

耳鼻咽喉科領域における Cephapirin の基礎的ならびに臨床的研究

岩沢武彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

I 緒 言

最近の感染症に対する化学療法は、その病原菌の種類と感染病像の様相がかなり推移してきており、現在もつとも難治とされてきたものにまず耐性ブドウ球菌があげられ、ついで従来弱毒菌と称されていた緑膿菌感染が問題視されてきており、また菌交代現象の結果ともいわれる真菌の検出率も高くなつてきている。

とりわけ、耐性ブドウ球菌の治療対策には、isoxazole 系合成 Penicillin 剤あるいは Cephalosporin C 系抗生物質のいちじるしい進歩開発の威力も見逃せないが、この耐性ブドウ球菌にグラム陰性桿菌などが混合感染するか、ないしは起炎菌の同定が不能な場合が少なくない。この際 broad spectrum の Cephalosporin C 系抗生物質の治療効果に大きな期待がもたれる。

新抗生物質 Cephapirin (以下 CEP と略記する) は、米国 Bristol 研究所で 7-aminocephalosporanic acid の母核から側鎖を化学的転換することにより誘導合成された broad spectrum の Cephalosporin C 系の新抗生物質として開発された。

CEP の理化学的性状は、淡黄色の結晶性粉末で、水にきわめて易溶、低級アルコール、アセトン、ジオキサンには難溶であり、ベンゼンには不溶であるといわれ、その化学構造式は Fig. 1 に示したとおりである。本物質の一般名は Cephapirin sodium と呼称され、分子式は $C_{17}H_{16}N_3NaO_6S_2$ で表わされ、その分子量は 445.42 とされている。

CEP の製剤は、1 Vial 中に Cephapirin sodium を 0.5 g (1.13 milliequivalents) あるいは 1.0 g を含有し、筋注もしくは静注で使用される。

著者は、今回 CEP に関して試験管内抗菌力、血中濃度、および組織内移行濃度などの基礎的検討をおこなうとともに、本剤を耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症に対して投与した結果、良好な治療成績をおさめたので、その概要を報告する。

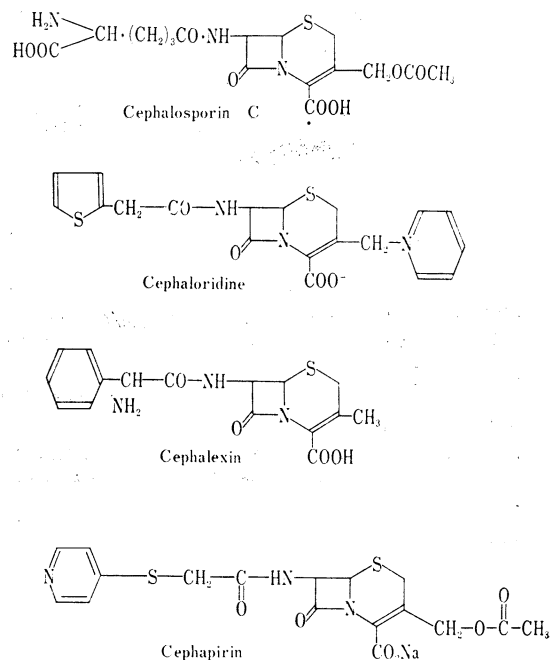
II 基礎的検討

1) 試験管内抗菌力

1) 実験方法: CEP の試験管内抗菌力の測定方法は、

日本化学療法学会 MIC 小委員会の指定基準にしたがい、寒天平板希釈法により各菌種の抗菌力をしらべた。すなわち、被検菌株は、化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株、病巣分離の *Streptococcus hemolyticus* 10 株、*Proteus mirabilis* 25 株、*Escherichia coli* 24 株、*Klebsiella pneumoniae* 15 株、*Aerobacter aerogenes* 2 株、*Enterococcus* 7 株および *Pseudomonas aeruginosa* 30 株、総計 8 種 193 株を MIC 測定の対象菌株とした。培地接種菌は Tryptosoy broth (栄研) にて 37°C、18 時間増菌培養をおこなった。なお試験培地は、Heart infusion agar (栄研) を使用し、CEP をはじめ他比較抗生物質の培地最高希釈濃度を 100 mcg/ml として、以下 2 倍通減希釈をおこない、最低希釈濃度を 0.19 mcg/ml とした薬剤希釈系列を作製した。前記の増菌菌液 10^8 /ml 白金耳量を本培地に画線塗抹をおこない、37°C、24 時間培養後、その被検菌株の最小発育阻止濃度 Minimal inhibitory concentration (MIC) を測定した。

