泌尿紀要17巻12号
1971年12月

Cefazolin に関する基礎的ならびに臨床的検討

山口大学医学部泌尿器科学教室
桐山　啻夫
多嘉良　稔
林田　重昭
酒徳　治三郎

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION ON CEFAZOLIN

Tadao KIRIYAMA, Minoru TAKARA, Shigeaki HAYASHIDA
and Jisaburo SAKATOKU

From the Department of Urology, Yamaguchi University Medical School
(Chairman: Prof. J. Sakatoku, M. D.)

The report deals with the laboratory and clinical assessment of Cefazolin (CEZ) on urinary tract infections.

The results obtained were summarized as follows.

1) The MIC of CEZ against 164 strains of the bacteria isolated from secondary urinary tract infections were determined by the plate dilution method. The MIC were less than 12.5 mcg/ml in 50% of *Staphylococcus aureus*, 60% of *Staphylococcus epidermidis*, 25% of *Enterococcus*, 45.4% of *Klebsiella*, 88.5% of *E. coli*, and only 4.8% of *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Serum concentration following an intramuscular administration of 500 mg in two healthy adults reached the peak level of 32.2 mcg/ml in average after one hour. Urinary recovery was 87.9% for 24 hours.

3) Of eight patients with the urinary tract infection secondary to urological surgeries, six were treated effectively by parenteral administration of 1.0 to 2.0 gm a day for 5 to 7 days.

4) No significant changes in blood chemistry were noticed in the patients receiving intravenously total of 10 to 18 gm.

緒　　言

二次性尿路感染症の治療は，泌尿器科医にとってもっともやっかいなものの一つである．これらの感染症の起炎菌の多くが多剤耐性のグラム陰性桿菌であることも一因である．

Cephalosporin C は，抗菌スペクトラムが広範囲でしかも多剤耐性グラム陰性桿菌類に対しても強い抗菌力を有しているため，最近，二次性尿路感染症に対し広く使用されるようになってきた．

Cefazolin (CEZ) は，藤沢薬品工業によって新しく開発された cephalosporin C 誘導体である．今回，泌尿器科領域における本剤の有用性を知るため試験管内抗菌作用，血清および尿中濃度，臨床効果について検討をおこなった．その成績をここに報告する．

試験管内抗菌作用

最近5カ月間に山口大学医学部附属病院泌尿器科において二次性尿路感染症より分離された164株に対する CEZ の最小発育阻止濃度 (MIC) を平板希釈法により測定した．測定方法は日本化学療法学会標準法にのっとり，感受性測定用培地には Heart Infusion Agar (栄研) を，増菌用培地にはトリプトソイブイヨン (栄研) を使用した．成績は Table 1 のごとく

Table 1 Susceptibility of bacteria isolated from urinary tract infection to CEZ (plate dilution method).

	No. of strains	MIC (mcg/ml)												
		0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
Staph. aureus	20	2	1		4	2	1			1			9	
Staph. epidermidis	30	5	3	6	4					3		3	6	
Enterococcus	25							2	1	15	4		3	
Pseud. aeruginosa	21								1	4	2			14
Klebsiella	11						1	1	3	1			3	2
Proteus vulgaris	3								1			1		1
Proteus mirabilis	9						2	1			2	1		3
Providencia	1										1			
Morganella	2										2			
E. coli	27					10	9	1	4		2		1	
Cloaca	8							1	1	3	1			2
Citrobacter	4						1						2	1
Serratia	3										1			2

で，12.5mcg/ml 以下の MIC を示す菌株の百分率は，*Staphylococcus aureus* では50%，*Staphylococcus epidermidis* では60%，*Enterococcus* では25%，*Pseudomonas aeruginosa* では4.8%，*Klebsiella* では45.4%，*E. coli* では88.5%であった．つぎにこれを，最高発育許容濃度で示した耐性限界値で耐性菌分離頻度を計算すると *Staphylococcus aureus* では50%，*E. coli* では11.1%，*Klebsiella* では45.4%，*Proteus mirabilis* では，66.7%となる．なお，*Staphylococcus aureus* (209P) の MIC は 0.2 mcg/ml であった．

