

スペクトルを、化学療法学会標準法にもとづき、Heart Infusion Agar (栄研) を用いた寒天平板稀釈法により、Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET), Cefazolin (CEZ), Cephalexin (CEX), Cephaloglycin (CEG) と比較して測定した。グラム陽性菌では CER は劣るが、CET とほぼ同様に CEZ, CEX, CEG よりは優れている。グラム陰性菌群では CET, CER, CEZ よりは多少劣るが、CEG, CEX よりは優れている。*Proteus morganii*, *Pseudomonas* には他のセファロスポリンと同様に耐性を示した。

II 病巣分離菌の感受性分布

外科病巣由来、*Staph. aur.* 54 株に対する感受性試験を CEP の他 20 薬剤について感受性分布を比較検討した。測定方法は上述の化学療法学会標準法により検討した (Table 1)。その結果、CEP は CER よりは多少劣るが、CET とほぼ同様の成績で 0.4 mcg/ml に 54 株中 35 株が、また 0.8 mcg/ml に 14 株分布し、両者をあわせると 90.7% を示した。

病巣由来大腸菌 49 株に対する感受性分布は、Table 2 のとおりであり、100~>100 mcg/ml に 40 株とその大

部分の株が分布し、CET よりは約 2 段階劣る成績であった。

病巣由来肺炎桿菌 27 株の成績では CET とほぼ同様であり、すべて 6.25 mcg/ml 以上に分布し、100 mcg/ml 以上にも 15 株認められた。

緑膿菌 49 株の成績は PC 系薬剤、Cephalosporin 系薬剤すべて 100 mcg/ml 以上であった。

III Cephapirin の吸収・排泄

1) 標準曲線：Cephapirin の Standard curve は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする cup 法にて行なつた。培地は抗生物質検定基準により Citrate medium を用いた。菌数 10^6 個を含んだ 10 ml の Single layer を用いた。Standard curve は、Fig. 2 のとおりであり、pH 6.0, 7.0, 8.0 の P.B.S. ではほとんど変りがないが、人血漿である moni-trol 血清では抗菌力に約 2 段階の差をみた。従がつて、血清中濃度の Standard は moni-trol により、尿中濃度は pH 7.0 P.B.S. による Standard で測定した。

2) 血中濃度および尿中濃度

健康成人 3 名に Cephapirin 500 mg 筋注し、1/2,

Table 2 Sensitivity distribution of *Staph. aur.* to cephapirin in surgical fields (54 strains)

	MIC (mcg/ml)													
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
AB-PC			2		3	1	7	8	5	1	2	4	21	
PV-PC				2	2	1		3	9	5	6	2	24	
AM-PC				2	3		5	11	4	2	3	2	22	
CER	3	5	14	10	9	13								
CET		1	1	35	14	1					2			
CEP		1	4	23	16	7		1	1	1				
CEZ				1	14	17	9	3		1			9	
CEG					1		2	7	29	4		2	9	
CEX						1		7	40	4		1	1	
TC					1	20	1	1	1	2		1	27	
CP										39	6	9		
SM								21	6	5	1		21	
KM							6	22	13	4	1		8	
KDM				1	2	14	27	2				2	6	
VSM						1		4	8	33	1		7	
LVM								10	16	17	4		7	
GM				5	16	32		1						
DKB			1	4	17	19	10		1			1	1	
NM					3	12		21		10		2	7	
CL												1	53	
NA											2	1	51	

1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度および尿中濃度を測定した。測定方法は上述の方法によつた。血中濃度は 500 mg 筋注後, 30 分でピークとなり, 平均 16.3 mcg/ml, 1 時間で 12.5 mcg/ml, 2 時間で 6.1 mcg/ml, 6 時間でもなお 0.71 mcg/ml であつた (Table 3) (Fig. 3)。

