

## 外科領域におけるセファログリシン (CEG)

石山俊次, 高橋右一, 川上 郁  
 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富  
 大島聡彦, 鷹取睦美  
 日本大学第三外科

## はじめに

Cephalothin 及び Cephaloridine が臨床応用されはじめから、その広域性抗菌力のゆえに速効的かつ殺菌的な奏効様式のゆえに、また体内で安定で、吸収排泄に安定した血中濃度が期待できるゆえに、急速にその利用度を高めてきた。当然のこととして、その内服剤が望まれていた CEG が、たまたま内服用セファロsporin C として合成され、その期待に副うように思われたので、早速その臨床試験を試みることにした。

まず *in vitro* で予備試験をしてみると、培地の pH や接種菌量によつてその抗菌効果にかなり顕著な差異は生ずることはあつても、内服によつて軽症感染性の治療には、ほぼ満足すべき成績をあげることができた。

本剤で特に注目されたのは、*Sarcina lutea* と *Bacillus subtilis* に対する抗菌力の著しい相違であつて、かつ、その濃度測定にあたり、検定菌としてこれらの標準菌株を用いると、そのおのおの、決定的な差異を生ずることをみた。この現象は、のちに、CEG の metabolite として、desacetylcephaloglycin を生じ、このものは弱抗菌力をもっているが、*Bacillus subtilis* では検出されないためであることが明らかにされた。そうすると、内服された CEG が、化学療法効果を実現するまでに、どの程度の変性を起すかが問題として残されるが、現在のところその限度はまだ明らかではない。またこれらの検定菌は、いずれも CEG に感受性の比較的強いものであるが、他の普通の病原菌、たとえば黄色ブドウ菌や大腸菌で、どのような態度を示すか、この点も今後解明されなければならないと思う。

## 1) 病巣分離菌の CEG に対する感受性分布

病巣分離菌の感受性分布を測定するにあたり接種菌量、pH の感受性におよぼす影響を検討した。接種菌量によりブドウ球菌標準株に対する最高発育許容濃度にかなり影響があるが、 $10^6 \sim 10^8$  接種種では安定した値を示した。pH の感受性におよぼす影響では、酸性側で抗菌力が強い (Tab. 1)。

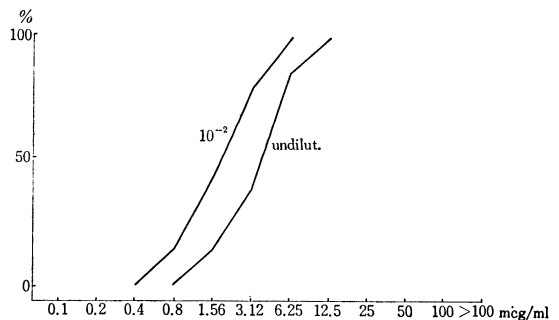
Table 1.

	$10^8$	$10^7$	$10^6$	$10^5$	$10^4$	
<i>Staph. aureus</i> 209P	0.8	0.4	0.4	0.4	0.2	mcg/ml
<i>Staph. aureus</i> TERASHIMA	1.56	1.56	0.8	0.8	0.4	〃
<i>Staph. aureus</i> SMITH	3.12	3.12	1.56	1.56	0.8	〃
pH	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0
<i>Staph. aureus</i> 209P	0.2	0.8	1.56	1.56	6.25	mcg/ml
<i>Staph. aureus</i> TERASHIMA	0.2	1.56	3.12	3.12	6.25	25 〃
<i>Staph. aureus</i> SMITH	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25 〃

病巣分離ブドウ球菌50株の CEG に対する感受性を、寒天平板希釈法を用い、最小発育阻止濃度をもつて測定した。培地は普通寒天培地 (pH 6.7)、判定時間は24時間とした。接種菌量はブイヨン24時間37°C増菌培養したもののおよび100倍希釈をスポットした。この結果原液接種では 6.25 mcg/ml 23株 (46%)、3.12 mcg/ml 12株 (24%)、1.56 mcg/ml 7株 (14%)であり、また  $10^8$  接種菌で3.12 mcg/ml 17株 (34%)、1.56 mcg/ml (30%)、6.25 mcg/ml 10株 (20%) で原液接種の場合と比較すると、1~2希釈段階の差で、MIC の低濃度化がみられた (Tab. 2, Fig. 1)。

