

外科領域における Cephapirin の基礎的、臨床的検討

柴田 清人・伊藤 忠夫・藤井 修照・品川 長夫・村 松 泰・鈴木 芳太郎

名古屋市立大学医学部第一外科学教室

(主任：柴田清人教授)

Cephapirin sodium (CEP) は米国プリストル・ラボラトリーズ研究所で合成された新しい広範囲スペクトルを有する cephalosporin 系抗生物質である^{1,2)}。われわれは CEP について血中濃度、尿中排泄、外科的感染巣から分離した病原性ブドウ球菌、グラム陰性桿菌(大腸菌、変形菌、肺炎桿菌、緑膿菌)に対する抗菌力測定ならびに外科領域における感染症に対する臨床使用成績について検討を加えたので報告する。

1. 抗 菌 力

外科的感染症の病巣から分離された黄色ブドウ球菌 20 株、大腸菌 20 株、変形菌 20 株、肺炎桿菌 17 株、緑膿菌 20 株について、CEP の最小発育阻止濃度 (MIC) を寒天平板希釈法により測定し、Cephaloridine (CER), Cefazolin (CEZ), Cephalexin (CEX), Cephalothin (CET) のそれと比較検討した。なお、測定方法は日本化学療法学会により定められた方法に準じて行なつた。

黄色ブドウ球菌については、CER において MIC が 0.5 mcg/ml 以下の株が 5 株あるが、高濃度においては 12.5 mcg/ml までの株がある。いつぼう、CEP においては 0.2 mcg/ml に peak があり、悪くても 1.6 mcg/ml と優れた抗菌力を示している。CET と類似したパターンを示している (Table 1)。

大腸菌については CER, CEZ は 6.3 mcg/ml, 12.5 mcg/ml および 100 mcg/ml またはそれ以上に山をもつたパターンであるが、CEP は全株 100 mcg/ml またはそれ以上の MIC を示した。20 株のうち 3 株が MIC 100 mcg/ml で、残り 12 株が 100 mcg/ml 以上の株である。変形菌に対しては CEP, CER, CEZ とともに似たパターンである。最も低い MIC が 6.3 mcg/ml で約半数が 100 mcg/ml またはそれ以上の耐性株である。肺炎桿菌については 5 剤ともによく似たパターンであるが、とくに CET に類似しており、ピークが 100 mcg/ml またはそれ以上および 25 mcg/ml の 2 峰性の分布を示している。緑膿菌に対しては 5 剤とも一律に抗菌力を示さない (Table 2)。

これら黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、変形菌の感受性を累積分布で示すと、Fig. 1 のとおり、黄色ブド

ウ球菌においては CER, CEP, CET, CEZ, CEX の順に優れた感受性を示す株が多く、大腸菌については CEZ, CER, CEX, CET, CEP の順で CEP はすべて 100 mcg/ml またはそれ以上の耐性である。変形菌、肺炎桿菌については 5 剤ともによく似た累積分布を示して

Fig. 1 Distribution curves of cumulative sensitivities

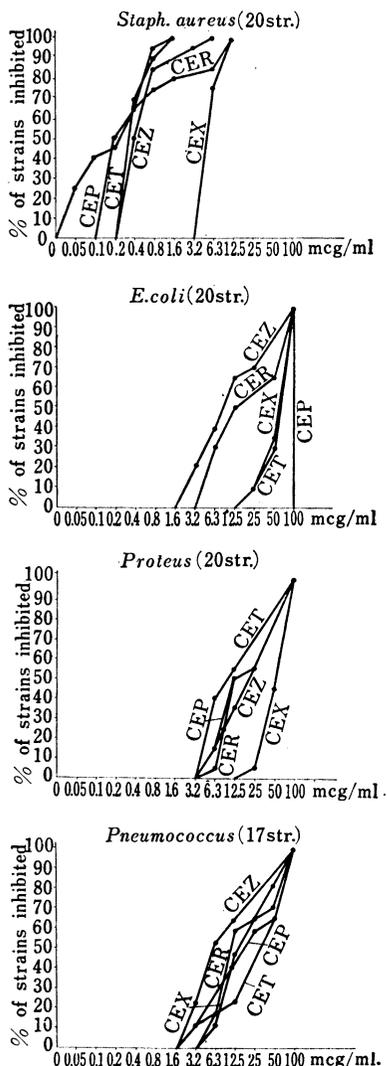


Table 1 Sensitivities of CEP and other antibiotics to *Staphylococcus aureus*

Strains	Drugs	mcg/ml											
		≥100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8	0.4	0.2	0.1	0.05≥
<i>St. aureus</i> (20 str.)	CEP							1	6	3	10		
	CER				3	1		1	2	4	1	3	5
	CEZ					1	2		7	10			
	CEX				5	15							
	CET							2	4	14			

