

Cephapirin の基礎的、臨床的研究

大久保滉・岡本緩子・吳京修・右馬文彦
山本光生・上田良弘・上田敏彦・牧野純子
関西医科大学第1内科

米国ブリストル・ラボラトリー研究所で合成された新しい抗生物質である Cephapirin (CEP) について実験的、臨床的に検討を行なつたので報告する。

感受性検査

臨床から分離した菌および一部教室保存の各種の菌株について、寒天平板稀釀法で CEP の MIC を測定し、同時に他の Cephalosporin 系の抗生素の感受性をもじらべて比較した。

Staph. aur. 24 株に対する CEP の MIC はすべてが 0.2~0.8 mcg/ml の間にあり、うち、9 株が 0.4 mcg/ml であった。これを他の Cephalosporin と比較し、その分布状態をみると、Fig. 1 のように、CEP は CET によく似た感受性を示し、ついで CEZ, CER, CEX の順になつてある。これらを、それぞれの株につき Cross sensitivity をみると、CEZ, CET では CEP に同じ、あるいは 1~2 段の差で CEP のほうが感受性のよいものが多く (Fig. 2, Fig. 3), CEX および CER ではすべての株が 2~7 段の差で CEP より MIC が劣つてゐる。

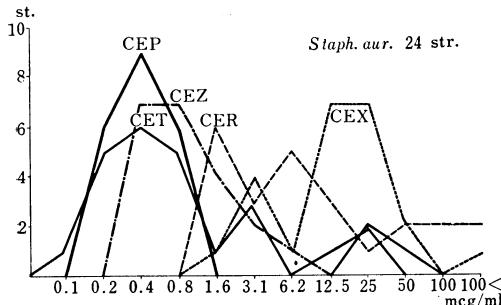
E. coli 4 株では CET, CEX および CER より 1~3 段、CEZ では 4 段以上の差で CEP のほうが MIC が高かつた。

Klebsiella の 3 株も *E. coli* と同様な感受性結果がえられた。

Pseudomonas aer. 3 株は CEP の MIC がすべて 100 mcg/ml 以上にあつた。

また *Proteus* の 3 株のうち 1 株は検査したすべての

Fig. 1 Sensitivity distribution of cephalosporins



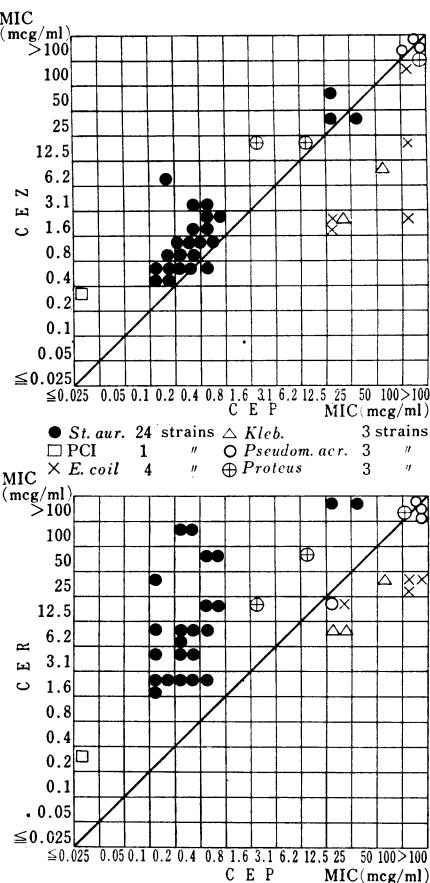
Cephalosporin 系に 100 mcg/ml 以上の耐性を示し、他の 2 株は CEP のほうが他の Cephalosporin 系剤よりも感受性がよい傾向があつた。

吸収排泄

健康成人 2 名に Cephapirin sodium の 1,000 mg を 1 回筋注し、経時的にその血中濃度、および尿中回収率を測定した。

方法は枯草菌 PCI-219 株を検定菌とする帶培養法¹⁾により、標準液は pH 7.2 の磷酸緩衝液稀釀とヒト血清

Fig. 2 Cross sensitivity of CEZ, CER and CEP



稀釀との両方で作製し、血中濃度測定には後者を、尿中排泄量の測定には前者をもちいた。

1) 血中濃度 (Fig. 4)

