

Cephaloglycin の臨床的研究

真下啓明・加藤康道・斉藤 玲・富沢磨須美
 桜庭喬匠・松本義孝・松井克彦・渥美 剛
 北海道大学真下内科

新しい Cephalosporin 系抗生物質の Cephaloglycin は Cephalothin sodium の phenylglycine analogue であり、広域性の spectrum をもち、経口投与により、よく吸収されるといわれている¹⁾。我々は Cephaloglycin (CEG) について黄色ブドウ菌および大腸菌に対する抗菌力、Cephalothin および Penicillin G に対する免疫学的交叉性と、主として尿路感染性を含む25例の臨床例についての臨床効果等の検討を行なった。

1. 黄色ブドウ菌および大腸菌に対する抗菌力

実験方法

病巣分離の黄色ブドウ菌56株、大腸菌36株について平板希釈法で MIC を調べた。試験培地は普通寒天培地(栄研)を用い pH 6.6 とし Trypto soy broth 24時間培養菌液を1白金耳面線塗抹し37°Cにて培養し、黄色ブドウ菌は12時間および24時間の2回判定し、大腸菌は18時間で判定を行なった。濃度系列は100 mcg/ml から2倍希釈で0.1 mcg/ml までの11段階とした。

なお大腸菌については CER の MIC を測定し比較した。ただし CER については日本化学療法学会の基準に従い、試験培地は Heart infusion 寒天培地(栄研) pH 7.2 を用いた。

実験結果 (Table 1, 2)

黄色ブドウ菌は12時間判定で 1.6 mcg/ml が28株で50%をしめ、3.2 mcg/ml が16株、6.3 mcg/ml が9株で大部分が1.6~6.3 mcg/ml の間に入った。24時間判定でみると3.2 mcg/ml が25株で44.6%をしめ、6.3 mcg/ml が18株、1.6 mcg/ml と 12.5 mcg/ml がそれぞれ6株であった。12時間判定にくらべて24時間判定では MIC が1段階高

Table 1 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to cephaloglycin

	No. of strains	MIC (mcg/ml)					
		0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25
12hours	56	2	28	16	9	1	
24hours	56		6	25	18	6	1

Table 2 Susceptibility of *Escherichia coli* to cephaloglycin and cephaloridine

	No. of strains	MIC (mcg/ml)								
		0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
CEG*	36	2	1	4	11	5	5	3	2	3
CER§	36			15	4	4	4		2	7

* : Nutrient agar pH 6.6

§ : Heart infusion agar pH 7.4

くなっているものが多かつた。

大腸菌は CEG で 6.3 mcg/ml が11株で最高であり、12.5および25 mcg/ml がそれぞれ5株、3.2 mcg/ml が4株であつた。>100 mcg/ml のものも3株あつて広い分布をしめした。6.3 mcg/ml 以下のものが18株で全体の50%であつた。CER は 3.2mcg/ml が15株で最高であり6.3 mcg/ml 以下が19株であつた。CEG と CER の間にあまり差はなかつた。しかし試験培地および pH が異なるので正確なことはいえない。

2. CET および PC-G との免疫学的交叉性について

実験方法

CET, CER, CEG および PC-G の蛋白結合物の作製は Bovine-gamma-globulin (BGG) の 50 mg を 5 ml の食塩水に溶解し、NaOH で pH 8.5~11.4 に保ちながら37°C 24時間放置する。これを燐酸緩衝食塩水で4~5日間透析し、未反応のハプテンを除去した。抗血清の作製は白色ウサギに CET-Human-serum-albumin (CET-HSA) 結合物または Benzylpenicilloyl-Human-gamma-globulin (BPO-HGG) 結合物 1 ml と Complete Freund's adjuvant 1ml の混合物で免疫し、その血清を用いた。

抗 CET-HSA および抗 BPO-HGG と各種蛋白結合物がどれくらい免疫学的交叉性があるかを定量沈降反応によつて行なった²⁾³⁾。CET 抗体に対する CET 抗原の沈降蛋白量を100として、他の抗原の CET 抗体に対する沈降蛋白量とその比率(%)で求めた。PC-G 抗体に対するものも PC-G 抗原の沈降蛋白量を100として求め

た。

実験結果 (Table 3)

抗 CET に対して, CET, CER は 100% であるが CEG は 24.1% であり, PC-G は 92.3% であつた。抗

Table 3 Cross-reactivities of cephalosporins and penicillin G by quantitative precipitin reaction

Test antigens*	Precipitated antibodies (%)	
	Anti-CET	Anti-BPO
CET	100.0	73.4
CER	100.0	74.6
CEG	24.1	23.7
PC-G	92.3	100.0

*: Test antigens were all of BGG conjugates.