Fig. 1 Chemical structures of cephalosporins



また CEP の抗菌力測定と比較抗生物質は, Cephaloglycin (CEG), Cephalexin (CEX), Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER) および Cefazolin (CEZ) などの Cephalosporin C 系抗生物質と, Penicillin G (PC G), Aminobenzyl penicillin (AB PC), Streptomycin (SM), Kanamycin (KM), Aminodeoxykanamycin (ADK), Gentamicin (GM), Erythromycin (EM), Oleandomycin (OM), Leucomycin (LM), Spiramycin (SPM), Josamycin (JM), Lincomycin (LCM), Tetracycline (TC) および Chloramphenicol (CP) など 19 種既知抗生物質の MIC を測定し, CEP との抗菌力の比較検討をおこなった。

なお耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に

ついて, CEP と PC G, AB PC, CP, CEX, CET および CER など 6 種抗生物質との感受性の相関をしらべた。

ii) 実験成績: 前述の実験方法にしたがい各被検菌株の MIC を測定した結果, 耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株の CEP に対する抗菌力は, Table 1 に示したとおり, $\leq 0.19 \sim \geq 100$ mcg/ml にわたり広範囲に分布していたが, とくに $\leq 0.19 \sim 0.78$ mcg/ml に MIC が集中し, そのピークは ≤ 0.19 mcg/ml であつた。また他 Cephalosporin C 系 5 剤との抗菌力の比較は, CEG, CEX および CEZ よりすぐれ, CET あるいは CER に匹敵する抗菌力を示した。

Table 1 Susceptibility of coagulase positive *staphylococci* 80 strains isolated from otorrhea of otitis media to cephalapirin and other cephalosporins

(Agar plate dilution method)

Drugs	Minimum inhibitory concentration (mcg/ml)									
	≥ 100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤ 0.19
CEP	2			1	1		3	11	11	51
CEG	2		4	12	31	19	5	2	4	1
CEX	5			11	25	17	12	4	3	3
CET	3				3	1	1	10	18	44
CER	4	1	2	1	8	2	5	9	8	40
CEZ		2	5		12	11	14	15	17	4

Table 2 Susceptibility of coagulase positive *staphylococci* 80 strains isolated from otorrhea of otitis media to cephalapirin and other non-cephalosporin antibiotics

(Agar plate dilution method)

Drugs	Minimum inhibitory concentration (mcg/ml)									
	≥ 100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤ 0.19
CEP	2			1	1		3	11	11	51
PC G	14	10	9	2	10	8	5	5	6	11
AB PC	5	7	12	7	8	12	9	8	5	7
SM	41		2	1	3	17	7	5	1	3
KM	24		2	1	11	13	20	4	2	3
ADK	14	1	1	1	1	17	21	8	7	9
GM	1		1	3	2	5	2	17	11	38
EM	45	2		1		1	1	6	3	21
OM	29	5	8	2	2	4	8	13	4	5
LM	31	1				13	29	4		1
SPM	36	2	3	8	22	9				
JM	13	6	8	2		17	19	8	2	5
LCM	30	1	1	2	4	3	17	15	3	4
TC	46		1	5	3	3	6	4	9	3
CP	25	9	8	27	8	3				

なお CEP と PC G 以下 14 種既知抗生物質との比較では、Table 2 に示したとおり、ブドウ球菌に対してははるかに MIC 値が低く、すぐれた抗菌力を有していた。

CEP と他抗生物質との感受性相関は、同じブドウ球菌 80 株について検討した結果、Fig. 2, 3, 4, 5, 6, 7 に示したとおり、PC G, AB PC, CP とは多少交叉し、同

系の CEX, とくに CET および CER とは低濃度で多く交叉する傾向がみとめられた。

さらに他の病巣分離菌に対する CEP 抗菌力は、Table 3 に示したとおり、*Streptococcus hemolyticus* は $\leq 0.19 \sim 0.39$ mcg/ml のきわめて低濃度の MIC 値を示し、*Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* などのグラム陰性桿菌はだいたい 1.56~50 mcg/ml 以内に

Fig. 2 Cross resistance (1)
Staph. aureus 80 strains
Cephapirin—Penicillin G

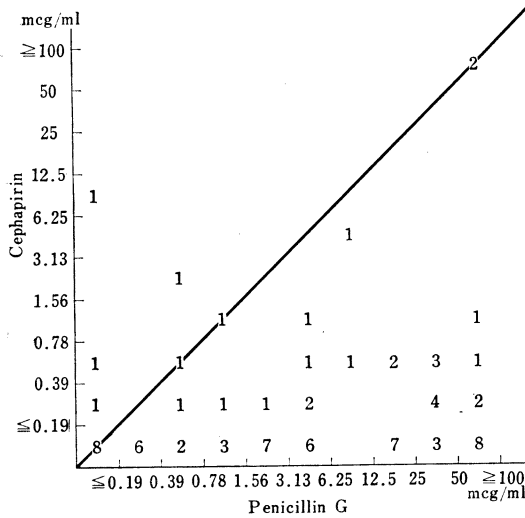


Fig. 3 Cross resistance (2)
Staph. aureus 80 strains
Cephapirin—Aminobenzyl penicillin

