

Cephaloglycin の基礎的、臨床的検討

高田道夫・黒川徹男・佐野慎一

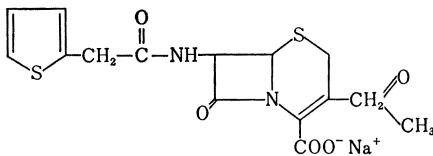
順天堂大学医学部産婦人科学教室 (主任 水野重光教授)

はじめに

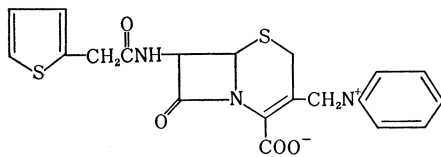
Cephalosporin G系抗生物質, Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER) は耐性菌感染症に顕著な効果を示すばかりでなく, グラム陰性菌感染症にも有効であり, そのすぐれた抗菌力, 広領域性, 殺菌作用及びペニシラーゼ抵抗性等が注目され既に広く使用されている。ただしこれら2種の Cephalosporin Gはいずれも注射用製剤であり, 経口投与剤があれば臨床上有用性が高いばかりでなく, 注射では得られない数々の利点があるため, 同系抗生物質の経口投与剤については鋭意研究が続けられてきた。

今回われわれは Lilly 社製剤 Cephaloglycin を塩野義製薬を介して入手し, 基礎的, 臨床的研究を行い, いささか知見を得たのでその成績を報告する。

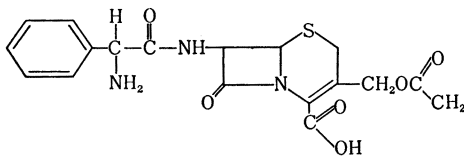
Cephaloglycin (CEG) について



Cephalothin



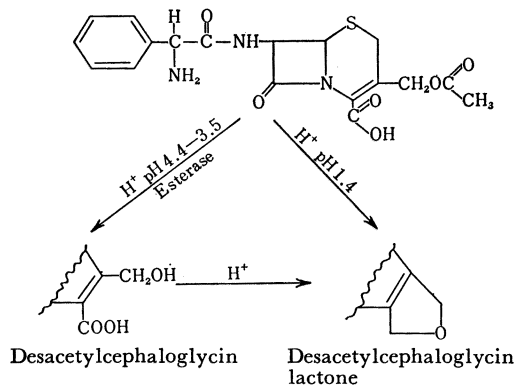
Cephaloridine



Cephaloglycin

上記の構造を有する Cephaloglycin, 7-(D- α -amino-phenyl-acetamido)-cephalosporanic acid は経口投与に際して desacetylation されてマウス尿中における

Cephaloglycin と Desacetylcephaloglycin (D-CEG) との比は50:50となり S. KUKOLJA によれば pH 3.5~4.4 で, Esterase の影響下において下図のように変化するとされている。



また D-CEG はそのもの自体, 各種細菌に対して相当強い抗菌力を持ち, 従つて CEG 経口投与時の各種感染症起菌に対する効力は CEG と D-CEG の相加作用に基づくとされている。なお D-CEG は CEG にくらべて温度の変化に対して強く, 諸条件下で比較的安定である。

実験成績

1. 抗菌力

CEG を 0.1M, pH 7.0 の磷酸 buffer に溶解稀釈し, 試験培地としては pH 6.6 の普通寒天培地を選び, 各種段階稀釈平板培地を作製し, トリプトソイブイオン24時間培養菌液の原液及び100倍稀釈菌液の1白金耳を画線培養し, 12時間, 24時間の両時間について観察し, MIC を判定した。

グラム陽性球菌, グラム陰性桿菌に対する CEG の MIC は表のように, *Staph. aureus* 24株においては23株が 0.78-1.56 mcg/ml に感受性分布があり, *Staph. albus* でもほぼ同様であるが, *Strept. faecalis* ではただの2株ではあるがいずれも 25 mcg/ml と耐性を示した。*E. coli* 20株では 1.56~25 mcg/ml の間に分布し, 3.12 mcg/ml に感受性分布のピークがあり耐性株は1株であ

