

Cephapirin の臨床的研究

生亀芳雄・小川秀弥

関東通信病院泌尿器科
(部長 生亀芳雄)

I ま え が き

Cephapirin (CEP) はアメリカのプリストル・ラボラトリーで合成された Cephalosporin 系抗生物質で、その構造式は Fig. 1 に示されている。

本剤の抗菌力は、ブドウ球菌などのグラム陽性球菌に対してはすぐれているが、尿路感染症の起炎菌の大半を占める大腸菌では、MIC が 12.5~25 mcg/ml と他の Cephalosporin 系抗生物質に比較して MIC が高いようである¹⁻²⁾。

血中濃度は 500 mg を 1 回筋注した場合に、そのピークは注射後 1 時間にみられ、6.5~12.5 mcg/ml の範囲にあり、尿中回収率はばらつきがみられるが、注射後 6 時間までで 30~50% 程度のものである³⁾。

アメリカにおける臨床例においては、アレルギー反応が少ないことが報告されているが、第 21 回化学療法学会において、中沢は CEP によるアレルギー反応の発生率は、0.54%、CER は 1.14% と報告している。また Cephalosporin 系抗生物質の臨床使用上、問題となる注射局所痛も本剤は弱いといわれている。

われわれは今回、点滴静注による血中濃度、筋注による局所痛、および臨床効果などについて検討を加えたので、その結果を報告する。

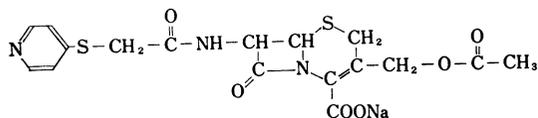
II 点滴静注による血中濃度

腎機能が正常な成人 3 例について本剤 2 g をブドウ糖溶液に溶解し、これを 2 時間にわたって点滴静注にし、その際の注射開始後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間目の血中濃度を測定した。なお測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を使用しカップ法によつて行なつた。

血中濃度の平均値は Fig. 2 にしめしたようで、30 分、1、2、3 時間値はそれぞれ 21.7、20.6、23.0、4.9 mcg/ml であつた。

このような投与法の場合は、点滴開始 30 分後ではほぼ

Fig. 1 Structural formula of cephalapirin



最高の血中濃度に近くなり、点滴中はほとんど同じ血中濃度を保つが、点滴終了後はすみやかに血中濃度が低下する。

III 筋注による局所痛の検討

CEP, CER, CEZ の各々に 1,000 mg を 5 ml の注射用蒸留水に溶解し、その 2.5 ml、すなわち 500 mg を筋注した。

注射部位は 7 例は両臀、2 例は両上腕の左右対称部とした。

注射は可能な限り同一人がこれを行ない、対象はドクターとナースにかぎつた。

疼痛をできるだけ客観的、数量的に表現するようにつとめ、たとえば疼痛の強い側を 10 とした場合、対側を 4、5 というように表現した。

なお、注射後に注射部位をもまないようにし、疼痛の状態は注射中、注射終了直後、注射後 3、5、10 分の 5 回についてしらべた。

Table 1, 2 はその比較成績であるが、疼痛の状態は数量的表現を参考とし、その単純明瞭化の目的で疼痛の半減に重点をおき、+、±、- の 3 段階とした。

CEP と CER では、注射中は CEP のほうが強い場合が 3 例、同程度が 1 例、CER のほうが強い場合が 1 例で、注射後の疼痛消失は CEP が 5 例中 4 例消失しているが、CER では、10 分後も疼痛の軽減はみられても

Fig. 2 Blood levels of cephalapirin (2 g. 2 hrs)

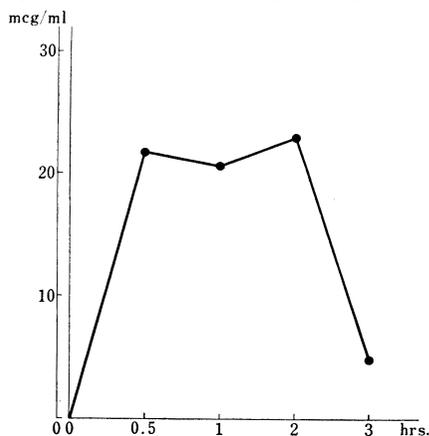


Table 1 Injection pain of CEP and CER

Case	Sex	Age	In injection		Immediately after injection		3 minutes		5 minutes		10 minutes	
			CEP	CER	CEP	CER	CEP	CER	CEP	CER	CEP	CER
1	f	42	+	-	+	+	+	+	-	+	-	±
4	m	49	±	+	±	±	±	±	-	±	-	±
6	m	34	+	+	±	+	-	+	-	+	-	+
7	m	33	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±
9	m	27	+	±	+	±	±	±	-	±	-	±

Pain in injection

CEP > CER 3 cases

CEP = CER 1 case

CEP < CER 1 case

Pain disappearance after injection

CEP 4 cases $\left\{ \begin{array}{l} \text{disappeared after 3 minutes 1 case} \\ \text{disappeared after 5 minutes 3 cases} \end{array} \right.$
(80%)