尿中濃度については, 投与後 1 時間にピークがあり平均 4,400 mcg/ml, 6 時間後でも 383.3 mcg/ml と高濃度を示し, 6 時間までの平均尿中回収率は 94.5% であ

つた (Table 4)。このことは本剤が尿中排泄型の化学療法剤であることを示している。

IV 臓器内濃度

成熟 SD 系ラット 3 匹 1 群に Cephapirin を 20 mg/kg 筋注し, その臓器内移行を検討した。投与後, 1/4, 1/2, 1, 2 時間度に屠殺し, 断頭瀉血後, 各臓器を別出

Fig. 2 Standard curve of CEP

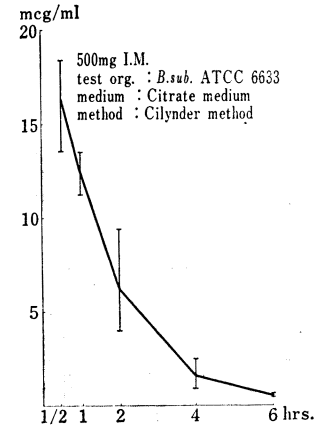
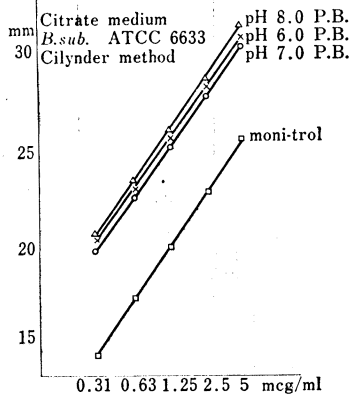


Fig. 3 Serum levels of CEP

Table 3 Sensitivity distribution of *E. coli* to cephapirin in surgical fields (49 strains)

	MIC (mcg/ml)											
	≤0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
AB-PC				1	1	6	19	7	2		2	16
PV-PC					1	1	13	18	2	2	7	10
AM-PC						6	24	6	1		3	14
CER					1	30	6	1	2	1		14
CET						1	1	7	14	15	3	13
CEP						1		2	5	6	22	18
CEZ					5	9	5	7	13	2	2	11
CEG							4	14	15	7	2	12
CEX							1	17	16	7		13
TC					14	7					1	13
CP					1	1	18	3	1	3		27
SM						2	11	3	3	3	3	29
KM						17	21	9				7
KDM				1	15	26	5	2			1	5
VSM						2	21	9	5	1		6
LVM						2	8	16	17	4	2	5
GM				8	19	20	4	2	1			
DKB					5	10	11	23	4	1		
NM					3	12	18	14	1		1	5
CL			1	23	10	3	2					15
NA					3	30	15					6

Table 4 Sensitivity distribution of *Klebsiella* to cephapirin in surgical fields (27 strains)

	MIC (mcg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CER								6	1		2	7	11
CET									2	1	6	3	15
CEP								1	1	1	3	6	15
CEZ						2		2		1	1	7	14
CEG									2		2	8	15
CEX										1		5	21
KM								18	1	1			7
KDM						5	8	6	1				7
LVM								6	9	4	1	1	6
GM				11	13	2	1						
DKB					16	9	1	1					

Table 5 Serum levels of CEP

	500 mg I.M.				
	1/2	1	2	4	6 hrs.
I.N. (6.1 mg/kg)	17	12.5	5.1	0.9	0.66 mcg/ml
H.I. (6.3 mg/kg)	13.6	13.6	9.3	2.5	0.76 "
H.K. (5.8 mg/kg)	18.4	11.3	4.0	1.25	0.72 "
Average (6.1 mg/kg)	16.3	12.5	6.1	1.55	0.71 "

し生理食塩水で洗滌後、pH 7.0 P.B.S. を 3~5 倍量加え、Homogenize し、遠沈上清を被検液として組織内濃度を paper disc 法にて測定した。その結果、各臓器とも投与後 1/4 時間にピークを示し、血清濃度が最も高く、ついで腎臓、肺、筋肉、心臓、脾臓の順であった。なお、脳および肝臓には本剤の移行は認められなかつた (Table 5) (Fig. 4)。

