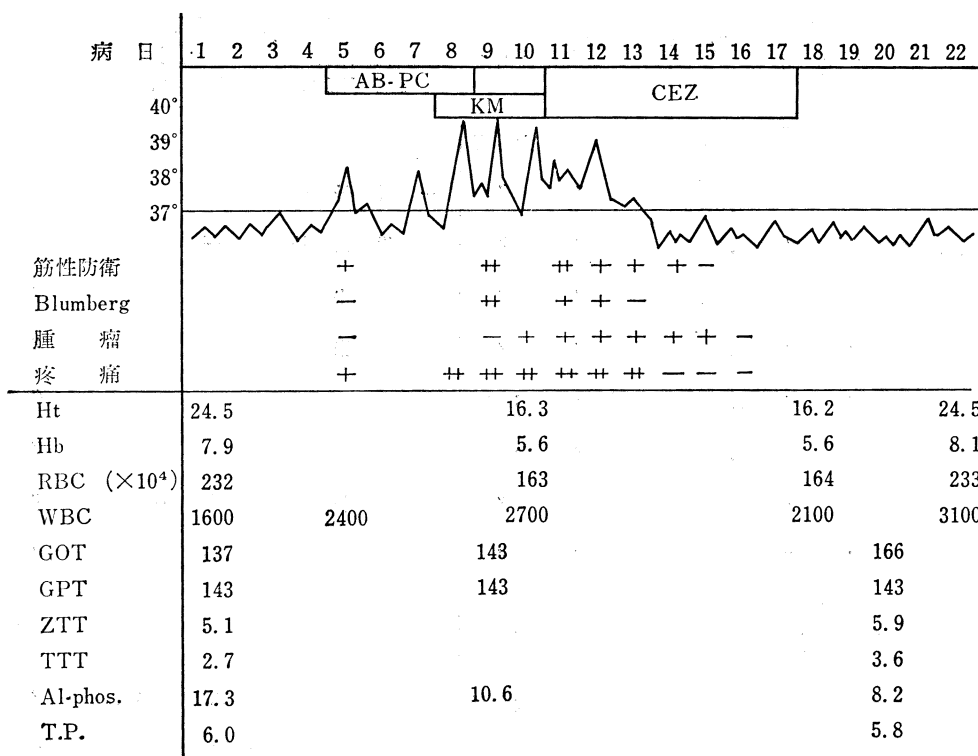


図5 症例10 54 女 Acute appendicitis (Aplastic anemia & serum hepatitis)

表5 Cefazolin 臨床使用成績(2)

症例	年齢・性別	疾患名	投与方法			検出菌	感受性								効果	副作用
			1日量	日数	用法		PC	SM	KM	TC	CP	CER	AB-PC	CEZ		
13	Y.K. 27 女	急性胆嚢炎	2.0×1	8	点滴静注	不明									有効	無
14	H.I. 51 男	胆石症 急性胆嚢炎	0.5×2 1.0×2 0.5×2 1.0×3	14	筋注 点滴静注	肺炎桿菌	-	卅	卅	卅	卅	卅	+		"	"
15	S.F. 77 男	胆嚢炎術後 肝膿瘍再発	1.0×2	7	筋注	大腸菌(?)		卅	卅	卅	卅	卅			"	"
16	K.T. 55 男	肝膿瘍	4.0 3.0 2.0	11	点滴静注	不明									著効	"
17	N.O. 51 女	胆石症 急性胆嚢炎	0.5×2	6	筋注	大腸菌		卅	卅	卅	卅	-			有効	"
18	M.N. 56 女	胆嚢炎術後	1.0×2	12	"	"									"	"
19	K.I. 39 女	胆石症術後 横隔膜下膿瘍	5.0 3.0	14	点滴静注	肺炎桿菌	-	+	-	-	-	100	100	50	"	発疹
20	S.H. 19 男	胆石症術後 肝膿瘍	1.0×2 1.0×4 0.5×2	10	筋注	大腸菌	-	卅	卅	卅	卅	卅	+		"	無
21	I.I. 34 男	細胆管性肝炎	0.5×4 0.5×1 5.0 1.5×2	15	筋注 点滴静注	大腸菌 緑膿菌 腸球菌	- - -	卅 卅 卅	+	+	+	+	- - -		"	"