血中濃度および尿中回収率

健康な成人男子2名に CEZ 500 mg を筋注し，30分，1時間，3時間，6時間後に採血して血清濃度および2時間，4時間，6時間，12時間，24時間に採尿して尿中濃度と尿中回収率を測定した．標準 CEZ 液希釈系列の作成には pH 7.1 0.1 M リン酸緩衝液で希釈し，*Bacillus subtilis* PCI-219 を検定菌とした薄層カップ法で測定した．その成績は Table 2 のごとくであって，1時間後に最高濃度となり，その値は平均 32.2 mcg/ml であった．一方24時間尿中回収率は平均87.9%であった．

Table 2 Serum levels and urinary recoveries (an intramuscular injection of 0.5 g in healthy males)

Volunteer	Serum concentration (mcg/ml)				Urine					
					Concentration (mcg/ml)					Recovery (24hrs) (%)
	30min	1hr	3hr	6hr	0～2hr	2～4hr	4～6hr	6～12hr	12～24hr	
1	37.3	42.2	19.1	11.0	396	409	424	362	46.5	94.3
2	19.3	22.2	14.0	5.9	763	610	365	218	25.7	81.5
mean	28.3	32.2	16.5	8.5						87.9

Diluted with 0.1 M phosphate buffer pH 7.1

定量培養法よりみた感受性薬剤短期間投与の効果

二次性尿路感染症 8 例を対象として，CEZ の臨床的効果を尿細菌定量培養法による分離菌数の推移によって判定した．対象は Table 3 のごとく，カテーテル留置などの感染を遷延させる原因を有する症例で，定量培養法による colony count が 10^5 c.c./ml 以上で確実に尿路に感染が存在するものを選んだ．CEZ の投与は1日 1.0～2.0 gm を5～7日間点滴静注し，その前後で尿細菌培養をおこなった．

著者ら[11]はすでにこのような抗生物質短期間投与の

Table 3 Clinical evaluation of CEZ on secondary infection of urinary tract.
(1.0 to 2.0gm i.v. a day, for 5 to 7 days)

Patient	Sex	Age	Clinical diagnosis	Quantitative culture		Urine				Side reaction	Effective or not
						Before		After			
				Before medication	After medication	Protein	WBC	Protein	WBC		
1	M	75	After prostatectomy	*E. coli* 10^5	*Enterococcus* 10	⧺	⧺	+	+	(−)	effective
2	M	68	After prostatectomy	*Klebsiella* 10^7	*Pseud. aerug.* 10^2	⧺	⧺	−	+	(−)	effective
3	M	64	After prostatectomy	*E. coli* 10^5	sterile	++	⧺	−	+	(−)	effective
4	M	72	After prostatectomy	*Pseud. aerug.* 10^6	*Pseud. aerug.* 10^6	++	⧺	++	⧺	(−)	not
5	M	70	After prostatectomy	*Enterococcus* 10^7	sterile	⧺	⧺	+	+	(−)	effective
6	F	48	Neurogenic bladder	*Staph. epider.* 10^8	*Proteus mir.* 10^5	++	⧺	+	++	(−)	effective
7	M	31	Infected hydronephrosis	*Enterococcus* 10^6	*Citrobacter* 10^5	⧺	⧺	++	++	(−)	effective
8	F	49	After bilateral nephrostomy	*Pseud. aerug.* 10^5	*Pseud. aerug.* 10^6	++	⧺	++	⧺	(−)	not