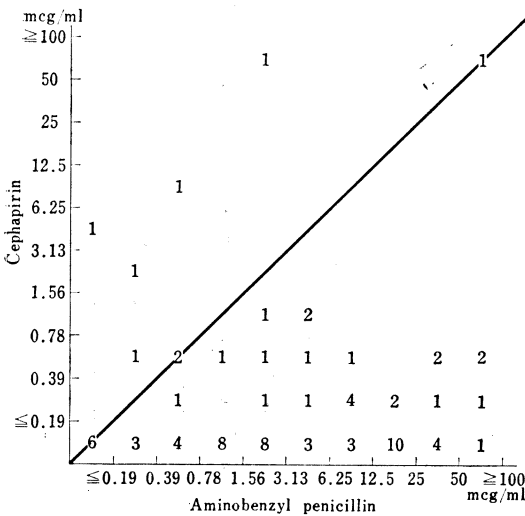


Fig. 4 Cross resistance (3)
Staphylococcus aureus 80 strains
Cephapirin—Chloramphenicol

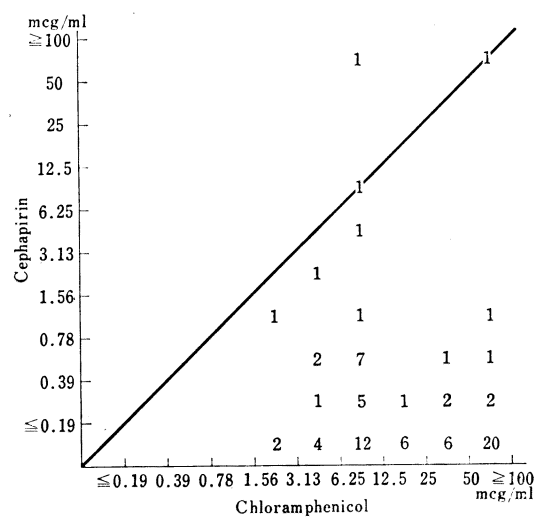


Fig. 5 Cross resistance (4)
Staph. aureus 80 strains
Cephapirin—Cephalexin

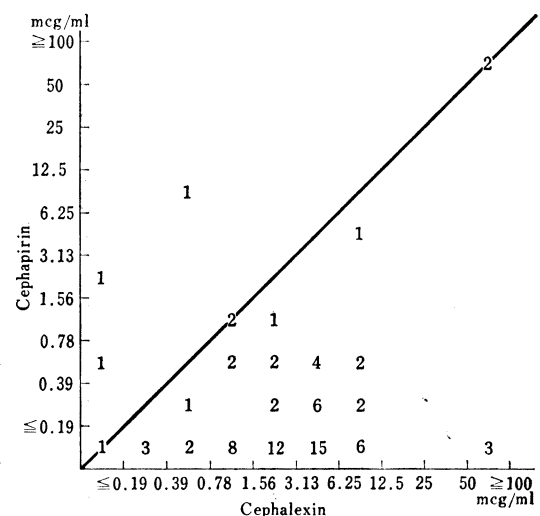


Fig. 6 Cross resistance (5)
Staph. aureus 80 strains
Cephapirin—Cephalothin

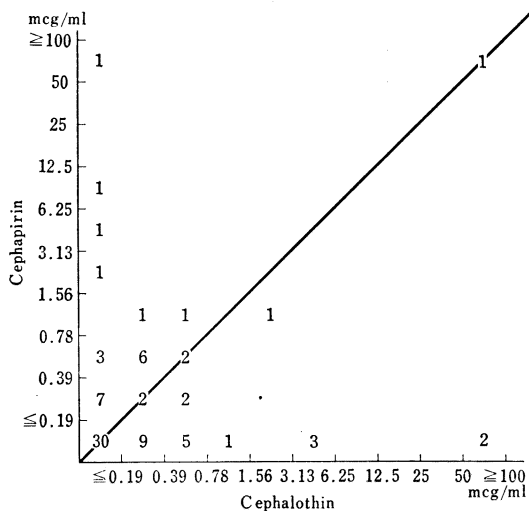


Fig. 7 Cross resistance (6)
Staph. aureus 80 strains
Cephapirin—Cephaloridine

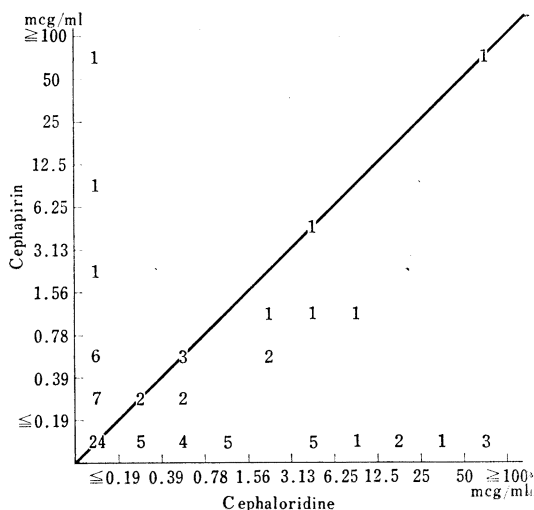


Table 3 Susceptibility of various bacteria clinically isolated from lesions to cephapirin (Agar plate dilution method)

