

Cephapirin に関する 2, 3 の実験ならびに臨床経験

河盛 勇造・西沢 夏生

国立泉北病院

1. 緒 言

Cephapirin (以下 CEP) は, Cephalosporin C 系抗生物質の1新誘導体として報告され¹⁾, とくに低毒性が強調されている。私どもも本物質の提供を受けたので, 抗菌力, 血清中濃度について実験を行なった後, 少数例ながら臨床に用いた。以下にその成績を記述する。

2. 試験管内抗菌力

CEP のブドウ球菌・各種グラム陰性桿菌などに対する抗菌力を, 日本化学療法学会標準法²⁾にしたがい, 希釈寒天平板法によつて測定した結果, Table 1 および 2 の成績を得た。なお CER を対照薬剤として, 同時に抗

Table 1 Antibacterial activity of CEP against 19 strains of *Staphylococcus aureus*

Drugs	M I C (mcg/ml)					
	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78
CEP		1	3	15		
CER	1	2	10	6		

Table 2 Antibacterial activity of CEP against various bacteria

Bacteria	MIC (mcg/ml)	
	CEP	CER
<i>E. coli</i> NIHJ	6.25	3.13
" Tanaka	3.13	3.13
<i>Kl. pneum.</i> Sakaguchi	6.25	6.25
<i>Prot. vulg.</i> KS	100L	100L
<i>Prot. mir.</i> Kuno	6.25	6.25
<i>Ps. aerug.</i> Shimada	100L	100L
" Shibamoto	100L	100L
" Katayama	100L	100L
" Kataoka	100L	100L
<i>Sarcina lut.</i> PCI-1001	0.05	0.025
<i>B. subtilis</i> PCI-219	0.05	0.05

菌力を測定している。

すなわち, 黄色ブドウ球菌 209 P 株および患者由来 18 株, 計 19 株に対する発育阻止作用は Table 1 のとおりで, CEP による MIC は 0.05 mcg/ml ないし 0.20 mcg/ml を示し, CER に比して 1 段階高値のものが多かった。なお他に *Micrococcus* の 1 株について同時に測定したところ, CER による MIC が 25 mcg/ml であるのに対し, CEP によつても 50 mcg/ml と, 共に耐性と考えられる結果を得ている。

Table 3 には, 各種グラム陰性桿菌などに対する CEP, CER の MIC を対比して示しているが, *Proteus vulgaris* 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* 4 株が両薬剤に対して高度耐性であつたほかは, 両者はほぼ同程度の発育阻止作用が認められている。

3. 投与後の血清中濃度

CEP は専ら注射により投与されるので, 本剤および CER の各 1g を, 肝および腎機能に異常を認めない 2 症例に対して筋肉注射し, 1, 2 および 4 時間後の血清中濃度を定量した。測定には *B. subtilis* PCI-219 株を指示菌としたカップ法を用い, 基準曲線は pH 7.1 の磷酸緩衝液によつて作成した各薬剤の既知濃度希釈液のものを使用した。

成績は Table 3 に示したとおりで, 両症例とも, また各時間において, いずれも CER 注射後のほうが, CEP 注射後よりも高値を示していた。

4. 臨床 経 験

以上の成績から, 私どもは CEP が CER にほぼ匹敵する抗菌力を有し, かつ筋注後の血中濃度は CER 投与

Table 3 Blood levels after intramuscular injection of CEP and CER 1g (cross over test)

Case	C E P			C E R		
	1 hr	2 hr	4 hr	1 hr	2 hr	4 hr
43才 ♀ 58 kg	mcg/ ml 14.8	8.2	3.2	24.2	12.0	6.2
57才 ♀ 47 kg	15.2	10.5	5.4	25.0	11.8	8.2

後のそれよりやや劣るものの MIC に比して高値を維持し得ることが知られたので、Table 4 に示した3症例に対して使用し、その効果ならびに副作用を観察した。

すなわち、症例1は気管支拡張症およびそれに続発した肺化膿症の例であるが、喀痰から黄色ブドウ球菌および溶連菌が証明されていた。これに対し CEP を 0.5g ずつ1日3回筋注し、11日間、計 16.5g 使用したが、Table 5 に示したとおり黄色ブドウ菌だけ消失し、また喀痰量は減少した。なお喀痰中から CEP 投与前に分離された菌の、薬剤感受性は Table 5 に見るとおりで、セファロスポリン系物質にはいずれも感性であった。

第2例は小児の敗血症例で、血液から緑連菌が証明されたが、これに 0.25g ずつ1日3回1週間 CEP の筋注を行ない、下熱を見たが治癒に至らず、他剤に変更した。CEP 投与直後の血液培養は行なわれていない。

第3例は気管支肺炎例で、すでに ABPC 1日2g 3日間の投与を受けた後に入院し、CEP の注射を開始した。そのため喀痰中の細菌から真の起炎菌を決定することはできなかった。CEP は1日0.5g ずつ1日1回8日間後、1日2回注射に変更して、計15日間治療した結果、治療させ得ている。