Table 2 Sensitivities of CEP and other antibiotics to Gram negative bacteria

Strains	Drugs	mcg/ml											
		≥100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8	0.4	0.2	0.1	0.05≥
<i>E. coli</i> (20 str.)	CEP	20											
	CER	6	4		4	6							
	CEZ	5	1	1	5	4	4						
	CEX	13	5	2									
	CET	14	4	2									
<i>Proteus</i> (20 str.)	CEP	9		1	7	3							
	CER	9		1	9	1							
	CEZ	9		4	4	3							
	CEX	11	8	1									
	CET	9			3	8							
<i>Klebsiella</i> (17 str.)	CEP	6	1	8			2						
	CER	5	1	1	7	3							
	CEZ	6			2	5	4						
	CEX	3	3	3	6	2							
	CET	6		7	2		2						
<i>Ps. aeruginosa</i>	CEP	20											
	CER	20											
	CEZ	20											
	CEX	20											
	CET	20											

いる。全般的にみると、大腸菌については耐性株がほとんどであるが、変形菌、肺炎桿菌、黄色ブドウ球菌では CET と類似した成績がえられた。緑膿菌に対してはまったく他の4剤と同じく耐性であるが、黄色ブドウ球菌に対しては本剤は比較的強い抗菌力を示した。

2. 血 中 濃 度

CEP 体液中濃度の測定は、検定菌として枯草菌 PCI-219 株を用いた cup-plate method によつた。培地は pH 7.2 の heart infusion agar を用い、37°C、18 時間培養後判定した。なお、標準曲線作成には pH 7.2 phosphate buffer を用いた。

健康成人 3 名に CEP 1 g を筋注した場合の血中濃度は、Fig. 2 に示すとおりである(太線は3名の平均)。すなわち、CEP 1 g 筋注による血中濃度のピークは3例平均では 30 分後にあり 6.4 mcg/ml であり、1 時間で 5.2 mcg/ml となり急速に低下し、2 時間後で 1.8 mcg/ml、4 時間後では 0.6 mcg/ml となつている。

3. 尿 中 排 泄

同一症例 3 名について同時に尿中排泄を測定した。得られた尿は pH 7.2 の phosphate buffer を用い適当な希釈を行ない測定に供した。尿中排泄は比較的高濃度で投与後 2 時間までに 308.9 mg (排泄率 30.9%)、2 時