V 生体内代謝

Cephapirin の生体内代謝を検討するために Thin layer chromatography (TLC) を用い Bioautogram を作製した。支持体 (Adsorbent) は Merk 製 Kiesergel F 254 を用い、展開溶媒 (Solvent) として酢酸 エチル:アセトン:酢酸:水=5:2:1:1 の系を用い、Cephapirin および Desacetyl-cephapirin を Standard とし、検体として Cephapirin 投与後の尿を用いた。その結果、Cephapirin は 0.25, Desacetyl-cephapirin は 0.15 の R_f 値を示し、人尿には、 R_f 値 0.25, 0.13 の 2 つの spot が認められた (Fig. 5)。

VI 臨床成績

外科的感染症 15 例に Cephapirin を使用しその臨床

Fig. 4 Urinary excretion of CEP

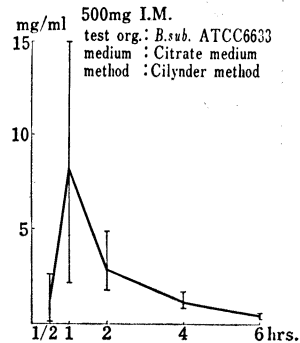
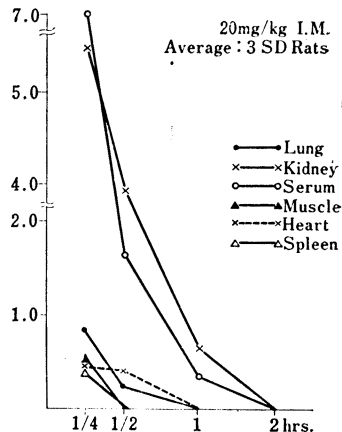


Fig. 5 Tissue concentrations of CEP



効果を検討した。投与量は 1 日量 1.0~2.0 g までである。投与方法は 15 例中 4 例が筋注で、11 例は 20% ブドウ糖に溶解して静注した。疾患の内訳は、15 例中腹膜炎 6 例で、そのうち虫垂穿孔が 4 例、十二指腸潰瘍穿孔が 1 例、残りの 1 例は卵巣のう腫の破裂による。化

Table 6 Urinary excretion of CEP

	500 mg I.M.					hrs.	Recovery
	1/2	1	2	4	6		
I.N. (6.1 mg/kg)	705	1450	1040	560	230	mcg/ml	89.4%
	130	69	170	110	74	ml	
	91.7	100.1	176.8	61.6	17.0	mg	
H.K. (5.8 mg/kg)	2310	5250	1780	680	470	mcg/ml	96.6%
	64	25	67	79	66	ml	
	147.8	131.3	119.3	53.7	31.0	mg	
H.I. (6.3 mg/kg)	70	6500	4500	1580	450	mcg/ml	97.3%
	510	22	34	73	72	ml	
	35.7	143.0	153.0	122.6	32.4	mg	
A.V. (6.07 mg/kg)	1028.3	4400	2440	940	383.3	mcg/ml	94.5%
	91.7	124.8	149.7	79.3	26.8	mg	

Fig. 6 Tissue concentrations of cephapirin

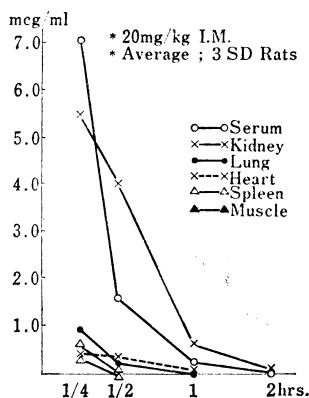
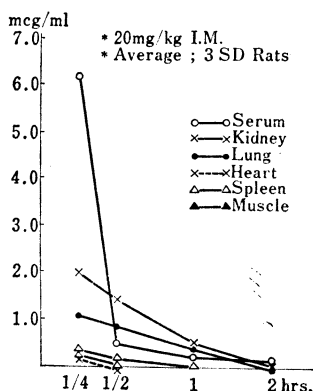


