

## Cefazolin に関する研究

青 河 寛 次

神戸健保中央総合病院産婦人科

山路邦彦・河井 寛

近畿母児感染症センター

合成 Cephalosporin C 系抗生物質として、Cephalthin, Cephaloridine につづき、わが国ではじめて開発された Cefazolin (以下 CEZ と略記) は、臨床上有用な新製剤と推定されるので、その基礎的・臨床的検討を行なった。CEZ は、1967 年、藤沢薬品中央研究所で合成された新しい誘導体であつて、7-aminocephalosporanic acid の 7 位に tetrazolacetyl 基を、3 位の methyl 基につく acetoxy 基を 2-(5-methyl-1, 3, 4-thiadiazolyl)-thio 基で置換した安定な新規化合物である。

## I. 抗 菌 作 用

CEZ の抗菌作用を明らかにするため、臨床材料から最近分離した諸種細菌：272 株の感受性を測定し、併せて、他の抗生物質若干の抗菌力と比較検討した。

## A 実験方法

1) 膿・尿・腔内容・気道分泌物・その他の臨床材料から最近分離した諸種細菌のうち、*Staphylococcus aureus* : 100 株、*Staphylococcus albus* : 14 株、*Streptococcus hemolyticus* : 8 株、*Streptococcus faecalis* : 5 株、*Diplococcus pneumoniae* : 7 株、*E. coli* : 100 株、*Klebsiella pneumoniae* : 10 株、*Pseudomonas aeruginosa* : 13 株、*Proteus vulgaris* : 5 株、*Proteus mirabilis* : 7 株、*Proteus rettgeri* : 3 株、以上の計 272 株を被検対象とした。

2) 抗生剤の各濃度希釈系列をふくむ Heart infusion agar (pH 7.0) を被検培地とした。ただし、被検菌が *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus hemolyticus* には、ウサギ脱線維血清を 10% 培地内に加えた。

3) 接種菌量は、Trypticase soy broth 37°C, 18 時間培養液を  $10^6$ /ml となるようにし、上記培地上に画線塗抹した。

4) これを、37°C, 20 時間培養後、菌の発育の有無を肉眼的に観察し、完全に増殖阻止した最小濃度を mcg/ml で表現した。

## B 実験成績

臨床分離した諸種細菌の CEZ 感受性分布を、希釈法

により測定したところ、表 1, 2, 図 1, 2 の結果をえた。

## 1) 諸種細菌の CEZ 感受性分布

*Staphylococcus aureus* : 100 株は、0.39 mcg/ml を中心として、0.1~3.13 mcg/ml に 92 株が存し、このうち、 $\leq 0.78$  mcg/ml に 75% が相当し、また、 $\geq 25$  mcg/ml 感性株が 3% あつた。*Staphylococcus albus* : 14 株も、*Staphylococcus aureus* に等しく 0.1~3.13 mcg/ml に全株が位置した。

*Streptococcus hemolyticus* : 8 株は、0.2~0.78 mcg/ml に分布し、*Staphylococcus* と同様にすどい感受性を示したが、一方、*Streptococcus faecalis* : 5 株は、いずれも 100 mcg/ml であつた。また、*Diplococcus pneumoniae* : 7 株は、0.2~0.39 mcg/ml に全株が相当した。

したがつて、これら Gram 陽性菌は、*Streptococcus faecalis* を除き、被検菌の大部分がすべて CEZ に対し良好な感受性を呈したわけである。

次に、Gram 陰性菌のうち、*E. coli* : 100 株は、3.13 mcg/ml を中心に 0.39~12.5 mcg/ml に 95% が分布し、このうち、 $\leq 0.78$  mcg/ml 感性株は 17 株であり、 $\geq 25$  mcg/ml 感性株は 4% である。

*Klebsiella pneumoniae* : 10 株は、1.56~6.25 mcg/ml に 8 株、 $\geq 100$  mcg/ml : 2 株であり、感受性側と耐性側に大きく分れている。また、*Proteus*-group : 15 株も、3.13~6.25 mcg/ml : 9 株、 $\geq 25$  mcg/ml : 6 株であるが、*Pseudomonas aeruginosa* : 13 株は、すべて  $> 100$  mcg/ml であつた。

したがつて、これら Gram 陰性菌のうち、*E. coli* は比較的良好な感受性を呈し、*Klebsiella* の一部も良好な感性株をみとめるが、*Pseudomonas*, *Proteus*-group には自然耐性株がかなり存在した。

## 2) 病原ブドウ球菌・大腸菌の諸種 Cephalosporin および Penicillin 感受性分布の比較

CEZ 感受性分布を測定した病原ブドウ球菌 : 100 株、大腸菌 : 100 株につき、同時に他の Cephalosporin 類および Penicillin に対する MIC を同一条件で調査し、CEZ と比較検討した。すなわち、*Staphylococcus aureus*

表1 臨床分離した諸種細菌の Cefazolin 感受性分布

細菌	株数	MIC (mcg/ml)														
		≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>Staph. aureus</i>	100		1	12	18	30	14	7	11	3	1	2	1			
<i>Staph. albus</i>	14			2	2	6	2		2							
<i>Strept. hemol.</i>	8				4	3	1									
<i>Strept. faecalis</i>	5													5		
<i>Diplococcus pneum.</i>	7				3	4										
<i>E. coli</i>	100				1	5	11	22	30	21	6	3		1		
<i>Klebsiella</i>	10							4	2	2				1	1	
<i>Pseud. aerug.</i>	13														13	
<i>Proteus-group</i>	15								3	6				1	1	4

表2 病原ブドウ球菌並びに大腸菌臨床分離株の諸種 Cephalosporin C 誘導体および Penicillin に対する感受性分布

細菌	株数	抗生剤	MIC (mcg/ml, u/ml)													
			≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staph. aureus</i>	100	CER	1	10	21	25	10	8	7	9	6		2	1		
		CET			9	11	34	21	5	11	4	2	2	1		
		CEZ		1	12	18	30	14	7	11	3	1	2	1		
		CEX							2	9	42	14	21	7	1	4
		PC-G	2	11	20	7	3	2				1	4	13	28	9
<i>E. coli</i>	100	CER					1	6	15	22	36	13	6		1	
		CET							1	4	28	41	19	4	2	1
		CEZ				1	5	11	22	30	21	6	3		1	
		CEX									5	35	31	11	13	5
		AB-PC								3	3	30	52	10	1	

