

外科領域における Cephapirin の基礎的、臨床的検討

石井哲也・横山 隆・岸 明宏・杉原英機・中井志郎

広島大学医学部第一外科

緒 言

Cephalosporin C 系抗生剤は、Penicillin 系抗生剤に作用機序において、きわめて類似しているとされているが、penicillinase 産生菌にも有効であり、Gram 陽性球菌、および Gram 陰性桿菌にひろいスペクトルをもち、耐性菌も比較的少なく、耐性ブドウ球菌感染症、Gram 陰性菌感染症等、重篤で、治療困難な感染症の増加した外科領域感染症においても、第 1 次選択薬として、しばしば用いられる薬剤である。

われわれは今回、Bristol 研究所において開発された、Cephalosporin C 系の新抗生剤、Cephapirin を各種外科的感染症に使用すると同時に、若干の基礎的検討を行なったので報告する。

成 績

A) Cephapirin の試験管内抗菌力 (Fig. 1)

昭和 47 年度病巣分離菌、*Staphylococcus aureus* 25 株、*E. coli* 20 株、*Klebsiella* 20 株、*Proteus* 13 株、*Pseudomonas aeruginosa* 20 株、合計 98 株について抗菌力を測定した。

感受性測定の方法は、日本化学療法学会の MIC 小委員会の定めた方法にしたがい、寒天平板階段希釈法によって行なつた。

すなわち、0.20~100 mcg/ml の各濃度系列の抗生剤を加えた、Heart infusion 寒天平板培地を作成し、これにトリプトソーヤ、ブイオン 37°C、24 時間培養液を画線塗抹し、37°C、20 時間培養後判定した。

Staphylococcus aureus 25 株に対する感受性分布をみると、0.39 mcg/ml に MIC の Peak がみとめられ、全株が 6.25 mcg/ml 以下の MIC を示し、きわめて良好な感受性を有している。

CET, CER の感受性分布と比較すると、CET とはきわめて類似した分布を示すが、CER は CEP より 1 濃度段階優れた感受性を示していた。

E. coli 20 株に対する感受性分布をみると、25 mcg/ml、100 mcg/ml のそれぞれに 35%、35% の 2 峰性の Peak をみとめた。

CET, CER と比較すると、CER は 6.25 mcg/ml に Peak を示し、2 濃度段階良好な感受性分布を示してい

たが、CET は CER とほぼ同じ 2 峰性の Peak をみとめた。

Klebsiella 20 株に対する感受性分布をみると、25 mcg/ml 以下分布していた株は 20% にすぎず、100 mcg/ml 以上に高い Peak を示していた。

CER, CET と比較すると、この 3 剤はほとんど同様の分布を示し、ほぼ同様の抗菌力と考えられた。

Proteus 13 株に対する抗菌力をみると、12.5 mcg/ml、100 mcg/ml 以上に大きな Peak を有する 2 峰性分布を示し、他の Cephalosporin C 系薬剤と同様に *Proteus mirabilis* に対しては良好な感受性を示すが、*Proteus vulgaris* に対しては抗菌力が弱いものと考えられる。CER, CET もほぼ同様の分布を示しているが、CER がやや良好な感受性を有している。

Pseudomonas aeruginosa 20 株に対しては全株が 100 mcg/ml に分布し、CET, CER も同様で、まったく臨床的にも効果はみとめがたい。

B) Cephapirin の吸収、排泄 (Fig. 2)

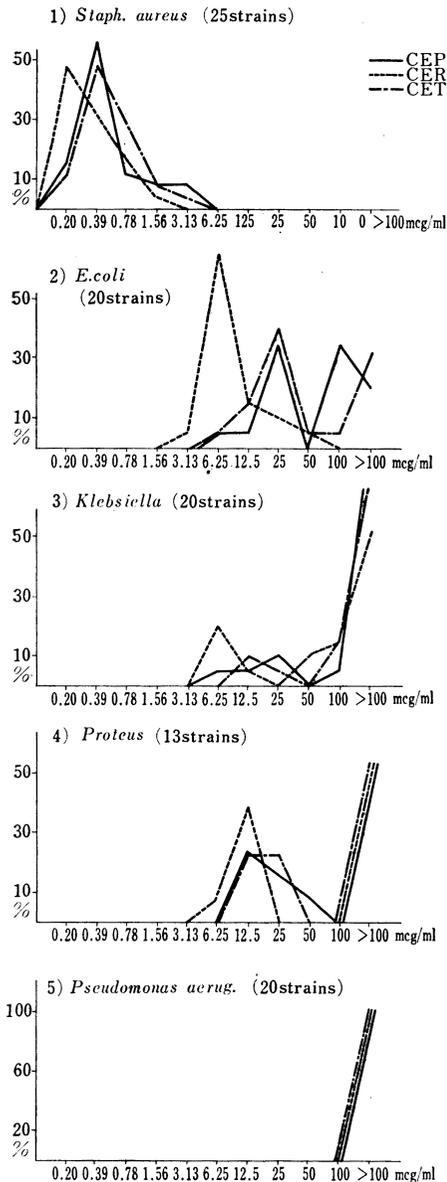
検定品として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 をもちい、薄層重層カップ法を行ない測定した。なお標準曲線としては pH 7.2 の磷酸緩衝液に溶解したものをもちいた。