BPO に対しては CET 73.4%, CER 74.6% であるが CEG は 23.7% であつた。CET, CER はほぼ同じ値であるのに対して CEG は極めて低い値を示した。

3. 臨床効果

症例および投与方法

尿路感染症は 22 例で, 内訳は急性腎盂腎炎 1 例, 急性腎盂炎 2 例, 慢性膀胱炎および膀胱炎 3 例, 急性膀胱炎 15 例, 腎結石術後感染 1 例である。呼吸器感染症は 3 例で, 内訳は気管支肺炎 1 例と急性肺炎 2 例である。年齢は 18 才より 77 才で, 性別は男 5 例, 女 20 例である。CEG 投与量は 1 日量 1g で 4 回に分服し 4~21 日間使用した。臨床効果の判定は尿路感染症では尿中細菌の変動を主体とし, 自他覚症状の改善等を併せて判定した。呼吸器感染症では胸部レ線写真, 発熱, 咳嗽, 喀痰, 血沈, 白血球数等で判定した。効果は著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階とし, 効果の追究し得なかつたものを不明とした。

臨床成績 (Table 4, 5)

起炎菌別にみると尿路感染症では *E. coli* 6 例, *Proteus* 2 例, *Cloaca*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* がそれぞれ 1 例, G (-) rod (同定出来なかつたものおよび同定不能

Table 4 Summary of cephaloglycin (CEG) clinical investigation

Urinary tract infections

No.	Case	Sex	Age	Diagnosis	Complication	CEG dosage		Bacteriology	Clinical response	Side effect
						Daily	Days			
1	K. I.	F	21	Acute pyelonephritis	No	1 g	7	<i>E. coli</i>	Excellent	None
2	J. F.	F	23	Acute pyelitis	No	1 g	14	<i>Staph. aureus</i>	Good	None
3	S. S.	F	29	Acute pyelitis	No	1 g	4	<i>Staph. epid.</i>	Questionable	None
4	T. S.	F	53	Chronic cystitis	Diabetes mellitus	1 g	14	<i>E. coli</i>	Good	Nausea
5	K. W.	F	24	Cystitis	Diabetes mellitus	1 g	6	<i>Proteus</i>	Fair	Diarrhea
6	K. W.	F	24	Cystitis	Diabetes mellitus	1 g	11	<i>Cloaca</i>	Good	None
7	K. Y.	F	21	Acute cystitis	No	1 g	7	<i>Pseudomonas</i>	Failure	None
8	Y. Y.	F	21	Acute cystitis	No	1 g	12	G (-) rods	Questionable	None
9	M. Y.	F	29	Acute cystitis	No	1 g	16	<i>E. coli</i>	Fair	None
10	H. S.	F	56	Acute cystitis	No	1 g	7	G (-) rod	Good	None
11	Y. Y.	F	20	Acute cystitis	Aplastic anemia	1 g	7	G (-) rod	Excellent	None
12	T. N.	M	50	Acute cystitis	Diabetes mellitus	1 g	4	G (-) rod	Excellent	None
13	F. S.	F	32	Acute cystitis	No	1 g	4	G (-) rod	Excellent	None
14	K. M.	F	55	Acute cystitis	No	1 g	10	G (-) rod	Excellent	None
15	N. S.	F	34	Acute cystitis	No	1 g	7	G (-) rod	Excellent	None
16	B. N.	F	40	Acute cystitis	No	1 g	7	<i>E. coli</i>	Excellent	None
17	K. K.	F	35	Acute cystitis	No	1 g	7	<i>E. coli</i>	Good	None
18	T. S.	F	21	Acute cystitis	Rheum. arthritis	1 g	7	G (-) rod	Good	None
19	S. S.	F	30	Acute cystitis	No	1 g	11	G (-) cocci	Questionable	None
20	T. H.	F	28	Acute cystitis	6 mos. of pregnancy	1 g	10	<i>E. coli</i>	Excellent	None
21	S. S.	M	77	Acute cystitis	Catheterization, lt.-Hemiplegia	1 g	12	<i>Klebsiella</i>	Failure	None
22	A. M.	F	18	Unspecified inf.	Post-ope. inf. of renal stone	1 g	21	<i>Proteus mirab.</i>	Failure	None

