

Cephapirin の内科領域における基礎的ならびに臨床的検討

伊藤 章・佐藤 真・田端忠夫・小田切繁樹

横浜市大第一内科
(主任 福島孝吉教授)

I 緒 言

Cephapirin は、米国ブリストル研究所で合成された新しい Cephalosporin C 系抗生物質であり、Cephalosporin 系抗生物質としてはすでに、Cephaloridine, Cephalothin, Cephalexin および Cephalozin などが臨床に供されている。

今回、われわれは、Cephapirin の提供を日本ブリストルから受け、本剤について若干の基礎的検討、および臨床的検討を行なつたので、それらの成績について報告する。

II 基礎的検討

A 方法

a) 試験管内抗菌力

新鮮臨床分離した *Staphylococcus aureus* 30 株と *E. coli* 28 株につき、化学療法学会標準法により MIC を測定した。

同時に測定した抗生物質は、CEP の他に Cephalosporin 系の CER, CET, CEZ, CEX の 4 剤についても測定し、比較した。

b) 血清中濃度

健康成人 3 例に CEP 1,000 mg を蒸留水 4 cc に溶解筋注した後、定時的に血液を採取し、*B. sub.* ATCC

6633 株を検定菌として Disc 法にて濃度を測定した。なお、Standard 稀釈は pH 7.2 の磷酸 Buffer によつた。

B 成績

a) 試験管内抗菌力 (Table 1)

1) *Staphylococcus aureus*

CEP は MIC 0.2~3.1 mcg/ml に分布し、CET, CEZ とほぼ同じ分布を示し、CER には 1 段階劣るが CEX よりは低い MIC を示した。

高度耐性株はみとめられなかつた。

2) *E. coli*

CEP は 6.2~100 mcg/ml の MIC に分布し、CET, CEX とほぼ同じであつたが、CER, CEZ は、CEP よりは 1~2 段階低い MIC を示した。

b) 血清中濃度 (Fig. 1, Table 2)

健康成人 3 例に CEP 1,000 mg 筋注後の血清中濃度は Fig. 1 に示すとおりで、30 分後に 13.4 mcg/ml の peak を示し、1 時間後でも 13.0 mcg/ml とかわらないが、以後時間とともに減少し 6 時間後では 0.7 mcg/ml であつた。

III 臨床的検討

a) 対象および成績 (Table 3)

当内科入院中の内科的諸感染症患者に本剤を投与し、臨床効果、副作用の有無、末梢血肝腎機能検査に及ぼす

Table 1 Sensitivity of the strains clinically isolated to cephalosporin antibiotics

Strains	Antibiotics	MIC (mcg/ml)												total	
		≤0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	100<		
<i>Staphylococcus aureus</i>	CEP		2	9	10	6	3								30
	CER	7	3	5	4	3	3	3	2						
	CET		3	21	6	1									
	CEZ		1	7	10	9	2	1							
	CEX					1	8	18	2	1					
<i>E. coli</i>	CEP							1	6	12	8	1		28	
	CER						7	9	8	2	1	1			
	CET							2	4	10	10	1	1		
	CEZ					6	14	4	3						
	CEX							3	11	9	4	1			

Fig. 1 Serum concentration of CEP
(1,000 mg, i.m.)

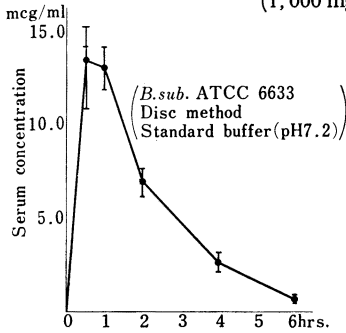


Table 2 Serum concentrations of CEP
(1,000 mg, i.m.)

Cases	hrs.	mcg/ml				
		1/2	1	2	4	6
A	♂ 53.0	14.1	11.8	6.1	2.1	0.7
B	♂ 60.0	15.2	13.1	7.6	3.1	0.9
C	♂ 57.0	10.8	14.1	7.0	2.7	0.5
Average		13.4	13.0	6.9	2.6	0.7

影響などについて検討した。

症例は、呼吸器感染症4例、尿路感染症3例、胆道感染症4例の計11例で、男6例、女5例で、年令的には70才代2例、60才代2例、50才代2例、40才代4例、30才代なく、20才代1例である。