Fig. 7 Tissue concentrations of CET



膿性乳腺炎 1 例, 蜂窩織炎 1 例, 肛門周囲膿瘍 1 例, 創感染 2 例, 肺炎 1 例, 膀胱炎 1 例, 骨髓炎 2 例の計 15 例である。

起炎菌を検出したものは 9 例で, *Staph. aur.* 2 例, *E. coli* 3 例, *Morganella* 1 例, *Pseudomonas aeruginosa* 3

Table 7. Tissue concentration of CEP
20 mg/kg I.M. Average : 3SD Rats

	1/4	1/2	1	2	hours
Brain	—	—	—	—	mcg/g.
Heart	0.486	0.42	Trc	—	"
Liver	—	—	—	—	"
Kidney	5.46	3.96	0.63	Trc	"
Lung	0.864	0.246	Trc	—	"
Spleen	0.405	Trc	—	—	"
Muscle	0.558	Trc	—	—	"
Serum	7.0	1.65	0.365	Trc	mcg/ml

例であつた。臨床効果の判定基準は石山外科教室の判定基準によつた。その結果, 15 例中 12 例が有効で, 縁膿菌を検出した 3 例が無効であつた。有効率は 80% であり, なお副作用に関しては特に認めるべき症状はなかつた (Table 6)。

結 論

新 Cephalosporin-C 誘導体である Cephapirin について基礎的および臨床的検討をおこない, つぎのような結果を得た。

- 1) 抗菌スペクトルについては CET とほとんど同様な成績で, CER, CEZ よりは劣る。
- 2) 病巣分離 *Staph. aur.*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* の感受性分布は CET と殆んど同様の結果を得た。
- 3) 血中・尿中濃度

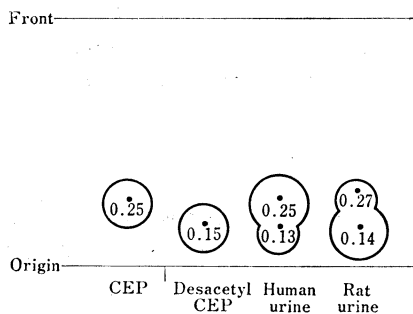
Cephapirin 500 mg 筋注し, *B. subtilis* ATCC 6633 株による cup 法の測定では, 投与後 30 分にピークがあり平均 16.3 mcg/ml であつた。また, 尿中濃度は 1 時間にピークがあり, 平均 4,400 mcg/ml であつた。6 時

