

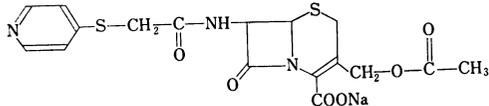
Cephapirin に関する臨床的検討

松田 静治・丹野 幹彦・柏倉 高

江東病院産婦人科

順天堂大産婦人科

近年 Cephalosporin 系抗生物質に関する開発研究がいくちじるしく、Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cephaloglycin (CEG), Cephalexin (CEX) および Cefazolin (CEZ) など種々登場している。今回報告する Cephapirin Sodium (BL-P 1322) (CEP) は米国プリストル・ラボラトリーズで合成された新しい Cephalosporin 系抗生物質の注射剤で、下記の構造式を有し、分子式は $C_{17}H_{16}N_3NaO_6S_2$ である。



本剤は安定な物質で、水に極めて良く溶け、毒性が少なく、かつかなり良好な吸収性を保ち、尿中には6時間で約33%が回収され、血清蛋白結合なども44~50%といわれる^{1,2)}。われわれは本剤の提供を日本プリストル・ラボラトリーズからうけ、各種細菌に対する感受性試験、投与後の吸収、臍帯血移行、乳汁内移行などの基礎的検討をこころみるほか、産婦人科領域における臨床応用を行なう機会をえたので以下報告する。

基礎的検討

1 抗菌力試験

産婦人科領域の各種感染症からの材料、すなわち化膿巣由来の *Staphylococcus aureus* 22 株および子宮、腔、尿路および化膿巣から分離した *E. coli* 22 株について

Cephapirin (CEP) の抗菌力を寒天平板希釈法で行ない MIC を測定し、Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER) のそれと比較した。なお測定法は日本化学療法学会標準法に準じて実施した。

Staph. aureus に対する抗菌力をみると本剤は 0.19~3.12 mcg/ml の間に MIC が分布し、Peak は 0.39 mcg/ml にみとめられた。対照の CET では CEP とほぼ同様の感受性分布がえられ、また CER では 0.09~1.56 mcg/ml の間に MIC の分布 (Peak は 0.19 mcg/ml) がみられた。

E. coli に対する本剤の MIC は 6.25 ~ ≥ 100 mcg/ml に分布し、感受性の Peak は 25 mcg/ml にあり、CET と同様の分布を示している。CER の感受性 Peak は 3.12 mcg/ml にあり、前記の *Staph. aureus* と同じく、抗菌力上 CEP は一般に CER より数段階 MIC が高い (Table 1)。

2 吸収、体内移行

PCI-219 株を検定菌とする重層法により CEP の血中濃度、臍帯血、羊水移行および乳汁内移行を測定した。なお標準希釈系列の作製には pH 7.2 の磷酸 Buffer を使用した。

(1) 血中濃度

成人女子に CEP 1,000 mg を 1 回筋注し、1/2, 1, 2, 4, 6 時間後に採血し、その血中濃度を測定すると、1/2 時間値は 11.6 mcg/ml, 1 時間値 10.4 mcg/ml の濃度を示し、以後比較のすみやかに低下し 2 時間後 4.6

Table 1 Antibacterial activities of CEP, CET and CER

Staph. aureus (22 strains)

	0.09	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CEP		7	10	3	1	1					
CET		5	13	2	1	1					
CER	7	10	2	2	1						

E. coli (22 strains)

CEP							1	7	10	2	2
CET							2	8	9	2	1
CER					10		8	4			

mcg/ml, 4 時間後 1.2 mcg/ml, 6 時間後は 0.4 mcg/ml の値であった。

(2) 臍帯血, 羊水移行

a. 1 回投与群

本剤の臍帯血への移行を観察するため 3 例の産婦に分娩前 1 回 1,000 mg を筋注し, 胎児娩出時の臍帯血, 母体血を採取し濃度を測定した。材料採取までの時間は投与後 1 時間 10 分~2 時間 25 分まで臍帯血濃度は 1.8 mcg/ml, 1.1 mcg/ml, 0.6 mcg/ml を示し, 母体血中のほぼ 1/5 の濃度移行がみとめられ, 1 時間 10 分の採取例における移行濃度がつとも高い (Fig. 1)。

b. 連続投与群

産婦に本剤を 12 時間毎 3 回 1,000 mg ずつ筋注した場合の臍帯血, 羊水移行を検討し, 同様に 12 時間ごとに 1,000 mg を 2~3 回筋注した CER の成績と比較したのが Fig. 2 である。臍帯血中濃度は本剤 3 回投与群で最終投与後 2 時間 20 分, 3 時間 5 分の採取例で 0.6~0.8 mcg/ml の値がえられ, また, 羊水中濃度