Organisms	No. of strains	≥ 100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤ 0.19 mcg/ml
<i>Streptococcus hemolyticus</i>	10									3	7
<i>Proteus mirabilis</i>	25	2		9	8	4	2				
<i>Escherichia coli</i>	24		12	5	2		1	4			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	2	1			8	4				
<i>Aerobacter aerogenes</i>	2	2									
<i>Enterococcus</i>	7		1	2	1			3			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30	30									

MIC が分布していたが、*Aerobacter aerogenes* あるいは *Pseudomonas aeruginosa* などは 100 mcg/ml で菌の発育を阻止しえなかつた。

2) 血中濃度

i) 実験方法：CEP の血中濃度の測定方法は、健康成人（肝、腎機能検査値正常）について CEP 筋注後の血中濃度の時間的推移を bioassay で追跡検討した。すなわち、CEP を 0.5 g および 1 g 筋注後に 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、および 6 時間にわたり肘静脈から経時的に採血をおこない、その分離血清について、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を標示菌とする Mycin assay agar (pH 7.2) を double layer とした薄層カップ法による生物学的検定法で CEP の血中活性値を測定した。

ii) 実験成績：前述の実験方法にしたがい健康成人の CEP 1 g 筋注後の血中濃度の時間的消長は、Table 4 および Fig. 8 に示したとおり、3 例平均値が、筋注 30 分後に 18.1 mcg/ml と急激な上昇がみられ最高値にたつし、なお 1 時間後には 15.3 mcg/ml と高値をとり、さらに 2 時間後には 6.4 mcg/ml と減少傾向を示した。CEP 筋注 4 時間後には 2.5 mcg/ml の活性値を示し、筋注 6 時間後には 0.5 mcg/ml といちじるしく血中から消失した。しかし、CEP 筋注 8 時間後には血中の活性値はまったく測定不能であつた。なお CEP 0.5 g 筋注した 1 例の血中濃度の推移は、筋注 30 分後には 5.4 mcg/ml と高い活性値でピークとなり、1 時間後には 3.2 mcg/ml と減少しはじめ、2 時間後には 1.2 mcg/ml と低く、4 時間後には 0.5 mcg/ml といちじるしく血中

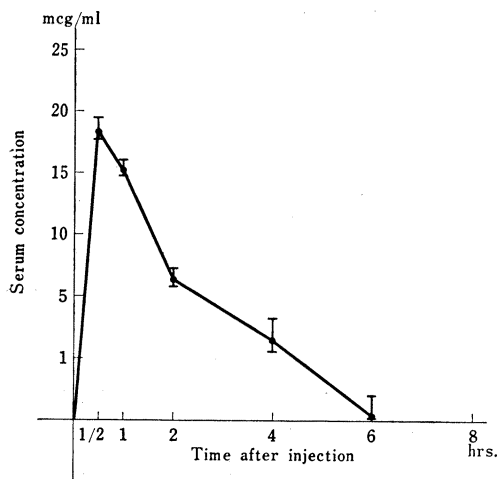
Table 4 Serum level of cephalorin in normal adults (1 g, i.m.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum level (mcg/ml)					
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	8 hrs.
1	U.K.	40	M	70	18	15.2	7.2	3.1	0.7	—
2	T.K.	35	M	68	19.4	16	6.2	2.7	0.5	—
3	K.Y.	16	M	61	17.6	14.8	5.8	1.6	0.3	—
Average					18.3	15.3	6.4	2.5	0.5	—

Table 5 Comparison of concentration of cephalorin in serum with that in tissues (one hour after a single intramuscular administration of CEP 1 g)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissues removed	Serum level (mcg/ml)	Tissue level (mcg/g)
1	M.K.	16	F.	45	palatine tonsilla (L)	18	1.2
2	"	"	"	"	" (R)	18	1.4
3	K.S.	18	F.	43	" (L)	18.2	0.8
4	"	"	"	"	" (R)	18.2	0.7
Average						18.1	1.03
5	T.M.	41	M.	63	mucus membrane of maxillary sinusitis (L)	16	0.5
6	"	"	"	"	" (R)	16	0.4
Average						16	0.45

Fig. 8 Plasma level of cephalorin in normal adults (1 g, i.m.)...average of 3 cases