体重 56 kg, 26 才, ♂ では血中濃度のピークは注射後 15 分にあり、18.5 mcg/ml で、その後 1 時間目までは徐々に、以後漸次下降して 6 時間および 8 時間目には trace となつていている (No. 1)。

体重 50 kg, 45 才, ♀ では、やはりピークは 15 分後にあり 20.4 mcg/ml で No. 1 と似たカーブを示しているが、やや高値にあり、6 時間に 0.08 mcg/ml, 8 時間目では trace であつた (No. 2)。

Fig. 3 Cross sensitivity of CET, CEX and CEP

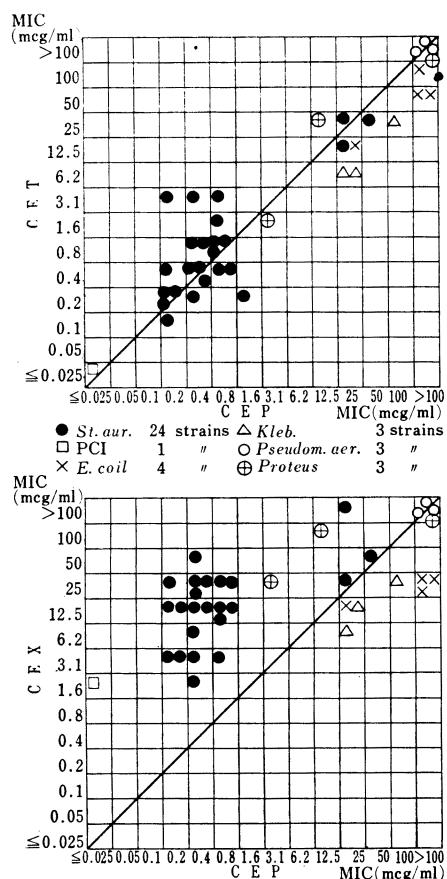


Table 1 Urinary excretion of cephapirin

(1,000 mg i.m.)

	0-2	2-4	4-6	6-8	Total	%
No. 1	80,400	78,300	2,100	trace	160,800	16.1
No. 2	47,560	74,500	75,600	trace	197,710	19.8

2) 尿中排泄 (Table 1)

2 例とも、内服後 6 時間までに尿中排泄を終り、6~8 時間目には trace となる。それぞれの回収率は 16.1, 19.8% であつた。

臨床使用成績

CEP 注射剤を 9 例の内科的疾患に使用し、その効果を検討した。投与量は 1 日 1.5~6 g, 投与期間は 5~23 日間である (Table 2)。

第 1 例 33 才 ♀ 右頸部リンパ節炎 (Fig. 5)。

疼痛および発熱を伴う大人の手拳大の右側頸部リンパ節腫脹をみた患者で、1 日 1.5 g の CEP を筋注開始後から急速に縮小し、クルミ大となつたが、それ以上の縮小が目立たず CEP 使用 2 週後から 1 日 2.0 g に增量し、その後漸次治癒にむかつた。なお切開は行なわなかつたので起炎菌は不明であるが、著効と判定した症例である。

第 2 例 32 才 ♂

第 3 例 36 才 ♀

ともに慢性腎炎の腹膜灌流患者の感染予防に使用したもので、灌流中ずっとその液中から菌をみとめず、いちおう目的を達した (第 3 例は CB-PC を併用)。

Fig. 4 Blood levels of cephapirin
(1,000 mg i.m.)