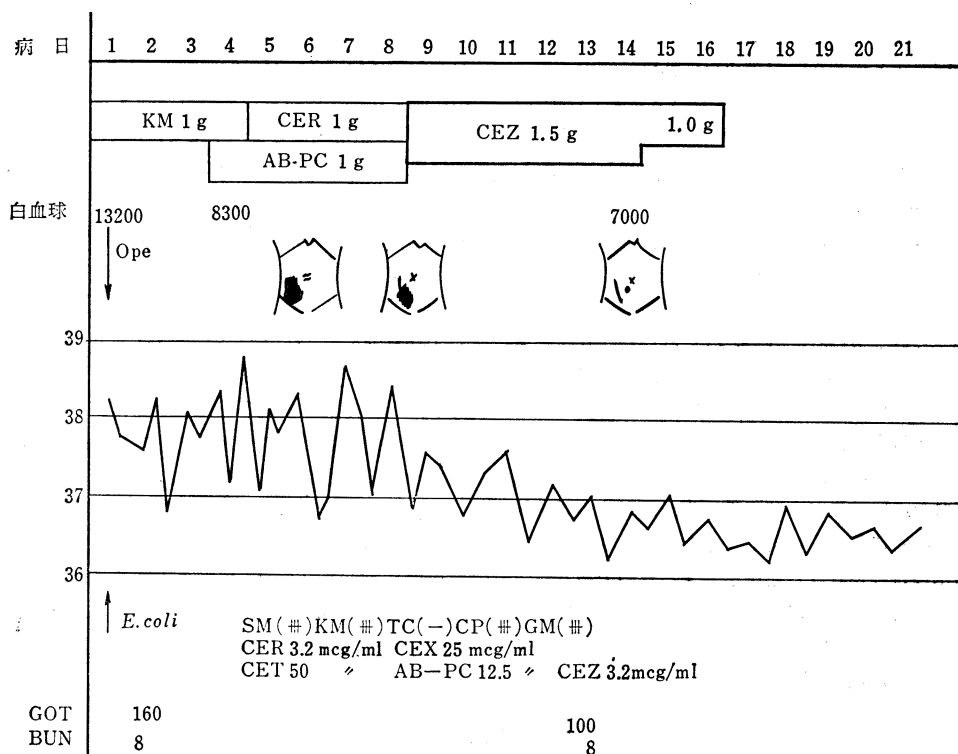


図6 症例11 21 女 Beckenperitonitis

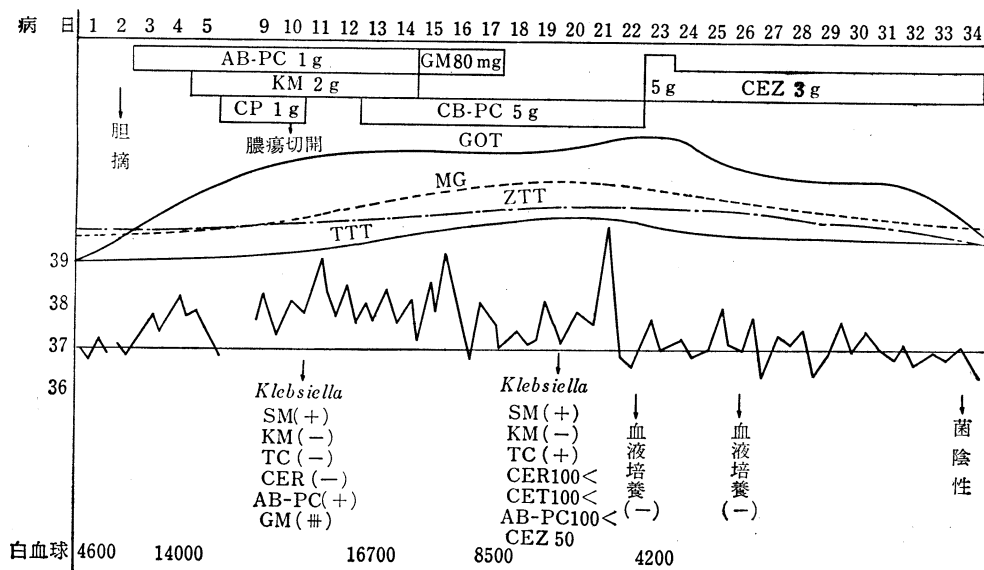


図7 症例19 39 女 Subphrenic abscess after cholecystectomy

の点滴静注を開始、翌日より解熱、11日間使用後、全く抗生剤を中止したが、順調に治癒した。その経過中、血液像、肝機能など著明な改善が認められた症例である。

症例 19は胆摘、総胆管切開後、横隔膜下膿瘍を合併し、AB-PC、KM、Chloramphenicol (CP) を使用するも益々進行するので、膿瘍切開、誘導術を行なった。しかし充分排膿されず、その後の Carbenicillin、Gentamicin 投与にも全く反応なく、CEZに切替え改善した例である(図7)。

本症例は経過中、黄疸および肝機能障害があつたものが、CEZ の比較的大量使用により、それらの検査所見も漸時改善された。更に起炎菌となつた肺炎桿菌に対し、CEZ の MIC が 50 mcg/ml であるにもかかわらず有効であつた症例である。

これら9例の肝、胆道系感染に対し CEZ は優れた成績を示したが、胆嚢炎および胆道系疾患に対する手術後の感染合併、特に重症例に対しても有効であり、本剤の肝、胆道系移行の良好なことを示唆するものである。