に対し、CER は 0.05~6.25 mcg/ml, CET は 0.1~3.13 mcg/ml に大部分の菌株が分布し、これは CEZ 感受性分布にほぼ等しく、一方 CEX は 3.13~50 mcg/ml に、Penicillin G は 0.05~0.2 u/ml および 50~>100 u/ml に大部分の菌株が分布した。

次に、*E. coli* に対し、CER : 0.78~25 mcg/ml, CET : 6.25~25 mcg/ml に大部分が相当し、CEZ は 0.39~12.5 mcg/ml の MIC 範囲であるから、ほぼ等しい感受性分布である。一方、*E. coli* に対し、CEX : 6.25~>100 mcg/ml に、AB-PC : 6.25~25 mcg/ml に大部

分の菌株が分布した。

いま、これら Cephalosporin 剤のうち、CEZ と CER との交叉耐性をみると、図1、図2の通りになる。これによると病原ブドウ球菌は、低濃度域では CER が CEZ よりもややするどい感受性を呈し、一方、*E. coli* には逆に、CEZ が CER よりもややすぐれた MIC を示す傾向のあることが了解される。

## II. 耐 容 性

人体における CEZ の耐容性を明らかにするため、臨

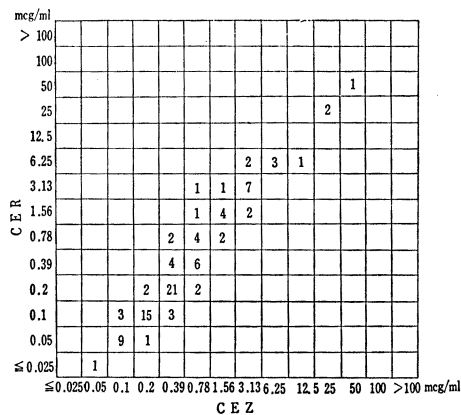


図1 ブドウ球菌のCEZとCERとの交叉耐性

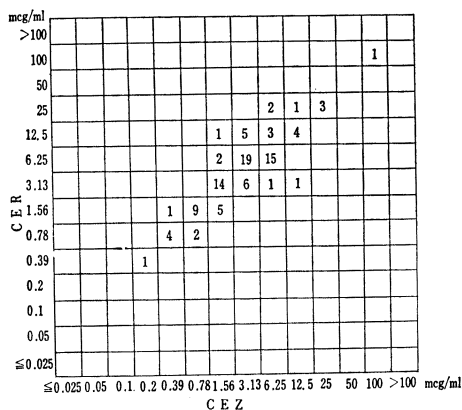


図2 大腸菌のCEZとCERとの交叉耐性

成績の検討に先立ち、volunteer に経皮投与による本剤の生体への影響の有無を検討した。

#### A 実験方法

1) 健康な日常生活をいとむ volunteer : 21例を対象としたが、その年齢:  $25.3 \pm 1.0$ , 体重:  $50.50 \pm 1.22$  kg で、臨床的に正常なことを確認して選定した。

2) Volunteer に CEZ 負荷前日および負荷終了翌日の2回、諸種の臨床検査を実施し、また、自・他覚所見を投与前・中・後併せて観察した。

3) 臨床検査は、血液・血液生化学・尿など、並びに自・他覚症状の各項目につき実施した。すなわち、血液検査はヘマトクリット毛細管法(婦人正常値:  $36 \sim 47\%$ )、色素: シアンメトヘモグロビン法 ( $12 \sim 16$  g/dl)、赤血球数: Coulter Counter ( $380 \sim 500$  万/mm<sup>3</sup>)、網状赤血球数: Schilling 氏 Brillantkresylblau-Giemsa 複染色法 ( $5 \sim 20\%$ )、白血球数 ( $4,000 \sim 9,500$  /mm<sup>3</sup>) を行なった。

血液生化学検査としては、総コレステロール: Zak 変法(婦人正常値:  $180 \sim 260$  mg/dl)、アルカリフォスファターゼ: Kind King 法 ( $7 \sim 27$  U.), S-GOT: Sigma Frankel 法 ( $8 \sim 40$  Karmen U.), S-GPT ( $5 \sim 35$  Karmen U.), 血清 Fe: Bathophenanthroline 法 ( $80 \sim 160$   $\gamma$ /dl), 血中尿素窒素: ジアセチルモノオキシム法 ( $8 \sim 20$  mg/dl) を行なった。

また尿検査としては、尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン、尿沈渣の検査を行ない、PSP 試験は Chapman-Halsted 変法を用い15分値によつた。

#### B 実験成績

CEZ 投与の生体への影響を、volunteer : 21例につき追求した。すなわち、1回  $250$  mg  $\times 2 \times 7$  日間筋肉内投与: 3例、1回  $500$  mg  $\times 2 \times 7$  ( $\sim 6$ ) 日間筋肉内投与: 4例、1回  $1,000$  mg  $\times 2 \times 7$  日間筋肉内投与: 4例、および、1回  $250$  mg  $\times 2 \times 7$  日間静脈内投与: 2例、1回  $500$  mg  $\times 2 \times 7$  日間静脈内投与: 3例、1回  $1,000$  mg  $\times 2 \times 7$  日間静脈内投与: 3例、並びに、1回  $2,000$  mg  $\times 2 \times 5$  日間静脈内点滴投与: 2例における臨床検査成績は、図3の通りである。

これによると、血液・血液生化学・尿・PSP への影響は、CEZ 投与前後において、すべて正常値の限界内における変動、ないし、生理的動揺範囲にとどまると考えられる。ただ、1回  $250$  mg  $\times 2 \times 7$  日間筋肉内投与の1例で、投与直後に尿蛋白(±)であるが、同一日における次回尿、さらに投与中のその後の検査では、いずれも尿蛋白(-)であった。

また、これら諸例につき、局所症状として、疼痛・腫脹・発赤・硬結・膿瘍形成・血管痛など、また、全身症状として口内異味感・心悸亢進・胸内苦悶・頭痛・発疹・アナフィラキシー様症状などの有無を観察した。このうち、筋肉内投与時には11例中4例に疼痛を訴えたが、これ以外の自・他覚症状はすべての投与経路・投与量に関係なく、何らの異常を経験しなかつた。