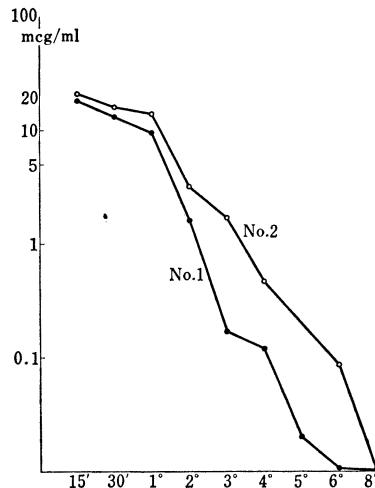


Table 2 Cases treated by CEP

No.	Name	Age	Sex	Diagnostic name	Dosis				Effect	Side effect	Remarks		
					daily dose	days	total dose	route					
1	Y.O	30	♀	Lymphadenitis of neck (right)	1.5~2	23	34	intramuscular inj.	#+	—	Prophylaxis of peritonitis		
2	K.O	32	♂	Chronic nephritis (peritoneal perfusion)	4	5	20	Instillation mixing in perfusion CB-PC	+	—	Prophylaxis of peritonitis		
3	Y.O	36	♀	Chronic nephritis (peritoneal perfusion)	2	21	42	Instillation mixing in perfusion Combined with CB-PC	Combined use + ?	—	Prophylaxis of peritonitis		
4	H.	64	♀	Lung cancer, α-haem. St. (++) mixed infection	CET. CP. AB-PC. TC	3	10	30 intramuscular inj. 1 g intravenous inj. 1 g	—	—	—		
5	N.O	85	♀	Pneumonia	EM PC-G CER KM SPM CEX LM CET SM OM	2~3	7	35 intramuscular inj.	#+	—	—		
6	T.O	78	♀	Pneumonia	Klebsiella++ CB-PC MP-LPC CEZ. CET	PC-G CER CL OM EM PA CET + LCM NA	2~3	7 5	29 intramuscular inj.	#+	—	—	
7	T.O	45	♀	Cystitis Prot. NA mir.	Klebsiella TC AB-PC PA++ CEZ. CET. CEX CER. KM. CB-PC	AB-PC CB-PC KM. NA. CP others —	2~4	7 5	34 intramuscular inj.	+	—	Sense of residual urine disappeared	
8	M.O	74	♀	Cystitis Pudendal inflammation	CP Morg. TC SM E.coli	NA PA KM AB-PC CL SM NA PA CEZ SX CP	others —	2~3	7 10	44 intramuscular inj.	#+	—	Urinary albumin ++→+
9	O.O	45	♀	Inferior maxillary osteomyelitis (left)	3 Cotinueing administer	18	intramuscular inj.	—	—	—	—	—	

Fig. 5 Case 1 Y. 30 yrs. ♂ Lymphadenitis

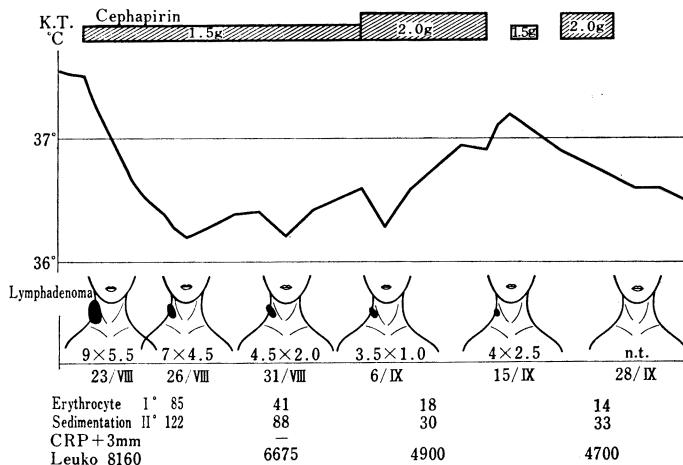
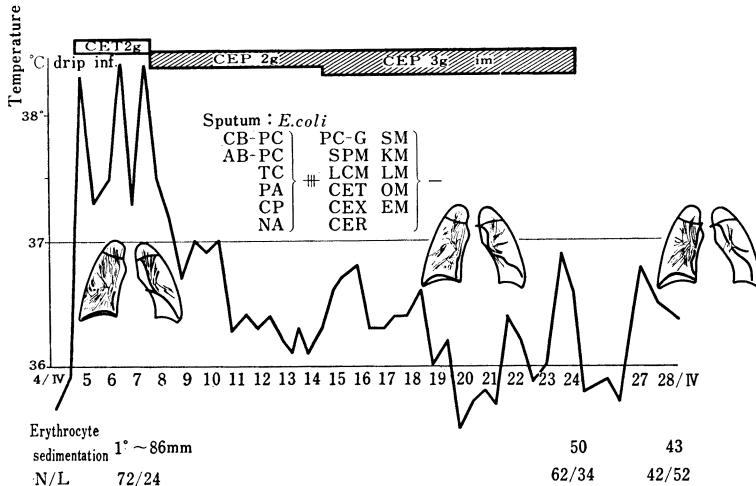


