

Cephapirin に関する研究

真下啓明・深谷一太・国井乙彦・鈴木 誠

東京大学医科学研究所内科

まえがき

Cephapirin (BL-P 1322) (以下 CEP と略す) は Bristol 研究所において開発された新しいセファロスポリン剤であり、Fig. 1 のような構造式で、CET, CEG と等しくエステル結合を有するので、体内でエステラーゼの作用をうけて代謝され、Desacetyl-CEP となり、抗菌力の低下した型として排泄される。いつぼう、腎毒性が、CET なみに少ないこと、筋肉注射時の局所痛が CET より少なく、CER に近いことなどが利点としてあげられている。私共は本剤について 2, 3 の検討を行なったので、その成績を報告する。

方法ならびに成績

基礎的検討

1) 感受性試験

数菌種の臨床分離株について、化学療法学会標準法にもとづき MIC 値を測定した成績は Table 1 のとおりで、黄色ブドウ球菌では 0.4 mcg/ml のものがもつとも多く、よい感受性を示したが、大腸菌では 12.5~100 mcg/ml に大多数の株が分布し、かなり鈍い MIC 値を示すようであった。その他のグラム陰性桿菌では感受性値は 6.3~>100 mcg/ml であった。

接種菌量の影響をみるため、ブイヨン1夜培養液を100倍に滅菌生理食塩水で希釈したものを1白金耳塗抹したときの MIC 値をみたところ、Table 2 のように黄色ブドウ球菌では標準法での MIC 値と同じか、平板1枚数値が小となった。大腸菌では平板2~3枚の差をみとめるものが多かつた。この点、いくぶん相違した態度を示した。

Cefazolin (CEZ) との MIC 値の比較は Table 3 のとおりで、黄色ブドウ球菌では CEP のほうが平板1枚程度 CEZ に優るものが多かつたが、大腸菌では CEZ

Fig. 1 Structural formula of CEP.

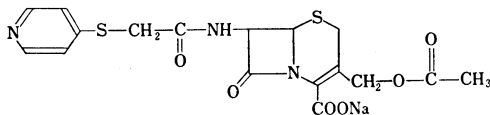


Table 1 Sensitivity of several genera of bacteria isolated clinically against cephapirin by JSC standard method

MIC (mcg/ml)	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Proteus Klebsiella Enterobacter</i>
0.1	1 (209 P)		
0.2	4		
0.4	17	1	
0.8	1		
1.6			
3.1			
6.3			1 (<i>pr.</i>)
12.5		1	
25		2	1 (<i>kl.</i>)
50		3	
100		4	
>100			1 (<i>Ent.</i>)
Total	23	10	3

Table 2 Influence of inoculum size on MIC of bacteria to cephapirin

Genera	Inoculum size		No. of strain
	Original	100-fold Dilution	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.1	0.1	1
	0.2	0.1	1
	0.2	0.2	3
	0.4	0.2	5
	0.4	0.4	12
	0.8	0.4	1
<i>E. coli</i>	0.4	0.1	1
	12.5	12.5	1
	25	6.3	1
	25	25	1
	50	12.5	3
	100	12.5	4
<i>Enterobacter</i>	>100	>100	1
<i>Klebsiella</i>	25	6.3	1
<i>Proteus</i>	6.3	0.4	1

のほうに MIC 値の小さいものが圧倒的に多かつた。

液体希釈法(試験管法)にて 24 時間後 MIC 値を測定したのち、菌の発育をみとめない試験管から 1 白金耳を、CEP 不含平板に塗抹して殺菌的 MIC 値を検討した。その成績は Table 4 のとおりで、静菌的 MIC 値との差は菌株により異なつたが、差のないものから、4 管以上の巾のあるものまで種々であつた。

2) 実験的感染症治療成績

マウスに黄色ブドウ球菌を背部皮下接種し、接種当日から連日 5 日間 1 日 1 回 20 mg/kg の CEP または CEZ を 1 群 5 匹ずつに筋肉内注射し、6 日目の注射 30 分後