したがって、CEZ の耐容性は、他の Cephalosporin 剤と同様良好であり、観察した範囲では、肝・腎機能への影響もみとめられないものと思われる。

### III. 吸収・排泄

種々な投与方法における CEZ の人体内への吸収・排泄を観察した。

#### A 実験方法

体内濃度測定方法・被検対象・CEZ 投与経路などは、次の通りである。

1) 投与対象は、健康婦人延べ20例を用い、その年齢・

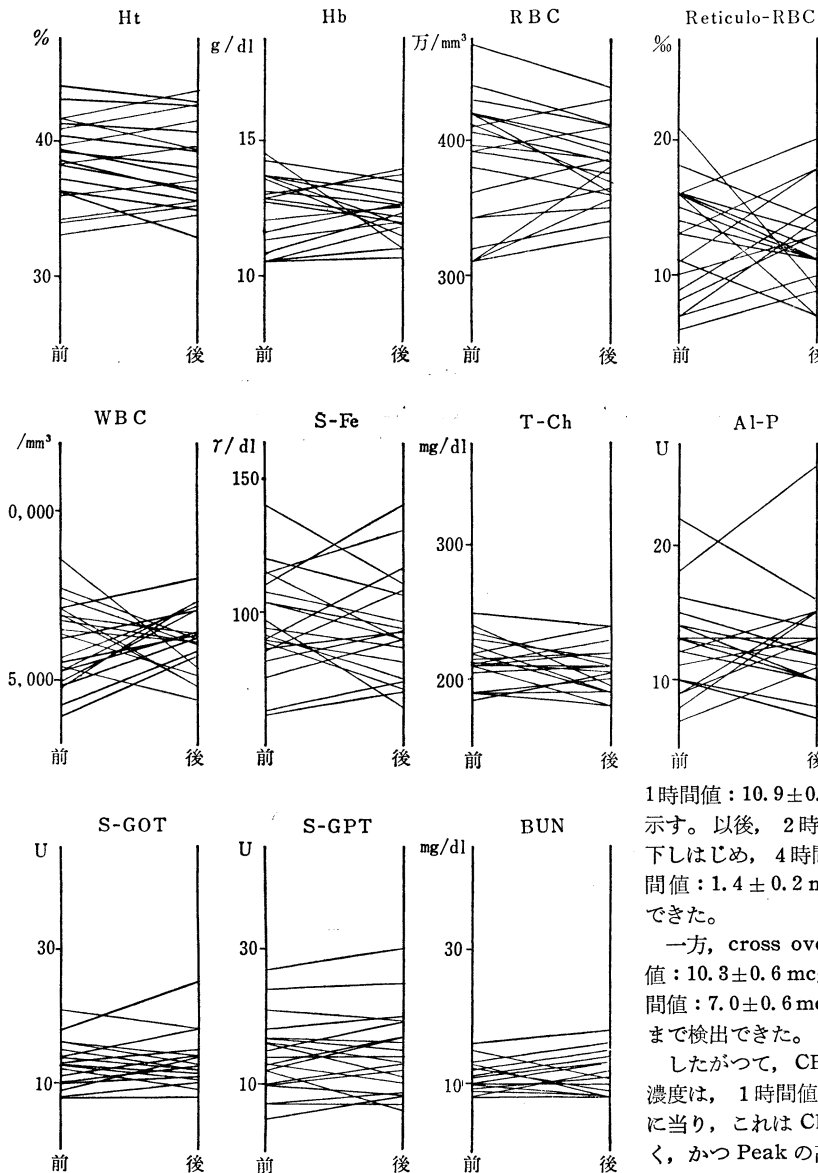


図3 健康人における CEZ 投与の影響

体重などの症例構成は、表3の通りである。

2) CEZ 投与経路は、筋肉内投与・静脈内投与・静脈内点滴投与の各単回投与、並びに筋肉内連続投与である。その投与量は1回0.5~2.0g範囲で、血中濃度、尿中排泄を検討した。

3) なお、正常分娩時における CEZ の胎児側移行を観察するため、CEZ 1g 静注後胎児血などの濃度を、母体血と比較した。

4) 測定方法は、*Streptococcus hemolyticus* S-8 株を被検菌とする鳥居・川上氏重層法にしたがい、検体希釈は pH 7.0 の Phosphate buffer を用いた。

**B 実験成績**

CEZ を経皮的に単回投与、または連続投与し、その吸収・排泄を重層法により検討したところ、表4~9、図4~8の成績を得た。

1) 単回投与時の血中濃度

CEZ を1回筋肉内投与・静脈内投与・静脈内点滴投与時の血中濃度を、比較検討した。

① 筋肉内投与時の血中濃度(表4、図4)

CEZ 0.5g 筋注時の血中濃度を7例につき、Cephaloridine 同量筋注時と cross over test により比較した。

CEZ 筋注時には、30分値： $8.7 \pm 0.7$  mcg/ml で、1時間値： $10.9 \pm 0.7$  mcg/ml が Peak level を示す。以後、2時間値： $7.7 \pm 0.4$  mcg/ml と低下しはじめ、4時間値： $3.9 \pm 0.5$  mcg/ml、6時間値： $1.4 \pm 0.2$  mcg/ml で、8時間値まで証明できた。

一方、cross over したCER 筋注時には、30分値： $10.3 \pm 0.6$  mcg/ml で Peak 出現が早く、1時間値： $7.0 \pm 0.6$  mcg/ml と低下しはじめ、6時間まで検出できた。

したがって、CEZ 0.5g 筋肉内投与による血中濃度は、1時間値： $10.9$  mcg/ml で Peak level に当り、これは CER よりも Peak 出現がやや遅く、かつ Peak の高さが等しいか、やや高いものといえる。そして、CEZ 血中濃度は8時間後まで証明できた。

② 静脈内投与時の血中濃度(表5、図5)

CEZ 0.5g、または1.0g 1回静脈内投与時の血中濃度を、cross over test により測定し、Dose response curve を追求した。

CEZ 0.5g、1.0g 静注5分値は  $37.8 \pm 2.8$  mcg/ml、 $56.0 \pm 5.1$  mcg/ml の高値を占め30分値は、それぞれ  $13.2 \pm 1.2$  mcg/ml、 $18.8 \pm 1.9$  mcg/ml と Peak のほぼ1/3に低下し、その1時間値： $5.8 \pm 0.5$  mcg/ml、 $8.4 \pm$