Table 8

E.S.	♀ 39	Peritonitis (rupture of ovarialcyst)	no growth	1.0g(IV)→5TD 1.0g(IV)→3TD	Adjuvant ope	effect good
Y.I.	♀ 70	Perforative appendicitis	<i>Morganella</i>	0.5g × 2(IV)→7T	"	good
T.I.	♂ 34	Peritonitis (duodenal ulcer)	<i>E. coli</i>	1.0g(IV)→2T Local 1.0g 0.5g × 2(IV)→3T	"	good
H.N.	♂ 21	Perforative appendicitis	<i>E. coli</i>	1.0g × 2(IV)5T	"	good
F.K.	♀ 24	Suppurative mastitis	<i>Staph. aur.</i>	1.0g(IV)→8TD	Incision	good
Y.A.	♂ 56	Phlegmon of right foot		1.0g(IV)→5TD		good
Y.I.	♂ 39	Peripractical abscess with anal fistula	<i>Staph. aur.</i>	1.0g(IV)→5TD	Incision	good
J.T.	♂ 66	Pneumonia (subarachnoid bleeding)		1.0g × 2(IV)→5TD		good
H.O.	♀ 62	Wound infection (incision of proximal phalanx of 1, 2 and 3 of left hand)		1.0g × 2(IV)→5TD 0.5g × 2(IV)→4TD	2.0g Local	good
T.A.	♀ 57	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.0g(IM) × 3TD 1.0g × 2(IM) × 2TD		good
K.O.	♂ 23	Osteomyelitis (right lower thigh)		1.0g(IM) × 7TD		good
M.M.	♂ 31	Wound infection (fragmentation of extensor muscle of left 2nd finger)	<i>Pseudomonas</i>	1.0g(IM) × 5TD		poor
T.S.	♂ 54	Perforative appendicitis	<i>E. coli</i>	1.0g × 2(IV)→5TD	ope	good
M.U.	♀ 44	Perforative appendicitis	<i>Pseudomonas</i>	1.0g × 2(IV)→6TD	WC 10900	poor
T.O.	♂ 41	Osteomyelitis (open fracture of right lower thigh)	<i>Pseudomonas</i>	0.5g × 2(IV)→18TD 1.0 Local→15TD		poor

Fig. 8 Bioautograms of CEP

Solvent EtOAc: Acetone: AcOH: H₂O=5:2:1:1
 Adsorbent Merk Kieselgel F 254
 Test org. *B. sub.* ATCC 6633
 Medium Citrate medium



間までの平均回収率は 94.5% と腎排泄型を示した。

4) 生体内代謝については、Bioautogram を作製し尿中に Desacetyl-cephapirin を認めた。

5) 臓器内濃度は、SD 系ラットに 20 mg/kg 筋注した成績では血清、腎、肺、筋肉、心臓、脾臓の順であり、肝、脳には検出不能であった。

6) 臨床成績：外科感染症 15 例に使用し、その結果 15 例中 12 例に有効で、その有効率は 80% であった。

また、副作用は 1 例も認められなかった。

文 献

1. ISHIYAMA, S., I. KAWAKAMI & I. NAKAYAMA: Laboratory and clinical results of cephaloridine in surgical infections. Postgrad. Med. J. 43: 148~151, 1967.
2. KARIYONE, K., H. HARADA, M. KURITA & T. TAKANO: Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. I. Synthesis and chemical properties of cephalosporin. J. Antibiotics 23: 131~136, 1970.
3. MINE, Y. & M. NISHIDA: Cephazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. IV. Antigenicity of cephalosporin and its cross reactivity with benzylpenicillin, ampicillin and cephaloridine. J. Antibiotics 23: 195~203, 1970.
4. NISHIDA, M., T. MATSUBARA, T. MURAKAWA, Y. MINE, Y. YOKOTA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Cephazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. III. Absorption, excretion and tissue distribution in parenteral administration. J. Antibiotics 23: 184~194, 1970.
5. NISHIDA, M., T. MATSUBARA, T. MURAKAWA, Y. MINE, Y. YOKOTA, S. KUWAHARA & S. GOTO: *In vitro* and *in vivo* evaluation of cefazolin, a new ce-