Table 3 Comparison of MIC between cephapirin and cefazolin

Genera	Cephapirin	Cefazolin	No. of strain
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.1	0.1	1
	0.2	0.4	4
	0.4	0.4	4
	0.4	0.8	11
	0.4	1.6	2
	0.8	1.6	1
<i>E. coli</i>	0.4	0.4	1
	12.5	1.6	1
	25	1.6	1
	25	50	1
	50	3.1	2
	50	25	1
	100	1.6	2
	100	6.3	1
	100	12.5	1
<i>Enterobacter</i>	>100	>100	1
<i>Klebsiella</i>	25	6.3	1
<i>Proteus</i>	6.3	6.3	1

Table 4 Bacteriostatic and cidal MID against cephapirin

Genera & Strains	MIC (mcg/ml)	
	Bacteriostatic	Bactericidal
<i>Staph. aureus</i> No, 1	0.2	0.2
	2	≥25
	3	0.2
	4	≤0.1
<i>E. coli</i> No, 1	25	25
	2	12.5
	3	12.5
	4	25
		50

に屠殺して残存膿瘍の大きさと、血中および膿瘍局所周辺の皮膚濃度をそれぞれ測定した。その成績は Table 5 のとおりで、膿瘍の縦径×横径にて近似面積をあらわしてその平均値を算出すると、CEZ のほうが CEP より小であつた。皮膚濃度および血中濃度の平均値も、CEZ のほうが高値を示した。なお膿瘍の形成された局所からは全マウスにおいて黄色ブドウ球菌を証明した。接種に用いた菌は CEP・CEZ 両者に対し同じ 0.4 mcg/ml の MIC 値を有するものであつた。

3) 標準曲線の作製

CEP の濃度測定用標準曲線は、溶連菌 S-8 株を用いる重層法にて行ない、標準液は pH 7.0 の磷酸緩衝液にて希釈して作製した。

4) 血清蛋白結合率

型のとおり、セロファン囊 48 時間透析法により、馬血清と緩衝液に対して透析を行なつたのちの残余量の測定を、3 濃度段階の CEP について行なつた。その成績は Table 6 のとおりで、結合率は平均約 16.6% となり、比較的少いようであつた。

5) 赤血球吸着

型のとおり、めん羊赤血球を用い、CEP の 3 濃度段階の溶液について検討した。その成績は Table 7 のとおりで、吸着率は 0.01 となり、ほとんど吸着は起らないと思われた。

Table 5 Staphylococcal subcutaneous infection to mice and therapeutic effect of daily cephapirin i.m. injection of dose 20 mg/kg for 5 days.

Group	Area (Length by mean skin width) of abscess (mm ²)	*Recovery of serum level organism
Cephapirin	16	+
	30	+
	52 42	5.0/2.2 +
	30	+
	82	+
Cefazolin	38	+
	36	+
	29 32	16/7.5 +
	42 16	+ +
Control	77	+
	104 78	+
	54	+

MIC : To each agent 0.4 mcg/ml

* : 30 Min. after injection, mcg/g or mcg/ml

Table 6 Serum protein binding rate of cephapirin against horse serum using cellophane bag dialysis

Exp.	Concentration after dialysis (mcg/ml)		Rate (%)
	Against buffer	Horse serum	
I	2.0	1.6	20
II	3.7	3.4	8.1
III	6.5	5.0	21.8
Average rate			16.6%

Table 7 Adsorption of cephapirin to sheep red blood cells

Ht	Concentration of supernatant (mcg/ml)				
	(%) 0	11	22	34	44
I	8.4	8.4	9.7	11.5	12.5
II	9.7	11.5	11.5	15	17
III	18	—	24	31	44
Average rate of adsorption 0.01					

6) 体液中濃度

2羽の家兎に CEP 30 mg/kg 筋注後、総胆管挿入チューブから採取した胆汁中濃度を血中濃度とともに測定した。その成績は Fig. 2 のとおりで、胆汁中濃度は血中濃度の高さに到達しなかつた。No. 1 家兎について胆汁中濃度の血中濃度に対する比はピーク値の比較で、0.60 であり、6 時間までの胆汁中排泄率は、0.22% であつた。No. 2 家兎について胆汁中濃度の血中濃度に対する比は同じく 0.25 であり、6 時間までの胆汁中排泄率は 0.05% であつた。なお NO. 2 家兎について膀胱穿刺により採尿した尿中濃度は 0~2 時間 755 mcg/ml、2~6 時間 3000 mcg/ml で、尿中排泄率は 6 時間までで 38.6% となつた。

7) 臓器内濃度

1 群 3 匹のマウスに CEP 20 mg/kg を筋肉内注射し、

Fig. 2 Serum and bile level following i.m. injection of cephapirin 30 mg/kg to rabbit.