は 0.8~1.1 mcg/ml となり, いずれも羊水中濃度が臍帯血濃度を上廻る成績がえられた。CER では最終投与後 3 時間 30 分以内の採取例 (2 例) では臍帯血濃度がやや高く (平均 1.9 mcg/ml), 5 時間 10 分ではぎやくに羊水濃度が高値 (2.4 mcg/ml) を示した (Fig. 2)。

(3) 乳汁内移行

正常褥婦の 3 例に 1,000 mg を 1 回筋注し, 1, 2, および 6 時間後の乳汁内濃度をしらべると 6 時間後にはほとんど痕跡程度証明されるにすぎず, CER にくらべてやや移行が低い傾向がうかがわれた。しかし, 合成 Cephalosporin 全般についていえることは乳汁内移行は概してよくないという点であろう (Table 2)。

臨床応用成績

CEP を産婦人科領域の臨床応用として尿路感染症, 骨盤内感染症, 産褥乳腺炎術創化膿, 計 13 例に使用した。投与方法は 1 日量 2.0 g の筋注 (分 2) を原則とし, 1 部の症例では 1 日 3.0 g, 1.0 g の投与方法 (筋注) を行なつたものもある。成績は Table 3 に示すとおりである。

1 尿路感染症

本剤を腎盂腎炎 6 例, 膀胱炎 1 例の計 7 例に使用した。対象は子宮頸癌術後および子宮頸癌の制癌剤投与中の症例, 妊娠, 産褥期などの腎盂腎炎と産褥膀胱炎で 1 日 2.0 g の筋注を行ない, 治療日数は 4~5 日, 総量 8.0~10.0 g である。起炎菌の内訳は腎盂腎炎で全例 *E. coli*, 産褥膀胱炎では *E. coli*+*Enterococcus* であつた。臨床効果の判定は自覚症状の改善, 尿中細菌の消失, 尿沈渣所見をもとに下した。

成績は腎盂腎炎では子宮頸癌術後の症例をのぞき 6 例中 5 例有効, 産褥膀胱炎 1 例も有効であつた。起炎 *E. coli* に対する本剤の MIC は 12.5 mcg/ml 2 株, 25 mcg/ml 4 株, 100 mcg/ml 1 株 (無効例) で有効例では平均 3 日後に自覚所見の改善と菌消失がみられている。

症例 2: CP 無効の症例で 2 日後解熱し, 4 日後尿沈渣所見が改善するとともに尿培養も陰性であつた。

Fig. 1 CEP blood level and transference in umbilical cord blood

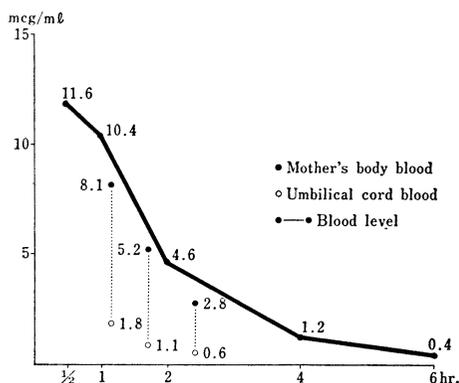


Fig. 2 Transference of CEP in umbilical cord blood and amniotic fluid (after 12-hourly consecutive administration)

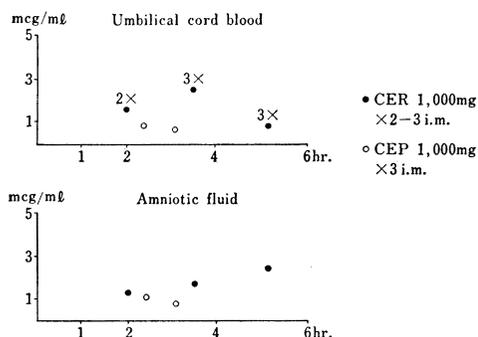


Table 2 Transference of CEP and CER in milk

Case	hr			
	1	2	6	
CEP (1,000 mg)	1	0.4	0.4	trace
	2	0.6	0.6	trace
	3	trace	0	0
CER (1,000 mg)	1	1.0	1.0	trace
	2	0.8	1.2	0.45

