

Cephapirin の基礎的、臨床的研究

副島 林造・松島 敏春・山本 晋一郎

川崎医科大学内科

福田 安嗣・立石 徳隆・徳永 勝正

熊本大学第一内科

はじめに

Cephapirin (CEP) は米国 Bristol Laboratories で合成された、新しい Cephalosporin 系抗生物質であり、これについての基礎的臨床的検討がなされている^{1)~4)}。私どもも本剤の患者分離ブドウ球菌、大腸菌および肺炎桿菌に対する抗菌力、血中、喀痰中濃度の測定を行ない、さらに呼吸器感染症患者に使用してその臨床効果を検討したので報告する。

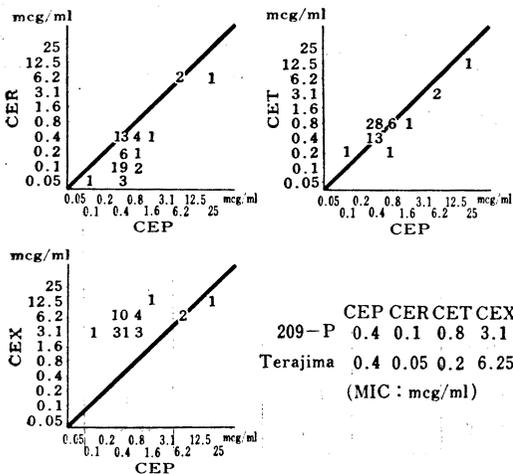
基礎的研究

1) 試験管内抗菌力

実験方法： 使用菌株はブドウ球菌 209 P 株、寺島株、大腸菌 NIH JC-2 株、CN-314 株および患者分離ブドウ球菌 53 株、大腸菌 14 株、肺炎桿菌 13 株について、Heart infusion agar を用い平板希釈法により、CEP および Cephloridine (CER), Cephalothin (CET), Cephalexin (CEX) の感受性検査を行ない、これらの感受性を比較した。

実験成績： ブドウ球菌の CEP に対する感受性は Fig. 1 に示すように、209 P 株、寺島株では 0.4 mcg/ml

Fig. 1 Comparison of antibacterial activity of CEP, CER, CET and CEX against *Staphylococcus aureus* isolated from patients (53 strains).



で発育阻止が認められ、患者分離ブドウ球菌では 53 株中 50 株が 0.1~1.6 mcg/ml の感受性を示したのに対して、CER は 53 株中 50 株が 0.4 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止が認められており、ブドウ球菌に対する CEP の抗菌力は CER に比し劣るものと考えられる。しかし CET とはほぼ匹敵する抗菌力を示しており、CEX に対する感受性は 3.1~12.5 mcg/ml であり CEX より優れた抗菌力を示している。

次に大腸菌に対する抗菌力は Fig. 2 に示すように、NIH JC-2 株、CN-314 株の CEP 感受性はそれぞれ 12.5, 50 mcg/ml であり、患者分離大腸菌の感受性も 6.2 mcg/ml から 50 mcg/ml に分布しており、CER 感受性が 3.1~12.5 mcg/ml であるのに比し劣る成績であった。しかし CET, CEX との比較ではほとんど類似した抗菌力を示している。

肺炎桿菌に対する抗菌力は Fig. 3 に示すように、13 株中 10 株が CEP, CER, CET, CEX に対して 6.2~50 mcg/ml の感受性を示しており、抗菌力にほとんど差は認められなかつた。

2) 血中ならびに喀痰中濃度

実験方法： 肝、腎機能に特に異常を認めない 4 例を

Fig. 2 Comparison of antibacterial activity of CEP, CER, CET and CEX against *Escherichia coli* isolated from patients (14 strains).

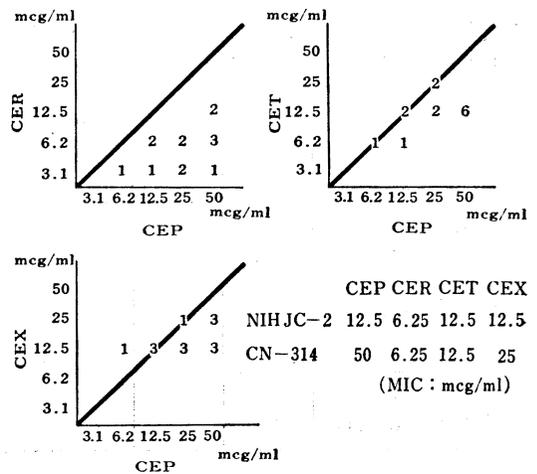
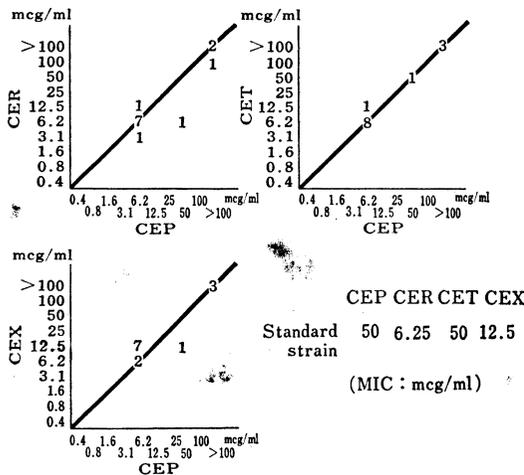


