

Cephapirin に関する基礎的臨床的研究

清水喜八郎・国井乙彦

東大第一内科

新しいセファロスポリン系抗生物質, Cephapirin (以下 CEP と略す) について, 基礎的検討 (人血中濃度および動物における臓器内濃度) と内科系感染症に対する治療効果を検討したので, その成績を報告する。

1) 臓器内濃度

体重 200 g 前後の健常雄性 Wistar 系ラットを用い, Cephapirin 200 mg/kg を右大腿部に筋注し, 検定菌として *Streptococcus hemolyticus* S-8 株を用い, 重層法により, 血清および臓器内濃度を測定した。

標準曲線には pH 7.2 の 1/15 Mol phosphate buffer を使用した。

ラットを放血致死させたのち各臓器をとりだし, 磨砕したのち 1/15 Mol phosphate buffer にて 5 倍希釈したものを測定に供した。

成績は Table 1, Fig. 1 のとおりで (3 例平均), 血中濃度は 30 分後 73.3 mcg/ml と高値を示し, 以後速やかに減少し, 4 時間, 6 時間では痕跡程度であった。

臓器では腎が最も高く, 30 分で 291.7 mcg/g で, 6 時間後でもなお 0.4 mcg/g 認められた。ついで肺, 肝

の順で, 肝が最も低く最高でも 30 分後で 9.7 mcg/ml, 4 時間以後は測定不能であった。

2) 血中濃度および尿中排泄

健康成人男子 3 例の Volunteer に CEP を 500 mg 1 回筋注し, その血中濃度, 尿中排泄を測定した。測定方法は臓器内濃度の場合と同様で, *Streptococcus* S-8 を用いる重層法で標準曲線は 1/15 M phosphate buffer を用いた。

成績は Table 2 のとおりで, 血中濃度のピークは 1 時間後で (30 分値は測定しなかつた), 3 例平均値が 6.5 mcg/ml, 以後漸減したが 5 時間後でも 0.4 mcg/ml 認められた。5 時間までの尿中排泄率は平均 81.3% と良好であった。

3) 臨床使用成績

気管支肺炎 2 例, 肺癌に合併した気管支肺炎 1 例および急性腎盂腎炎の 1 例, 計 4 例に CEP を投与した (Table 3)。

症例 1 15 才, 男。気管支肺炎 (Fig. 2)

入院前に 38~39°C におよぶ発熱, 咳嗽, 咯痰があり, 胸部レ線所見で左下肺野に陰影を発見され, 気管支肺炎の診断で入院した。

入院時, 咯痰から *Haemophilus* を分離したが, これが原因菌かどうかは不明である。入院時にはすでに 37°C 台に下熱していたが, CEP を 1 日 2 g 分 2 で 13 日間筋注し, 胸部陰影消失し, 咯痰消失, 菌陰性化をみ, 白血球数は 9700→7700, CRP (++)→(-) となり, 全身状態も好転し, 有効と判定した。

Table 1 Tissue concentration of CEP in rats (200 mg/kg i.m.)

	1/2	1	2	4	6 h
Lung	13.5	3.2	1.5	0	0
Liver	9.7	2.7	0.7	0	0
Kidney	291.7	56.7	21.3	0.9	0.4
Serum	73.3	16.8	2.9	tr.	tr.

(*Strept. hemolyt.* S-8, tube method)

Fig. 1 Tissue concentration of CEP in rats.

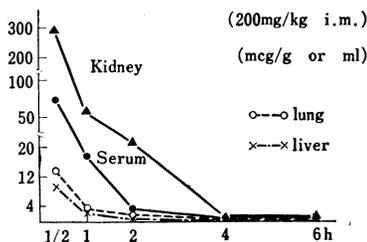


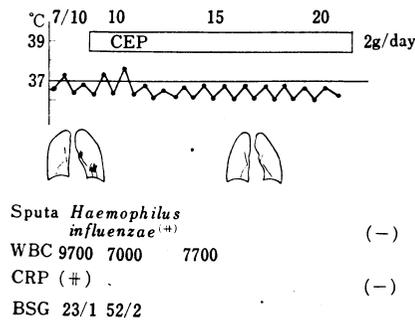
Table 2 Blood levels and excretion in urine of CEP in volunteers (500 mg/man i.m.)

Case	Serum				Excret. urine in 5 h
	1	2	3	5 h	
F	5.8	3.0	1.5	0.6	95.2%
K	8.0	3.0	1.6	0.5	71.4
M	5.8	3.2	1.3	0.2	77.3
av.	6.5	3.1	1.5	0.4	81.3

Table 3 Clinical effects of CEP

No.	case	age	sex	diagnosis	bacteria	g/day	total dose (g)	bact, effect	clin, effect	side effect
1	H.K.	15	m	Bronchopneumonia	<i>H. influ.</i>	2	26	+	+	-
2	K.O.	77	m	U. v., Broncho-G (+) pneumonia	<i>Diploco., Klebsiella</i>	2	24	+	+	-
3	R.K.	81	m	Lung cancer Bronchopneumonia	<i>Klebsiella, H. influ.</i>	2	34	-	-	-
4	T.M.	24	f	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1.5	15	+	+	-

Fig. 2 H. K. 15 yr. ♂ Bronchopneumonia.