表3 CEZ 体内濃度測定被検対象の構成

	筋肉内投与※ CEZ 0.5g, CER 0.5g cross over test				静脈内投与 CEZ 0.5g, 1.0g cross over test				静脈内点滴投与 CEZ 1.0g, 2.0g cross over test				筋肉内連続投与 CEZ 0.5g, 毎6時間間隔, 1.0g, 毎12時間間隔5日 間 cross over test			
	性	年齢 (歳)	体重 (kg)	健否	性	年齢 (歳)	体重 (kg)	健否	性	年齢 (歳)	体重 (kg)	健否	性	年齢 (歳)	体重 (kg)	健否
Case 1	F	23	58.5	健	F	31	54.0	健	F	19	46.0	健	F	18	51.0	健
2	"	20	46.0	"	"	24	51.5	"	"	21	52.0	"	"	23	45.0	"
3	"	18	41.0	"	"	18	42.0	"	"	20	47.5	"	"	25	47.0	"
4	"	24	45.0	"	"	35	45.0	"	"	20	50.5	"				
5	"	21	42.5	"	"	22	46.0	"	"	36	44.0	"				
6	"	22	52.0	"												
7	"	25	43.5	"												

※ 尿中排泄測定: Case 1~5 年齢平均 23.2±1.1歳 (平均値±標準誤差)  
 体重平均 47.50±1.02kg (平均値±標準誤差)

表4 CEZ 筋肉内投与时血中濃度  
CEZ と CER 0.5g cross over test

抗 生 剤	症 例	血中濃度 (mcg/ml)					
		1/2	1	2	4	6	8時間
CEZ 0.5g i.m.	Case 1	8.6	7.7	5.7	1.9	trace	trace
	2	7.4	11.8	7.9	4.7	2.4	1.5
	3	12.0	13.5	9.5	5.8	2.1	1.3
	4	8.3	10.6	7.4	4.5	1.3	trace
	5	5.7	12.1	6.9	2.1	1.2	trace
	6	9.8	9.5	8.6	4.0	1.6	1.0
	7	9.1	11.2	8.0	4.9	1.5	<1.0
	平均値±標準誤差	8.7±0.7	10.9±0.7	7.7±0.4	3.9±0.5	1.4±0.2	0.5±0.2
CER 0.5g i.m.	Case 1	8.0	5.1	3.2	1.6	trace	trace
	2	13.2	9.7	5.6	3.1	1.7	1.1
	3	11.2	8.6	4.8	2.7	1.2	<1.0
	4	10.1	6.6	4.1	2.2	1.1	trace
	5	8.9	6.0	4.5	2.2	<1.0	trace
	6	10.5	5.7	3.9	2.3	1.1	trace
	7	10.7	7.4	4.7	2.6	<1.0	trace
	平均値±標準誤差	10.3±0.6	7.0±0.6	4.4±0.2	2.3±0.1	1.0±0.1	

1.3mcg/ml である。2時間値以降の血中濃度の低下傾向は緩やかとなり、1.0g 静注時には4時間:0.8±0.3mcg/ml である。

すなわち、CEZ 0.5g, 1.0g 静脈内投与例の血中濃度は、後者が前者の3/2倍程度と推定される。

② 静脈内点滴投与時の血中濃度 (表6, 図6)

CEZ 1回1.0g, 2.0gをそれぞれ5%ブドウ糖液500mlに溶解し、所要時間約2時間で静脈内点滴投与を行なった。

点滴投与終了した2時間値は、1.0g, 2.0g投与群でそれぞれ6.2±0.6mcg/ml, 10.8±0.8mcg/mlであり、6時間値:0.8±0.2mcg/ml, 1.6±0.1mcg/mlであった。

2) 尿中排泄

CEZ 0.5g 1回筋肉内投与時の尿中排泄濃度は、0~2時間値:1,288±129mcg/mlで2~6時間値:814±138mcg/ml, 6~24時間値:53±12mcg/mlである。一方、CER同量投与時には0~2時間値がCEZよりも多いが、以後CEZを下回った(表7)。

その尿中排泄量は、排泄濃度にはば比例し、CEZで0~2時間値:170±31mg, 2~6時間値:205±25mg, 6~24時間値:34±7mgであり、一方、CERでは2時間値以後

の排泄量がCEZに比し少ない傾向にある(表8)。

けつきよく、CEZ, CERともに6時間までに大部分が尿中排泄され、それぞれ75.3%, 64.2%であり、1日の尿中回収率はCEZ:82.3%, CER:67.2%で、尿中回収率は前者が若干上回ることを示した。

3) 連続投与時の血中濃度 (表9, 図7)

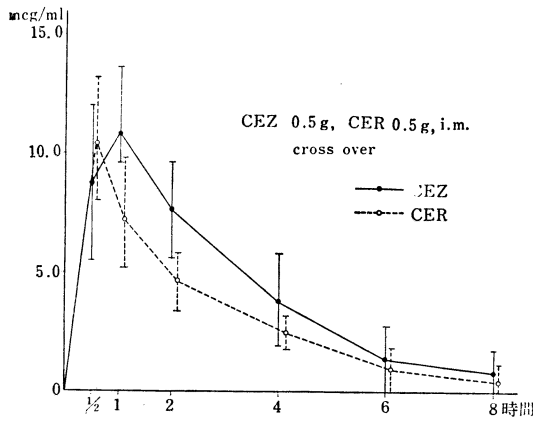


図4 CEZ 血中濃度

CEZ 0.5g ずつ毎6時間間隔および、CEZ 1.0g ずつ毎12時間間隔5日間筋肉内投与時の血中濃度を、cross over test により検討したところ、両者の血中濃度の推移はほぼ等しい傾向を呈した。また、この投与期間の範囲では、体内における薬剤蓄積傾向をみとめなかつた。

4) 胎児側移行

経陰分娩26~140分前に、正常分娩第2~3期婦人5例に対し、CEZ 1.0g 静脈内投与した。胎児血には、投与1時間までの例では母体血の2/3程度であり、それ以降例ではほぼ母体血に近い移行を示した。また、胎児尿、羊水への移行も明らかにみとめられた(表10)。