から消失し、筋注6時間後には 0.12 mcg/ml とほとんど痕跡程度となり、8時間後にはまったく血中の活性値は測定しえなかつた。

3) 組織内移行濃度

i) 実験方法: CEP 1 g 筋注1時間後に手術時に摘出した口蓋扁桃4例および上顎洞粘膜組織片2例の各1gを磨砕乳化させ、24時間氷庫保存浸漬後、その遠沈上清を前記血中濃度測定の場合に準じ、薄層カップ法により組織内活性値を生物学的検定法により測定した。なお同時に残存扁桃および上顎洞粘膜組織片を Bioautography は、同組織をさきの bioassay の培地上に接着させ、12時間氷庫保存後に18時間孵卵器内で培養し、組織片周縁の菌発育阻止帯像を観察した。

ii) 実験成績: 上記実験方法にしたがい、ヒト口蓋扁桃の CEP 1 g 筋注1時間後の組織内移行濃度と血清濃度との比較は、Table 5 に示したとおり、口蓋扁桃組織には 1.03 mcg/g の活性値がえられ、その時点における血清濃度は 18.1 mcg/ml であつた。また上顎洞粘膜組織には 0.45 mcg/g の移行がみとめられ、その際の血清濃度は 16 mcg/ml の数値がえられた。

なお CEP 1 g 筋注1時間後の Bioautography は、手術時に摘出したヒト口蓋扁桃 (Fig. 9) および上顎洞粘膜組織片 (Fig. 10) を前述の Mycin assay agar 上に接着させ、氷庫内で12時間拡散させ、18時間孵卵器内で培養後、両組織周縁に菌発育阻止像を示す透明帯が観察さ

Bioautography of cephalorin
(one hour after intramuscular administration of
cephalorin 1 g)

Fig. 9 Palatine tonsilla

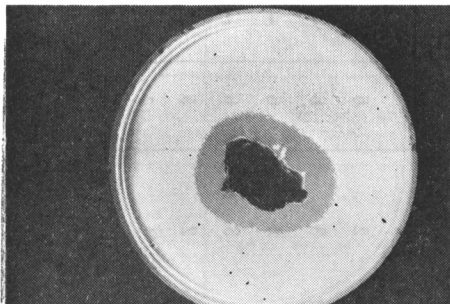
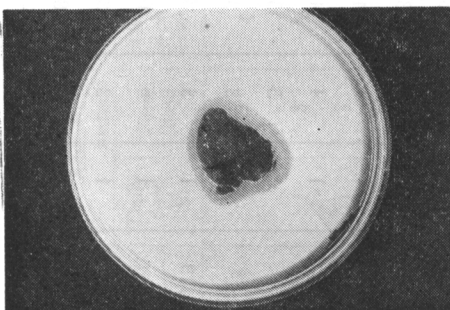


Fig. 10 Mucus membrane of maxillary sinusitis



れ、扁桃組織片が上顎洞粘膜組織片より阻止帯像が大き
く、さきの両組織内活性値との相関がみられた。

III 臨床的検討

1) 使用対象：新抗生物質 CEP を耳鼻咽喉科領域に
おける代表的な感染症、すなわち Table 6 に示したとお
り、急性化膿性中耳炎 5 例、耳・鼻癰 12 例、急性腺窩
性扁桃炎 15 例および急性耳下腺炎 1 例、総計 33 例
(男 15 例、女 18 例) を CEP の使用対象とした。

2) 使用方法：成人に対して CEP を 1 日 1 回 1 g づ
つ筋注をおこない、また小児 (9~11 才) には 1 日 1 回
0.5 g を筋注した。なお CEP の臨床効果を検討する関
係上、他化学療法剤の併用はいつさいおこなわなかつ
た。

3) 治療効果の判定基準：CEP 筋注による治療効果の
判定は、いちおう便宜的に著効、有効、やや有効および
無効の 4 段階に区分した。すなわち CEP 筋注 5 日以内
に全身状態回復し、病巣局所の菌培養陰性化、局所の発
赤、腫脹、疼痛あるいは排膿などが消失治癒したものを
著効(卅)、同様状態が 10 日以内に消失治癒したものを
有効(卅)、CEP 筋注 10 日以上治療に日数を要したも
のをやや有効(+)とし、CEP 治療開始後と治癒改善傾

Table 6 Diseases treated with cephalorin

Diagnosis	Sex		
	Male	Female	Total
acute purulenta otitis media	3	2	5
furuncle of ear or nose	7	5	12
acute lacunar tonsillitis	5	10	15
acute parotitis		1	1
Total	15	18	33 cases