Table 3 Clinical results treated by CEP

Case	Name	Age	Disease	Dosage			Course	Effect	Side-effect	Bacteria detected and others	MIC (mcg/ml)
				daily dose (g)	days	total dose (g)					
1	T.I.	28	Urinary tract infection (pyelonephritis)	2.0	4	8.0	Pyrexia, lumbago ↘ Urinary sediment ↘	+	-	<i>E. coli</i>	25
2	M.N.	30	"	2.0	5	10.0	ditto	+	-	<i>E. coli</i>	25
3	K.N.	24	(5-month pregnant)	2.0	5	10.0	ditto	+	-	<i>E. coli</i>	25
4	T.H.	34	(child bed)	2.0	4	8.0	ditto	+	-	<i>E. coli</i>	12.5
5	T.I.	66	(uterine neck cancer)	2.0	4	8.0	ditto	+	-	<i>E. coli</i> (under BLM)	25
6	I.M.	47	(post operation of uterine neck cancer)	2.0	4	8.0	Pyrexia → Urinary sediment →	-	-	<i>E. coli</i>	100
7	T.T.	27	Adenexitis	2.0	4	8.0	Pyrexia → unchanged Hypogastric pain ↘ Adnexo-phyma tenderness → unchanged	-	-	after HSG	
8	F.A.	36	Parometritis (uterine neck cancer)	2.0	6	12.0	Pyrexia ↘ Hypogastric pain ↘	+	-	Combined with antiphlogistics under radio therapy	
9	S.S.	34	Pelvic peritonitis (Douglas abscess)	3.0	5	15.0	Pyrexia → unchanged Adnexo tenderness, resistance → Douglas tenderness ↘	-	-	<i>E. coli</i> (Douglas cul-de-sac) after KA	25
10	K.U.	27	Wound suppuration after abdominal operation	2.0	4	8.0	Redness of operative wound Pyrexia (pus drainage)	+	-	<i>Staph. aureus</i> after cesarean section	0.78
11	R.I.	23	Mastitis puerperalis	1.0	3	3.0	Mammary redness (big egg size) and induration → incision	-	-	<i>Staph. aureus</i>	0.39
12	K.I.	31	Puerperal cystitis	2.0	4	8.0	Bladder symptom (Trias) → (-)	+	-	<i>E. coli</i> (++) <i>Enterococcus</i> (+)	12.5
13	T.K.	24	Puerperal lochiometra (intrauterine infection)	2.0	4	8.0	Pyrexia ↘ Local finding lochial nature →	+	-	<i>Peptococcus</i> (++) <i>E. coli</i> (+)	

症例 4: 吸引分娩後の腎盂腎炎で発熱、腰痛、尿濁がいちじるしく、本剤投与後2日後に解熱し、3日後尿培養は陰性となった。

症例 5: 子宮頸癌放射線療法後 BLM を投与中に発症した症例ではじめ CB-PC による治療を行ない無効のため本剤を使用した。3日後には解熱し、菌消失をみ、1ヵ月後の現在再燃をみていない。

症例 6: 子宮頸癌術後 16 日に発症した腎盂腎炎で AB-PC の投与 (4 日間) でも効果がなく、*E. coli* の細菌尿が持続した。本剤 1 日 2.0 g の投与後発熱はいつたん解熱傾向をみたものの菌消失がみられず (*E. coli* の菌数は多少減少を示す)、その後ふたたび発熱した。この間尿沈渣の改善はみとめられず、本剤無効と判定した。なお投与 5 日目の分離 *E. coli* の MIC は 100 mcg/ml であった。

2 骨盤内感染症

子宮付属器炎、子宮房結合織炎、骨盤腹膜炎、産褥悪露滞留 (子宮内感染) の 4 例に 1 日 2.0~3.0 g, 4~6 日間投与し、有効 2 例、無効 (子宮付属器炎、骨盤腹膜炎) 2 例の結果をえた。本症の効果判定基準は本剤投与により主要自覚所見が 3 日以内に改善し、その後治癒した場合を有効と判定したものである。