Fig. 6 Case 5 N. 84 yrs. ♀ Pneumonia



第4例 64才 ♀

肺癌の混合感染例で、喀痰中に CET, AB-PC, PC および TC に感受性を有する α -haemolytic Streptococcus を認めた。これが原因菌とは考えられないが、1日 3g の使用によつても症状は不变であつた。

第5例 85才 ♀ 肺炎 (Fig. 6)

右肺ほとんど全野におよぶ肺炎で、高熱を伴ない喀痰から *E. coli* を多数みとめた。本例に CET を1日 2g (朝夕 1.0g, 高令のため少量投与) 点滴注射したが効果がなく、病日 3 日目から CEP 1 回 1g を朝夕に筋注してから体温は急速に下降し、CEP 開始 4 日目には平熱となつた。ただし、なお喀痰が膿様であつたため 8 日目から CEP を1日 3g に增量し、胸部 X 線像および自覚症状ともに著明に改善した。

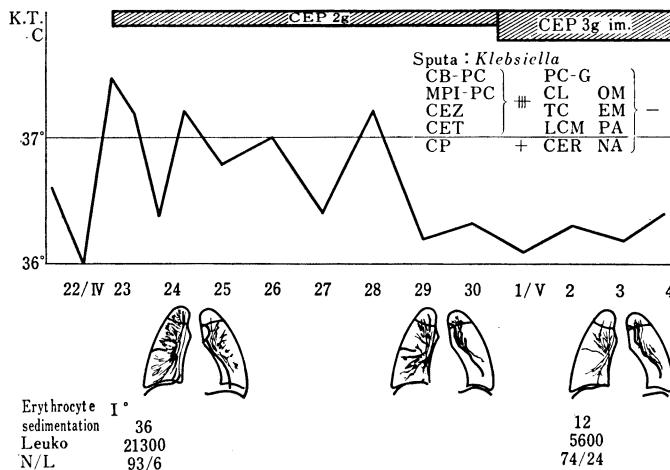
第6例 78才 ♀ 肺炎 (Fig. 7)

右肺上～中野に陰影をみとめ、37°C 台の発熱をきたし、白血球数 21,300 と著明に増加した肺炎症例で、喀痰中から *Klebsiella* を検出した。本例に CEP を1日 2g 筋注し、漸次諸症状が軽快した。本例は元来脳軟化症で入院中で、同時にあつた褥創もこの CEP 1 日 2g 使用によりやや軽快したので、さらにこれに対する効果を期待して1日 3g に增量続行したが、これに対しては顕著な結果は得られなかつた。なお褥創の菌検索は抗生剤使用中でもあり non growth であつた。

第7例 45才 ♀ 膀胱炎

脳血栓後遺症で入院中の患者で慢性膀胱炎を伴ない、諸種抗生剤を使用したが、その度に一時的に尿所見がややよくなる程度であつた。本患者が残尿感、尿意頻度を

Fig. 7 Case 6 T. 78 yrs. ♀ Pneumonia



うつたえた時点で CEP 1 日 2 g を注射し、7 日間の使用で自覚症状は消失したが尿所見の改善をみとめず、さらに 1 日 4 g に增量したが、やはり尿所見は不变であった。尿中からは *Klebsiella*. *Proteus mirabilis* が証明された。