向のまつたくみとめられなかつたものを無効(-)と判
定した。

なお各感染病巣の膿汁もしくは分泌物中から極力細菌
の分離同定をおこなうとともに、その分離菌の感受性
(MIC) を測定し、CEP の治療効果の判定資料とした。

4) 治療成績：前述の投与条件にしたがい CEP の耳
鼻咽喉科領域の感染症 33 例に使用し臨床効果を検討し
た結果、Table 7 に示したとおりの治療成績がえられた
ので、以下各疾患について詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎：本疾患 5 例に対して CEP 1
日 1 回 0.5~1.0 g 筋注をおこなった結果、Table 7 に
示したとおり、耳痛、耳漏流出、鼓膜膨隆、菌培養陰性
化などの主要症状が平均 4 日で軽快消失し、耳内閉塞感、
難聴、鼓膜発赤、鼓膜穿孔などは平均約 8 日で消退治癒
した。この 5 症例の耳漏から *Staphylococcus aureus* 4 株を
分離同定し、その分離菌の MIC は 0.39~0.78 mcg/ml
であつた。

本症 5 例に対する CEP の治療効果は、有効 5 例の好
成績がえられた。

ii) 耳・鼻癰：本疾患 12 例に対して CEP 1 日 1 g
筋注した結果、Table 7 に示したとおり、疼痛軽快、排
膿停止、菌培養陰性化に 3 日、局所の発赤、腫脹消退に
6 日を要した。本症 9 例から *Staphylococcus aureus* を分離
同定し、3 例は菌培養陰性であつた。なお分離菌の MIC
値は $\leq 0.19 \sim 0.78$ mcg/ml を示した。

本症 12 例に対する CEP の治療効果は、著効 2 例お
よび有効 10 例の好結果をえた。

iii) 急性耳下腺炎：本疾患 1 例に対して CEP 1 日 1
g の割合で 8 日間筋注をおこなった結果、Table 7 に示
したとおり、発熱、耳下腺部疼痛などは 5 日で軽快し、
耳下腺部の発赤、腫脹などは 12 日間で消退治癒し、臨
床的にやや有効であつた。

iv) 急性腺窩性扁桃炎：本疾患 15 例に対して CEP
を 1 日 1 回 0.5~1.0 g 筋注をおこなった結果、Table 8
に示したとおり、発熱、咽頭痛、嚥下痛、扁桃膿栓子な

Table 7 Therapeutic results of cephalpirin (No. 1)

No.	Ease	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC (mcg/ml)	Administration			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)				
1	R.J.	56	F.	acute purulent otitis media	<i>Staph. aureus</i>	0.39	1	5	5	3	7	—	+
2	F.T.	14	M.	"	"	0.39	1	11	11	6	13	—	+
3	C.Y.	30	F.	"	"		1	8	8	4	9	—	+
4	T.Y.	9	M.	"	"	0.78	0.5	5	2.5	3	6	—	+
5	"	"	"	"	"	0.78	0.5	5	2.5	3	6	—	+
6	M.M.	45	F.	furuncle of ear	"	0.39	1	7	7	4	8	—	+
7	K.Y.	27	M.	"	"	0.39	1	7	7	4	8	—	+
8	T.N.	40	M.	"	"		1	3	3	2	5	—	##
9	M.N.	15	F.	"	"		1	6	6	4	7	—	+
10	M.T.	34	M.	"	"	0.78	1	3	3	2	5	—	+
11	U.T.	31	F.	"	"	0.39	1	4	4	2	6	—	+
12	R.Y.	29	F.	"	"		1	4	4	3	6	—	+
13	K.Y.	25	M.	"	"		1	5	5	3	6	—	+
14	I.T.	20	M.	"	no growth		1	3	3	3	6	—	+
15	W.T.	26	F.	furuncle of nose	<i>Staph. aureus</i>	<0.19	1	3	3	2	5	—	+
16	T.N.	16	M.	"	no growth		1	6	6	4	7	—	+
17	M.S.	35	M.	"	"		1	3	3	2	5	—	##
18	K.M.	24	F.	acute parotitis	"		1	8	8	5	12	—	+

Table 8 Therapeutic results of cephalapirin (No. 2)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC (mcg/ml)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)				
19	T.S.	40	F	acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. hemoly.</i> <i>Neisseria</i>	<0.19	1	4	4	3	5	-	##
20	S.K.	42	F	"	"	<0.19	1	3	3	2	4	-	##
21	K.K.	20	F	"	"	"	1	3	3	2	5	-	##
22	C.S.	34	F	"	"	<0.19	1	5	5	4	6	-	+
23	U.M.	11	F	"	"	<0.19	0.5	3	1.5	2	6	-	+
24	N.T.	31	M	"	"	"	1	13	13	?	?	-	-
25	S.K.	40	F	"	"	0.39	1	4	4	3	5	-	+
26	M.K.	37	M	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. hemoly.</i>	0.39 <0.19 <0.19 <0.78 <0.19	1	4	4	3	5	-	##
27	K.K.	33	F	"	"	0.78 <0.19	1	4	4	3	6	-	+
28	S.I.	23	M	"	"	<0.19 0.78	1	7	7	3	8	-	+
29	H.G.	14	M	"	<i>Streptococcus hemolyticus</i>	<0.19 0.78	1	5	5	3	7	-	+
30	J.S.	44	M	"	"	"	1	3	3	2	6	-	+
31	T.O.	23	F	"	"	<0.19	1	3	3	2	6	-	+
32	K.H.	24	F	"	"	"	1	8	8	4	8	-	+
33	K.I.	43	F	"	"	<0.19	1	5	5	3	6	-	+