Fig. 3 Comparison of antibacterial activity of CEP, CER, CET and CEX against *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients (13 strains).



対象として、CEP 1,000 mg 筋注投与後 30 分、1、4、6 時間毎に採血し、*B. subtilis* PCI 219 株を検定菌としてカップ法により血中濃度を測定した。同時に 2 例については 1 時間、1~3 時間、3~5 時間蓄痰させ、それぞれの喀痰をパバイン処理後遠沈し、その上澄液を用いて血中濃度測定と同様の方法によつて喀痰中濃度を測定した。

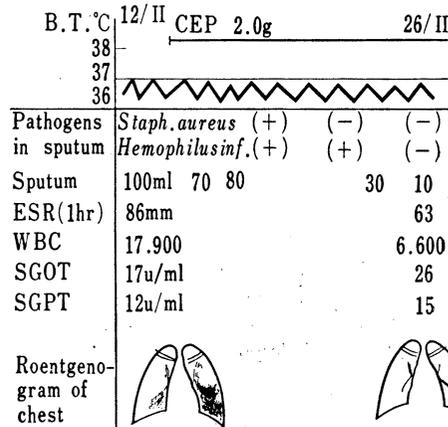
実験成績：Table 1 に示すように、血中濃度は 30 分ないし 1 時間で最高値を示し、最高値は 10.1~26.0 mcg/ml であり、以後急速に減少して 4 時間では 1.45~3.1 mcg/ml、6 時間では 0.39~1.6 mcg/ml の濃度を示した。

喀痰中濃度は 1~3 時間蓄痰で 0.28 mcg/ml、0.07 mcg/ml であり、血中濃度に比し低値であつた。

臨床成績

臨床観察例は Table 2 に示すように、気管支肺炎 3 例、胸膜肺炎 1 例、肺化膿症 4 例、膿胸 2 例、気管支拡

Fig. 4 Case 1 T. K. 20y. M. Bronchopneumonia.



張症 4 例、計 14 例である。CEP の 1 日使用量は 12 例が 2g、2 例が 3g であり、使用期間は 4 日以内に投与を中止した 2 例を除き 11 日から 21 日である。効果判定は発熱、咳嗽、喀痰などの臨床症状および胸部 X 線所見、喀痰培養、赤沈値、白血球数が速やかに改善あるいは正常化したものを著効(++)、臨床症状および他覚所見の改善の程度によりそれぞれ有効(+), やや有効(±)とした。

症例 4 は 4 日目に心筋硬塞のため死亡し、症例 11 は注射局所の疼痛のため 3 日で使用を中止したため効果判定は不明であり、効果を判定し得た 12 例では著効 9 例、有効 2 例、やや有効 1 例であつた。

個々の症例について示すと Fig. 4 は症例 1 であるが、発熱、膿性喀痰を訴えて受診した患者で胸部レ線上下両側主として左下肺野に浸潤性陰影をみとめ、喀痰培養で黄色ブドウ球菌とインフルエンザ菌を認めたため、CEP 2g で治療を開始した。治療開始時、発熱はみられなかつたが、赤沈値 86 mm (1 時間)、白血球数 17,900、喀痰量 100 ml であり、治療後膿性痰も著明に減少し、喀痰中菌も消失、2 週後には白血球数 6,600、胸部レ線で

Table 1 Concentrations of CEP in serum and sputum (1 g i.m.)