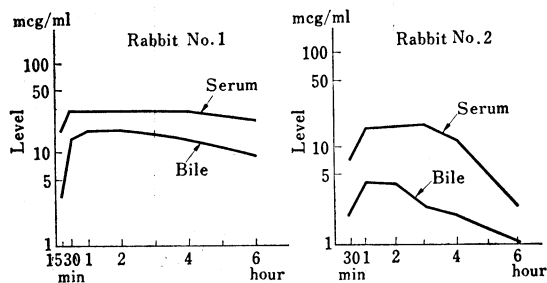
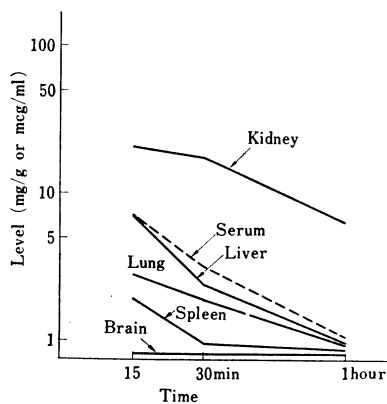


Fig. 3 Organ level of cephapirin following intramuscular injection 20 mg/kg to mice.



経時的に屠殺し、pH 7.0 のリン酸緩衝液で 5 倍希釈ホモジネートを作り、その遠沈上清について濃度を測定した。

標準曲線は pH 7.0 のリン酸緩衝液をもつて作成した。その成績は Fig. 3 のとおりで、ピーク値は腎、肝、肺、脾の順を示した。

マウス臓器ホモジネートによる CEP 力価の減少を検討したものが Table 8 であるが、各臓器において減少を示した。

臨床的検討

1) ヒトでの体液測定成績

a) 胆道癌による総胆管閉塞で外胆汁瘻を設置した患者 Y. S. 51 才男性例で、術前の黄疸指数 240, GPT 66, GOT 72, Al-P 20.7 (BESSEY-ROWLEY 法), 検査時の黄疸指数 43, GPT 73, GOT 45, Al-P 8.0 に CEP 1g を 20 ml の 20% ブドウ糖に溶解して静脈内注射し、血清・胆汁・尿中濃度を測定した。その成績は Table 9 のとおりで、胆汁中濃度は低値に止まり、24 時間の全

Table 8 Reduction of activity of cephapirin by mixing with homogenate of mice organs etc.

Materials	Rate of activity remaining after mixing (%)
Liver	59
Kidney	50
Lung	55
Spleen	50
Brain	31
Intestinal contents	3
Serum	97

Original level : 10 mcg/ml

Table 9 Serum, bile and urinary level following intravenous injection of cephapirin (1 g) to a patient with external bile fistula

Specimens	Time after injection	Level (mcg/ml)	Amount	Total % of injected
Serum	5 min.	46		
	30 min.	8.8		
	1 hr.	2.9		
	4 hr.	0.3		
Bile	0~1 hr.	2.5	10 mcg	
	1~2	6.0	12	
	2~3	2.2	75.5	
	3~4	1.0	17	
	4~24	0.03	9.6	0.01
Urine	0~4 hr.	4,000	360 mg	
	4~24	6.4	2.6	36.26

胆汁中排泄量は 0.01% であった。いつぼう、尿中濃度は 4000 mcg/ml に上り、24 時間の尿中排泄率は、36.3% であった。

b) 急性腎盂腎炎の K. T. 50 才女性例に、連日 CEP 朝夕 1 g ずつを筋注し、24 時間蓄尿について尿中濃度を測定し、排泄量を検討した。その成績は Table 10 のとおりで、尿中濃度は 400~1,300 mcg/ml、排泄率は 25~100% となった。1 日朝方の注射直前に採血し、血中濃度を測定しようとしたが不能の低値であった。