1日投与量は1.0gが3例、2.0g7例、4.0g投与例が1例で、2.0g投与例は1.0gずつ1日2回投与し、4.0g投与例は2.0gずつ1日2回点滴にて投与した。

検出菌は、*Ps. aeruginosa* と *Klebsiella* の混合して検出されたのが2例、*Klebsiella* と *E. coli* の混合検出例1例、*E. coli*、*Klebsiella* 単独検出例各1例で、他の症例からは検出されなかつた。

感受性は、CEP に対して *Ps. aerug.* は2株とも100 mcg/ml 以上、*Klebsiella* 4株は6.25~50 mcg/ml のあいだの MIC であり、*E. coli* は3.13 と 12.5 mcg/ml の MIC の株が1株ずつであった。

臨床効果は、著効4例、有効4例、無効3例で、有効率は72.7%で、無効例3例には *Ps. aeruginosa* との混合感染例が2例含まれている。

症例を示す。

症例 2 42才 ♀ 気管支肺炎

37.8°C の熱、咳、喀痰、胸痛を主訴として来院、X-P 上、右下肺にわずかではあるが陰影がみとめられ、同部

Fig. 2 Case 2 Y.C. 42 yrs. ♀ Bronchopneumonia

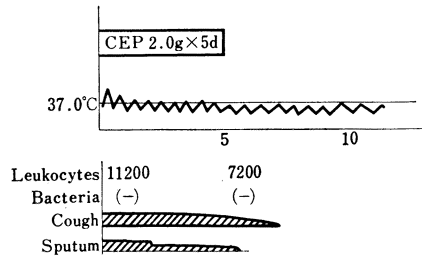
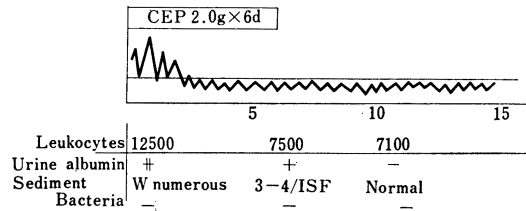


Fig. 3 Case 6 K.Y. 44 yrs. ♀ Pyelitis



にラ音を聴取する。白血球数 11,200 と増多あり。CEP 2.0g、朝夕分2して筋注にて投与したところ、下熱し、じよじよに、咳、喀痰も消失し、白血球増多も正常化した。なお、喀痰中細菌は normal flora であった。

症例 6 44才 ♀ 腎盂炎

38°C 代の高熱、排尿頻回を主訴として来院。白血球数 12,500 と増多あり、尿蛋白(++)尿沈渣に白血球多数をみとめ、CEP 2.0g を筋注投与したところ、3日目は下熱し、白血球増多も正常化し尿所見も正常化した。なお尿培養では菌は検出されなかつた。

IV 副作用 (Table 3, 4)

副作用としてアレルギー症状、胃腸障害、神経障害は全例ともみとめられなかつたが、筋注時には、全例とも注射時疼痛があつたが我慢できないほどではなかつた。

また、尿所見、肝機能検査、末梢血検査を本剤投与前後において可能な限り行なつたが、検査しえた範囲では、疾患独自の異常値を示した症例を除けば、とくに異常値を示したものはみられなかつた。

V ま と め

Cephapirin を臨床的に応用し、下記のような成績をえた。

1. *Staphylococcus aureus*, *E. coli* に対する MIC はほぼ CET と同じであつた。
2. 1,000 mg 筋注後 30 分後に peak を示した。
3. 臨床的には、内科領域感染症 11 例に投与し、8 例で有効で、有効率は 72.7% であつた。