その他の外科的感染症に CEZ を使用した成績は表6に示した。症例 27の緑膿菌、症例 33の変形菌には全く無効であつたが、変形菌に有効であつた症例 28、29の起

炎菌は *Proteus mirabilis* であつた。

次に肝機能、腎機能および造血機能に CEZ の及ぼす影響を調べた。各検査値の変動は、CEZ 投与前、投与中、および投与後のものである(図8)。

GOT は正常域のものは不変またはやや低下し、肝、胆道疾患において高値であつたものはほとんど下降、正常に復している。しかし本剤投与中に増悪したものは、肝膿瘍及び急性虫垂炎患者の合併せる血清肝炎の極期の2例であり、それぞれ本剤の影響によるものではない。

GPT については、正常域のもの、亢進していたもの、いずれも不変または改善している。

ZTT は CEZ 使用前後、ほとんど不変であるが、亢進した例は肝膿瘍および胆汁性腹膜炎の2例である。TTT は全例低下、アルカリフォスファターゼの上昇したものは肝膿瘍の1例であつた。

Ht, Hb, RBC に対してはほとんど影響なく、かえつて異常値から正常への改善がみられる。更に再生不良性貧血の基礎疾患を有する患者の血液像に対する影響は全然認められない。感染による白血球増多に対しては全般に明瞭な改善傾向がみられるが、不変のものは本剤の無効例である。

表6 Cefazolin 臨床使用成績(3)