Table 3 Clinical results with CEP

No.	Case	Sex, Age	Disease	Causative bacteria	Sensitivity	Dosage		Effect	Side-effect	Remarks
						daily dose (route)	period			
1	T.N.	♂ 51	Cystitis after operation of rectum cancer	<i>E. coli</i> <i>Pseud. aeruginosa</i>	CEP 50 CEP > 100, CER (-) GM (##)	1g × 1 (i.m.)	4 days	effective	none	Bacteria in urine <i>E. coli</i> → disappeared <i>Ps.</i> $4.6 \times 10^8 \rightarrow 9.0 \times 10^3$
2	S.Y.	♀ 55	Wound infection after cholelithotomy	<i>E. coli</i>	CER (##) ABPC (-)	1g × 1 (i.m.) 2g × 1 (i.v. drip)	10 12	"	"	Cured on 6th day
3	S.I.	♂ 18	Perforative peritonitis (appendicitis)	<i>E. coli</i>	CER (##) TC (##) KM (##) ABPC (+)	1g × 2 (i.m.)	5	ineffective	"	Effective with MNC
4	K.K.	♀ 61	Wound infection after operation of mammary cancer	<i>Staph. aureus</i>	CER (-) TC (##) CP (+) KM, GM (##)	1g × 2 (i.m.)	13	effective	"	Curettage of granulation (twice)
5	A.T.	♂ 30	Perforative peritonitis (trauma)	<i>E. coli</i> <i>Pneumococcus</i>	CEP 50, CER (##) ABPC (-) CEP 12.5 CER (##) ABPC (+)	2g × 2 (i.v. drip) 2g × 1 (//)	3 10	"	"	Negativisation of bacteria on 6th day
6	S.H.	♂ 40	Postoperation of stomach cancer	<i>E. coli</i>	CEP 50	2g × 1 (i.v. drip) 2g × 2 (//)	1 5	ineffective	"	Complicated with infection despite of KDM, CEZ & CB-PC combined
7	N.T.	♂ 52	Periproctic abscess	<i>G(-) bac.</i>	CER (+) CEZ (##) CP (-) ABPC (-) CBPC (-) KM (##)	1g × 1 (i.m.)	7	remarkably effective	"	No pus discharge on 3rd day
8	T.U.	♂ 2M	Wound infection after closure of congenital bile-duct	<i>Actinobacter anitratus</i>	CP (##), CER, CEZ, KDM, CBPC, ABPC (-)	125mg × 2 (i.m.)	8	"	"	Defervescence on 3rd day
9	K.F.	♂ 42	Perforative peritonitis (duodenal ulcer)	"	CP (##), CER, CEZ, KDM, CBPC, ABPC (-)	4g × 1 (i.v. drip) 2g × 1 (//)	5 3	effective	"	
10	S.M.	♂ 1	Retrograde infection after closure of congenital bile-duct	<i>E. coli</i> <i>Pneumococcus</i>	CEP 50 CER (##) ABPC (-) CEP > 100 CER (-) ABPC (-)	400mg × 1 (i.v. drip) 800mg × 1 (//)	7 5	ineffective	"	Ineffective despite of SB, PS, DKB combined in latter half
11	S.S.	♂ 55	Wound infection after operation of bile-duct cancer, cholangitis	<i>E. coli</i> <i>Pneumococcus</i>	CEP 0.2 CER (##) CBPC (##) CEP 6.3 CER (##) CBPC (##)	2g × 1 (i.v. drip) 4g × 1 (//)	3 3	"	"	Bacterial shock
12	K.K.	♀ 66	Empyema of gall bladder, septicemia	<i>Pneumococcus</i>	CEP 12.5 CER (##) CP (##) KDM (##) ABPC (-) CBPC (-)	2g × 1 (i.v. drip)	9	"	"	Cholecystectomy on 3rd day combined with wound infection
13	S.M.	♀ 37	Recto-vaginal cancer, abscess formation	<i>E. coli</i>	CER (##) CEX (##) CP (##) GM (##) ABPC (##) CBPC (##)	1g × 1 (i.m.)	16	effective	"	Defervescence
14	T.K.	♂ 61	Left lung tumor combined with pneumonia	<i>G(-) bac.</i>	CER (##) CP (##) KM (##) GM (##) ABPC (##)	1g × 2 (i.m.)	10	"	found	Hemoptysis

間以後 4 時間までに 75.2 mg (排泄率 7.5%) であり、12 時間総排泄量は 423.6 mg (12 時間総排泄率 42.4%) であり、そのほとんどは投与後 4 時間までに排泄される (Fig. 3)。

4. 臨床使用成績

われわれの教室における外科感染症患者 14 例に CEP を使用し、著効 2 例、有効 7 例、無効 5 例、有効率 64.3% の成績をえた。なお、効果判定基準として、本剤使用 3 日以内に主要症状の大部分が消滅したものを著効、5 日以内に主要症状の 1 つ以上が消滅ないし軽快したものを有効、6 日以後も不変または悪化したものを無効とした (Table 3)。

病巣から分離された細菌は大腸菌 8 株、肺炎桿菌 4 株、*Acinetobacter antitratus* 2 株、黄色ブドウ球菌、緑膿菌それぞれ 1 株、未同定 GNB 2 株であった。投与方法は筋注、点滴静注であり、筋注では 1g を 1 日 1~2 回の投与で、点滴静注では 2~4g を 1 日 1~2 回の投与を行ない、投与量は成人では 1 日 1~4g であった。また、小児の 2 例では 1 例は 50 mg/kg/day で、他の 1 例