表1 CEG の各種細菌に対する感受性 (接種菌量との関係)

被検菌 (株数)	接種菌量	0.09	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100mcg/ml.
<i>Staph. aureus</i> (24)	原液 ×100		2	1 3	6 20	17						
<i>Staph. albus</i> (3)	原液 ×100		3	3								
<i>Strept. faecalis</i> (2)	原液 ×100								2	2		
<i>E. coli</i> (20)	原液 ×100				6	4 10	12 3	3 1		1		
<i>Klebsiella</i> (8)	原液 ×100					7	6		1	1	1	
<i>Proteus</i> (5)	原液 ×100					2	3	4	1			
<i>Pseudomonas</i> (2)	原液 ×100											2 2

表2 CEG と CER の MIC 比較

被検菌 (株数)	薬剤	0.09	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100mcg/ml
<i>Staph. aureus</i> (24)	CEG			1	6	17						
	CER	10	10		2	1		1				
<i>Staph. albus</i> (3)	CEG			3								
	CER	2	1									
<i>E. coli</i> (20)	CEG					4	12	3		1		
	CER						14	6				
<i>Klebsiella</i> (8)	CEG						6			1	1	
	CER							7	1			
<i>Proteus</i> (5)	CEG							4	1			
	CER								4			
<i>Pseudomonas</i> (2)	CEG											2
	CER											2

る。*Klebsiella* 8株でも *E. coli* とほぼ同様であるが耐性株2株が認められた。*Proteus* 5株の MIC は 6.25~12.5 mcg/ml と比較的良好であり、*Pseudomonas* 2株はいずれも 100 mcg/ml と耐性を示した。

CEG の抗菌力を CER と比較すると、グラム陽性球菌においては CER の MIC の方が 1~2 段階低濃度にあるが、グラム陰性桿菌では両者ほぼ同程度の抗菌力を示した。

なお接種菌量と MIC との関係を見ると、原液接種にくらべて 100倍 稀釈菌量接種の方が MIC 値は 1 段階低

濃度であるが、後述する如く、原液接種による成績の方が臨床効果とよく一致するようである。

また 12 時間内判定では 24 時間判定に較べて 1 段階低い MIC 値が得られた。

2. 体液内濃度

1) 血中濃度

GEG の標準稀釈液の作製には pH 7.0 の 0.1M 磷酸 buffer を使用し、培地 pH 6.8 に調製、判定時間は 16~18 時間とした。

検定菌としては *Streptococcus haemolyticus* D, *Sarcina*

表3 血中濃度 (CEG 500mg 経口1回投与)

a) 検定菌 *Streptococcus haemolyticus*

時間	時間				
	1	2	4	6	8
1	0.72	0.39	0.31	0.32	0.22
2	0	0	0.1	0	0
3	0	0.1	0	0	0
4	0.56	0.86	0.62	0.52	0.50
平均	0.35	0.34	0.26	0.21	0.18

(重層法)

d) 検定菌 *S. lutea*

時間	時間				
	1/2	1	2	4	6
1	0.1	0.8	1.9	1.3	0.5
2	0.03	0.53	1.6	0.14	0
平均	0.06	0.66	1.75	0.72	0.25

(平板カップ法)

c) 検定菌 *B. subtilis*

時間	時間				
	1/2	1	2	4	6
1	0	0	<0.5	<0.5	0
2	0	0	<0.5	0	0
平均	0	0	<0.5	<0.25	0

(平板カップ法)

lutea ATCC 9341 (PCI 1001), *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (PCI 219) の3種を使用し、それぞれ1回500mg 経口投与時の血中濃度を測定した。

a. *Streptococcus haemolyticus* D を検定菌とする重層法の場合、4例中第2、第3例では2~4時間に痕跡程度に証明されたにすぎないが、第1、第4例では1~2時間で0.72 mcg/ml~0.86 mcg/ml とピークに達し、8時間後にも0.22~0.50 mcg/ml の濃度を示した。