効果を分離菌の消長でみるとつぎの3型に分類されることを報告した．すなわち，

1) colony count が 10^3 c.c./ml 以下になり，尿沈査中になお白血球が認められるが，細菌学的には感染症が証明されないもの．

2) colony count が 10^5 c.c./ml 前後以上で感染症が証明されるか，あるいは強く疑われるもので，すでに菌交代現象が起こっているもの．

3) 2) と同じく感染症が証明されるか，あるいは強く疑われるが，起炎菌が投与前と同じで菌交代現象を起こしていないもの

の3型になり，このうち1)，2)を抗生物質投与有効と判定し，3) を無効と判定する考え方を述べた[11]．この基準で CEZ の効果を判定すると有効例は6例（75%）であり，無効例は第4例，第8例の2例（25%）であった．

なお，この CEZ の投与で他覚的な副作用を認めなかった．

Laboratory Data におよぼす影響

CEZ の全身におよぼす影響をみるため CEZ 投与前後における laboratory data を比較した．CEZ の投与は1日 1.0～2.0 gm の点滴静注を 7～10 日間続けた．対象は Table 4 のごとくで手術患者2名を含んでいて適当ではないが，当科の性格からやむをえなかった．症例1を除いた他の2例では特別な変化をみなかったが，症例1で投与後 NPN, BUN, creatinine, metabolic acidosis の改善をみているのは，CEZ 投与前に発生し治療された術後性急性腎不全の影響が残っていたためである．CEZ 投与後出血時間が全例で短縮しているのは止血剤投与によるものと考えられる．したがって CEZ 投与によると考えられる変化を認めることができなかった．

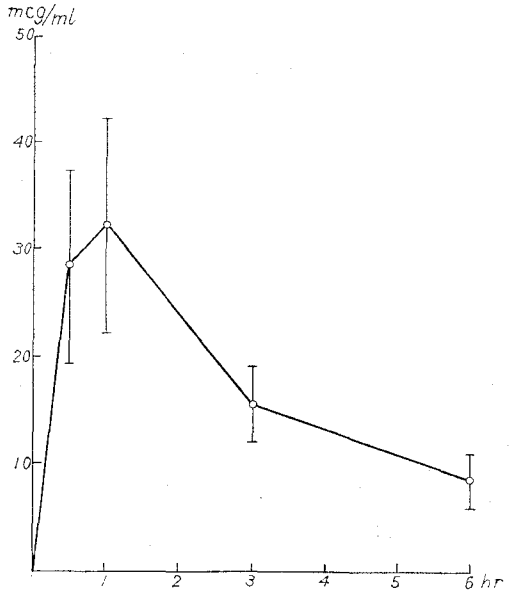

Fig. 1 Serum levels in two adults following single 500 mg administration intramuscularly.

考　　按

CEZ は，7-aminocephalosporanic acid を母核とする新しい cephalosporin C 系の抗生物質である[4]．この系の抗生物質はいずれもグラム陽性菌およびグラ

Table 4 CEZ and laboratory studies (1.0 to 2.0gm i.v. a day 5 to 7 days).