CER all cases showed no disappearance until 10 minutes after injection

Table 2 Injection pain of CEP and CEZ

Case	Sex	Age	In injection		Immediately after injection		3 minutes		5 minutes		10 minutes	
			CEP	CEZ	CEP	CEZ	CEP	CEZ	CEP	CEZ	CEP	CEZ
2	f	38	-	+	±	±	-	±				
3	f	41	±	+	±	+	±	±	±	±	-	-
5	m	30	±	+	±	±	-	±	-	±	-	±
8	f	30	+	+	±	±	±	±	±	±	-	-

Pain in injection

CEP > CEZ 0 case

CEP = CEZ 1 case

CEP < CEZ 3 cases

Pain disappearance after injection

CEP 4 cases $\left\{ \begin{array}{l} \text{after 3 minutes 2 cases} \\ \text{after 10 minutes 2 cases} \end{array} \right.$
(100%)CEZ 2 cases after 10 minutes 2 cases
(50%)

消失例はない。

つぎに、CEP と CEZ では注射中は同程度が1例、CEZ が強いもの3例で、注射後の疼痛消失は、CEP は4例とも消失しているが、CEZ では10分後に2例が消失、残り2例は疼痛が存続している。

以上のことから、注射中はCEZ がもつとも疼痛が強く、ついでCEP、CERの順であり、注射後の消失についてはCEP がもつともよく、ついでCEZ、CER という結果がえられた。

IV 臨床成績

症例はTable 3 にしめしたように、急性の単純性腎盂腎炎、膀胱炎が9例、慢性の複雑性腎盂腎炎、膀胱炎が7例の計16例である。

投与形式は、急性のものに対しては1日量1.0~2.0gを3日間、慢性では1日量4gを3~7日間使用とした。

成績の判定は、自覚症状、尿所見、細菌所見の3者が

いずれも陰性化したものを+ (著効)、自覚症状、尿所見などの改善がみられたが、細菌が消失しないものをやや有効(±)、3者ともほとんど不変のものを無効(-)、とした。

急性のものでは9例中8例が著効で、有効率は88.8%、慢性では7例中1例が著効で、14.2%の有効率である。

菌種別にみると株数が少ないので正確なことはいえないが、大腸菌では9株中8株が消失し、ブドウ球菌では2株中1株が消失し、他の菌ではいずれも消失しなかつた。

副作用は注射局所痛をうつたえたものが2例あつたが、これ以外のものとしては食思不振の胃腸症状をうつたえたものが1例(6.25%)あつた。

またTable 4 にしめすように、血色素量、白血球数、赤血球数、ヘマトクリットなどの血液、尿素窒素、クレアチニン、GOT、GPTなどの血液化学所見に本剤の影響によると思われる変動はみられなかつた。

Table 3 Clinical results treated by CEP

No.	Sex & Age	Disease	Symptoms			Urine findings			CER Sensitivity	Daily dose (g)	Duration	Side effect	Effect
			Miction pain	Pollakiuria	Pyrexia	Turbidity	Leukocyte	Organism					
1	♂ 26	acute cystitis	-	±	-	±	++	<i>E. coli</i>	+	1.0	3	-	+
2	♀ 42	"	+	+	-	+	++	"	+	1.0	3	-	+
3	♀ 27	"	+	+	-	+	++	"	+	1.0	3	-	+
4	♀ 34	"	+	+	-	±	++	"	+	1.0	2	-	+
5	♀ 52	"	+	+	-	±	++	"	+	2.0	3	anorexia	+
6	♀ 35	"	+	+	-	±	++	"	+	1.0	2	-	+
7	♀ 35	"	+	+	-	+	++	"	+	1.0	2	-	+
8	♀ 57	chronic pyelonephritis	+	-	-	±	++	<i>Staph. aur.</i> <i>Pseud.</i>	±	4.0	3	-	±
9	♀ 28	chronic cystitis	+	-	-	+	++	<i>Pseud.</i>	-	4.0	3	-	-
10	♂ 41	acute cystitis	+	+	-	+	++	<i>E. coli</i>	+	2.0	4	-	+
11	♂ 18	acute pyelonephritis	-	-	+	+	++	<i>Staph. aur.</i>	+	2.0	4	injection pain	+
12	♀ 78	chronic cystitis	±	±	-	±	++	"	+	4.0	3	-	-
13	♂ 53	chronic pyelonephritis	±	±	-	±	++	<i>Kleb.</i>	-	4.0	4	-	-
14	♀ 67	"	-	-	-	+	++	G(-) <i>Bac.</i>	+	4.0	7	-	-
15	♂ 50	chronic cystitis	+	±	-	±	++	<i>Pseud.</i>	-	4.0	3	injection pain	-
16	♀ 44	"	±	-	-	+	++	<i>E. coli</i>	+	4.0	3	-	+