b. *Sarcina lutea* を検定菌とする平板カップ法における血中濃度は2時間でピークに達し、第1例では1.9 mcg/ml、第2例では1.6 mcg/ml と *Streptococcus haemolyticus* D を検定菌とした際の血中濃度よりもはるかに高い値をしめし、約4~6時間後にも測定可能であった。

c. *Bacillus subtilis* を検定菌とした場合2例とも30分、1時間では測定不能であり、最高血中濃度は0.5 mcg/ml と低く、6時間後には既に血中に証明することはできなかった。

このように検定菌によつて血中濃度に差異の認められ

表4 尿中排泄率 (CEG 500mg 経口1回投与)

時間	時間					Total
	0~1	1~2	2~4	4~6		
1	尿量	230	160	125	115	630ml
	排泄量	5.1	11.8	31.3	18.4	66.6mg
	排泄率	1.0	2.4	6.3	3.7	13.3%
2	尿量	60	55	90	105	310ml
	排泄量	0.78	3.19	41.4	42.0	87.4mg
	排泄率	0.2	0.6	8.3	8.4	17.5%
3	尿量	80	110	230	130	450ml
	排泄量	8.2	9.6	30.4	7.5	55.7mg
	排泄率	1.6	1.9	6.1	1.5	11.1%
平均	排泄量	3.7	8.2	34.4	22.6	68.9mg
	排泄率	0.7	1.6	6.9	4.5	13.9%

(検定菌 *S. lutea*)

ることは従来の抗生剤にはみられない現象であり、*Sarcina lutea* を検定菌とする場合の血中濃度は CEG と D-CEG の両者の血中濃度を現わしており、*Streptococcus haemolyticus*, *B. subtilis* を検定菌とした際の血中濃度が低いことは体内で速やかに desacetyl 化される Cephaloglycin をとらえることができないためと考えられ、Cephaloglycin 血中濃度測定の際の検定菌としては *Sarcina lutea* が最も適している。

2) 尿中排泄

CEG 500mg 経口1回投与時の尿中排泄を血中濃度と同様に3種の検定菌を用いて測定したが、ここには *Sarcina lutea* を検定菌とした際の尿中排泄のみをのべる。

尿中排泄のピークは2~4時間にあり、3例の平均で排泄量34.4mg、排泄率6.9%をしめし、6時間後の排泄率は13.9%である。なお *Streptococcus haemolyticus* を用いた際の6時間までの排泄率は6.3%、*Bacillus subtilis* では2.7%である。

3. 臨床成績

1) 急性膀胱炎の治療成績

急性膀胱炎26例に使用した。1日投与量は初期の段階では1.0g であり、その後2.0g にきりかえて施行した。総投与量は40g~14.0g であり検出菌消失までの投与量は1.0g 投与群では最低2.0g、最高5.0g、2.0g 投与群では最低4.0g、最高10g であり、従つて菌消失までの治療日数は1.0g 投与、2.0g 投与いずれの群においても2~5日を必要としている(表5)。

検出菌の種類は *Staph. albus*, *Staph. aureus*, *Streptococcus* (A.D以外) 各1例、*E. coli* 20例、混合感染3例であり、混合感染例の内訳は *Klebsiella* と *Strept. faecalis*, *E. coli* と *Proteus*, *E. coli* と *Strept. faecalis* の各1例であ

