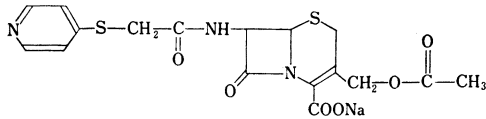


Cephapirin の基礎的臨床的検討

中川 圭一・渡辺健太郎・可部順三郎・福井 洸・小山 優・横沢光博

東京共済病院内科

Cephapirin (CEP) はアメリカ、プリストル研究所で開発された新しい Cephalosporin 系抗生物質で、きわめて安定な注射用抗生剤である。その化学構造はつぎのとおりである。



一般名は Cephapirin sodium で、分子式は、 $C_{17}H_{16}N_3NaO_6S_2$ 、分子量は 445.42 である。

われわれは本抗生剤について臨床的、基礎的検討を行なったので、それらの成績について報告する。

I CEP のグラム陰性菌に対する抗菌力

a) *E. coli* 50 株の CEP その他の抗生剤に対する感受性

臨床材料から分離した *E. coli* 50 株に対する CEP およびその他の抗生剤の薬剤感受性は Table 1 に示すとおりである。CEP に対する MIC の山は 12.5 mcg/ml にあり、CER より 1~2 管劣るが、CEZ の MIC は 1.56 mcg/ml にあり、CEP は CEZ に比し、かなり感受性は劣る。また CEP に対する MIC が ≥ 100 mcg/ml を示したものが 4 株みとめられた。

b) *Klebsiella* 53 株の CEP その他の抗生剤に対する感受性

臨床材料から分離した *Klebsiella* 53 株に対する CEP およびその他の抗生剤の MIC は Table 2 に示すとおりであり、CEP の MIC は 3.13 mcg/ml に山があり、

Fig. 1 Correlograms between CEP and other cephalosporin.

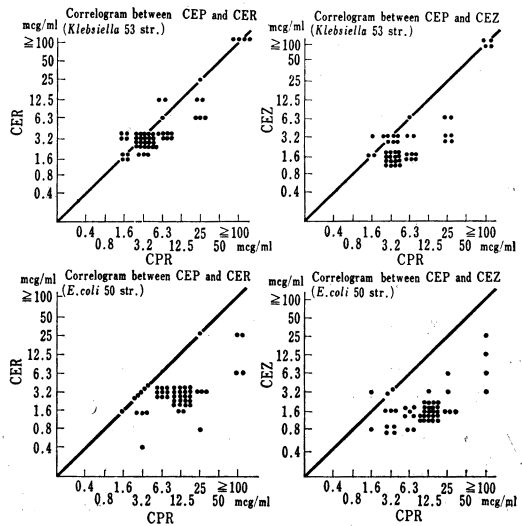


Table 1 Minimum inhibitory concentration (MIC) of various antibiotics to 50 strains of *Escherichia coli*

Antibiotics	M.I.C. of <i>E. coli</i> NIHJ JC-2 (mcg/ml)	Minimum inhibitory concentration (mcg/ml)										
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
CEP	0.78					11	7	23	5		2	2
CER	0.78		1	1	5	37	2		3			
CEZ	0.78			9	32	5	2	1	1			
AB-PC	0.78			1	1	12	20	5	3	4		4
CB-PC	0.78					2	29	8	4			7
KM	1.56				3	39	7					1
CP	3.13					13	16		1	2	1	17
TC	0.39			21	4	1	1					23
CL-S	< 0.2	49	1									

Method: Agar plate dilution method
 Medium: Heart infusion agar "Eiken"
 pH: 7.4

Inoculum size: 10^6 /ml, diluted with sterile distilled water

Table 2 Minimum inhibitory concentration(MIC) of various antibiotics to 53 strains of *Klebsiella*

Antibiotics	M.I.C of <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Minimum inhibitory concentration (mcg/ml)										
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CEP	1.56				8	24	11		6		1	3
CER	1.56				7	33	4	4				4
CEZ	1.56			8	87	11	3					4
AB-PC	0.78							3	29	12	1	8
CB-PC	3.13							1		1	5	46
KM	0.39			1	29	20						3
CP	1.56				9	18	9	1	1	2	2	11
TC	0.78			13	21	2	3	3	2			9
CL-S	<0.2	51	1	1								

Method: Agar plate dilution method

Medium: Heart infusion agar "Eiken"

pH: 7.4

Inoculum size: 10⁶/ml diluted with sterile distilled water

CER とほぼ同等で CEZ より 1 管劣るが、AB-PC、CB-PC に比し、はるかに感受性がすぐれていた。なお Cephalosporin 系薬剤間 MIC の相関は Fig. 1 に示すとおりである。

II CEP 筋注時の吸収および排泄

CEP 500 mg 筋注時の血中濃度および尿中排泄を 3 例の患者につき測定した。その結果は Table 3 に示すとおりである。その Peak は 30 分で平均 9.5 mcg/ml₁ を示し、1, 2 時間後はそれぞれ平均 4.4 mcg/ml, 2.0 mcg/ml を示し、6 時間後には検出されないものもあつた。尿中排泄率は良好で注射後 2 時間で約 65% が排泄され、6 時間で平均 88% が排泄された。