2) ヒト・家兎胆汁・尿の Bioautography

展開溶媒として酢酸エチル：アセトン：酢酸：水 = 40 : 30 : 10 : 15 を用い、展開後 110°C 5 分に置き、さらに室温にて風乾したのち、検定菌として *B. subtilis* を用いて、Bioautography を行なった。その成績は Fig. 4 のとおりである。

Fig. 5 の左端は CEP 50 mcg/ml 溶液、右端は DES-CEP 100 mcg/ml 溶液をそれぞれ 1 μl、家兎尿は CEP 注射後 2~6 時間に排泄されたものの磷酸緩衝液 100 倍

Table 10 K.T. 50% ♀ body weight 52 kg

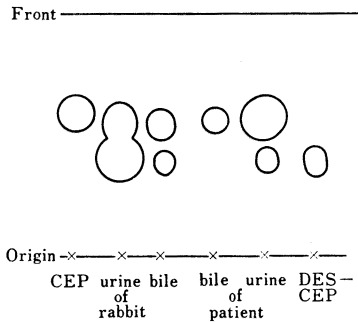
Cephapirin administered	1 g × 2/day i.m.				
	8/28	29	30	31	9/1 2
Level of cephapirin in daily collected urine (mcg/ml)		700	5,000		520
Daily urinary volume (ml)		700	400		1,300
% of cephapirin excreted daily		25	100		34
Blood level just prior to an injection		undetectable			

Fig. 4 Bioautogram of cephapirin, desacetyl-cephapirin and, rabbit and human urine and bile.

Solvent : Et Ac : Acetone : HAC : H₂O = 40 : 30 : 10 : 15

Adsorbent: Kieselgel 60 F 254 Merck

Test organism: *B. subtilis* PCI 219



希釈液を 1 μl、家兎胆汁は 1 時間後に採取したものをそのまま 5 μl それぞれスポットした。またヒト検体は、外胆汁瘻を有する症例に CEP 1 g を静注したのち、1~2 時間の胆汁原液を 5 μl と、0~4 時間に排泄された尿の 80 倍希釈液を 1 μl とをそれぞれスポットした。

ヒト、家兎とも尿・胆汁中とともに Desacetyl 型 CEP への変換をみとめた。

3) 臨床使用例

a) K. T. 50 才女 急性腎盂腎炎 (Fig. 5)

臨床経過は Fig. 5 のとおりである。CEP 投与によって速やかに下熱に赴き、尿中の大腸菌は投与前 >10⁵/ml であったものが、投与開始翌日には陰性となり、著効と判定された。本例分離菌の CEP に対する MIC は液体希釈法で測定し、25 mcg/ml であった。CEP 5 日間筋注後 NA 内服に切換えて外来とした。再発はなかつた。副作用はとくにみとめられなかつた。

b) G. K. 77 才男 肺癌+肺炎 (Fig. 6)

肺癌兼癌性胸膜炎にて MMC + Cyclophosphamide +

Fig. 5 K. T. 50 y. ♀ Acute pyelonephritis

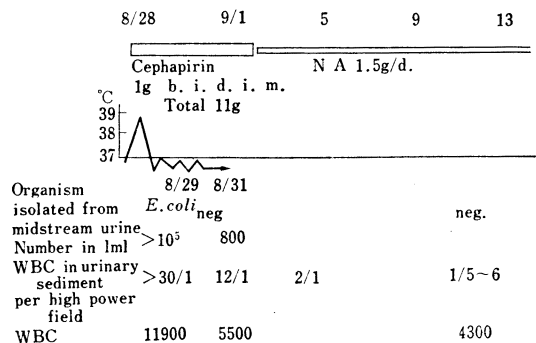
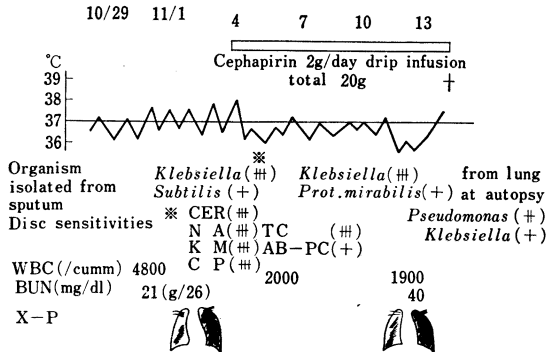