Case	Male, 67 yrs.		Female, 52 yrs.		Male, 19 yrs.	
Diagnosis or operation	Rectal bladder		Bil. ureteroileocystostomy		Urethal stricture Retropubic abscess	
	Before medication	After medication	Before medication	After medication	Before medication	After medication
RBC ($\times 10^4$/mm^3)	304	311	334	355	458	422
Ht (%)	28.0	29.7	34.2	37.0	45.0	39.2
Thrombocytes(/10OIF)	4	84	217	198	116	103
WBC (/mm^3)	15.300	5.400	5.900	7.300	4.200	5.000
N. myelocyte (%)	0.5					
N. band (%)	0.5	0.5	4.0		1.5	
N. segmented (%)	90.0	74.0	46.0	71.0	37.0	53.0
Eosinophil (%)	1.0	9.5	3.0		9.5	7.0
Basophil (%)		0.5	2.0	1.0		
Lymphocyte (%)	0.5	9.5	41.0	25.0	49.0	33.0
Monocyte (%)	7.5	6.0	4.0	3.0	5.0	7.0
Hb (g/dl)	9.9	11.0	11.7	12.0	14.9	12.9
TSP (g/dl)	4.8	6.2	8.1	8.0	8.8	6.4
Blood sugar (mg/dl)	141	80	70	83	71	70
A/G ratio	0.71	0.38	0.65	0.51	0.73	0.88
Ict. index	7	2	4	3	5	3
CCFT	0	0	1	0	0	0
Al (g/dl)	2.0	1.7	3.2	2.7	3.7	3.0
Gl (g/dl)	2.8	4.5	4.9	5.3	5.1	3.4
Cholinesterase (ΔpH)	0.40	0.19	0.85	0.53	0.82	0.50
Alk. P-ase (u)	2.6	2.2	2.1	1.4	4.8	3.7
Cholesterol (mg/dl)	130	145	213	198	138	133
GPT (u)	20	8	6	8	22	9
PTT (u)	6	6	13	11	8	6
NPN (mg/dl)	83	36	27	26	23	34
BUN (mg/dl)	73	18	13	13	10	18
Creatinine (mg/dl)	2.6	1.0	1.5	1.3	1.2	1.5
Na (mEq/l)	147	145	144	141	142	143
K (mEq/l)	3.3	3.3	4.1	4.0	4.2	3.8
Cl (mEq/l)	115	108	100	100	103	103
Bicarbonate (mEq/l)	24	25	23	24	25	27
P inorganic (mEq/l)	2.4	1.5	2.9	2.7	2.2	2.3
Ca total (mEq/l)	3.9	4.2	4.4	4.4	4.9	4.7
act. pH	7.29	7.43	7.42	7.39	7.36	7.39
act. pCO_2 (mmHg)	35	29	36	42	40	38
Base excess (mEq/l)	−3	−9	−1	0	−3	−2
Buffer base (mEq/l)	45	39	45	49	44	46
stand. Bicarb. (mEq/l)	21	17	23	24	22	23
act. Bicarb. (mEq/l)	19	16	23	25	22	22
total Bicarb. (mEq/l)	20	17	24	26	23	23
Bleed. time (min)	6.0	1.5	6.5	2.5	5	1
PPT (sec) (control)	11.5 (10.6)	11.5 (10.9)	10.1 (11.0)	11.9 (10.9)	10.3 (11.1)	9.8 (10.5)
PTT (sec) (control)	29.9 (34.7)	33.7 (36.6)	30.0 (36.0)	30.7 (36.6)	31.5 (39.4)	35.5 (29.1)
Euglobulin test (min)	120	120	120	120	120	120

ム陰性菌に広い抗菌スペクトラムを有し，最近あまねく使用されているが，なかでも，cephaloridine(CER)は高い抗菌力[7]と安定性[3]をもち，腎毒性の点[2]でいささかの疑問があるのを除けば毒性も少なく安心して使用できる抗生物質である．cephalothin (CET) はCER よりさらに毒性は少ないが反面不安定で生体内ではdesacetyl 化合物になって活性が低下する[1]．CEZ は CER よりさらに安定[12]であり，抗菌力もCER, CET に匹敵し，cephalexin (CEX), cephaloglycin (CEG) よりは強力である[8,10,12~14]．一般に *Staphylococcus aureus* に対しては CET, CER, CEZ の順であり[8,12~14] *E. coli* に対しては CEZ, CER, CET の順に抗菌力が強く[8,12~14]，この抗菌力は酸性側で増強される[12]．CEZ と CER の *E. coli* に対する抗菌力の差は2～4倍であり，マウスの実験的 *E. coli* 感染症の ED_{50} に差が生ずる程度のものである．*Klebsiella* においてはさらにこの差が大きく，このことからも臨床上両者の選択には注意しなければならない．しかし *Proteus* などには他のcephalosporin C系抗生物質と同様抗菌力は弱い[8,10,12~14]．