III 臨床成績

Table 4 に示すように肺炎、肺化膿症 5 例、胆のう炎 1 例、膀胱炎 1 例の計 7 例に使用した。

急性肺炎 4 例についてみると、第 1 例、第 2 例は軽症

であつたためか、きわめて順調に経過し、第 1 例は 1 日 1 g 7 日間、第 2 例は 1 日 1 g 14 日間で胸部 X-P で陰影はほとんど消失した。

第 3 例は発熱後第 8 日目に入院した。胸部 X-P では右中肺野に上葉から下葉にわたる中等度の浸潤があつた。第 9 病日から CEP 1 日 1 g (0.5×2 筋注) 2 日間、さらに CEP 1 日 3 g (2 g 点滴注入, 0.5×2 筋注) 2 日間投与したが下熱せず、体温 40°C に及んだので、胸部 X-P ではやや改善したが、第 13 病日から KM を 1 日 1.0 g 併用した。併用後 3 日目から下熱しはじめ 5 日目には平熱となつた。KM は 7 日間併用して中止し、以後 CEP だけ 1 日 2 g~1 g 投与したが、以後発熱なく、胸部 X-P も漸次改善した。本例は CEP に対する Response は excellent ではなく、また KM を併用したが、CEP の効果はあきらかであつた。

第 4 例は肺気腫、心不全に合併した肺炎で右上葉全葉に陰影あり、強度の呼吸困難、チアノーゼを伴つていたのでデギタリス剤、O₂ 吸入を併用し、CEP 1 日 2 g

Table 3 Serum levels and urinary excretion of cephalosporin in 3 patients following 500 mg intramuscular administration

No.	Patients	Serum levels at hour (mcg/ml)					Urinary excretion (mg)				
		1/2	1	2	4	6	0-2	2-4	4-6	Total/mg	Total (%)
1	K.M. M. 32 yrs.	8.5	3.9	2.1	0.24	0.0	280.0	145.6	18.0	443.6	88.0
2	S.F. M. 38 yrs.	8.0	3.1	0.8	0.35	0.0	384.0	9.9	5.94	399.8	79.0
3	S.I. M. 54 yrs.	12.0	6.2	3.1	0.67	0.22	322.0	158.4	N.T	480.4	96.0
	Mean	9.5	4.4	2.0	0.42	0.07	328.0	104.6	7.98	441.3	88.0

Method: Thin-layer cup method (*B. subtilis* ATCC 6633 as test organism, pH 6.8)

Table 4 Results of CEP therapy of pulmonary and urinary infections

Case	Disease	Clinical specimen & organism	Daily dose	Duration (days)	Response		Side effect	Remarks
					clinical effect	bacteriological effect		
1 ♀ 46 yr	Acute pneumonia	Sputum Normal flora	1.0 g	14	++		-	Primary atypical pneumonia?
2 ♂ 18 yr	Acute pneumonia	"	1.0 g	7	++		-	
3 ♂ 58 yr	Acute pneumonia	"	3.0 g 2.0 g 1.0 g	7 5 5	+		-	KM 1.0 g/day used with CEP during 8 days.
4 ♀ 62 yr	Acute pneumonia Cardiac failure	Sputum <i>Staph. aureus</i>	2.0 g 1.0 g	7 8	++	+	-	
5 ♂ 59 yr	Lung abscess	Sputum <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella</i>	4.0 g 2.0 g	17 17	+	+	-	DKB 100mg/day used with CEP during 7 days
6 ♀ 64 yr	Cholecystitis Cholelithiasis	Bile <i>E. coli</i> , <i>Citrobacter</i> <i>Klebsiella</i>	1.0 g	12	+	+	-	
7 ♂ 48 yr	Cystitis Cord bladder	Urine <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i>	1.0 g	14		+	-	Asymptomatic

(1g 点滴注入, 1g 筋注) 投与したところ, 4日後の胸部 X-P では陰影やや淡くなり, 2週後には消失した。重症であつたが CEP が著効を奏した。

第5例は47年7月10日頃から咳嗽, 喀痰, 発熱あり, 47年8月5日入院, 胸部 X-P で左上葉に浸潤があり鎖骨下に大空洞がみとめられた。白血球増多があり, 喀痰中結核菌塗抹陰性であつたが TB も疑い SM 1日1g 8日間 (この間3日間 AB-PC 1.5g 注を併用) 使用したが下熱せず, 8月14日から DKB 1日100mg 投与したところ, やや下熱傾向はみとめられたが8月19日に再び38℃以上の発熱がみられた。喀痰中からは *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* が検出されていたが DKB 投与後喀痰も減少傾向にあつた。CEP を8月21日から1日4g (1回2g 筋注で12時間毎に2回) 併用したところ, 漸次下熱し8月25日から平熱となり, DKB は8月27日で中止し, 以後 CEP 1日4g~2g だけ4週間投与し中止した。