症 例		年 令・ 性	疾 患 名	投 与 方 法			検 出 菌	感 受 性								効 果	副 作 用
				1日量	日数	用法		PC	SM	KM	TC	CP	CER	AB- PC	CEZ		
22	K.T.	44 ♂	高位肛周膿瘍	1.0×3 1.0×2	10	筋注	肺炎桿菌	—	卅	—	卅	+	卅			有効	無
23	T.S.	36 ♀	腹 壁 膿 瘍	0.5×1	4	〃	黄色ブ菌	—	卅	卅		卅	卅	++		〃	〃
24	M.K.	48 ♂	気管切開部感染 (頸 部 挫 創)	0.5×2 0.5×4	10	〃	肺炎桿菌	—	+	—	—	—	100<	100<	100<	〃	〃
25	N.S.	1 ♀	頸部化膿性リ ンパ腺炎	0.15×2	5	〃	黄色ブ菌									〃	〃
26	K.Y.	35 ♀	足背火傷(第 2度)感染	0.5×1	5	〃	〃	—	卅	卅		卅	卅	++		〃	〃
27	K.M.	70 ♀	火 傷 第 2 度 (30%)	0.5×1	6	〃	緑膿菌	—	—	+	—	—	100<	100<	100<	無効	〃
28	K.K.	63 ♀	腸瘻閉鎖術後 創感染	1.0×1	10	〃	変形菌	—	+	—	—	—	—	—		有効	〃
29	N.S.	2 ♂	腹壁膿瘍(臍帯 ヘルニア術後)	0.5×2 0.25×2	6	〃	〃	—	卅	卅	+	—	12.5	100	6.3	〃	〃
30	Y.T.	28 ♀	胸膜炎(肺癌 肺葉切除後)	4.0 2.0	11	点滴 静注	不 明									〃	〃
31	M.N.	6 ♀	気 管 支 炎 (VSD 術後)	0.5×2	4	筋注	〃									〃	〃
32	T.S.	71 ♀	急性膀胱炎 (細網肉腫)	0.5×3	7	〃	肺炎桿菌 大腸菌 緑膿菌					25 6.3 100<	100 25 100<	6.3 3.2 100<		〃	〃
33	S.I.	47 ♀	急性膀胱炎 (イレウス術後)	0.5×3	7	〃	変形菌	—	—	—	+	—	100<	100<	100<	無効	〃
34	H.K.	59 ♀	急性膀胱炎 (直腸癌術後)	1.0×2 0.5×2	5	〃	<i>Aerobacter liquefaciens</i>	—	—	—	—	—	—	—		不明	〃