Fig. 1. Inoculum size and accumulative % of CEG sensitivity

*Staph. aureus* 50 strs. pH 6.7



また病巣分離大腸菌26株の CEG に対する感受性分布は、原液接種で 12.5 mcg/ml 12 株 (46.2%)、25 mcg/ml 5 株 (19.2%)、50 mcg/ml 3 株 (11.5%) であり、100倍稀釈菌量接種では 6.25 mcg/ml 12株 (46.2%) が多く、原液接種の場合よりも 1 稀釈段階低い値を示し最も (Tab. 3, Fig. 2)。

また最高発育許容濃度 (pH7.0±2) を用いた寒天平板稀釈法では、原液を接種菌量とした場合の病巣分離ブドウ球菌 238 株、大腸菌 102 株の成受性分布は、Tab. 4,

Table 2. Susceptibility of *Staph. aureus*, isolated from surgical fields to CEG

	MIC (mcg/ml)									
	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
Undilut			1 (2)	7 (14)	12 (24)	23 (46)	7 (14)			
10 <sup>-3</sup>		1 (2)	7 (14)	15 (30)	17 (34)	10 (20)				

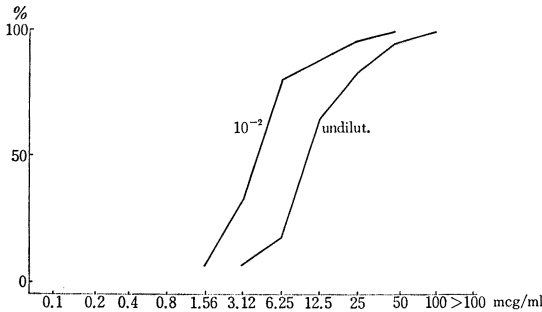
Table 3. Susceptibility of *E. coli* isolated from surgical field to CEG

	MIC (mcg/ml)									
	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
Undilut					2 (7.7)	3 (11.5)	12 (46.2)	5 (19.2)	3 (11.5)	1 (3.9)
10 <sup>-3</sup>				2 (7.7)	7 (26.9)	12 (46.2)	2 (7.7)	2 (7.7)	1 (3.9)	

( ) .....%

Fig. 2. Inoculum size and accumulative % of CEG sensitivity

*E. coli* 26 strs. pH 6.7



Tab. 5 の如くであり、普通寒天培地の場合とかなり異なった値を示した。

II) 血中濃度

血中濃度を測定するにあたり標準曲線を作成した。検定菌は *Sarcina lutea* PCI 1001 株および *Bacillus sub.* PCI 219 株を用いた。

検定培地として、前者には pen assay agar, 後者に mycin assay agar を使用し、cup 法で検定した。標準曲線は人血清および尿をもちい、各稀釈段階を 4, 2, 1, 0.5, 0.25 mcg/ml の 5 段階とした (Tab. 6, Tab. 7, Fig. 3)。

この標準曲線に基づいて、成人健康男子 2 名に、CEG 500 mg を経口投与した時の血中濃度は、*Sarcina lutea*

PCI 1001 株と *B. sub.* PCI 219 株を用いて測定した場合とで血中濃度の差を認めた。

すなわち、*Sarcina lutea* PCI 1001 株を用いた場合の血中濃度の peak は、1 例で 2 時間値 1.3 mcg/ml, 他の 1 例は 4 時間値で 1.1 mcg/ml を測定したが、*B. sub.* PCI 219 株を検定菌とした場合は測定不能であった (Tab. 8)。

III) 尿中濃度

同一健康男子 2 名について、尿中濃度を測定した結果、*Sarcina lutea* PCI 1001 株を検定菌とした場合、そ

Fig. 3. Standard curve of CEG.