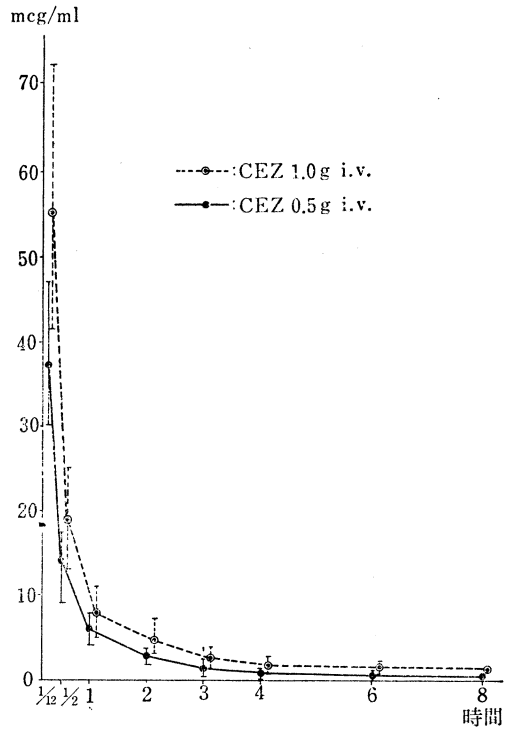


図5 CEZ 静脈内投与時血中濃度

IV. 臨床成績

CEZ 投与の臨床成績を明らかにするため、われわれのClinic およびその協力病院における感染症32例を検討した。

A 実験方法

1) 治験対象は、敗血症: 1例, 骨盤内感染: 16例, 術後感染: 7例, 尿路感染: 7例, 表在性感染: 3例で、主に産婦人科領域感染症である。

2) CEZは1日0.5~4.0gを2~10日間にわたり、主に筋肉内投与し、時に静脈内投与、静脈内点滴投与して、その投与効果および投与時随伴現象を追求した。薬剤投与は、1例を除き、毎12時間間隔である。

表5 CEZ 静脈内投与時血中濃度

抗 生 剤	対 象	血 中 濃 度 (mcg/ml)						
		5分	1/2	1	2	3	4	6時間
CEZ 0.5g i. v.	Case 1	35.0	11.9	5.4	2.3	1.0	trace	trace
	2	29.8	9.4	4.6	2.0	<1.0	trace	trace
	3	47.3	17.1	7.8	3.6	2.1	1.1	trace
	4	37.5	13.7	5.3	2.4	1.1	trace	trace
	5	39.5	14.2	6.1	3.0	1.8	1.2	<1.0
	平均値±標準誤差	37.8±2.8	13.2±1.2	5.8±0.5	2.6±0.2	1.4±0.2		
CEZ 1.0g i. v.	Case 1	54.2	18.2	7.6	3.7	1.4	<1.0	trace
	2	41.7	13.5	5.4	2.8	1.2	trace	trace
	3	73.0	25.4	13.5	7.2	3.4	2.0	1.3
	4	52.3	17.7	7.2	3.5	1.6	trace	trace
	5	59.1	19.6	8.4	4.3	2.1	1.3	<1.0
	平均値±標準誤差	56.0±5.1	18.8±1.9	3.4±1.3	4.3±0.7	1.9±0.3		

表6 CEZ 静脈内点滴投与時血中濃度

抗 生 剤	対 象	血 中 濃 度 (mcg/ml)						
		1/2	1	2	3	4	6	8時間
CEZ 1.0 g drip inf.	Case 1	16.4	25.8	5.1	2.1	1.4	trace	trace
	2	13.7	21.5	4.7	1.9	1.1	<1.0	trace
	3	17.5	29.1	8.3	2.7	1.9	1.1	trace
	4	23.8	23.0	7.2	2.9	1.5	<1.0	trace
	5	19.2	27.4	6.0	2.4	1.7	<1.0	trace
	平均値±標準誤差	18.1±1.6	25.3±1.3	6.2±0.6	2.4±0.1	1.5±0.1	0.8±0.2	
CEZ 2.0 g drip inf.	Case 1	26.1	37.0	12.4	4.8	2.2	1.2	trace
	2	22.8	31.5	10.7	5.3	3.1	1.9	<1.0
	3	35.4	36.3	13.0	6.4	3.6	2.1	1.0
	4	35.0	33.7	8.8	4.3	2.8	1.7	<1.0
	5	29.8	34.5	9.5	4.6	2.5	1.1	trace
	平均値±標準誤差	29.8±2.4	34.6±0.9	10.8±0.8	5.0±0.3	2.8±0.2	1.6±0.1	

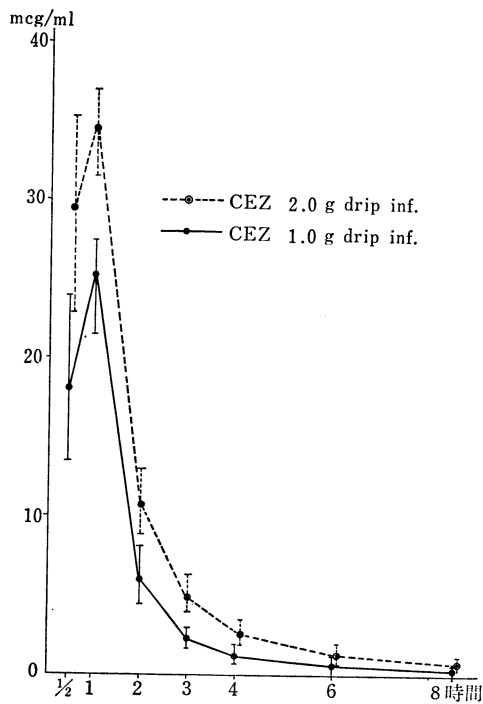


図6 CEZ 静脈内点滴投与時血中濃度

3) 臨床効果の判定は、分離細菌の消失・主要臨床所見の推移により、著効・有効・やや有効・無効・効果不詳に区分した。

4) 副作用および投与時随伴現象の観察は、耐受性における方法に準じ行なった。

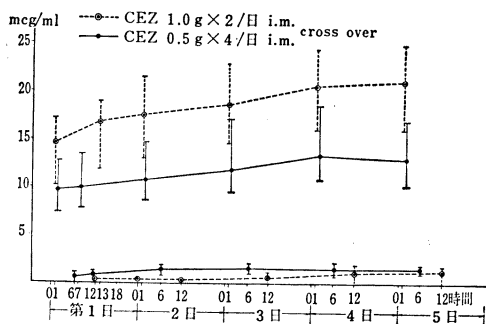


図7 CEZ 連続投与時血中濃度

表7 CEZ と CER の尿中排泄濃度比較

抗 生 剤	症 例	尿中濃度 (mcg/ml)		
		0~2時	2~6時	6~24時
CEZ 0.5 g i. m.	Case 1	970	507	67
	2	1,566	1,025	9
	3	1,610	789	74
	4	1,236	533	45
	5	1,058	1,220	70
	平均値±標準誤差	1,288±129	814±138	53±12
CER 0.5 g i. m.	Case 1	734	450	34
	2	2,450	356	19
	3	1,860	860	38
	4	1,920	485	24
	5	1,171	354	11
	平均値±標準誤差	1,627±301	501±93	25±4