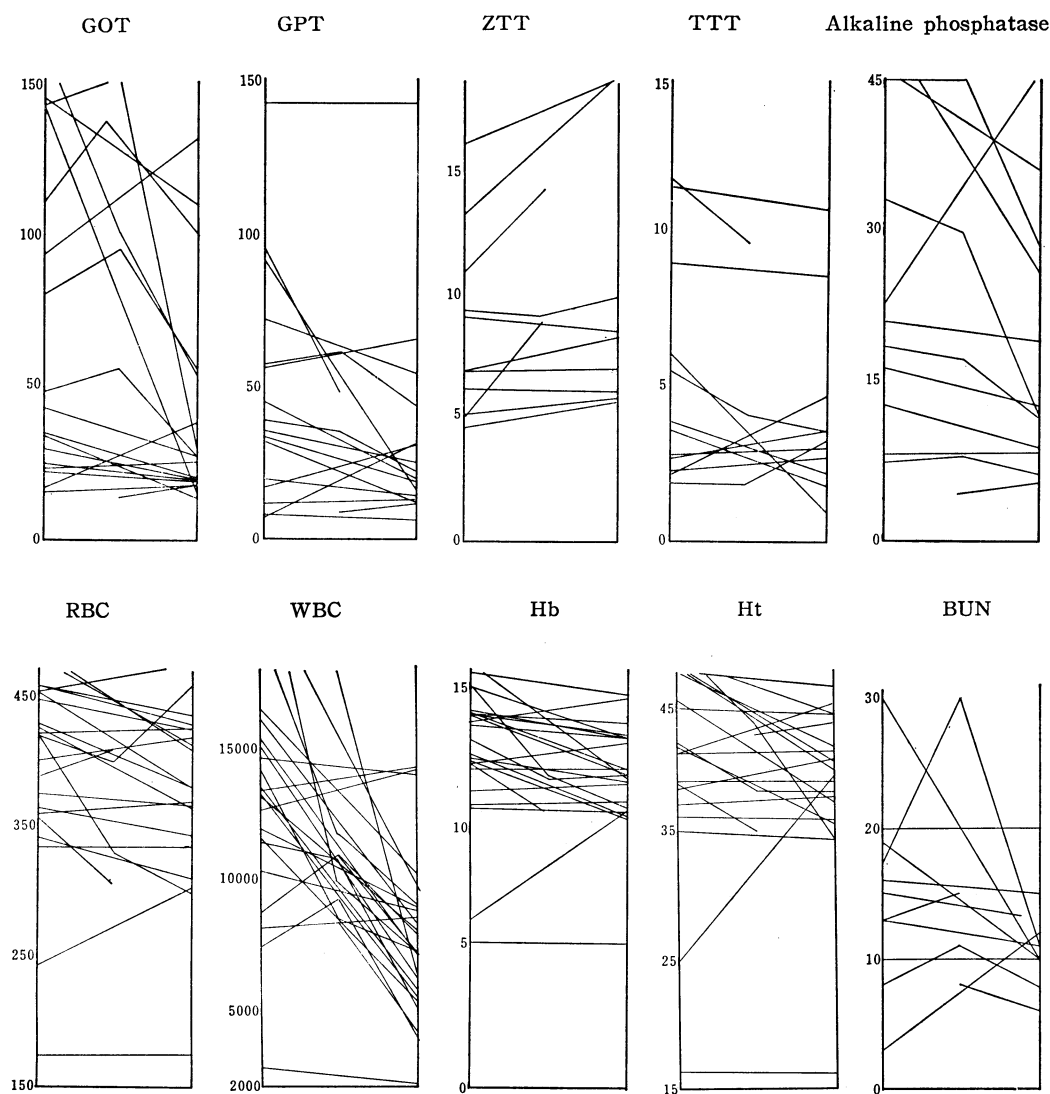


図8 CEZ 使用前後の肝機能、腎機能及び血液像の変動

BUN は異常高値は正常に復し、正常例の悪化は全くなかった。

以上、手術或いは麻酔による侵襲など特殊条件を加味して検討したが、肝、腎、造血機能に対する CEZ の影響はほとんど認められなかった。

本剤の投与方法としては、27例に筋注、5例に点滴静注、2例に筋注と点滴静注を併用した。投与量は筋注では1日0.5g 1回から1日1.0gを4回まで、点滴静注は1日1.5gを1回ないし数回に、最高は5gを2回に分けて投与した。投与期間は最短4日、最長15日で、投与総量は2gから44gであった。

副作用としては筋肉注射部の疼痛を注射後少しの間訴えるものが数例認められた。全身に発疹の認められたものが1例あつたが、投与を中止する程ではなかった。

以上の成績より緑膿菌及び変型菌の一部を除くあらゆるグラム陽性、陰性菌による感染症に効果が期待でき、副作用の少ない点より、大量使用が可能と考えられる。

結 語

CEZ の試験管内抗菌力を測定し、CER, CET, CEX および AB-PC と比較した。黄色ブドウ球菌に対して

は、CEZ, CER, CET ともに類似の優れた抗菌力を示したが、CER, CET の方がやや良い。大腸菌と肺炎桿菌に対しては CEZ が最も優れた抗菌力を示したが、特に肺炎桿菌に対しては見るべきものがある。緑膿菌は全く耐性であるが、変形菌の内、*Proteus mirabilis* はある程度感受性がある。また病原分離嫌気性菌の約 2/3 は CEZ, CER, CET 感性であつた。

CEZ 500 mg 筋注により、健康成人は 1 時間後に 32.5 mcg/ml の最高血中濃度を示し、6 時間でも 7.3 mcg/ml

であつた。反覆投与による影響はなく、24 時間後の尿中回収率は 86.4% であつた。

34 例の外科的感染症に CEZ を使用し、著効 4 例、有効 27 例、無効 2 例、不明 1 例の成績を得た。本剤使用后、肝機能、腎機能、造血機能にはほとんど影響が認められなかつた。また数例の注射部疼痛以外、1 例に発疹が認められたが、投与中止の必要はなかつた。

以上 Cefazolin に関する若干の基礎的検討、ならびに臨床使用成績につき報告した。

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFAZOLIN

KIYOHITO SHIBATA, TADAO ITO, MICHITERU FUJII,
NAGAO SHINAGAWA and HIDEKI TAKAHASHI

The First Department of Surgery, Nagoya City University,
School of Medicine
(Director : Prof. KIYOHITO SHIBATA)