は 80 mg/kg/day と 160 mg/kg/day であった。

副作用については 1 例に胸内熱感が認められた。この症例は筋注例であり投与後しばらくして発現したもので、患者は苦痛を訴えるほどのものではなく、自然に軽快した。投与を中止するほどではなかったが、注射毎に出現したため副作用と考えられた。その他すべての症例において肝機能、腎機能等の臨床諸検査について本剤の投与により異常値を示したものは認められなかった。

以下、臨床例について簡単に記述する。

症例 1 人工肛門造設術後に発症した膀胱炎で起炎菌は大腸菌と緑膿菌で尿中細菌数は 4.6×10^8 /ml であり熱発、膀胱炎症状があつた。CEP 1 日 1g を 4 日間筋注投与を行なつたところ、大腸菌消失、緑膿菌から 9×10^8 /ml 証明された。除菌効果は認められなかったが、臨床症状の改善が認められた (Fig. 4)。

症例 7 外来患者であるが、膿瘍が自潰し AKM 1 日 200 mg の投与を行なつていたが効果ないため本剤に変更したが、投与後 3 日目には排膿消失し軽度の硬結を残すだけとなつた著効例である。

症例 8 先天性胆道閉鎖症 (Kasai 3 型) にて肝門部胆嚢吻合を行なつた症例である。感染予防にて CB-PC

Fig. 2 Blood concentration of CEP (3 healthy adults, 1g once i.m.)

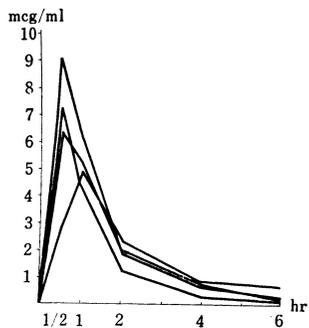


Fig. 3 Urinary recovery rates of CEP (3 healthy adults, 1g once i.m.)

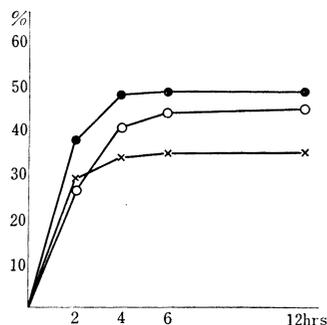


Fig. 4 Case 1. T.N. 51 yrs ♂, Cystitis after operation of rectum cancer

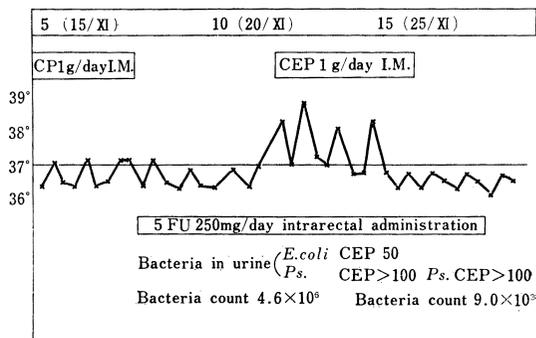
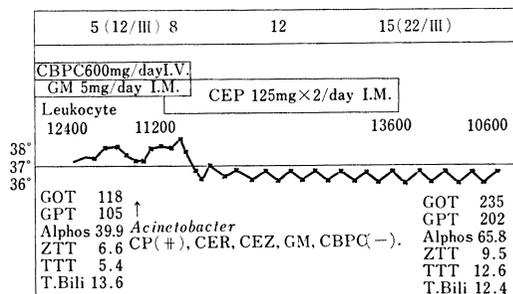


Fig. 5 Case 8, T.U. 2 mos. ♂, Infection after closure operation of congenital bile duct



と GM を投与していたが、38°C 代の熱発あり創から *Acinetobacter antitratius* (感受性ディスク CP 卍, その他すべて -) が証明された。本剤を 50 mg/kg/day 投与したところ 3 日後には平熱となり創も改善され治癒にいたった症例である。この症例では CEP 投与前から肝機能障害があり次第に悪化した。これは胆汁流出が認められなかつたためであり、白色便が続き不幸の帰転をとつた症例で副作用とは認められない (Fig. 5)。