本例は CEP の投与により, はじめ下熱し, 胸部 X-線所見およびその他の症状, 所見も漸次改善したので CEP が有効ではあつたが, 空洞消失までにはいたらなかつた。

以上, 肺炎4例, 肺化膿症1例の計5例の肺感染症に対する CEP の治療効果は全例に有効であつた。

第6例の胆のう炎に対する CEP の治療効果は, 12日

間の治療では右葉肋部の局所所見, 発熱白血球増多も改善し, 胆汁中細菌も消失したので, 著効とみとめられた。

第7例の膀胱炎は asymptomatic な症例で尿中細菌に対する効果だけをみたが, *E. coli*, *Klebsiella* は14日間の投与で消失したものの *Pseudomonas* が代つて出現した。

IV 副作用

発疹, 発熱その他のアレルギー症状あるいはショックを起したものは1例もなかつた。

検血, 検尿, 血化学を使用前, 中, 後の3回 (原則として) 測定したが, これらのうち異常を示したものは

1. GOT, GPT, LDH に変化をきたした症例は第3例の肺炎で投与前 GOT 60, 投与中110に上昇, 投与終了前66に戻つた。また LDH も GOT 上昇時に720に上昇したが, 投与終了前290に戻つた。投与中に投与前値に戻つたことからこれらの異常値は CEP による与のかどうかは疑問であろう。

2. BUN は第4例が投与前27mg/dlであつたが投与後22.3mg/dlに減少し, また第3例も投与前24.7mg/dlであつたものが投与後14.3mg/dlとなつた。血液濃縮のため投与前高値であつたと思われる。

3. 第3例は投与前から貧血 (Hb 9.9g/dl) があり,

投与中一時 Hb 8.4 g/dl に下つたが、病状の好転とともに回復にむかつたことから感染性の貧血と思われた。また本例は膠質反応が投与前から悪く、TTT 6, ZTT 17 を示し、投与終了時には TTT 9, ZTT 23 と上昇したが、本剤の影響かどうかは判然としない。

結 語

1. 臨床材料から分離した *E. coli* 50 株に対する CEP の感受性は、12.5 mcg/ml に MIC の山があり、CER よりやや劣る。CEZ の MIC の山は 1.56 mcg/ml で CEP は CEZ よりかなり劣つた。

臨床材料から分離した *Klebsiella* 53 株に対する感受性は、CEP の MIC の山は 3.13 mcg/ml で、CER とほぼ同様であるが、CEZ にくらべるとやや劣つた。

2. CEP 500 mg 筋注時の血中濃度は 30 分が Peak で 9.5 mcg/ml (3 例の平均値) を示し、1, 2 時間後では

それぞれ 4.4 mcg/ml, 2.0 mcg/ml を示し、6 時間後には検出されないものもあつた。尿中排泄率は良好で注射後 2 時間で約 65% が排泄され、6 時間で 88% が排泄された。

3. 肺炎 4 例、肺化膿症 1 例、胆のう炎 1 例、膀胱炎 1 例の計 7 例に CEP を 1 日 1.0~4.0 g, 7~34 日間使用し全例に有効であつた。副作用として特記すべきものはなかつた。

参 考 文 献

- 1) MEYERS, B.R. *et al.*: Cephanone: *In vitro* antibacterial activity and pharmacology in normal human volunteers. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 2 (4) 250-254 (1972)
- 2) BODNER, S.J. *et al.*: Clinical and *in vitro* evaluation of cephapirin: a new parenteral cephalosporin. *Amer. J. Med. Sci.* 263 (1) 43-51 (1972)

CLINICAL STUDIES ON CEPHAPIRIN

KEIICHI NAKAGAWA, KENTARO WATANABE, JUNZABURO KABE,
HIROSHI FUKUI and MASARU KOYAMA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital

1. On the susceptibility of 50 strains of *E. coli* isolated clinically, the peak of MIC of CEP was 12.5 mcg/ml which was a little higher than that of CER. At the sametime, the peak of MIC of CEZ was 1.56 mcg/ml. On the susceptibility of 53 strains of *Klebsiella*, the peak of MIC of CEP was 3.13 mcg/ml similarly to that of CER, although that of CEZ was 1.56 mcg/ml.

2. The serum concentrations of CEP after intramuscular administration of 500 mg were 9.5 mcg/ml 30 minutes, 4.4 mcg/ml 1 hour, 2.0 mcg/ml 2 hours, 0.42 mcg/ml 4 hours (mean value of 3 patients) and 0~0.22 mcg/ml after 6 hours. Urinary recovery was very good, that is 65% was excreted within 2 hours, and 88% within 6 hours.

3. On therapeutic efficacy of CEP to bacterial infections, including pneumonia (4), lung abscess (1), cholecystitis and cystitis (1 case), clinical response was good in all cases. Daily dose of CEP was 1.0 to 4.0 g, the duration of administration was 7 to 34 days. No remarkable side effects were seen in all cases.