Respiratory infections

23	M. H.	M	39	Bronchopneumonia	No	1 g	15	<i>Pneumococci</i>	Good	Diarrhea
24	T. T.	M	39	Acute pneumonia	No	1 g	15	<i>Pneumococci</i>	Good	None
25	Y. H.	M	20	Acute pneumonia	No	1 g	15	<i>α-strept., Neisseria</i>	Good	None

Table 5 Clinical response of cephaloglycin

Diagnosis				CEG dosage		No. of cases	Clinical response*				
				Daily	Days		E	G	Fa	F1	Q
Urinary tract infections	Uncomplicated :	Pyelonephritis		1 g	7	1	1				
		Pyelitis		1 g	4, 14	2		1			1
		Cystitis		1 g	4 to 16	16	6	5	2	1	2
	Complicated :	Cystitis		1 g	10 to 12	2	1				1
		Unspecified		1 g	21	1					1
	Sub-total						22	8	6	2	3
Respiratory infections	Bronchopneumonia			1 g	15	1		1			
	Pneumonia			1 g	15	2		2			

	No. of cases	Effectiveness (%)	
		E + G	E + G + Fa
Uncomplicated	19	68.4	78.9
Total	22	63.6	72.7

* : E=Excellent G=Good
 Fa=Fair F1=Failure
 Q=Questionable

を含む) が8例, *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, G(-) cocci がそれぞれ1例であった。呼吸器感染症は *Pneumococci* が2例で, 1例は確実な起炎菌は検出し得なかつた。

尿路感染症22例で著効8例, 有効6例, やや有効2例, 無効3例, 不明3例であった。著効, 有効あわせての有効率は63.6%, やや有効を含めると72.7%であった。尿中細菌の変動をみると投与後菌が陰性化したものが13例あった。有効の4.T.S. 例は慢性膀胱炎で他の抗生剤が無効であったが CEG 投与により *E. coli* (MIC 3.2mcg/ml) が極めて減少し自覚症状が改善された。しかし比較的感受性の *E. coli* であったが陰性化はしなかつた。無効3例の起炎菌は *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus* であった。*Pseudomonas*, *Klebsiella* はいずれも MIC>100 mcg/ml の耐性菌であった。また21.S.S. 例, 22.A.M. 例はいずれも器質的障害の合併症をもつ難治性のものであった。7.K.Y. 例は7日間, 21.S.S. 例は12日間, 22.A.M. 例は21日間の使用を行なつたがいずれも菌数は全く不変であった。

呼吸器感染症3例はいずれも有効であった。胸部レ線写真上および自覚症状の改善のされかたが比較的遅かつた。

副作用は下痢が2例, 嘔気等の胃部不快感が1例であった。下痢のあつた5.K.W. 例は CEG の投与を中止し2日後に下痢が治つた。

25.Y.H. 例について CEG 500 mg 1回経口投与後の血中濃度および尿中排泄率を測定した。測定方法は溶連菌株 S-8 株を検定菌とする重層法で行なつた。血中濃度は1時間 0.8 mcg/ml, 2時間 0.94 mcg/ml, 4時間 1.1 mcg/ml, 6時間 0.67 mcg/ml, 8時間 0.67 mcg/ml であった。尿中排泄率は8時間までで2.44%であった。

考案と結語

CEG の各種細菌に対する抗菌力を測定する際, 試験培地の pH や接種菌量, 測定時間により MIC が動揺することが報告されている。黄色ブドウ菌56株について普通寒天培地 pH 6.6 を用い, 24時間培養液1白金耳を画線塗抹し, 12および24時間に判定をした所, 12時間では peak が 1.6 mcg/ml で28株, 24時間では 3.2 mcg/ml で25株と1段階の差が認められた。このことから, CEG の抗菌力を, 他の薬剤と比較するときに何を基準にすればよいかという問題が残される。大腸菌36株について CEG と CER の比較をしたがそれぞれ試験培地を異にしておこなつた所ほぼ同様の成績が得られた。しかし臨