- phalosporin C derivative. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1969: 236~243, 1970.
6. NISHIDA, M., T. MATSUSHITA, T. MURAKAWA, Y. MINE, Y. YOKOTA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. II. *In vitro* and *in vivo* antimicrobial activity. *J. Antibiotics* 23: 137~148, 1970.
 7. OKUI, M., K. HATTORI & M. NISHIDA: Studies on the metabolism of cephalosporins. *J. Antibiotics* 20: 287~292, 1967.
 8. SULLIVAN, H.R. & R.E. McMAHON: Metabolism of oral cephalothin and related cephalosporins in the rat. *Biochem. J.* 102: 976~982, 1967.
 9. WICK, W.E.: *In vitro* and *in vivo* laboratory comparison of cephalothin and desacetylcephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1965: 870~875, 1966.
 10. 石山俊次, 坂部 孝, 潮沙都也, 古橋雅一, 高橋右一, 笠置 達, 長崎祥祐, 川上 郁, 坂本俊雄, 西岡伸也, 中山一誠, 岩井重富, 岩本英男: 合成 Cephalosporin C の臨床研究. *J. Antibiotics, Ser. B* 18 (4) 272 (1965) 18 (4) 310 (1965)
 11. S. ISHIYAMA, K. KAWAKAMI & I. NAKAYAMA: Laboratory and clinical results of cephaloridine in surgical infections. *Postgraduate Medical Journal (Supplement)* 43. 148 (1967)
 12. 石山俊次: 合成 Cephalosporin C について (シンポジウム) 第 13 回日本化学療法学会総会 1965. 6. *Chemotherapy* 14 (3): 202 (1966)
 13. 石山俊次, 高橋右一, 川上 郁, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 大島聡彦, 鷹取睦美: 外科領域における: セファログリン. (CEG). *Chemotherapy* 18 (1): 75 (1970)
 14. 石山俊次, 長崎祥祐, 川上 郁, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 大島聡彦, 鷹取睦美: 外科領域における Cefazolin. *Chemotherapy* 18 (5): 703(1970)
 15. 川上 郁, 岩本英男, 大島聡彦, 鷹取睦美. 外科領域における Cephalexin について, 第 17 回日本化学療法学会総会 1969. 4. *Chemotherapy* 18 (4): 422 (1970)
 16. S. ISHIYAMA, K. KAWAKAMI & I. NAKAYAMA: Cephalexin for surgical infection. *Royal Society of Medicine* 1969. 6
 17. 石山俊次, 中山一誠: セファレキシン (シンポジウム) 第 17 回日本化学療法学会総会 1969. 4. *Chemotherapy* 18 (10): 1929 (1970)
 18. 石山俊次, 坂部 孝, 古橋雅一, 高橋右一, 長崎祥祐, 川上 郁, 中山一誠, 西岡伸也, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 鈴木邦夫, 村上不二哉: 外科における Cefazolin. 第 18 回日本化学療法学会 1970. 6. *Chemotherapy* 18 (5): 703 (1970)

ABSORPTION, EXCRETION, METABOLISM AND CLINICAL TRIALS OF CEPHAPIRIN IN SURGERY

SHUNJI ISHIYAMA, ISSEI NAKAYAMA, HIDEO IWAMOTO, SHIGETOMI IWAI,
MUTSUMI TAKATORI, TAKAMICHI KAWABE, HIROSHI KAWAMURA,
HIROKO MIZUTARI and KAYOKO SHIBATA

Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine

Laboratory and clinical examinations were performed with cephapirin (CEP), a new cephalosporin derivative, and the following results were obtained.

1) Antibacterial spectra of CEP were almost the same as those of CET, and narrower than those of CER and CEZ.

2) Bacteria isolated from foci: Distribution of susceptibility of *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, and *Pseudomonas* was almost the same as that of CET.

3) Urinary and blood levels: When 500 mg of CET were intramuscularly injected, the blood level was found at the maximum, 16.3 mcg/ml on average, 30 minutes after the administration when measured by cup method with *B. subtilis* ATCC 6633 as standard strain. Urinary level was at the maximum of 4,400 mcg/ml on average in 1 hour. Urinary recovery ratio was 94.5% within 6 hours.

4) Metabolism of CEP in body was examined by autobiogram, and deacetylated cephapirin was found in human urine.

5) When 20 mg/kg of CEP were administered intramuscularly to SO strain rats, the CEP levels in various organs were high in the order of serum, kidney, lung, muscle, heart and spleen, while no CEP was detected both in liver and brain.

6) Clinical result: CEP was used in 15 cases of surgical infections, and the effectiveness was observed in 12 cases (80%). No side effect was found with CEP.