表8 CEZ 尿中排泄量  
CEZ 0.5g, CER 0.5g i. m. の cross over test

抗 生 剤	症 例	尿中排泄量 (mg)				尿中回収率 (%)			
		0~2時	2~6	6~24	Total	0~2時	2~6	6~24	Total
CEZ 0.5g i. m.	Case 1	97	142	40	279	19.4	28.4	8.0	55.8
	2	282	205	5	492	56.4	41.0	1.0	98.4
	3	161	276	52	488	32.2	55.2	10.4	97.6
	4	185	160	36	381	37.0	32.0	7.2	76.2
	5	127	244	41	412	25.4	48.8	8.2	82.4
	平均値±標準誤差	170±31	205±25	34±7	410±39	34.0±6.3	41.0±5.0	6.9±1.5	82.0±7.8
CER 0.5g i. m.	Case 1	110	135	17	262	22.0	27.0	3.4	52.4
	2	294	121	15	430	58.8	24.2	3.0	86.0
	3	186	215	23	424	37.2	43.0	4.6	84.8
	4	192	97	12	301	38.4	19.4	2.4	60.2
	5	165	88	9	262	33.0	17.6	1.8	52.4
	平均値±標準誤差	189±29	131±22	15±2	335±37	37.8±5.9	26.2±4.5	3.0±0.4	67.1±7.5

表9 CEZ 連続投与時血中濃度

抗 生 剤	対 象	第1日				第2日		第3日		第4日		第5日	
		1	6	7	13時	1	6時	1	6時	1	6時	1	6時
CEZ 0.5g 毎6時 i. m.	Case 1	9.2	trace	8.9	trace	9.7	1.0	11.3	1.4	12.4	1.3	12.0	1.4
	2	12.7	1.0	13.4	trace	14.5	1.6	15.0	1.9	18.5	2.1	17.3	1.8
	3	7.6	trace	7.7	1.1	8.5	1.3	9.7	1.2	10.9	1.7	10.5	1.6
	平均値±標準誤差	9.8 ±1.5		10.0 ±1.7		10.9 ±1.8	1.3 ±0.1	12.0 ±1.5	1.5 ±0.2	13.9 ±2.3	1.7 ±0.2	13.2 ±2.0	1.6 ±0.1
CEZ 1.0g 毎12時 i. m.		1	12	13	24時	1	12時	1	12時	1	12時	1	12時
	Case 1	12.5	trace	11.8	trace	13.0	trace	14.7	trace	16.2	trace	16.0	trace
	2	17.3	trace	19.0	trace	21.4	trace	22.8	1.2	24.5	2.2	25.2	2.0
	3	15.0	trace	16.1	trace	18.6	trace	18.5	<1.0	21.1	1.3	22.5	1.5
平均値±標準誤差	14.9 ±1.3		15.6 ±2.0		17.6 ±2.4		18.6 ±2.3	0.7 ±0.3	20.6 ±2.4	1.1 ±0.6	21.2 ±2.7	1.1 ±0.6	

## B 実験成績

既往の化学療法として Aminobenzyl-Penicillin・Tetracycline・Lincomycin・Kanamycin・その他を使用したか、無効におつた17例を含む32例、(延べ34例)の感染症につき、CEZ 臨床成績を検討した。

### 1) 治療効果

前期破水・産褥子宮内感染から進展した産褥敗血症の1例は、TC・KM 投与無効で、39°C 発熱を持續していた。そこで、CEZ 4g/日×10日間点静したところ、投与5日目より下熱しはじめ、8日目には全く下熱した。本

例は、分娩時子宮内容から *Staphylococcus aureus* と *E. coli* を検出し、その CEZ 感受性は 3.13 mcg/ml と 6.25 mcg/ml であつたが、血液培養は再三にわたり陰性であつた。

骨盤腹膜炎：3例、子宮筋層内膜炎：1例、産褥感染：6例、子宮付器膜炎：6例に対し、CEZ 1日0.5~4.0g を3~8日間投与したところ、これら骨盤内感染：16例中、著効：1例、有効：7例、やや有効：3例、無効：4例、不詳：1例であつた。

子宮腫瘍などの骨盤内手術後感染：7例に対し、の



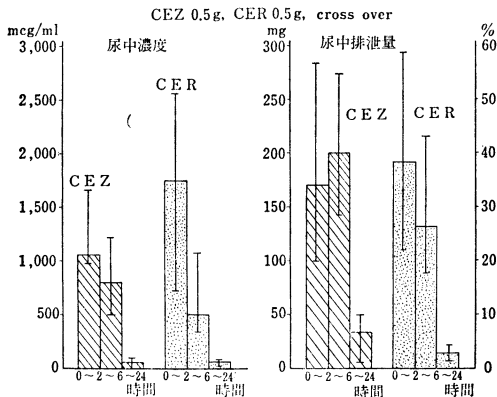


図8 CEZ 筋肉内投与時の尿中排泄

表10 CEZ の胎児側移行

分娩様式	CEZ 投与	測定時間	体内濃度 (mcg/ml)			
			母体血	胎児血	胎児尿	羊水
経陰分娩	1.0 g i. v.	26'	22.6	17.8		
"	"	45	14.1	9.0		3.4
"	"	60	9.5	7.3	950	
"	"	65	8.8	8.1		
"	"	140	4.9	4.2		6.2

CEZ を1日1~2g ずつ3~8日間投与したところ、有効：4例、無効：1例であった。

子宮癌術後をふくむ上部尿路感染：5例、下部尿路感染：2例に対し、CEZ を1日1~4g、2~8日間投与したところ、尿路感染には有効：5例、やや有効：1例、無効：1例である。

一方、外陰潰瘍：1例、産褥乳腺炎：2例に CEZ を1日1~2g、2~9日間投与したところ、著効・有効および無効が各1例ずつである。

これら臨床症例のうち、筋肉内投与：22例は1日0.5~2g×2~9日間、静脈内投与：7例は1日1~4g×5~10日間、静脈内点滴投与：6例は1日2~4g×3~10日間である。このうち、*Staphylococcus aureus* と *E. coli* との混合感染である2例で、当初、羊水感染症例には0.5g×4日間、急性腎盂腎炎例には1g×2日間筋注で、いずれも無効なため、それぞれ1日2g×6日間、1日4g×5日間静脈内点滴投与を行ない、投与量増加により有効な結果をえた。

けつきよく、観察した重症ないし中等症

感染：34例中、CEZ 経皮投与により著効：3例、有効：17例、やや有効：4例、無効：7例、不詳：3例であり、これは、Cephalosporin 系抗生物質の治療効果として、今日、期待した通りの成績と考えられる(表11、表12)。