どの主要症状は CEP 筋注療法 3 日で軽快消失し、全身状態回復、扁桃の発赤、浮腫、腫脹などは 6 日で消退治癒した。なお扁桃の膿栓子からの培養で *Streptococcus hemolyticus* 5 株、*Streptococcus hemolyticus* + *Neisseria* 7 例および *Streptococcus hemolyticus* + *Staphylococcus aureus* 3 例を分離し、その分離菌は $\leq 0.19 \sim 0.78$ mcg/ml の MIC 値を示した。

本症 15 例に対する CEP の治療効果は、著効 4 例、有効 10 例および無効 1 例の成績がえられた。

Fig. 11 Influence of cephalapirin on liver function

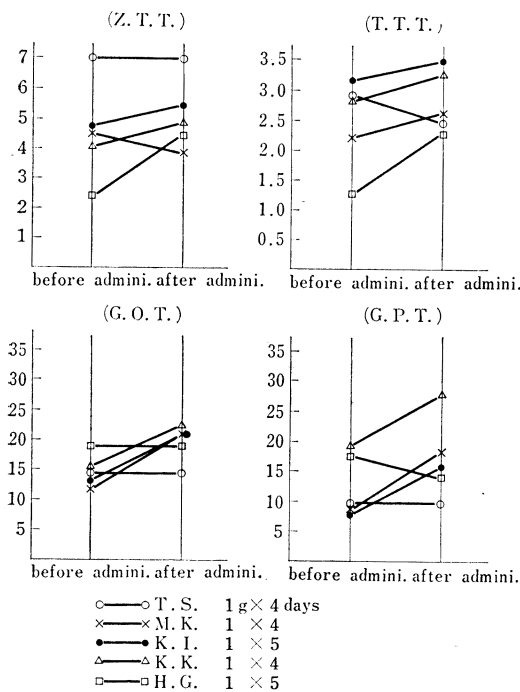
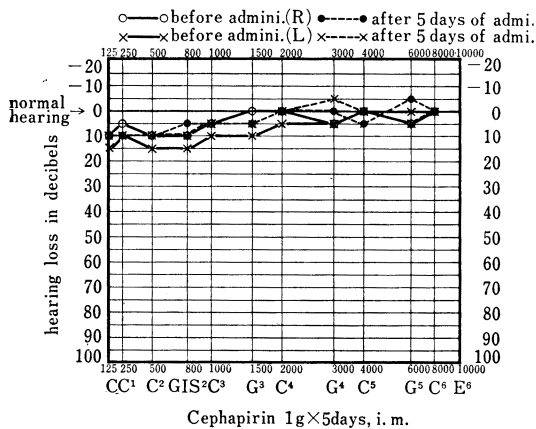


Fig. 13 Audiogram of H.G., 14y. M.



5) 副作用：耳鼻咽喉科領域の感染症 33 例に CEP を 1 日 0.5~1.0g の割合で 3~13 日間筋注をおこなったが、とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現はみとめられなかつた。

なお CEP 使用 5 例について、CEP 1 日 1g を 4~5 日間筋注をおこなつた前後の肝機能 (Z.T.T., T.T.T., G.O.T., G.P.T.) および血清電解質 (Na, Ca, Cl, K) の検査値の比較では、Fig. 11, 12 に示したとおり、とくに