症例 9: 某医による人工妊娠中絶後 3 日目から発熱 (38~39°C 台)。下腹痛をうつつたえ、CP などの投与をうけたものの解熱せず当科へ転送された。入院時 38°C 台の発熱をみ、右子宮付属器の圧痛抵抗とダグラス窩の圧痛著明で、穿刺により膿汁を吸出する (検出菌 *E. coli* 25 mcg/ml)。そこで本剤を 1 日 3.0 g 投与しながらダグラス窩の穿刺排膿を併用したが、熱発不変であるほか子宮付属器所見に改善がみられず、CEP 5 日 (計 15 g) の使用後、本剤は無効と判定し他剤に切り変えた。

症例 13: 早期破水、遷延分娩のため吸引分娩施行後 2 日目から 38°C 台の発熱をみ、下腹部に軽度圧痛をみとめる。本剤投与により 3 日後解熱し、悪露の軽い悪臭感も消失した。しかし子宮内培養では *E. coli* がなお少数ながら検出された。

3 その他

微弱陣痛、軟産道強靱のため腹式帝王切開術を施行した後、創感染による腹壁術創化膿例に対し排膿とあわせて本剤を投与したところ、3 日目から創面清浄となり、肉

芽の新生も良好となつた症例 (起炎菌 *Staph. aureus* 0.78 mcg/ml) と本剤の投与 (1 日 1.0 g) によつても膿瘍化がますます顕著となりついに切開にいたつた産褥乳腺炎 (起炎菌 *Staph. aureus* 0.39 mcg/ml) の無効例を経験している。

以上臨床成績を総括して CEP の有効率をみると 13 例中 9 例 69.2% に効果がみとめられた。

4 副作用

筋注による副作用はとくにみとめられなかつた。また一部の症例で投与前後の肝機能 (SGOT, SGPT ほか)、腎機能 (BUN, 尿蛋白ほか) を検討したが、とくに異常所見をみとめなかつた。

ま と め

われわれは Cephapirin の基礎的検討と産婦人科領域における臨床応用をこころみ、つぎの知見をえた。

1) 最近の臨床分離株の CEP 感受性を測定し、CET, CER と比較した結果、*Staph. aureus* では 0.19~3.12 mcg/ml に感受性の分布を示し Peak は MIC 0.39 mcg/ml にあり、*E. coli* では MIC 6.25~ \geq 100 mcg/ml 内間に分布し、Peak は MIC 25 mcg/ml にみとめられ、いずれも CET とほぼ同じ抗菌力がえられた。

2) CEP は投与後 1/2 時間に吸収の Peak があり、胎児側移行も臍帯血中に母体血の約 1/5 の濃度移行がみとめられ、かつ羊水、乳汁内移行も証明しえた。しかし乳汁内移行は低い傾向がうかがわれた。

3) 尿路感染症、骨盤内感染症、産褥乳腺炎、術創化膿など計 13 例に使用し、9 例に有効で、有効率は 69.2% であった。

(本論文の要旨は第 21 回日本化学療法学会総会 (昭和 48 年) で発表した。)

参 考 文 献

- 1) JUDITH AXELROD, *et al.*: Cephapirin: *In vitro* antibacterial spectrum. *Applied Microbiology* 22 (5): 904~908 (1971)
- 2) MEYERS, B.R. *et al.*: Cephapirin: *In vitro* antibacterial activity and pharmacology in normal human volunteers. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 2 (4): 250~254 (1972)

CLINICAL STUDIES ON CEPHAPIRIN

SEIJI MATSUDA, MIKIHICO TANNO and TAKASHI KATAKURA

Clinic of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Juntendo University

Laboratory and clinical examinations of CEP were performed in the gyneco-obstetrical field, and the following observations were made.

1) CEP susceptibility was determined on the recently isolated clinical strains, to compare it with that of CEP and CER. For *Staph. aureus*, susceptibility was distributed in 0.19~3.12 mcg/ml, and the maximum effect (MIC) was at 0.39 mcg/ml. For *E. coli*, MIC was distributed in 6.25~ \geq 100 mcg/ml, and the peak (MIC) was found at 25 mcg/ml, exhibiting almost the same antibacterial potency as that of CET.

2) Maximum absorption of CEP was found in 0.5 hours after the injection, and approximately 1/5 of CEP blood level in mother were found in the umbilical blood, and CEP was found in the amniotic fluid and milk, so that transference of CEP to the fetus was proved.

3) CEP was administered clinically to 13 cases of urinary tract infections, intrapelvic infections, puerperal mastitis and surgical purulence, and the drug was found to be effective in 9 cases (69.2%).