表5 CEG による急性膀胱炎の治療成績

症例	投与量(g)			効果	検出菌	MIC mcg/ml		他剤耐性
	1日	消失まで	総			原液	×100	
1	1.0	5.0	7.5	有	<i>E. coli</i>	3.12	1.56	
2	1.0	2.5	4.0	有	<i>Staph. albus</i>	0.39	0.19	PC-G AB-PC EM, TC
3	1.0	/	4.0	無→KM	<i>E. coli</i>	3.12	0.78	SM, TC, CP
4	1.0	3.0	5.0	有	<i>E. coli</i>	3.12	/	TC.
5	1.0	2.5	4.0	有	<i>E. coli</i>	3.12	1.56	
6	1.0	2.5	4.0	有	<i>E. coli</i>	1.56	0.78	
7	2.0	/	8.0	無→CL	<i>E. coli</i>	3.12	/	SM, TC, CP
8	2.0	4.5	8.0	著	<i>E. coli</i>	1.56	/	
9	2.0	/	8.0	無→KM	<i>E. coli</i>	12.5	6.25	AB-PC, SM TC, CP
10	2.0	5.0	8.0	有	<i>E. coli</i>	3.12	1.56	AB-PC, NA
11	2.0	4.0	8.0	有	<i>E. coli</i>	3.12	1.56	AB-PC, SM TC, CP, NA
12	2.0	4.0	8.0	著	<i>E. coli</i>	1.56	1.56	AB-PC, TC, NA
13	2.0	4.0	8.0	著	<i>E. coli</i>	3.12	1.56	
14	2.0	4.0	6.0	著	<i>E. coli</i>	3.12	1.56	
15	2.0	6.0	6.0	有	<i>E. coli</i>	3.12	1.56	
16	2.0	/	6.0	無	<i>E. coli</i>	3.12	1.56	SM, KM, TC
17	2.0	/	8.0	無→CER	<i>E. coli</i> <i>Proteus</i>	→1.56	1.56	TC, CP TC, CL, CER
18	2.0	8.0	14.0	有	<i>Klebsiella</i> <i>Strept. faecalis</i>	/	/	TC, CP TC, CP, AB-PC
19	2.0	10.0	10.0	有	<i>E. coli</i>	1.56	0.78	
20	2.0	4.0	8.0	著	<i>E. coli</i>	/	/	
21	2.0	/	12.0	無→NA	<i>E. coli</i>	/	/	
22	2.0	/	8.0	無	<i>E. coli</i>	/	/	
23	2.0	6.0	8.0	有	<i>Staph. aureus</i>	/	/	PC-G, AB-PC
24	2.0	8.0	10.0	有	<i>Streptococcus</i> (A,D以外)	/	/	
25	2.0	4.0	6.0	著	<i>E. coli</i> <i>Strept. faecalis</i>	1.56	0.78	
26	2.0	6.0	8.0	有	<i>E. coli</i>	/	/	

る。

なお各症例における検出菌に対する CEG の MIC 値、及び他抗生剤に対する耐性状況は表5に示すごとく、AB-PC 耐性株7株に対しても 0.39 mcg/ml から 1.56 mcg/ml の MIC を示すものが多く、12.5 mcg/ml を示したものは1株のみであり、臨床成績の面でも無効例は認められなかった。

総じて急性膀胱炎に対する臨床効果は著効6例、有効13例、無効7例であり、有効率は73.1%である。

なお、1日1.0g投与、2.0g投与群の間には臨床効果の面で大差は認め難かった。

2) 上部尿路感染症

腎盂膀胱炎、腎盂腎炎各1例、腎盂炎2例に対して

CEG を使用した (表6)。

1日投与量は1.0g投与2例、2.0g投与2例で、検出菌は *Proteus* 2株、*E. coli* 2株である。4例中3例に有効であり、*E. coli* による2例では著効を示した。

各有効症例における臨床経過は図のようである。

症例1. S.O. 59才 子宮頸癌、腎盂膀胱炎。

CEG 1日1.0g投与により6日目には完全に解熱し、起因菌 *Proteus* も消失している (表7)。

白血球数は11,600から8,400と改善され、右季肋部痛等の自覚症状も相前後して消失し、膀胱炎症状は投与2日目には既に著明に改善されている。投与開始3日目より軽度の食慾不振を訴えたが投与終了後ほどなく消失した。なお検出菌は CP, NB, TC, CL, AB-PC, NA,