Drug	Subject	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum levels (mcg/ml)				Concentrations in sputum (mcg/ml)		
					1/2	1	4	hours 6	~1	1~3	hours 3~5
CEP	1	61	M	45	26.0	18.5	1.5	0.39	0.07	0.28	0.13
	2	41	M	42	15.0	17.0	1.45	0.56	0.07	0.07	0
	3	45	M	50	23.3	8.8	2.3	0.95	—	—	—
	4	59	M	39	8.3	10.1	3.1	1.6	—	—	—
CER	1	77	M	50	11.5	16.0	8.0	4.9	0	1.0	1.5
	2	55	M	63	12.0	13.8	3.9	2.7	0.47	0.40	0.31

Table 2 Effectiveness of CEP in the treatment of respiratory infections

Subject	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Bacteriological finding	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Response	Side effects
1 T.K.	20	M	53	Bronchopneumonia	<i>Staph. aureus</i> <i>Hemophilus inf.</i>	2	13	26	++	-
2 S.F.	66	F	37	"	<i>Staph. aureus</i>	2	11	22	++	-
3 Y.M.	41	M	50	"	<i>Staph. aureus</i>	2	14	28	+	-
4 E.M.	73	F	40	Pleuropneumonia	— (<i>Candida</i>)	2	4	7	Unidentified	-
5 S.I.	73	M	52	Lung abscess	<i>E. coli</i>	2	12	24	++	+
6 M.Y.	56	M	57	"	<i>E. coli</i>	2	14	28	+	-
7 I.T.	55	M	64	"	α - <i>Streptococcus</i>	2	18	36	++	-
8 I.K.	82	M	35	"	α - <i>Streptococcus</i> <i>Cloaca</i>	3	21	63	++	-
9 S.K.	69	M	47	Empyema due to lung abscess	γ - <i>Streptococcus</i>	3	17	51	++	-
10 H.K.	56	M	62	Empyema	<i>Pneumococcus</i> <i>Veillonella</i>	2	14	28	±	-
11 M.M.	77	M	39	Bronchiectasis	<i>Pseudomonas</i>	2	3	5	Unidentified	Local pain
12 Y.O.	45	M	51	"	Gram (+)	2	15	30	++	-
13 Y.M.	61	M	45	"	Gram (+)	2	15	30	++	-
14 M.F.	41	M	42	"	Gram (-)	2	15	30	++	-

も陰影はほとんど消失しており、著効と判定した。

Fig. 5 は症例6であるが、右肺尖部の異常陰影を指摘されて入院して来た患者であり、喀痰培養で大腸菌を認めるため CEP 2g 投与を行ない、喀痰中菌の消失、赤沈値の改善、胸部レ線像での陰影の改善が認められたが、咳嗽、喀痰などの自覚症状が不変であるため有効と判定した。

症例8は Fig. 6 に示すように、82才の高令者であり数年前から再三肺炎などの呼吸器感染症を繰り返している症例である。入院2日前から 38°C の発熱、膿性喀痰を訴えており、入院時の胸部レ線像では左下肺野に透亮を伴った浸潤性陰影が認められる。喀痰培養では α -溶

連菌だけ分離したが、CEP 治療開始2日目から下熱、膿性喀痰も減少し3週後の胸部レ線像で異常陰影はほとんど消失したので著効と判定した。陰影消失後も赤沈値は1時間 121mm と促進がみられるが、入院時から赤血球数 260万と貧血が認められており、そのためと考えられる。

Fig. 7 は症例10の膿胸例であり、CEP 2g 投与後赤沈値の改善、白血球数の正常化、胸部レ線像の改善が認められたが高熱持続するため、やや有効と判定した。

副作用としては1例が注射局所の疼痛のため3日後使用を中止したほかは特に発疹などのアレルギー反応、肝、腎、血液障害なども認められなかった。症例10で

Fig. 5 Case 6 M. Y. 56 y. M. Lung abscess.

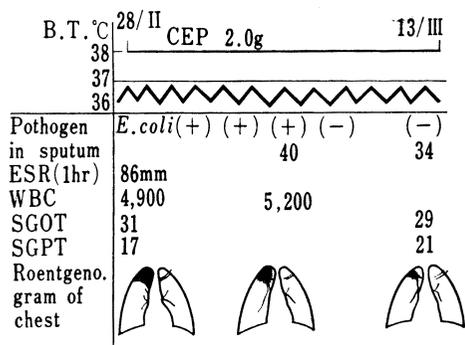


Fig. 6 Case 8 I. K. 82 y. M. Lung abscess.