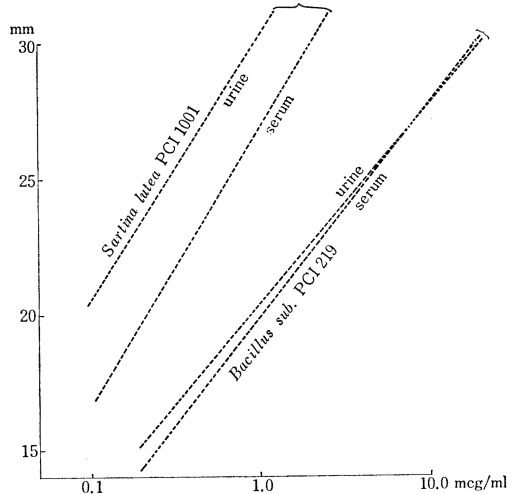


Table 4. Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus*

	MIC (mcg/ml)											238 str.		
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100		
CER	73 (30.7)	25 (10.5)	55 (23.1)	34 (14.3)	18 (7.6)	18 (7.6)	11 (4.6)	2 (0.8)			2 (0.8)			
CET	2 (0.8)	7 (2.9)	57 (23.9)	111 (46.7)	51 (21.5)	6 (2.6)	1 (0.4)				1 (0.4)	1 (0.4)		
CEG						5 (2.1)	16 (6.7)	33 (13.8)	82 (34.6)	71 (29.8)	26 (10.9)	3 (1.3)		
CEX					1 (0.4)	4 (1.7)	50 (21.0)	76 (31.9)	63 (26.5)	25 (10.5)	13 (5.5)	5 (2.1)		
SM			13 (5.5)	3 (1.3)	22 (9.2)	18 (7.6)	17 (7.1)	24 (10.1)	49 (20.6)	16 (6.7)	14 (5.9)	16 (6.7)		
KM			13 (5.5)	19 (8.0)	15 (6.3)	35 (14.7)	28 (11.7)	43 (18.1)	68 (28.5)	4 (1.7)	2 (0.8)	3 (1.3)		
CP			5 (2.1)		2 (0.8)	9 (3.8)	23 (9.7)	1 (0.4)	67 (28.2)	8 (3.4)	9 (3.8)	5 (2.1)		
TC	1 (0.4)		14 (5.8)	39 (16.4)	43 (8.1)	24 (10.1)	24 (10.1)	19 (0.0)	4 (1.7)	5 (2.1)	5 (2.1)	13 (5.5)		

( ) : % Apr. 1969

Table 5. Sensitivity distribution of *E. coli*

	MIC (mcg/ml)										102 str.	
	≤ 0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	<100		
CER				44 (43.1)	37 (36.3)	9 (8.8)	7 (6.9)	3 (2.9)			2 (2.0)	
CET					11 (10.8)	43 (42.2)	29 (28.4)	8 (7.8)	3 (2.9)	8 (7.8)		
CEG					3 (2.9)	26 (25.5)	43 (42.2)	14 (13.7)		16 (15.7)		
CEX					9 (8.8)	60 (58.8)	17 (16.7)	4 (3.7)		12 (11.8)		
SM						2 (2.0)	13 (12.7)	5 (4.9)	2 (2.0)	80 (78.4)		
KM			1 (1.0)	12 (11.8)	14 (13.7)	28 (27.5)	23 (22.5)	19 (18.6)		5 (4.9)		
CP				4 (3.9)	18 (17.6)	13 (12.7)	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	62 (60.8)		
TC		1 (1.0)	1 (1.0)	10 (9.8)	8 (7.8)	5 (4.9)	6 (5.9)	1 (1.0)	6 (5.9)	64 (62.7)		

( ) : % Apr. 1969

の peak は、1例では1～2時間値で600 mcg/ml、他の1例は4～6時間値で280 mcg/mlであつた。また *B. sub. PCI 219* 株を検定菌とした場合は、それぞれ66 mcg/ml、43 mcg/mlであつた。即ち *Sarcina lutea* PCI

1001株と *B. sub. PCI 219* 株との測定比は、10:1ないし6:1で、この差は CEG の代謝物としての Des acetyl CEG の *Sarcina lutea* および *B. sub.* に対する感受性の差を示すものと思われる (Tab. 8)。

Table 6. Standard curve

Assay method : Cup-plate method  
Assay org. : *Sartina lutea* PCI 1001  
Medium : Pen assay agar

Serum	4.0	2.0	1.0	0.5	0.25	mcg/ml
	34.2	30.2	27.5	24.6	21.2	mm
	34.1	30.8	27.6	24.3	20.8	"
	34.0	29.8	26.2	23.0	20.6	"
	33.2	30.0	27.8	23.2	20.9	"
Average	33.9	30.2	27.3	23.8	20.9	mm
Urine	4.0	2.0	1.0	0.5	0.25	mcg/ml
	36.0	32.8	29.5	27.2	24.6	mm
	38.2	34.3	30.9	27.3	25.2	"
	38.3	32.5	30.2	27.6	24.6	"
	37.5	33.8	30.6	27.5	23.8	"
Average	37.4	33.4	30.2	27.4	24.0	mm

Table 7. Standard curve

Assay method : Cup-plate method  
Assay org. : *Bacillus sub.* PCI 219  
Medium : Mycin assay agar