表6 CEG による上部尿路感染症の治療成績

症 例	氏 名	年 令	診 断	検 出 菌	投与量 (g)		効 果	MIC (mcg/ml)	
					1 日	総		原 液	× 100
1	S.O.	57	腎盂膀胱炎	<i>Proteus</i>	1.0	8.5	有 効	3.12	1.56
2	M.I.	43	腎 盂 腎 炎	<i>Proteus</i>	1.0	12.0	無 効	3.12	1.56
3	K.S.	25	腎 盂 炎	<i>E. coli</i>	2.0	14.0	著 効	/	/
4	M.H.	30	腎 盂 炎	<i>E. coli</i>	2.0	10.0	著 効	1.56	0.78

耐性であり、CEG に対しては 3.12 mcg/ml で感受性を示し、CER の MIC 値は 6.25 mcg/ml であった。

症例 3. K.S. 25才 妊娠3カ月、腎盂炎。CER 1日 2.0g 投与を施行、投与開始後4日で完全に解熱、検出菌 *E. coli* は3日目の培養で既に陰性化し、右悸肋部痛、悪寒戦慄、腰痛、下腹痛、白血球增多等の自他覚所見が改善された(表8)。

症例 4. M.H. 30才 妊娠3カ月、腎盂炎。同じく妊娠に合併した腎盂炎であり、*E. coli* 8×10^4 、*Strept. faecalis* 少数が検出された症例である(表9)。1日 2.0g 大略3日間投与により自他覚所見は改善され、その後再発を認めなかつた。

以上尿路感染症30例(急性膀胱炎26例、上部尿路感染症4例)に対する CEG の臨床成績を投与量別、検出菌別に総括すると表10のようである。

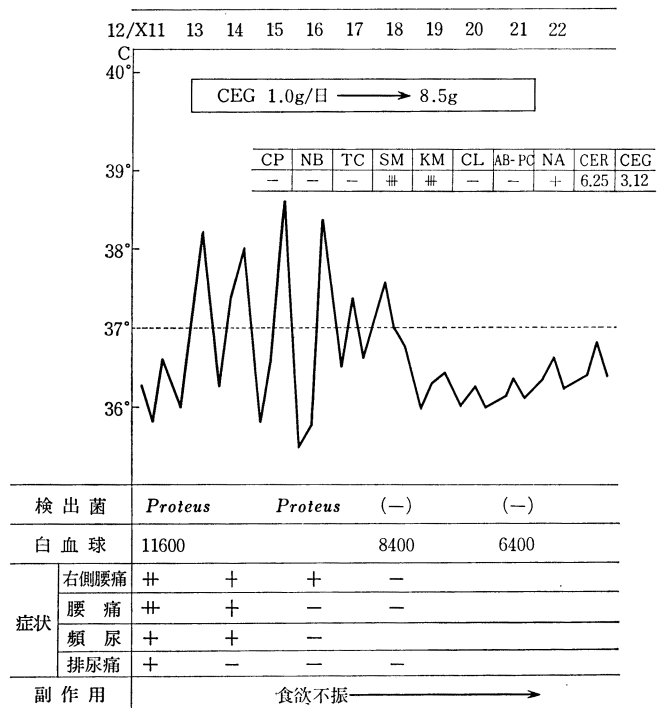
3) 臨床効果と検出菌の CEG 感受性との関係

臨床症例分離株の CEG に対する MIC を検索し得た17例について臨床効果との関係を原液接種群についてみると、無効例においても、CEG に対して良好な感受性を示すものもあり、著効例と有効例の間では、強いていえば、有効例に 3.12 mcg/ml を示すものが多く、著効群では 1.56 mcg/ml を示すものが多いといえるが、総じて MIC と臨床効果との間には少しばらつきがみられるようである。なお原液接種群の方が100倍 稀釈菌量を用いた場合よりもよく臨床効果と一致している(表11)。

4. 副作用

30例に使用して口渇、便秘、皮膚掻痒各1例、軟便2例、食慾不振2例、計6例、25%に軽度の副作用が認められたが、投与を中止する程の症状ではなく、比較的長期間投与を継続した6例について投与前後の M.G. GOT, GPT, Alkali-ph. BUN を検討したが異常値は