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

1. Sensitivity

Sensitivity of various clinically isolated organisms to Cefazolin was examined by tube dilution method and compared with that to Cephaloridine and Cephalothin. The MIC of Cefazolin was shown to be 0.39 mcg/ml in 31 of the 48 strains of *Staph. aureus* and 12.5 mcg/ml or more in only 3. In highly sensitive *Staph. aureus*, the antimicrobial activity of Cefazolin was less potent in one or two tubes than that of Cephaloridine and Cephalothin. In 16 strains of *E. coli* Cefazolin inhibited their growth below 3.13 mcg/ml in as many as 75 per cent of them, showing antimicrobial activity more potent in two or three tubes than that of Cephaloridine, Cephalothin, Cephalexin and Ampicillin. Antimicrobial activity against *Klebsiella pneumoniae* was very characteristic of this agent. Namely in 16 strains isolated, the MIC of Cefazolin ranged as sharp as from 3.13 to 6.25 mcg/ml in 50 per cent, having its peak at 3.13 mcg/ml. While, that of Cephaloridine, Cephalothin and Cephalexin showed a peak between 12.5 and 25 mcg/ml and that of Ampicillin a peak at 100 mcg/ml. Six strains of *Pseudomonas aeruginosa* were not sensitive to Cefazolin and to other Cephalosporin derivatives. In *Proteus* tested 34 per cent of them were inhibited at concentrations less than 12.5 mcg/ml.

Inhibition rate of test antibiotics below 6.25 mcg/ml against clinically isolated anaerobic bacteria was 72% with Cefazolin, 54% with Cephaloridine, 63% with Cephalothin, 54% with Cephalexin and 45% with Ampicillin respectively.

2. Absorption and excretion

It is demonstrated that Cefazolin is highly bound to human serum protein. Assay results of serum level of the antibiotic, therefore, considerably differ according to whether the standard curve is obtained with human serum or phosphate buffer. In the volunteers after a single intramuscular dose of 500 mg, the serum level attained the peak of 32.5 mcg/ml on an average at 1 hour, decreasing to 24.0 mcg/ml at 3 hours, 7.3 mcg/ml at 6 hours and 3.5 mcg/ml at 9 hours, when assayed with serum standard curve. Cross over study with Cefazolin and Cephaloridine in other 2 healthy volunteers showed that serum levels of Cefazolin were 1.5 to 3 times as high as those of Cephaloridine.

Urinary excretion was simultaneously examined in the above volunteers. The recovery rate was

as excellent as 86.1% on an average.

3. Clinical experiences

Cefazolin was administered to 34 patients with infections and remarkably effective in 4 patients, moderately effective in 27, non-effective in 2 and unknown in one, the effectiveness rate being as good as 91%.

Diagnosis of the patients comprised chiefly of appendicitis, peritonitis and hepatic or biliary-tract infection. Virtually, Cefazolin was given to 10 patients with acute appendicitis or perforans peritonitis due to appendicitis, the causative organism of which was *E. coli* in most of them, and brought a rapid cure relatively in a short term of period, simultaneously with remarkable amelioration of clinical symptoms.

Cefazolin gave successful results in all the patients with hepatic or biliary-tract infections, especially with serious biliary-tract infection complicated after operation, which suggests favorable transfer of the antibiotic into liver and/or biliary-tract.

This antibiotic was remarkably effective in a very short period of administration by drip infusion in a patient with abscess of the liver, in which remittent fever had continued for about 4 months despite of treatment with Cephalothin. Cefazolin, however, was not effective in 2 patients with burn infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* and with post operative cystitis by *Proteus*.

Hepatic and renal functions and hematological findings were carefully studied before and after Cefazolin administration. No untoward findings were observed in GOT, GPT, ZTT, TTT, Alkaline phosphatase, BUN, Ht, Hb and RBC, irrespective of dose administered.

A slight rash developed in one patient and pain at the site of injection occurred in a few patients.