血中濃度は Cephapirin 1 g をそれぞれ体重 89 kg、58 kg の健康男子に筋注し、注射後 1, 2, 3, 4, 5 時間後に採血し、測定した。結果は Table 2 のように、1 時間後にそれぞれ Peak を示し 8.6, 11.2 mcg/ml、平均 9.9 mcg/ml であつた。2 時間後は 6.1, 5.8 mcg/ml、平均 6.0 mcg/ml、以後は急速に減少し、3 時間後平均 2.2 mcg/ml、4 時間後 0.61 mcg/ml、5 時間後 0.06 mcg/ml であつた。尿中排泄量は同一症例において 6 時間まで測定したが、総排泄量は平均 673.4 mg、67.3% であつた。

C) 臨床成績 (Table 1)

臨床投与例は Table 1 のように、比較的重症の外科的感染症 9 例について検討した。臨床効果は教室の基準にしたがい、著効：投与後 48 時間以内にいちじるしく症状の改善をみたもの、有効：投与後臨床症状が漸次改善したもの、やや有効：投与後しだいに症状の軽快をみたもの、他の因子が大きく関与したと考えられるもの、無効：症状の不変もしくは増悪したものとして判定した。

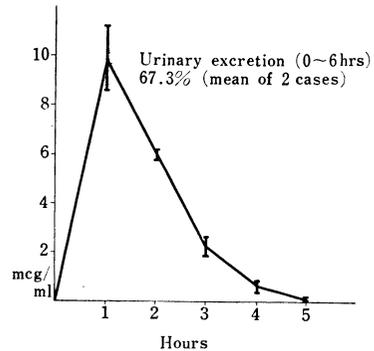
Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates



副作用については、投与前後の血液検査所見、肝機能 (Alkaline phosphatase, GOT, GPT)、胃機能 (尿量、尿比重、尿蛋白、尿糖、沈渣) を中心に検討し、それに皮膚症状、注射部位の炎症所見、自覚症状を加え検討した。なお CER の皮内反応を行ない、過敏症の疑がわれる症例には投与しなかつた。

その結果、著効 1 例、有効 4 例、やや有効 3 例、無効 1 例であつた。投与症例のうち、とくに興味のある症例につき検討を加えると、症例 (1) は半身麻痺による長期

Fig. 2 Serum concentration of cephalirin (2 healthy men)



臥床例で、背部に巨大な褥創を形成したため、高熱がつづき、大量の膿汁分泌をともなつていたが、はじめ 2 g 点滴静注した場合には下熱せず、朝夕 1 g 毎筋注に変更すると下熱、膿汁分泌を減少し、有効と判定した。症例 (4) は胃腫瘍の患者で、大狭在静脈炎をおこし、発熱、局所の著明な炎症症状をともなつていたが、1 日 1 g の静注でじよじよに下熱、炎症症状も軽快し、有効と判定した。

症例 (5) は左側の前従隔に発生した小児頭大の巨大な奇形腫で、前医で手術を行なつたが切除不能で、膿胸を伴発、当科で剔出術を行ない、術後 6 日間本剤を投与して炎症症状の軽快をみとめた。症例 (8) は直腸腫瘍術後に会陰部に膿瘍をつくり、発熱、膿分泌をみとめたが、朝夕 1 g、リドカインに溶解し、筋注、投与後 4 日間に下熱、有効と判定した。

症例 (6) の無効例は慢性瘻孔形成の症例であるが、投与後も発熱、炎症所見の軽減をみず、無効と判定した。

投与例 9 例について副作用を検討したが、肝機能、胃機能、注射局所の炎症所見、アレルギー反応等の異常は 1 例もみとめなかつた。

総 括

Cephalosporin C 系新抗生剤 Cephalirin について、若干の基礎的検索と、臨床的検討の機会を得たので、その成績を報告する。

1) Cephalirin は、臨床分離ブドウ球菌に対して、全株が 6.25 mcg/ml の MIC を示し、きわめて良好な感受性を有していた。

2) Gram 陰性菌の感受性分布では、*E. coli* については、25 mcg/ml と 100 mcg/ml のそれぞれに peak を示す 2 峰性分布をみとめた。

Klebsiella では 25 mcg/ml 以下に分布するものは 20% にすぎなかつた。*Proteus* では 12.5 mcg/ml と 100 mcg/ml