表7 S.O. 59才 子宮頸癌腎盂膀胱炎



認められなかつた。

ま と め

Cephalosporin 系抗生物質としては最初の経口投与剤である Cephaloglycin について基礎的、臨床的検索を行ない次の成績を得た。

1) グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌ともに良好な感受性を示し、ブ菌では MIC 0.78~1.56mcg/ml のものが最も多く、*E. coli*、*Klebsiella* では感受性分布のピークは 3.12mcg/ml にあり、*Proteus* でも 6.25~12.5mcg/ml と比較的良好的感受性を示した。

2) 500mg 1回経口投与時の血中濃度を *Streptococcus hemolyticus*, *Sarcina lutea*, *Bacillus subtilis* をそれぞれ検

表8 K.S. 25才 妊娠3カ月、腎盂炎

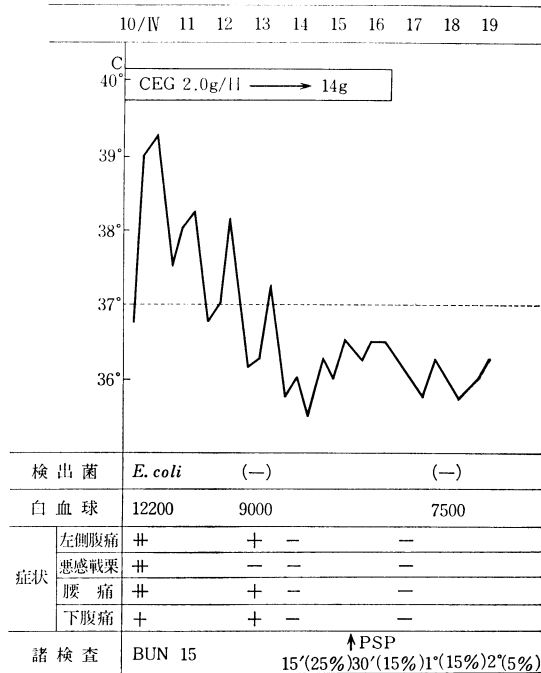


表9 M.H. 30才 妊娠3カ月腎盂炎

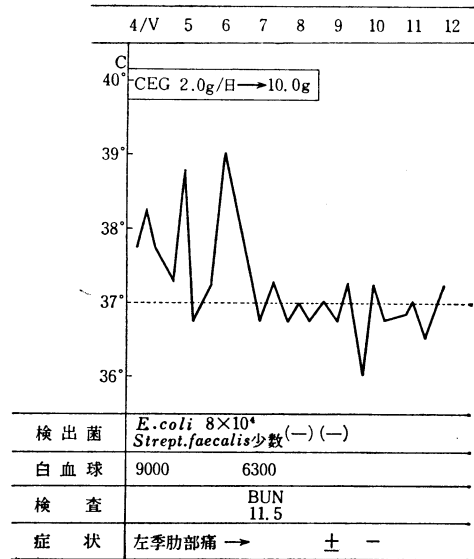


表10 CEG 投与量と治療成績並びに検出菌との関係

疾患 (例数)	検出菌 (例数)	1 g			2 g		
		著効	有効	無効	著効	有効	無効
上部尿路感染 (4)	<i>Proteus</i> (2) <i>E. coli</i> (2)		1	1	2		
急性膀胱炎 (26)	<i>Staph. albus</i> (1)		1			1	
	<i>Staph. aureus</i> (1)					1	
	<i>Streptococcus</i> (1)					1	
	<i>E. coli</i> (20)	4	1	5	5	5	5
	混合感染 (3)			1	1	1	1

表11 臨床効果と CEG 感受性との関係

mcg/ml	E (4例)		G (8例)		FL (5例)	
	原液	×100	原液	×100	原液	×100
0.09						
0.19						
0.39						
0.78		1		2		1
1.56	2	3	1	5	1	2
3.12	2		7	1	3	
6.25						1
12.5					1	