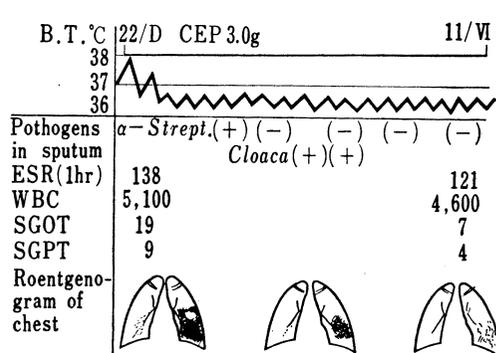
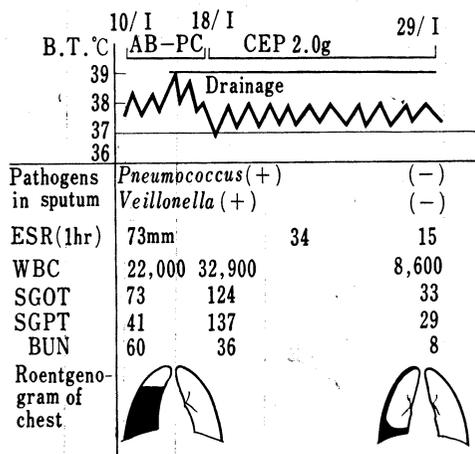


Fig. 7 Case 10 H. K. 56 y. M. Empyema.



は CEP 使用前 SGOT 124 単位, SGPT 137 単位と高値を示しているが使用後トランスアミナーゼ値はそれぞれ 33, 29 単位と正常値を示していた。

おわりに

CEP の患者分離 ブドウ球菌, 大腸菌, 肺炎桿菌に対する抗菌力を検討した結果, ブドウ球菌に対しては 53 株中 50 株が 0.1~1.6 mcg/ml, 大腸菌に対しては 6.2~50 mcg/ml, 肺炎桿菌に対しては 13 株中 10 株が 6.2~50 mcg/ml で発育阻止が認められた。

CER, CET, CEX など他の Cephalosporin 系抗生物質との比較では, ブドウ球菌, 大腸菌に対しては CER

よりも抗菌力が劣っており, ほぼ CET に等しい成績であった。肺炎桿菌に対しては 4 剤間にほとんど差を認めなかった。

CEP 1,000 mg 筋注投与後の血中濃度は 30 分~1 時間で最高値を示し 10.1~26.0 mcg/ml と比較的高い値が得られたが, 喀痰中濃度は 0.07~0.28 mcg/ml と血中濃度に比し低値であった。しかし, わずか 2 例の成績であり例数を増して検討する必要があると考えられる。

さらに肺炎, 肺化膿症, 膿胸, 気管支拡張症など呼吸器感染症患者 14 例を対象として CEP を使用した結果, 11 例に有効であり臨床効果はかなり優れたものであった。

副作用も 1 例に疼痛のため中止した他は特に重篤な副作用は認められず, 比較的安全性の高い薬剤であると考えられる。

参考文献

- 1) CHISHOLM, D.R. F., LEITNER, M. MISIEK, G.E. WRIGHT & K.E. PRICE: Laboratory studies with a new cephalosporanic acid derivative. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 244, 1969
- 2) GORDON, R.C., F.F., BARRETT, D.J. CLARK & M.D. YOW: Laboratory and pharmacologic studies of BL-P-1322 (Cephapirin sodium) in children. *Current Therapeutic Research* 13, 398, 1971
- 3) LANE, A.Z.: Cephapirin—A Summary of U.S. Studies, Cephapirin 研究会記録
- 4) 第 21 回日本化学療法学会総会 シンポジウム “セファピリン”

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEPHAPIRIN

RINZO SOEJIMA, TOSHIHARU MATSUSHIMA and SHINICHIRO YAMAMOTO

Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical College

YASUTSUGU FUKUDA, NORITAKA TATEISHI and KATSUMASA TOKUNAGA

First Department of Internal Medicine, Kumamoto University, Medical School

The results of studies on cephapirin (CEP) are summarized as follows:

1. Sensitivity of clinically isolated strains to CEP was tested by plate dilution method and compared with that to cephaloridine (CER), cephalothin (CET) and cephalexin (CEX). Fifty of 53 *Staphylococcus* strains were inhibited at concentrations ranging from 0.1~1.6 mcg/ml to CEP. Fourteen *E. coli* strains were sensitive in the range of 6.2~50 mcg/ml to CEP, 3.1~12.5 mcg/ml to CER, 6.2~25 mcg/ml to CET and 12.5~25 mcg/ml to CEX. Ten of 13 *Klebsiella pneumoniae* strains were sensitive in the range of 6.2~50 mcg/ml to CEP, CER, CET and CEX.
2. In patients given intramuscular doses of 1,000 mg, the peak serum level was 10.1~26.0 mcg/ml and concentration of CEP in sputum was 0.07~0.28 mcg/ml.
3. Eleven of 14 patients with respiratory infections treated with CEP obtained effective results.
4. No side effects were observed in all patients treated except one who had local pain after intramuscular injection.