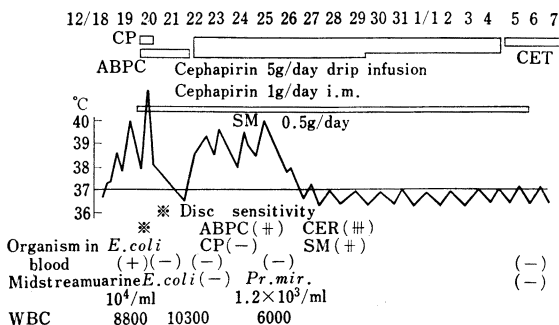
Fig. 6 G. K. 77 y. ♂ Lung cancer+Pneumonia.



Chromomycin A₃ 週 2 日静注と、胸腔穿刺後 MMC 注入を週約 1 回の割合で施行してきた患者で、胸部 X線上下肺下野に陰影の出現をみとめ、発熱を伴ったので、CEP 2g を 500 ml のブドウ糖に混じて点滴静注を行なった。注射開始翌日には下熱をみたが、全身衰弱から死亡した。喀痰中からは投与前 *Klebsiella* が多く検出され、投与中も同様であった。剖検肺からは *Pseudomonas* (卅), *Klebsiella* (+) であり、無効と判定した。本例で白血球数が漸減したが、これは CEP のためではなく、以前に使用した抗癌剤 (10 月中旬に中止) の遠隔的副作用の発現と解された。BUN の上昇もみられたが、これも全身状態の悪化など他の因子によるものと考えられた。

c) T. S. 46 才男 大腸菌菌血症 (Fig. 7)

数カ月前立腺膿瘍のための該部のマッサージを他院でうけていたが、12 月 18 日左下腹部に激痛を訴えて入院した。発熱あるため血液培養を行なったところ、大腸菌をみとめた。肺結核の既往があるので、腎結核を疑い、SM を毎日 0.5g 筋注するとともに CP 2g 1 日、AB-PC 1 日 1g×2 筋注を 3 日間行なった。いつたん下った体温が再び上昇したため CEP 5g を 5% ブドウ糖に混じて午前中に点滴静注し、夜間同 1g 筋注を行ない、1 日 6g の使用として継続した。体温は CEP 投与

Fig. 7 T. S. 46 y. ♂ Sepsis due to *E. coli*.

4 日目から急速に下熱に赴き、5 日目より平熱となった。血液中の菌は入院翌日 ABPC 投与前すでに陰性であったので、一過性菌血症の状態であったのかもしれない。故に CEP の細菌学的効果は厳密には不明であった。臨床的には有効とみなしうる経過を示した。最初血液から分離した大腸菌の CEP に対する MIC は 100 mcg/ml であった。

考 察

本剤はセファロスポリン系抗生剤の 1 つとして新しく登場した薬剤であるが、私共の検討した範囲内において特徴的な利点は見出し難かった。抗菌力・体内動態など多くの点でもつとも CET と類似した物質であると考えられる。筋注時の疼痛にかんしては、少ない臨床例では比較は差し控えたい。しかし既存のセファロスポリン剤に伍して等しく存在価値を有しているものといえよう。

文献上注目されるものでは、感受性検査において A 群溶連菌と肺炎球菌では CEP が CET よりすぐれ、血清蛋白結合率は約 45%、胆汁からの回数は 1% という¹⁾。また感受性検査時、接種菌量を 10⁵ とすると、被検大腸菌は 100% が 7.5 mcg/ml ないしそれ以下の濃度で阻止されたという²⁾。たしかにグラム陰性桿菌では私どもの成績でも接種菌量の影響を大きくうけるようであった。

臨床使用例では 77 例中 14 例で局所痛、4 例で静脈炎を起こしたが、腎・肝機能障害はなかつたという³⁾。また各種感染症治験例のうち、効果判定可能な 79 例中 76 例に有効といい、毒性少なく、静注 22 例中静脈炎は 1 例のみみられなかつたという³⁾。1 日量としては 8g まで用い、4 時間間隔で投与したものが多かつた。