床に応用するとき、この成績をそのまま利用するには疑問があり、測定方法の標準化が考慮されるものである。

CET と PC-G に対する免疫学的交叉性を検討したが、CEG-BGG は抗 CET-HSA に対して 24.1%、抗 BPO-HGG に対して 23.7%の値であった。CET-BGG および CER-BGG は抗 CET-HSA に対して 100%、抗 BPO-HGG に対しては 73.4%と 74.6%とこの両者は極めて近似しているのに対して、その構造が類似しているにもかかわらず CEG の交叉性が低いことは、側鎖部分の特に NH₂ 基が妨害作用をしているためと考えられる。

尿路感染症 22 例、呼吸器感染症 3 例の計 25 例について CEG の臨床効果を検討した。尿路感染症で著効、有効が 63.6%であり、呼吸器感染症では 3 例とも有効であった。尿路感染症で尿中細菌が陰性化したものが 13 例であった。無効例 3 例の起炎菌は *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus* 等であり、いずれも他の抗生剤でも難治性のものであり、これらの菌に対して効果はあまり期待出来ないと思われる。

副作用は下痢 2 例、嘔気 1 例であった。

CEG の体液内濃度測定には種々の問題があり、検定菌が *Sarcina lutea*, *B. subtilis*, *Strept. hemolyt.* 等によつて異つた値が出るといわれている。これは CEG が吸収されて体内に入ると大部分が抗菌力の異つた desacetyl-

CEG の形に変化するためと考えられている。1 例について溶連菌 S-8 株を検定菌として 500mg 経口投与後の血中濃度と尿中排泄率をみたが、いずれも極めて低い値であった。

CEG は体内で代謝され抗菌力の異なるものに変化するもので、感受性試験や濃度測定については種々の問題があるが、尿路等の比較的高濃度に排泄される部位の感染症に対しては用いる価値があると思う。我々の臨床成績でも一部の細菌を除くと良い結果が得られた。

文 献

- 1) WICK, W. E. and W. S. BONIECE: *In vitro* and *in vivo* laboratory evaluation of cephaloglycin and cephaloridine. *Appl. Microbiol.* 13 (2) : 248-253, Mar. 1965
- 2) 堀内淑彦, 渥美 剛: Hetacillin ならびに Dicloxacillin の抗原性, Penicillin G との免疫学的交叉性について. *J. Antibiotics Ser. B* 20 (3) : 222-225, Jun. 1967.
- 3) 柴田皓示, 渥美 剛, 西田 聖, 木下与四男, 堀内淑彦: Cephalothin の抗原性, 特に Benzylpenicillin との交叉性について. *アレルギー* 16(2) : 108~112, 1967

CLINICAL STUDIES ON CEPHALOGLYICIN

KEIMEI MASHIMO, YASUMICHI KATO, AKIRA SAITO, MASUMI TOMISAWA,
TAKANORI SAKURABA, YOSHITAKA MATSUMOTO, KATSUHIKO MATSUI
and TSUYOSHI ATSUMI

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine

The results of some studies on cephaloglycin (CEG) were summarized as follows:

1. The sensitivity of CEG was measured by the plate dilution method with 56 strains of *Staph. aureus* and 36 strains of *E. coli* isolated from patients. Fifty three strains of *Staph. aureus* were in the range 1.6-6.3 mcg/ml after 12 hrs. of incubation, however, after 24 hrs. of incubation 49 strains were become low M.I.C. in the range 3.2-12.5 mcg/ml. Eighteen strains of *E. coli* were lower than 6.3 mcg/ml and 3 strains were higher than 100 mcg/ml.
2. By quantitative precipitin reaction CEG-bovine-gamma-globulin conjugate precipitated 24.1% of anti-CET-human-serum-albumin and 23.7% of anti-benzylpenicilloyl-human-gamma-globulin. It was showed low cross-reactivity of CEG against CET and PC-G.
3. Twenty two patients with urinary tract infections and 3 patients with respiratory infections were treated, receiving daily dose 1 g CEG orally for 4-21 days. Eight cases with U.T.I.S. were cured excellent, 6 cases were good, and 3 cases caused by *Pseudomonas*, *Klebsiella* and *Proteus* were failed. Three patients were occurred the side effects of diarrhea and nausea.