Table 3 Therapeutic results of CEP

No.	Name	Age	Sex	Diagnostic name	Dosis (g × d)	Bacteria	Sensitivity	Effect	Side effect	Others	Combined antibiotic
1	K.O	72	♂	Chronic bronchitis	2.0 × 5	<i>Ps. aerug.</i> <i>Klebsiella</i>	CEP > 100 CEP > 12.5	Ineffective	none	Sputum decreased temporarily	—
2	Y.O	42	♀	Bronchopneumonia	2.0 × 5	—		Effective	—	Defervescence Leukocyte ↓	—
3	W.O	55	♂	"	1.0 × 5	—		Remarkably effective	—	Defervescence, Symptoms disappeared Pulmonary findings improved	—
4	H.O	48	♂	"	2.0 × 5	—		Effective	—	Defervescence with CP, but too much leuko.	—
5	S.O	74	♂	Subarachnoid hemorrhage + Pyelitis	1.0 × 4	<i>Ps. aerug.</i> <i>Klebsiella</i>	{ CER (—) CET (—) CEP > 100 CEP 50 CER 25 }	Ineffective	—	Urinary findings unchanged, bacteria not disappeared	—
6	O.O	44	♀	Pyelitis	2.0 × 6	—		Remarkably effective	—	Defervescence, leuko. ↓ urinary findings improved	—
7	K.O	26	♀	"	2.0 × 5	—		"	—	"	—
8	S.O	61	♀	Cholecystitis	2.0 × 6	<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i>	CEP 12.5 CEP 12.5	Effective	—	Leuko ↓, defervescence Symptoms ↓	—
9	M.O	43	♂	"	4.0 × 3	—		Ineffective	—	Leuko, unchanged, changed to other drug Defervescence, leuko. ↓	—
10	O.O	65	♀	"	2.0 × 7	<i>E. coli</i>	CEP 3, 13 CER (++) CET (++)	Remarkably effective	—	Bacteria negative Defervescence, leuko. normal	—
11	S.O	57	♂	"	1.0 × 9	<i>Klebsiella</i>	CER (++) CEP 6, 25	Effective	—	Bacteria (—)	—

Table 4 Test results before and after CEP administration

Case	Urinary albumin		Urinary sediment		BUN (mg/dl)		Jaundice index		GOT		GPT		Al-phos. (KA unit)		Erythrocyte count		Hemoglobin (%)		Leucocyte count		
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
1	/	-	/	N	18	18	3	3	20	24	14	18	/	6.2	/	/	/	/	4,700	4,600	
2	-	-	N	N	9	10	3	3	18	22	9	9	6.4	5.6	398	402	78	78	11,200	7,200	
3	-	-	N	N	11	11	5	5	21	19	7	7	7.2	6.2	/	/	/	/	9,100	4,700	
4	/	-	/	N	/	10	3	4	22	24	12	16	6.8	7.4	/	/	81	84	11,000	4,600	
5	+	+	W much	W +	34	14	8	4	14	6	10	9	5.3	7.3	399	416	81	81	10,700	14,500	
6	+	+	W much	N	14	12	3	4	18	14	/	8	/	3.8	428		82	82	12,500	7,500	
7	+	-	W much	W 5-6/ISF	18	14	5	5	18	18	7	7	3.8	4.2	424	410	85	85	11,300	6,700	
8	-	-	N	N	13	10	20	10	28	15	10	13	14.4	10.8	430	430	175	75	14,000	6,400	
9	-	-	N	N	/	/	10	10	37	56	31	88	15.3	43.8	/	438		95	95	12,500	11,200
10	-	-	N	N	17	17	8	5	20	21	/	9	8.2	10.0	424	406	84	83	10,600	7,600	
11	-	-	N	N	10	19	20	14.5	76	20	/	31	69.0	19.0	472	466	10,800	6,300	/	/	

/ : Not done N : normal

4. 副作用としてはとくにみとめられなかつた。
5. 肝, 腎機能検査もとくに本剤によると思われる異常値はみられなかつた。

なお本論文の要旨は, Cephapirin 研究会および第 21 回日本化学療法学会シンポジウム“セファピリン”において発表(アンケート)した。

御校閲いただいた福島孝吉教授ならびに臨床分離菌を

分与して下さった本学中検細菌部の方々に深謝する。

文 献

- 1) P. WIESNER, *et al.*: Evaluation of a new cephalosporin antibiotic, cephalirin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1 (4): 303~309, 1972

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEPHAPIRIN IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

AKIRA ITO, MAKOTO SATO, TADAO TABATA and SHIGEKI ODAGIRI

First Department of Internal Medicine, Yokohama Municipal University

(Director: Prof. KOKICHI FUKUSHIMA)

Laboratory and clinical studies on cephalirin (CEP) have been performed, and the results were obtained as follows.

1. Minimal inhibitory concentrations of CEP to *Staphylococcus aureus* and *E. coli* were as same as those of CET.
2. Clinical trial of CEP was made on 11 patients with bacterial infections in the field of internal medicine. The effective response was obtained in 72.7% of the cases treated.
3. No side effects were observed, and examinations of blood counts, hepatic and renal functions did not reveal any abnormality ascribable to the drug administration.