2) 投与時随伴現象

筋肉内投与した22例中、3例に局所疼痛を自覚したが、これ以外に自・他覚症状で異常を経験しなかつた。

また、クームステスト、血中 Na, K などをふくむ諸種の臨床検査を実施したが、追求した29例で薬剤影響を示唆する異常値は、検査範囲内では全くみとめなかつた。

V. 考案および総括

1945年、Brotzu らによる *Cephalosporium acremonium* の分離にはじまった Cephalosporin C 系抗生物質は、Cephalothin・Cephaloridine につづき、内服用の Cephaloglycin・Cephalexin が臨床に供され、今日に至っている。1967年、日本の藤沢薬品研究所で新しく合成された CEZ は、注射用 Cephalosporin 誘導体として、これらに伍した有力な新抗生物質と考えられる。

表11 CEZ による産婦人科感染症治療成績 (疾患別)

臨床診断	観察例数	治療日数	臨床効果				
			+	+	±	-	?
敗血症	1	10	1				
骨盤腹膜炎	3	5~7	1	1		1	
子宮筋層内膜炎	1	5				1	
産褥感染	6	3~6	4	1	1	1	
子宮付属器炎	6	3~10	2	2	1	1	1
術後感染	7	3~8		4		1	2
上部尿路感染	5	2~8		4		1	
下部尿路感染	2	3~4		1	1		
外陰潰瘍	1	2	1				
産褥乳腺炎	2	5~9		1		1	
計	34		3	17	4	7	3

表12 CEZ 投与経路別による臨床治験成績

投与経路	観察例数	投与量 期間	臨床効果				
			+	+	±	-	?
筋肉内投与	22	0.5~2g×2~9日	1	11	3	6	1
静脈内投与	7	1~4g×5~10日		3	1	1	2
静脈内点滴投与	6	2~4g×3~10日	2	4			

表13 感染症婦人における CEZ 投与前後の臨床検査

臨床検査	症例数	観察例数	投与前→投与後			
			正常→正常	正常→異常	異常→異常	異常→正常
ヘマトクリット値		29	14		9	6
血色素		29	12		8	9
赤血球数		29	14		10	5
白血球数		28	16		3	9
白血球分画		23	21		1	1
網状赤血球		10	5		5	
血清総蛋白		13	7		4	2
S-GOT		27	25		2	
S-GPT		27	23		4	
アルカリフォスファターゼ		27	22		4	1
総コレステロール		23	15		6	2
S-Na		13	8	1	4	
S-K		13	10		3	
S-Fe		5	2		3	
血中尿素窒素		20	17		3	
クームステスト	直接	18	18			
	間接	18	18			
血沈		18			11	

CEZ の抗菌スペクトルは、他の Cephalosporin C 系にひとしいが、272 株の臨床分離株の感受性分布を測定したわれわれの成績では、Gram 陽性菌に極めて優れた感受性を示し、*Staphylococcus aureus*・*Staphylococcus albus* 共に大部分が 0.39 mcg/ml を中心に 0.1~3.13 mcg/ml に分布し、また、*Streptococcus hemolyticus* : 0.2~0.78 mcg/ml, *Diplococcus pneumoniae* は 0.2~0.39 mcg/ml の MIC を示した。ただし、*Streptococcus faecalis* のみは、CEZ 感性 : >100 mcg/ml で、高度耐性であった。

一方、Gram 陰性菌では、*E. coli* が 3.13 mcg/ml を中心に 0.39~12.5 mcg/ml に 95% が相当し、*Klebsiella* や *Proteus-group* の一部にも比較的良好な感受性を有する株があつたが、しかし、*Pseudomonas* の全株や *Proteus-group* の一部には高度の自然耐性株をみとめた。

そして、CEZ と CER 間の交叉耐性をみると、*Staphylococcus aureus* の高度感性株では CER が CEZ よりも若干優れ、逆に、*E. coli* の高度感性株では CEZ が CER よりもややまさつてることが明らかとなつたが、これは CEZ のひとつの特徴と考えられる。

次に、CEZ を家兎に非経口投与した場合、静脈内・筋

肉内および皮下投与のいずれも、CEZ のほうが CER・CET よりも高い血中濃度がえられ、この傾向は、ラットに皮下投与した場合にもみとめられた。しかし、イヌに筋肉内投与したさいには、この血中濃度の相異はみとめられないという(西田ら:1969)。

動物における西田らの Disc 法による体内移行を、われわれは重層法を用い人体で測定したが、このさい、CEZ 筋肉内投与時の最高血中濃度出現は、CEZ が1時間目であり、CER よりもやや遅いか、あるいは等しい。そして、CEZ の Peak level の高さは、CER に等しいか、ないし、これを若干上回る程度の移行を示すものである。

また、西田らによると、CEZ をラットに 20 mg/kg 皮下投与、イヌに 10 mg/kg 筋肉内投与すると、24時間で尿中にそれぞれ84.2%、82.4%が排泄されたという。ヒトにおけるわれわれの尿中排泄では、その血中濃度に相応して CER に近い回収率を示した。

ヒトにおける静脈内投与では、当然、急速な高血中濃度性を示す半面、筋肉内投与よりもその推移がやや早く、また、静脈内点滴投与では、筋肉内投与と静脈内投与との中間値をえた。一方、CEZ 1回 0.5g 毎6時間間隔投与と1回 1g 毎12時間間隔投与により連続筋肉内投

与時の血中濃度を比較したところ、両者はほぼ類似した推移を示した。

これらの成績から、CEZ は1回0.5g以上毎6時間間隔、または1回1.0g以上毎12時間投与で、臨床に使用しうると推定される。

なお、われわれが体液内濃度測定に用いた鳥居・川上氏重層法での測定値は一般にcup法でのそれよりも低くることが知られている。

そこで、われわれはCEZを0.5~4.0g/日経皮投与して敗血症・骨盤腹膜炎・尿路感染などの感染症：延べ34例の臨床成績を追求したところ、2~10日間で77.4%の治療効果を示した。西田らは、*Staphylococcus aureus*・*E. coli*・*Proteus mirabilis*・*Diplococcus pneumoniae* によるマウスの実験的感染症に対し、CERにはほぼ近いED<sub>50</sub>を多くの場合で示したという。我々の臨床成績は、この動物実験を明らかに裏付けるものと思われる。