なお、3例いずれにも認むべき副作用はなかった。

5. 総括および考察

CEP は新しい Cephalosporin C 系抗生物質であるから、私どもはすでに臨床に用いている CER を対照として、本物質の評価を試みることにした。その結果は上述したとおり、ブドウ球菌およびグラム陰性桿菌のいずれに対しても、CEP は CER とほぼ同程度、あるいは多少弱い抗菌力を示していた。

また CEP を筋肉内注射した後の血中濃度も、CER 投与後のそれに比して低値にとどまることは、私どもが行なつた2症例に対する両剤の cross over test でも明らかであった。

以上の諸事実は、すでに諸家により報告されているところと、著るしい差はないが、CEP の特長はその低毒性にあるとされているので、その価値批判は臨床観察にまたねばならないこととなる。

私ども自身が経験し得た臨床例はわずかに3例であり、しかもその投与量は成人に対して1回0.5g を1ないし3回、小児に対して0.25g を1日3回用いた程度で、やや少量に過ぎたといわざるを得ない。そのため、臨床症状の改善ならびに細菌学的効果のいづれも、今1歩の感があるが、これは今後投与量を変えて、また種々な感染症に用いた上、改めて考察する必要があると思う。

副作用は現在までのところ、全く観察し得なかつたが、これも今後増量投与を行なつて観察されるべきであり、むしろ CEP の特長とされる低毒性の確認には、CER、CET には期待できなかった大量の投与による副作用出現の有無が検討されるべきだといえよう。

ともあれ、私どもが行なつた実験ならびに臨床観察の結果からは、CEP は Cephalosporin C 系抗生物質が適応とされる感染症に用い得る新しい物質と考えられ、その効果は CER のそれにほぼ匹敵するものといえよう。

6. 摘 要

CEP の各種細菌に対する試験管内抗菌力、筋注後の血清中濃度を、CER と対比検討した。その結果、抗菌力は CER と同程度またはやや低度であり、血清中濃度

Table 4 Summary of the cases treated by CEP

No.	Sex	Age	B.W.	Diagnosis	Causative bacteria	Dose	Day	Total dose	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	♀	17	48 kg	Bronchoectasis Polmonary suppuration	<i>Staphylo. aureus</i> <i>Strepto. haemo.</i>	0.5 g × 3	11	16.5 g	Slightly effective	Slightly effective	None
2	♀	9	24	Septicemia	<i>Strepto. virid.</i>	0.25 g × 3	7	5.25 g	Slightly effective	Unknown	//
3	♂	19	54	Bronchial pneumonia	unknown	0.5 g × 1 0.5 g × 2	8 7	11.0 g	effective	*Unknown	//

* ABPC (2 g daily) was administered for 30 days before admission.

Table 5 Transference of bacteria in the cases administered by CEP

No.	Causative bacteria	Test materials	Transference of bacteria	Sensitivity before CEP administration
1	<i>Staphylo. aureus</i> <i>Strepto. haemolyticus</i>	Sputum	Only <i>Staphylococcus</i> disappeared	<i>Staphylo.</i> CER ++ CET ++ CEZ ++ PCG - ABPC ++ <i>Strepto.</i> CER ++ CET ++ CEZ ++
2	<i>Strepto. viridans</i>	Blood	Not detected at the end	<i>Strepto.</i> CER ++ CEZ ++ PCG ++ ABPC ++ TC ++ KM +

は CER に比し、やや低値にとどまつた。

成人の呼吸器感染症 2 例、小児の敗血症 1 例に CEP を投与した経験を記した。3 例ともに臨牀症状のある程度の改善を認め、かつ全く副作用は見られなかつた。

本論文の概要は、第 21 回日本化学療法学会総会（札幌、昭和 48 年 6 月）にて発表した。

引用文献

1. SCHOLTAN, W. & SCHMID, J.: *Arzneimittelforsch.* **12**, 745, 1962
2. 日本化学療法学会効果判定基準研究会 MIC 小委員会: *Chemotherapy* **16**, 98, 1968

LABORATORY STUDIES AND CLINICAL OBSERVATIONS ON CEPHAPIRIN

YUZO KAWAMORI and NATSUO NISHIZAWA

Senboku National Hospital

The laboratory studies and clinical observations have been carried out with cephapirin (CEP).

- 1) The *in vitro* antibacterial activity of CEP was almost the same or slightly inferior to that of cephaloridine (CER) against *Staphylococcus aureus* and some Gram-negative bacilli.
- 2) The blood levels after intramuscular injection of 1 g of CEP were lower than those of the same amount of CER.
- 3) CEP was administered to 3 cases of infectious diseases, 2 of respiratory infections of adults and 1 of septicemia of child. All cases responded favorably clinically without detectable adverse reaction.