CEZ の蛋白結合率は CER, CEX などよりわずかに高いが，この結合は抗菌力を減ずるほど強いものではない[13]．

cephalosporin C 系抗生物質を使用するうえで注意しなければならないことは，この薬剤が直接クームス試験を陽性化することである．CET を投与された55人中41人で直接クームス試験が陽性となり，以後の輸血が困難になった[5]ことを外科医は知っておくべきである．この陽性化は高窒素血症患者に CET を多量に投与すると発生しやすい[3]．CEZ は，直接クームス試験を陽性化する最低濃度が CET, CER, CEG, CEXと比べ，かなり大きな値をとり，この点で有利である[15]．

CEZ の血中濃度は，500 mg 筋注30分後に 10～40 mcg/ml に達し，他の cephalosporin C 系抗生物質と比べると CEZ, CEX, CER, CET の順に高く，CER と同程度の濃度で腎・肝に分布し，尿中および胆汁に CER や CET よりも高い排泄率で排泄される[8~10,12~14]．しかしこの半減期は CER や CET より長く，比較的高濃度が持続される[8]．したがって，腎不全患者に投与するさいには，投与量を加減して CEZ の停滞を防がなければならない[10]．他方 3.0 gm の CEZ 点滴静注によって血中濃度 (60 mcg/dl) を上昇させる試みもある．

結　　語

二次性尿路感染症より分離された164菌株に対する CEZ の MIC，正常成年男子における CEZ 500 mg 筋注後の血中濃度，尿中回収率，尿中濃度を測定した．これらの結果を参照にして術後性尿路感染症8例に対して CEZ 1日 1.0～2.0 gm，5～7日間の投与をおこなったところ6例にその効果を認めた．つぎに同じく1日 1.0～2.0 gm，7～10日間投与した3例で，37項目にわたる血液化学的検査に異常のなかったことを認めた．

文　　献

1) Boniece, W. S. et al.: In vitro and in vivo laboratory evaluation of cephalothin, a new broad spectrum antibiotic. J. Bacteriol., **84**: 1292, 1962.

2) Gower, P. E.: The effect of cephaloridine on renal function in patients with renal failure., Postgrad. Med. J., **43**: 92, 1967.

3) Gralnik, H. R.: Coombs' positive reaction associated with sodium cephalothin therapy. J. A. M. A., **199**: 725, 1967.

4) Kariyone, K. et al.: Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. J. Antibiotics, **23**: 131, 1970.

5) Molthan, L. et al.: Positive direct Coombs tests due to cephalothin. New Engl. J. Med., **277**: 123, 1963.

6) Sabath, L.D. et al.: Cephalosporinase and penicillinase activities of a β-lactamase from *Pseudomonas pyocyanea*. Biochem. J., **96**: 739, 1965.

7) Thompson, M. et al.: In vitro activity of cephaloridine against *Staphylococci* and *Gonococci*. Postgrad. Med. J., **43**: 36, 1967.

8) 上田　泰・ほか：Cefazolin にかんする研究. Chemotherapy, **18**: 564, 1970.

9) 北本　治・ほか：抗微生物剤の生体内動態にかんする研究　Cefazolin にかんする研究. Chemotherapy, **18**: 571, 1970.

10) 木下康民・ほか：Cefazolin の基礎的ならびに臨床的研究. Chemotherapy, **18**: 604, 1970.

11) 桐山啻夫・ほか：Gentamicin の二次性グラム陰性桿菌尿路感染症に対する臨床的検討.

泌尿紀要，**15**：596，1969.

12）中沢昭三・ほか：合成セファロスポリン Cefazolin の細菌学的評価．Chemotherapy，18：512，1970.

13）西田　実・ほか：新しい Cephalosporin 誘導体，Cefazolin の評価．Chemotherapy，18：481，1970.

14）真下啓明・ほか：Cefazolin の基礎的臨床的研究．Chemotherapy，18：544，1970.

15）宮川千恵子・ほか：セファロスポリン剤による直接クームス試験陽性に関する基礎的研究．Chemotherapy，18：497，1970.

（1971年9月13日）