CEZの急性毒性は弱く、マウスにおけるLD<sub>50</sub>は静脈内投与：5.4~5.0g/kg、皮下投与：6.2g/kg、ラットにおけるLD<sub>50</sub>は静脈内投与：3.3~3.0g/kg、皮下投与：11~10g/kg、家兎におけるLD<sub>50</sub>は静脈内投与：2.5g/kg、皮下投与：>6.0g/kg、イヌにおけるLD<sub>50</sub>は静脈内投与：2.2g/kg、皮下投与：4.0g/kgである(渡辺：1969)。また、CEZを3カ月間皮下投与したラットにみられた変化は、≦500mg/kg投与で体重の変動・摂餌量・尿検査・血液学的検査・血液生化学検査では全く異常が無く、≧1,000mg/kg投与ではじめて貧血をみとめたという。

われわれは、CEZのヒトにおける耐容性を明らかにするため、volunteer：21例につき種々な投与経路・投与量による生体への影響を追求し、一方臨床症例でもこの点から検索をすすめた。その結果、CEZ投与により、血液学的検査、血液生化学検査などに全く変化がないことが明瞭となった。

しかし、CEZはCER・PC-Gなどと同様にAlkaline分解によりCarrier proteinと結合して抗原性を示し、また、赤血球凝集反応および阻止反応、定量沈降ハプテン阻止反応、PCA反応によつて、PC-GとCERとは強い交叉性を示すのに反し、CEZのPC-G抗体に対する交叉性は非常に弱い(峯ら：1969)というが、ともあれ他のCephalosporin同様、CEZの抗原性については十分留意すべきところである。

また、CEZおよびCERを家兎皮下および静脈内投与して腎臓に対する影響を比較検討した渡辺らの成績では、CEZの500mg/kg~2,000mg/kgの皮下投与により腎障害がみられたが、同量のCERでは著明な腎障害

を呈した。また、静脈内投与でも、CEZの1,000mg/kg投与に比し、CER200mg/kg投与により明らかな腎障害をきたしたという。このように、CEZの家兎腎毒性は、CERよりも軽微なようであるが、ともかく、この点についても他のCephalosporin同様の注意がのぞまれる。

なお、耐容性を健康人volunteer並びに臨床症例で観察したわれわれの見解では、筋肉内投与時における疼痛を一部にみとめた以外は、他に何らの自・他覚症状並びに臨床検査成績の異常をみとめなかつた。

われわれは、臨床分離細菌の耐性分布の状況を明らかにするには、同一条件により長期にわたる調査が必要であるとの見地から、京都地域における検索を行なつており、たとえば、病原ブドウ球菌については1955年より、グラム陰性桿菌については1961年より、毎年連続的観察をこころみている。この研究では、CERに対する感受性測定は1964年度から開始しているが、病原ブドウ球菌は0.2mcg/mlをPeakとするすどい一相性の感受性分布をひきつづき示し、また、大腸菌も1.56~6.25mcg/mlをPeakとする同様の傾向をみとめている。

今日、Cephalosporin系抗生物質は、ひろく日常臨床に供されているが、病原ブドウ球菌・大腸菌に対するわれわれのCER感受性分布の現状からみても、わが国ではCER使用開始時とほとんど変らぬすぐれた感受性を維持していることがわかる。

それゆえ、Cefazolinの登場は、これらCephalosporin系抗生物質中に新しい力を加えたものであり、今後、CEZが広く臨床に応用されうることが考えられる。

## VI. 結 び

わが国の藤沢薬品研究所が1967年に開発した新しいCephalosporin系抗生物質であるCefazolinの基礎的、臨床的研究を行ない、以下の見解をえた。

1. 臨床分離した諸種細菌：272株に対し、CEZはBroad spectrum antibioticとしてすぐれた抗菌作用を示す。
2. CEZの吸収・排泄は、CERにほぼ近い傾向を示す。
3. CEZのヒトにおける耐容性は良好であるが、筋注時に若干の局所痛がある。
4. 敗血症・骨盤腹膜炎・尿路感染など延べ34例に対し、CEZを1日0.5~4.0gずつ2~10日間経皮投与したところ、24例に投与効果のみとめた。
5. CEZは、CERに近い特徴を有するCephalosporin系抗生物質であり、今後、臨床応用の可能性の大き

な新抗生物質である。

本論文の要旨は、第18回日本化学療法学会総会（1970年、岡山市）で発表した。

#### 参 考 文 献

- 1) NISHIDA, M. *et al.*: Cefazolin, a new semisynthetic Cephalosporin antibiotic. II; *In vitro* and *in vivo* antimicrobial activity. J. Antibiotics 23(3): 137, 1970
- 2) NISHIDA, M. *et al.*: Cefazolin, a new semisynthetic Cephalosporin antibiotic. III; Absorption, excretion and tissue distribution in parenteral administration. J. Antibiotics 23(4): 184, 1970
- 3) MINE, Y. *et al.*: Cefazolin, a new semisynthetic Cephalosporin antibiotic. IV; Antigenicity of Cefazolin and its cross reactivity with Benzylpenicillin, Ampicillin and Cephaloridine. J. Antibiotics 23(4): 195, 1970
- 4) 青河寛次: 病原ブドウ球菌の最近10年間における耐性分布, 最新医学 21(3): 613, 昭41
- 5) 青河寛次: グラム陰性桿菌の最近6-10年間における耐性分布, 最新医学 23(1): 148, 昭43

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFAZOLIN, A NEW DERIVATIVE OF SEMISYNTHETIC CEPHALOSPORIN

KANJI SEIGA

Kobe Health Insurance Central Hospital &

KUNIHICO YAMAJI & HIROSHI KAWAI

Kinki Mother's and Children's Infectious Disease Center

The laboratory and clinical studies have been performed on Cefazolin (CEZ), a new semisynthetic Cephalosporin derivative, with the following results obtained.

1) Minimal inhibitory concentrations of CEZ against Gram-positive and Gram-negative organisms were measured by agar-plate method using heart infusion agar. CEZ revealed an excellent, broad spectrum antibacterial activity against 272 freshly isolated strains of various bacteria.

2) Serum and urine levels were measured by superposition assay method using *Streptococcus hemolyticus* S-8 as a test organism and standard curves were obtained by diluting CEZ with phosphate buffer solution. Human serum levels and urinary excretion rate of CEZ after intravenous and intramuscular injection were higher than that of Cephaloridine (CER).

3) Laboratory examination was made before and after intravenous or intramuscular injection of CEZ to 21 healthy volunteers, and subjective and objective observations were also made. CEZ was well tolerated though a moderate pain was noted after intramuscular injection.

4) CEZ was administered intramuscularly or intravenously in a daily dose of 0.5~4.0g for 2~10 days to 34 gynecological patients of infections with favorable results obtained in 24 patients.