Serum	4.0	2.0	1.0	0.5	0.25	mcg/ml
	25.0	23.0	20.6	18.2	16.8	mm
	26.0	23.5	20.0	18.2	16.3	"
	25.2	22.6	20.0	18.0	16.0	"
	25.0	22.5	19.8	17.6	15.0	"
Average	25.3	22.9	20.1	17.5	16.1	mm
Urine 4.0		2.0	1.0	0.5	0.25	mcg/ml
	26.0	23.2	20.0	17.6	15.8	mm
	25.3	23.0	20.5	18.2	15.3	"
	25.4	22.2	20.5	18.8	16.3	"
	26.0	22.7	19.8	17.6	15.7	"
Average	25.7	22.8	20.2	18.1	15.8	mm

## VI) 臨床成績

外科的表在感染症15例に1日1.0g(小児1例のみ0.5g)3~6日間投与した。全例ブドウ球菌の感染例で14例は有効、1例は不明であり、この1例は嘔気を認めたので中止したものである。原因菌はすべて、原液接種で3.12 mcg/ml以下のCEGでその発育が阻止された(Tab. 9)。

また6例にCEG1日2.0g投与したが3例に有効、1例無効、他の2例は下痢、嘔吐のため1日で投与中止をした(Tab. 10)。

Table 8. Serum level of CEG

500mg per os

		½	1	2	4	6	hrs.
K.K m 65kg	<i>S. lutea</i>	0	0.4	1.3	0.6	trc.	mcg/ml
	<i>B. sub.</i>	0	0	0	0	0	"
Y.N m 56kg	<i>S. lutea</i>	0	0	0.2	1.1	0.1	mcg/ml
	<i>B. rub.</i>	0	0	0	0	0	"

Urine concentrations of CEG  
500mg per os

		0-½	½-1	1-2	2-4	4-6	hrs.
K.K m 65kg	<i>S. lutea</i>	0	120	600	300	250	mcg/ml
	<i>B. sub.</i>	0	10	66	43	34	"
Y.N m 56kg	<i>S. lutea</i>	0	0	43	150	280	mcg/ml
	<i>B. sub.</i>	0	0	0	33	43	"

## V) 結 語

(1) CEGの感受性におよぼす影響を検討した結果、ブドウ球菌標準株で $10^6 \sim 10^8$ 菌量接種で安定な値を示し、酸性値で抗菌性が強い。

(2) 外科的病巣分離ブドウ球菌50株のCEGに対する感受性分布は普通寒天培地をもちいた平板希釈法でMIC 0.8~6.25 mcg/mlのもの86%であり、大腸菌26株では19.2%が3.12~6.25 mcg/mlの範囲で阻止された。

(3) 健康成人男子2名に500mg経口投与した時の血中濃度のpeakは、それぞれ2時間値、4時間値にあり、その値は1.3 mcg/ml、および1.1 mcg/mlであった。

(4) 健康成人男子2名に500mg経口投与した時の尿中濃度はそれぞれ1~2時間、4~6時間で600 mcg/ml、280 mcg/mlの最高値を示した。

(5) 外科的表在感染症21例にCFGを投与した時の臨床成績では有効17例、無効1例、判定不能3例でこれらは下痢、嘔気、嘔吐など副作用を認めたので中止したものである。

## 参 考 文 献

- 1) WARREN E. WICK *et al.* : *In vitro* and *In vivo* laboratory evaluation of cephaloglycin and cephaloridine, 248, Vol. 13, No. 2 March 1965.
- 2) WARREN, E. WICK : *In vitro* and *in vivo* laboratory evaluation of cephalothin, 84, 1292-1296, J. Bacteriol.
- 3) WARREN, E. WICK : Cephaloglycin and des-acetyl cephaloglycin The Lilly Research Laboratories

Table 9. Clinical responses of surgical infections to CEG

Case	Name	Sex	Age	Diagnosis	Dosage/day	Duration
1	M.M	M	21	Infection after contusion	1.0g	4days
2	N.T	F	33	Fistula after appendectomy	1.0	1
3	M.K	M	33	Subcutaneous abscess of the breast	1.0	5
4	K.S	M	19	Furuncle	1.0	6
5	Y.S	M	24	Furuncle	1.0	3
6	T.S	M	18	Furuncle	1.0	5
7	M.O	F	31	Paronychia	1.0	3
8	I.N	M	30	Furuncle	1.0	3
9	K.I	F	30	Furuncle	1.0	3
10	T.S	M	18	Furuncle	1.0	5
11	I.H	M	23	Infection after contusion	1.0	4
12	S.N	M	26	Phlegmon of thumb	1.0	5
13	K.M	F	19	Suppurative Mastitis	1.0	3
14	K.O	M	38	Groin abscess	1.0	4
15	N.K	F	6	Paronychia	0.5	3