第8例 74才 ♀ 膀胱炎

脳卒中後遺症で入院中蛋白尿をきたし、尿中から *Morganella* および *E. coli* を多数みとめた。本例に CEP を 1 日 1 g、7 日間使用したが尿所見が少し改善された程度であったので 1 日 4 g に增量し、尿蛋白は (++) から (+) となり沈査も少なくなり、同時にあつた外陰部炎も軽快した。

第9例 45才 ♀ 下頸骨膜炎

左下大臼歯金冠処置部の歯肉に疼痛、腫脹をきたし、*Pivampicillin* 1 日 1.5 g の内服 3 日間ではほぼ軽快していたが、中止 2 日目から同部下方の下頸骨部に著明な疼痛および腫脹をみとめ、CEP 1 日 6 g の筋注により翌日から疼痛は軽減し、腫脹も漸次軽減した。

以上 9 例の臨床例に CEP を使同し、頸部淋巴節炎、肺炎および下頸骨膜炎の計 4 例に著効をみとめ、膀胱炎 2 例に有効であった。なお慢性腎炎の腹膜灌流液中に CEP を混合注入した 2 例がある。

また副作用と思われるものは全例にみとめられなかつたが、症例 1 は筋注部にかなりの疼痛をうつたえた。

結語

新しく合成された Cephalosporin 系の 1 つである Cephapirin について基礎的、臨床的検討をおこなつた。その結果、

- 1) CEP は *Staph. aur.* については CET によく似た感受性をもつ。また *Klebsiella* および *E. coli* には CEP より他の Cephalosporin 系のほうが感受性がよい。なお *Proteus* ではすべての Cephalosporin 系に耐性のものと、他の Cephalosporin 系より CEP のほうが MIC が低いものとがあり、*Pseudomonas aer.* ではすべて 2,100 mcg/ml 以上の耐性をしめした。
- 2) CEP 10,000 mg 1 回の筋注における血中濃度のピークは 15 分後にあり、18.5~20.4 mcg/ml で、だいたい 6 時間後まで持続する。
- 3) 尿中排泄は投与 8 時間までに約 16~20% が回収された。
- 4) 淋巴節炎、肺癌の混合感染例、下頸骨膜炎の各 1 例、肺炎、膀胱炎、慢性腎炎の腹膜灌流液内注入例の各 2 例、計 9 例の臨床例に CEP を使用し、肺癌の混合感染例の 1 例を除いては、なんらかの効果をみとめた。
- 5) 副作用は 1 例にもみとめられなかつた。

文献

- 1) 大久保滉、岡本綏子：体液、組織中の抗生素濃度の生物学的微量測定一くに帶培養法 Band Culture Method について。日本臨床 31 (2): 441~447, 1978

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEPHAPIRIN

HIROSHI ŌKUBO, YURUKO OKAMOTO, KYOSHU GO, FUMIHIKO UBA, TERUO YAMAMOTO,
YOSHIHIRO UEDA, TOSHIHIKO UEDA and JUNKO MAKINO

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical School, Osaka

Cephapirin (CEP), a newly synthesized cephalosporin derivative, was examined on its antibacterial activity and absorption after intramuscular administration. Some clinical trials were also carried out.

1) Tests on the sensitivity of clinical isolates revealed that the sensitivity of *Staphylococcus aureus* strains to CEP mostly resembled to that of cephalothin among various antibiotics. Clinically isolated *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* and *Pseudomonas* strains were also examined on their sensitivity to CEP as well as to other antibiotics.

2) Blood levels of CEP in human adults administered with 1 g CEP intramuscularly showed a peak (18.5~20.4 mcg/ml) 15 minutes after the injection.

3) Seven patients with various infections (periostitis, pneumonia, cystitis, lymphadenitis) were treated with CEP (1~4 g/day). Favourable results were obtained in six of the cases. Besides, two patients receiving peritoneal dialysis were successfully treated with CEP for prevention of peritoneal infection. None of the patients showed any untoward reactions.