Hodson ら⁴⁾ は 25 例を治療し、20 例有効としているが、他のセファロスポリン剤との優劣は、Controlled study によらなければ不明であると述べているが、当然であろう。

結 論

新しいセファロスポリン系抗生剤 Cephalosporin について 2, 3 の検討を行ない、次の成績をえた。

1. 感受性検査において、黄色ブドウ球菌の MIC は 0.4 mcg/ml を中心に分布したが、グラム陰性桿菌では 12.5~100 mcg/ml であった。接種菌量を 1/100 に減少すると、大腸菌では、MIC 値がかなり減少したが、黄色ブドウ球菌では変動が少なかつた。

2. マウスの黄色ブドウ球菌皮下感染に対する治療効果を Cefazolin と比較したところ、いくぶん劣る成績をえた。

3. 馬血清蛋白結合率は小で、めん羊赤血球吸着率も

低値であつた。

4. 家兎に筋注後の胆汁中濃度はピーク値で血中濃度の約半分ないし4分の1であつた。

5. マウス筋注後の臓器内濃度のピーク値の順序は、腎、肝、肺、脾となつた。マウス臓器ホモジネートとの混合により、かなりの力価減少をみとめた。

6. ヒトの胆汁中、尿中濃度を測定したところ、胆汁への移行は少なく、尿中濃度は高値に達した。

7. ヒトおよび家兎の尿・胆汁について、Bioautographyを行ない、ともに Desacetyl-CEP への変換をみとめた。

8. 臨床的に、急性腎盂腎炎1例に著効、肺癌患者に合併した肺炎1例に無効、前立腺膿瘍から大腸菌菌血症を起こしたと思われる発熱例に有効であつた。とくに副作用をみとめなかつた。

文 献

- 1) BODNER, S. J. & M. G. KOENIG: Clinical and *in vitro* evaluation of cephapirin.: A new parenteral cephalosporin. Amer. J. Med. Sci. 263(1): 43-51, 1972
- 2) WISNER, P., R. MAC GREGOR, D. BEAR, S. BERMAN & K. HOLMES: Evaluation of a new cephalosporin antibiotic, cephapirin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1(4): 303-309, 1972
- 3) QUINTILIANI, R. A., A. LENTNIK, M. CAMPOS & H. DiMEOLA: Efficacy and safety evaluation of cephapirin in hospitalized patients. Clinical Med. 79(10): 17-21, 1972
- 4) HODSON, A. H. & W. J. HOLLOWAY: Clinical trial with cephapirin. Int. J. Clin. Pharm. Tox. 6(1): 10-12, 1972

CEPHAPIRIN: BASIC AND CLINICAL STUDIES

KEIMEI MASHIMO, KAZUFUTO FUKAYA, OTOHIKO KUNII and MAKOTO SUZUKI

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

On a new cephalosporin derivative, cephapirin (abbreviated as CEP), several basic and clinical studies were carried out, and the following results were obtained.

1. In sensitivity test, MIC value of *Staphylococcus aureus* distributed around 0.4 mcg/ml, that of gram negative bacilli ranging from 12.5 to 100 mcg/ml. The reduction of inoculum size to one-hundredth followed the decrease of MIC in case of *E. coli*, but to a lesser degree in case of *Staphylococcus aureus*.

2. In comparison of therapeutic effect of CEP with cefazolin against subcutaneous infection due to *Staphylococcus aureus* in mice, it was found that CEP was somewhat inferior to cefazolin.

3. Both of the binding rate to horse serum and the adsorption capacity to sheep red blood cells were low.

4. Bile level after intramuscular injection of CEP to rabbit was about a half to one-fourth of serum level in the peak value.

5. Each value of mice organ level following intramuscular injection of CEP ranked in order of the kidney, liver, lung and spleen. The mixing of CEP with each mice organ homogenate yielded moderate reduction of activity.

6. In human subjects administered CEP, bile level was low, while markedly higher level was detected in urine.

7. Bioautography of human and rabbit urine and bile revealed the transformation of CEP to desacetyl-CEP in every four instances.

8. Clinically one case of acute pyelonephritis responded well, while another one of pneumonia complicated with lung cancer showed no effect. The third febrile patient in whom bacteremia due to *E. coli* was derived from prostatic abscess showed good result. No side effect was observed in all cases.