症例 9 十二指腸潰瘍穿孔による汎発性腹膜炎である。本剤 1 日 4g の点滴静注を行ない有効であつた。投与前後の肝機能、腎機能には異常を認めていない (Fig. 6)。

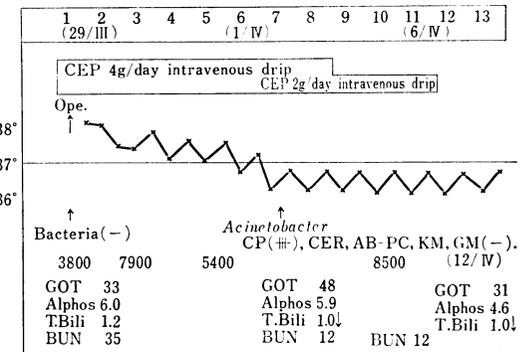
結 語

1. 外科病巣分離菌株に対する CEP の感受性は大腸菌は 50 mcg/ml, 100 mcg/ml またはそれ以上という耐性株が多く見られるが、変形菌, 肺炎桿菌, 黄色ブドウ球菌では CET とよく似た感受性成績である。緑膿菌に対しては他の cephalosporin 系の抗生剤と同様に耐性であるが、黄色ブドウ球菌に対しては良好な感受性を示している。

2. CEP 1g 筋注投与時、血中濃度は 30 分後に最高値に達し平均 6.4 mcg/ml であり、以後急速に低下し、4 時間後では 1.0 mcg/ml 以下となる。また、尿中排泄はそのほとんどが 4 時間までに排泄され、12 時間総排泄量としては 42.4% である。

3. 臨床例 14 例に使用し、著効 2 例、有効 7 例、無効 5 例、有効率 64.3% であつた。副作用として 1

Fig. 6 Case 9 K.F. 42 yrs ♂, Perforative peritonitis (Duodenal ulcer)



例に胸部熱感を訴えたものがあつた。

以上の基礎的実験ならびに臨床使用成績から、本剤はその抗菌力は CET と類似していること、また臨床成績から黄色ブドウ球菌による感染症はもとより、グラム陰性桿菌感染症に対しても有効であることから、他の cephalosporin 系抗生剤と同様臨床上有用な抗生剤と考えられる。

文 献

- 1) R.C. GORDON *et al.*: Laboratory and pharmacologic studies of BL-P 1322 in children. *Corr. Ther. Res.* 13 (6) 398~406 (1971)
- 2) P. WIESNER *et al.*: Evaluation of a new cephalosporin antibiotic, cephapirin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1 (4) 303~309 (1972)

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEPHAPIRIN IN SURGICAL FIELD

KIYOHICO SHIBATA, TADAO ITO, MICHITERU FUJII, NAGAO SHINAGAWA,
TORU MURAMATSU and YOSHITARO SUZUKI

The First Department of Surgery, Nagoya City University,
School of Medicine

(Director: Prof. KIYOHITO SHIBATA)

Cephapirin(CEP), a new broad spectrum antibiotic, was examined on blood level, urinary recovery, antibacterial activity, clinical effectiveness and side effects.

1) Blood level: Following a single intramuscular injection of 1,000 mg of CEP in 3 normal adults, the mean blood level showed a peak of 6.4 mcg/ml 30 minutes after the administration.

2) Urinary recovery: In the same cases, the urinary recovery of CEP was 384.1 mg (38.4%) within 4 hours, and 423.6 mg (42.4%) within 8 hours.

3) Sensitivity of organisms isolated from surgical foci: The sensitivity of CEP, cephaloridine (CER), cefazolin (CEZ), cephalexin (CEX) and cephalothin (CET) was examined in 20 strains of *Staphylococcus aureus*, 20 of *Escherichia coli*, 20 of *Proteus vulgaris*, 17 of *Klebsiella* and 20 of *Pseudomonas aeruginosa*. In comparison with CET it was almost equally effective to gram negative bacilli, whilst it was slightly effective to *Staphylococcus aureus*.

4) CEP was administered to 14 patients with surgical infections and the result was remarkably effective in 2 patients, effective in 7 and non-effective in 5, the effective rate being 64.3%.

5) One of the patients complained of pyrosis as the side effects, though it was mild.