Table 1 Cases treated by cephalirin

No.	Age Sex	Diagnostic name	CEP administration			Transition of symptoms	Causative bacteria and their sensitivity	Effect	Side effect
			A dose	Daily dose	Total dose				
1	75 ♂	Megalo deculitus	1 g	2 g	20 g	Intramuscular Intravenous	Pus secretion decreased, defervescence from 4th day of administration	<i>E. coli</i> <i>Kleb.</i> CEP 12.5 6.25 3.13 CET 3.13 3.13 0.20 CER 3.13 0.20 0.20	Effective (-)
2	29 ♂	Furuncle of left axilla	0.5	1	3	Intramuscular	Fever lowered from next day of administration. local symptoms improved.	<i>Staph. aur.</i> CEP 0.20 0.20 0.20 CET 0.20 0.20 0.20 CER 0.20 0.20 0.20	Remarkably effective (-)
3	73 ♂	Suppurative arthritis of left knee	1	2-3	24	Intramuscular Intravenous	Fever lowered from next day of administration re-pyrexia, then lowered.	<i>Staph. aur.</i> CEP 0.39 0.20 0.20 CET 0.20 0.20 0.20 CER 0.20 0.20 0.20	Slightly effective (-)
4	63 ♂	Venous thrombosis	1	1	15	Intravenous	Local symptoms improved, defervescence	Unknown	Effective (-)
5	29 ♂	Pyothorax	1	1	6	"	Pus decreased, blood findings improved	<i>Staph. epid.</i> <i>Serratia</i> CEP 0.20 0.20 100 CET 100 100 100 CER 100 100 100	Slightly effective (-)
6	23 ♀	Intraperitoneal abscess	1	1	5	"	Fever not lowered pus not decreased	GPC CEP 0.20 0.20 0.20 CET 0.20 0.20 0.20 CER 0.20 0.20 0.20	Ineffective (-)
7	75 ♀	Cholecystitis	3	3	9	"	Fever lowered general symptoms improved	<i>E. coli</i> <i>Kleb.</i> CEP 12.5 6.25 6.25 CET 6.25 6.25 6.25 CER 6.25 6.25 6.25	Slightly effective (-)
8	46 ♂	Perineum abscess Postoperation of rectal tumor	2	2	7	Intramuscular	Fever lowered on 4th day pus secretion decreased	<i>Kleb. Staph. epid.</i> CEP 25 26 0.20 CET 0.20 0.20 0.20 CER 6.25 6.25 0.20	Effective (-)
9	7 ♂	Pneumonia after operation of mediastinal tumor	1	1	8	Intravenous	Fever lowered gradually	Unknown	" (-)

ml 以上に分布する 2 峰性を示し, *Pseudomonas aeruginosa* では全株が 100 mcg/ml 以上に分布した。

以上から, Gram 陰性桿菌感染症では, 多量投与が要求されることが示唆されるが, *Pseudomonas* 感染症には無効と考えられる。

3) 血中濃度は, 筋注 (1g) 後 1 時間後に peak (9.9 mcg/ml) を示し, 3 時間後 2.2 mcg/ml と急速に低下を示した。

4) 尿中回収率は 6 時間で平均 67.3% であった。

5) 臨床投与例は 9 例であるが, 著効 1 例, 有効 4 例, やや有効 3 例, 無効 1 例で, 無効例は Gram 陽性球菌による腹腔内膿瘍例であり, 原因菌に対して CEP は感

受性をもたなかつた。

6) 副作用, 副症状についてはわれわれの症例ではまったくみとめられなかつた。

文 献

- 1) 石井哲也: 外科領域における病院内薬剤耐性ブドウ球菌交叉感染防止に関する研究。Chemotherapy 13, 283, 1965
- 2) 石井哲也, 他: 外科手術に関連する抗菌性化学療法。麻酔と蘇生 8, 59, 1972
- 3) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 16, 98, 1968

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF CEPHAPIRIN IN THE FIELD OF SURGERY

TETSUYA ISHII, TAKASHI YOKOYAMA, AKIHIRO KISHI,
HIDEKI SUGIHARA and SHIRO NAKAI

First Department of Surgery, School of Medicine, Hiroshima University
(Director: KAZUMI TAGUCHI)

Basic and clinical examinations of cephapirin (CEP), a cephalosporin C derivative, were performed, and the results will be reported as follows.

1. MIC of CEP with clinically isolated *Staphylococci* was 6.25 mcg/ml in all strains, demonstrating a good susceptibility.

2. Susceptibility of CEP for Gram negative bacteria was distributed in 2 peaks, 25 mcg/ml and 100 mcg/ml. Only 20% of *Klebsiella* was distributed in less than 25 mcg/ml. *Proteus* showed 2 peaks of distribution, 12.5 mcg/ml and 100 mcg/ml. All strains of *Pseudomonas aeruginosa* showed >100 mcg/ml of distribution. From the above results, it may be suggested that large amount of CEP is required against Gram negative bacilli, and CEP is not effective for *Pseudomonas* infections.

3. Blood level was at the maximum, 9.9 mcg/ml, one hour after an intramuscular injection of CEP 1 g, and it was markedly reduced to 2.2 mcg/ml after 3 hours.

4. Urinary recovery of CEP was 67.3% within 6 hours.

5. CEP was administered to 9 cases, and the results obtained were 1 remarkably effective, 4 effective, 3 slightly effective and 1 non-effective. CEP was not effective for abscess in the abdominal cavity due to Gram positive cocci, CEP being not susceptible to the pathogenic cocci.

6. No side effect was observed with CEP.