Upper tier : Pretreatment
Under tier : Posttreatment

Table 4 Hematopathological values

No.	Blood findings				Blood chemistry			
	Hemoglobin (g/dl)	Leukocyte ($\times 10^3$)	Erythrocyte ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Blood plate	BUN	Creatinine	GOT	GOT
1	14.0	6.5	450	27.0	18.0	0.9	25	8.5
	14.5	6.7	466	25.5	21.1	1.0	27	7.5
2	14.0	6.7	470	25.0	15.5	0.9	13	11.0
	14.0	6.6	475	26.0	16.2	0.7	13	10.0
3	14.0	5.8	460	29.0	10.4	0.8	12	8.5
	13.0	6.0	465	28.0	9.1	0.6	13	11.5
4	13.7	6.5	446	32.0	11.6	1.1	26	10.0
	13.3	4.7	411	29.0	8.3	0.6	17	15.0
5	13.0	6.8	411	35.0	16.2	0.7	39	11.5
	11.9	4.5	390	31.5	21.9	0.5	37	10.0
6	14.0	4.4	420	28.0	16.6	0.8	33	8.5
	13.1	3.7	382	29.0	16.2	0.7	34	18.0
7	13.0	4.6	445	27.0	10.4	0.9	12	6.0
	12.5	4.7	443	26.5	13.7	0.7	13	6.5
8	14.0	6.6	450	26.0	18.0	0.9	24	8.0
	14.5	6.7	460	27.0	20.0	0.9	23	7.5
9	16.8	6.1	518	21.0	16.5	1.0	30	7.3
	16.4	5.2	495	22.0	17.0	1.1	33	8.5
10	14.5	5.1	428	14.5		0.8	27	16.0
	13.8	4.1	422	13.8		0.8	22	8.5
11	16.9	6.5	576	29.5		0.9	29	18.0
	15.5	6.3	564	34.0		1.0	25	21.0
12	12.1	3.9	368	38.0		1.1	40	22.0
	12.1	3.5	394	36.0		0.8	30	6.5
13	9.7	4.7	315	16.0		0.9	56	35.0
	9.4	5.2	310	20.0		1.0	86	61.0
14	10.0	6.3	349	35.0		0.8	32	20.0
	9.2	6.9	309	35.5		0.7	37	24.0
15	13.5	4.6	443	28.0		0.8	23	16.0
	14.5	5.1	446	25.0		0.8	38	19.0
16	13.1	4.5	420	11.5		1.0	27	15.2
	13.1	4.6	388	25.5		1.0	28	15.0

Upper tier : Pretreatment

Under tier : Posttreatment

V お わ り に

腎機能の正常成人に、本剤 2g をブドウ糖に溶解して 2 時間にわたって点滴静注したさいの血中濃度は静注後 30 分で 21.7 mcg/ml にたつし、点滴中は 20.6~23.0 mcg/ml の範囲を維持するが、点滴終了後は急激に血中濃度の低下をきたした。

Cephalosporin 系抗生物質を筋注する場合の問題点の 1 つである注射局所痛について、それがいちじるしい CET をのぞき、CEP と CER、CEZ の 3 者を比較検痛した結果は、注射中は CEZ>CEP>CER の順で疼痛がつよく、注射後 10 分までの疼痛消失は CEP がもつとも速く、ついで CEZ、CER の順であった。

臨床効果は急性尿路感染症では 88.8%、慢性尿路感

染症では 14.2% に有効であつた。

副作用は比較的少なく、血液、血液化学所見においても本剤の影響によると思われる変動はみられなかつた。

以上のことから、本剤も従来の Cephalosporin 系抗生物質と同様に臨床上使用可能な抗生物質といえる。

文 献

1) 中沢昭三, 他: Cefazolin の細菌学的評価。Che-

motherapy 18 (5): 512~521, 1970

2) JUDITH AXELROD *et al.*: Cephapirin: *In vitro* antibacterial spectrum. Applied Microbiology 22 (5): 904~908, 1971

3) STANLEY J. BODNER *et al.*: Clinical and *in vitro* evaluation of cephapirin; a new parenteral cephalosporin. Amer. J. Med. Sci. 263 (1): 43~51, 1972

CLINICAL STUDIES OF CEPHAPIRIN

YOSHIO IKI and HIDEYA OGAWA

Department of Urology, Kanto Teishin Hospital
(Director: YOSHIO IKI)

Cephapirin (2 g) was dissolved in glucose solution, and solution was infused intravenously for 2 hours in normal adult subject with normal renal functions, and the blood level was 21.7 mcg/ml 30 minutes after beginning the infusion, and 20.6~23.0 mcg/ml of blood level was maintained during the infusion, and then blood level was rapidly reduced after finishing the infusion.

When cephalosporin antibiotics are intramuscularly injected, local pain is one of the demerits. Except CET, in which the pain is severe, the degrees of pain of CEP, CER and CEZ were compared, and the local pain was strong in the order of CEZ>CEP>CER, and the pain was removed within 10 minutes after the injection of CEP, followed by CEZ and CER. CEP was clinically effective; that is, 88.8% for acute urinary tract infections and 14.2% for the chronic. Side effect was scarcely observed, and no change due to CEP was found both in blood pictures and laboratory tests. CEP may be clinically useful antibiotic as the cephalosporin conventionally used.