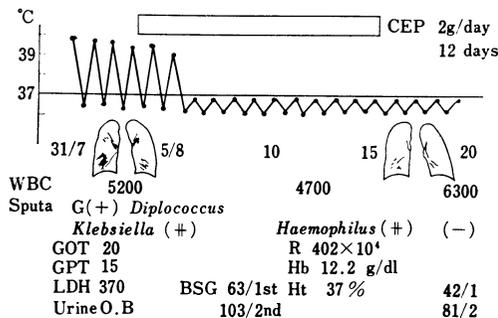


症例 2 77 才，男。胃潰瘍+気管支肺炎 (Fig. 3)

胃潰瘍を治療中に気管支肺炎が合併した例で、39°C 台の弛張熱，咳嗽，喀痰があり，胸部レ線所見で両側下肺野に斑状陰影を認めた。

喀痰から分離した細菌はグラム陽性の *Diplococcus* と *Klebsiella* (++) でこれが原因菌か否かは確定不能であったが，CEP 1日 2g 分2で筋注を12日間行なった。CEP 使用後3日目から急速に下熱し，胸部陰影も吸収され，いちおう有効と判定した。喀痰中の細菌は途中 *Haemophilus* が分離されたが，後に陰性化している。本症例では白血球増多が認められず 5200→4700→6300 であつたが，これは，老人のため反応が現われにくかつたことによるものか，あるいは，病因がビールス性のあるいはマイコプラズマ性のものであるためか確認不能であつたことは残念である。

Fig. 3 K. O. 77 yr. ♂ U. v. + Bronchopneumonia.



症例 3 81 才，男。肺癌+気管支肺炎 (Fig. 4)

39°C におよぶ発熱，咳，痰あり，胸部レ線所見では両側，主として右側中，下肺野に陰影を認めた。喀痰中に *Klebsiella* を証明し，CEP を1日 2g 分2筋注で17日間使用したが喀痰中細菌は陰性化せず，胸部レ線所見にも改善が認められなかつた。本症例は後に剖検によつて肺癌に気管支肺炎を合併したものと診断された。こういう重篤な基礎疾患が根底にあつたために本剤が奏効し難かつたものと思われ，このような症例では効果の判定は保留せざるを得ないであろう。

症例 4 24 才，女。急性腎盂腎炎 (Fig. 5)

38°C におよぶ発熱，腰痛，全身倦怠感などを主訴として来院し，検尿により沈渣に白血球多数を認め，中間

Fig. 4 R. K. 81 yr. ♂ Lung-cancer + Bronchopneumonia.

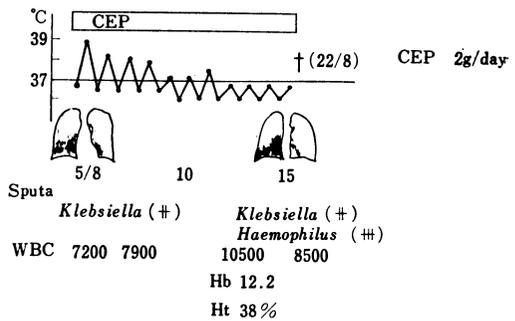
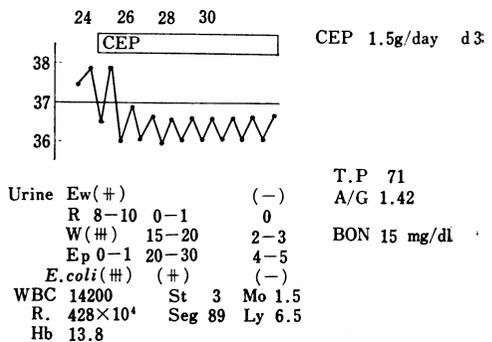


Fig. 5 T. M. 24 yr. ♀ Acute pyelonephritis



尿定量培養により大腸菌を $10^5/\text{ml}$ 以上証明した。なお白血球増多 ($14200/\text{mm}^3$) も認められた。CEP を 1 日 1.5 g 筋注を 10 日間施行した。使用開始後 2 日目から下熱し、尿蛋白陰性化、尿沈渣正常化、細菌尿消失が認められ、その他の臨床所見も好転し、有効と判定した。

なお全例を通じて特別な副作用は認められなかつた。

ま と め

新抗生物質 Cephapirin について検討をおこない、以下の成績をえた。

1) 本剤のラットにおける臓器内濃度は腎がもつとも高く、肺、肝の順であつた。

2) 血中濃度は 1 回 500 mg 筋注でピークは 1 時間後で、平均 6.5 mcg/ml、5 時間では平均 0.4 mcg/ml、尿中回収率は 5 時間で約 80% であつた。

3) 呼吸器感染症 3 例、尿路感染症 1 例に使用、3 例に有効で、副作用はとくになかつた。

文 献

- 1) WISNER, P.; R. MACGREGOR, D. BEAR, S. BERMAN & K. HOLMES: Evaluation of a new cephalosporin antibiotic, cephapirin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1(4): 303, 1972

CEPHAPIRIN, LABORATORY AND CLINICAL STUDIES

KIHACHIRO SHIMIZU and OTOHIKO KUNII

First Department of Internal Medicine, University of Tokyo, School of Medicine

The laboratory and clinical studies on a new antibiotic cephapirin (CEP) have been carried out, and the following results were obtained.

1) To examine the cephapirin concentration in tissue, cephapirin was administered to rats. The concentration of the drug was high in kidney, while it was low in lung and liver.

2) The serum concentration of cephapirin reached its peak (6.5 mcg/ml) 1 hour after an intramuscular injection of 500 mg of the antibiotic, and it lowered to 0.4 mcg/ml after 5 hours.

The recovery rate of cephapirin in urine was 80% within 5 hours after the administration.

3) Cephapirin was administered to 3 patients with respiratory infections and 1 patient with urinary infection. The results obtained were effective in 3 patients. No side effect was observed in all the cases treated.