定菌として測定した結果、*Sarcina lutea* を、検定菌とする場合は D-CEG も測定可能であり、2時間でピークに達し、最高 1.9 mcg/ml を示した。尿中排泄のピークは2-4時間にあり、6時間までの排泄率は13.9%であった。

3) 急性膀胱炎26例、上部尿路感染症4例、計30例での有効率は73.3%であった。

4) 認むべき副作用は認められなかった。以上、本剤は臨床に應用して特に尿路感染症に対して有効であり、充分実用に供しうるものと思われるが、体内で Desacetylcephaloglycin に変化するため、血中濃度に不安定な傾向があり、このことが臨床効果に影響をおよぼしている

とも考えられ、今後さらにすぐれた同系内服剤の開発が必要である、

稿を終るに臨み水野重光教授の御校閲を深謝します。

文 献

- 1) WICK, W.E., and BONIECE, W.S. : *In vitro* and *in vivo* laboratory evaluation of cephaloglycin and cephaloridine. *Appl. Microbiol.*, 13 : 248, 1965.
- 2) PITT, J., SIASOCO, R., KAPLAN, K., and WEINSTEIN, L. : Antimicrobial activity and pharmacological behavior of cephaloglycin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, p. 630, 1967.
- 3) RONALD, A.R., and TURCK, M. : Factors influencing *in vitro* susceptibility to the cephalosporins and clinical trial of an oral cephalosporin, cephaloglycin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, p. 82, 1966.
- 4) BOYER, J.L., and ANDRIOLE, V.T. : Laboratory and clinical studies of a new antibiotic, cephaloglycin in the treatment of urinary tract infections. *Yale J. Biol. Med.*, 40 : 284, 1968.
- 5) RONALD, A.R., KIND, A.C., and TURCK, M. : Cephaloglycin in infections of the urinary tract. *Arch. Intern. Med. (Chicago)*, 121 : 39, 1968.
- 6) KUKOLJA, S. : Chemistry of cephalosporin antibiotics XI. Preparation and properties of desacetylcephaloglycin and its lactone. *J. Med. Chem.*, To be published.

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEPHALOGLYCIN

MICHIO TAKADA, TETSUO KUROKAWA and SHINICHI SANO

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University, School of Medicine

Basic and clinical studies on cephaloglycin which is the first oral antibiotic of the cephalosporin antibiotics were conducted and the results are summarized as the following:

1) Cephaloglycin showed a good sensitivity to both gram positive cocci and gram negative bacilli.

The distribution of MIC values was 0.78 to 1.56 mcg/ml to *Staphylococcus aureus*, 3.12 mcg/ml at peak to *Escherichia coli* and *Klebsiella*, and 6.25 to 12.5 mcg/ml to *Proteus*.

2) Serum levels and urinary recoveries of cephaloglycin after oral administration of 500 mg were determined using *Sarcina lutea*, *Streptococcus hemolyticus* and *Bacillus subtilis* as the test organism. Both desacetyl-cephaloglycin and cephaloglycin being assayed with *Sarcina lutea*, peak serum level with this test organism was 1.9 mcg/ml at 2 hours after administration. Urinary recovery assayed with *Sarcina lutea* was at peak during 2 to 4 hours and 13.9% during first 6 hours.

3) 26 cases of acute cystitis and 4 cases of upper urinary tract infections were treated with cephaloglycin, and the clinical effectiveness was 73.3% in a total of 30 cases.

4) No significant side effect was observed.

Thus, cephaloglycin is an effective antibiotic especially to urinary tract infections and it seems to have a good value of clinical use. Cephaloglycin being changed into desacetyl-cephaloglycin of more unstable active substance in the body, however, its serum concentration has a tendency of instability which may have some influence on clinical response.

We expect that further studies on the problem of this instability would be made and other new oral antibiotics of the cephalosporins would be exploited in the future.