Case	Organism	MIC to CEG		Adj. surg.	Clin. response	Side effect
		undilut	× 100			
1	<i>Staph. aur.</i>	3.12	1.56		Good	None
2	"	3.12	1.56		?	Nausea
3	"	3.12	1.56	Incision	Good	None
4	<i>Staph. epid.</i>	0.8	0.8	"	"	"
5	"	1.56	0.8		"	"
6	<i>Staph. aur.</i>	3.12	1.56	Incision	"	"
7	"	3.12	0.4		"	"
8	"	3.12	1.56	Incision	"	"
9	<i>Staph. aur.</i>	0.8	—	"	"	"
10	<i>Staph. aur.</i>	1.56	—		"	"
11	"	1.56	—		"	"
12	"	1.56	—	Incision	"	"
13	"	1.56	—	"	"	"
14	<i>Staph. epid.</i>	0.8	—	"	"	"
15	<i>Staph. aur.</i>	3.12	—	"	"	"

Table 10. Clinical responses of surgical infections to CEG

Case	Name	Sex	Age	Diagnosis	Dosage/day	Duration
1	Y.Y	M	57	Paronychia	2.0g	1 Days
2	A.H	M	28	Post op. subcutaneous abscess	"	5
3	K.K	M	38	Subcutaneous abscess of neck	"	1
4	A.O	M	19	Phlegmon of foot	"	2
5	A.T	M	20	Infected atheroma	"	3
6	H.M	M	19	Subcutaneous abscess	"	6

Case	Organism	MIC to CEG		Adj. surg.	Clin. response	Side effect
		undiluit	× 100			
1	<i>E. coli</i>	0.8	0.4	Incision	?	Diarrhea
2	<i>Staph. aur.</i>	12.5	6.25		Good	None
3	<i>Staph. epid.</i>	3.12	0.8	Incision	?	Vomiting
4	n. g.	—	—		Good	None
5	<i>Staph. aur.</i>	6.25	3.12	Incision	Failure	None
6	<i>Staph. avr.</i>	1.56	1.56		Good	None

Indianapolis, Indiana, U.S.A.

- 4) WARREN, E. WICK : Influence of antibiotic stability on the results of *in vitro* testing procedures, 87 1162-1170, J. Bacteriol.
- 5) PITT, J. *et al.* : Antimicrobial activity and pharmacological behavior of cephaloglycin, 630-635, Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1961.
- 6) ABRAHAM, E.P., and G.G. NEWTON : The structure of cephalosporin C, 79, 377-393, Biochem, 1961.
- 7) HOGAN, L. B., HOLLOWAY, W. J., *et al.* : Clinical experience with cephaloglycin, 624-629, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1967.
- 8) 大越正秋他 Cephaloglycin シンポジウム. 第15回 日本化学療法学会東日本支部総会.

## CEPHALOGLYCIN IN SURGERY

S. ISHIYAMA, U. TAKAHASHI, I. KAWAKAMI, I. NAKAYAMA, H. IWAMOTO,  
S. IWAI, S. OSHIMA, M. TAKATORI  
Surgery, Nihon University School of Medicine, Tokyo.

The antibacterial effect of cephaloglycin was more intensive in an acidic medium than in an alkalic. It was stable at  $10^6$ - $10^8$  of inoculum size.

The cephaloglycin sensitivity of 80% of staphylococci cultured from surgical fields was ranged in 0.8-6.25 mcg/ml and that of 19.2% of *Escherichia coli* in 3.12-6.25 mcg/ml on nutrient agar.

Blood and urinary concentrations were obtained after oral administration of 500 mg CEG in two healthy adults. They were, in a case 1.3 mcg/ml and 600 mcg/ml at maximum, and in another 1.1 mcg/ml and 280 mcg/ml respectively.

In an open clinical trial of the drug it was found that the results were successful in 17, failed in one, and doubtful in 3 of all 21 cases. Right differences were marked in these values when they were assayed using *Sarcina lutea* and *Bacillus subtilis* as test organisms. The fact ment a CEG-degradient occured in the body fluid and it changed into desacetylcephaloglycin as a metabolite.