Fig. 12 Influence of cephalapirin on serum electrolytes level

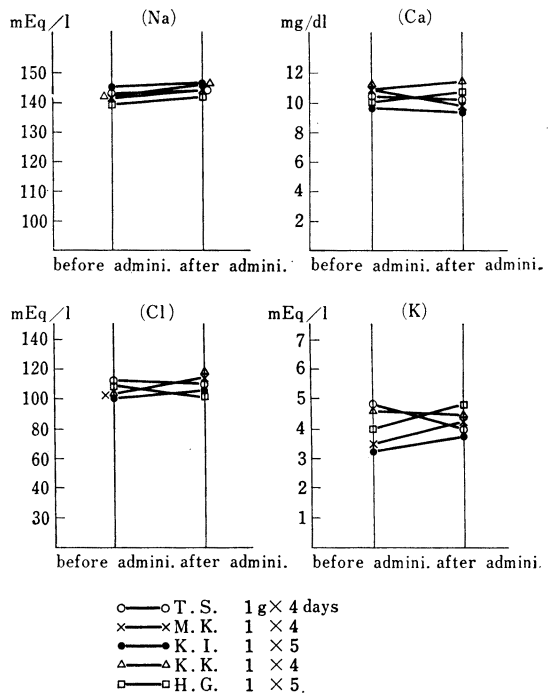
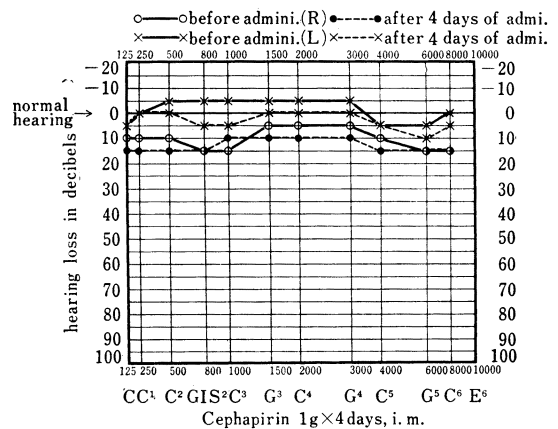


Fig. 14 Audiogram of M.K., 37y., M.



病的変動値はみとめられなかつた。また CEP 筋注例の聴力（気、骨導）におよぼす影響を比較検討した結果、Fig. 13, 14 に示したとおり、CEP 1 日 1 回 1g を 4 ~ 5 日間筋注前後のオーディオグラムには何ら悪影響をおよぼさなかつた。

以上、耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症に対し

て CEP の筋注療法をおこない臨床治療効果を検討した結果、その疾患別治療効果は、Table 9 に示したとおり、耳・鼻瘤および急性腺高性扁桃炎症例が良好であり、ついで急性化膿性中耳炎、急性耳下腺炎の順で有効であつた。CEP 治療対象 33 例のうち著効 6 例、有効 25 例、やや有効 1 例および無効 1 例の良好な成績をおさめ、そ

Table 9 Efficacy of cephapirin by species disease

diagnosis	efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
acute purulenta otitis media			5			5
furuncle of the ear or nose		2	10			12
acute lacunar tonsilitis		4	10		1	15
acute parotitis				1		1
Total		6	25	1	1	33 cases
		31 cases 94%				

Table 10 Efficacy of cephapirin by species of bacterial isolates

bacterial isolates	efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
<i>Staphylococcus aureus</i>		1	13			14
<i>Streptococcus hemolyticus</i>			5			5
<i>Staph. aureus, Strept. hemolyticus</i>		1	2			3
<i>Strept. hemolyticus, Neisseria</i>		3	3		1	7
no growth		1	2	1		4
Total		6	25	1	1	33 cases

Table 11 Interrelation between MIC and clinical response of cephapirin

Clinical response	MIC (mcg/ml)									
	≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Excellent (⊛)	○ × ○ × × ×	○								
Good (⊕)	○ ×	○ ○ × × ○ × × ○ × ×	○ ○ × × ○ ○ × × ○ ○ × ×							
Fair (+)										
Poor (-)										

Minimal inhibitory concentration (MIC)

- * ○ *Staphylococcus aureus* (14 strains)
- × *Streptococcus hemolyticus* (16 strains)

の治効率は著効，有効例を合算すると 31 例 94% の好成绩がえられた。

また CEP の分離菌別治療効果は，Table 10 に示したとおり，ほとんどの病巣分離菌が *Staphylococcus aureus* および *Streptococcus hemolyticus* の単独あるいは混合感染例のため，これらの分離菌がすべて有効であった。

なお CEP 投与症例の臨床効果と病巣分離菌の最小発育阻止濃度 (MIC) との関係は，Table 11 に示したとおり，その臨床効果と分離菌の *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus hemolyticus* の MIC 値とはともに相関関係がみとめられた。

IV 総括ならびに考按

Cephalosporin C 系抗生物質は，1945 年 PROTZU がイタリアのサルジニア海岸の下水中から分離した *Cephalosporium acremonium* がグラム陽性，陰性菌の発育を抑制することを見出し，1955 年 NEWTON および ABRAHAM らは，Cephalosporin N のうちから Cephalosporin C の分離に成功した。

本物質は，Penicillin 系抗生物質と同様に殺菌的作用を示し，その作用機序は細菌の細胞壁合成の阻害作用であるとされる。

Cephalosporin C 系抗生物質の注射製剤としては，すでに CET, CER および CEZ などが感染症治療において高い臨床効果をあげており，今回新たに CEP が登場してきて耐性ブドウ球菌，グラム陰性菌に対して強い抗菌効果が期待されている。

すなわち CEP の試験管内抗菌力に関しては，著者の成績によれば化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対して CEP はほとんどが $\leq 0.19 \sim 1.56$ mcg/ml に MIC の集中化がみられ，とくにその MIC のピークが ≤ 0.19 mcg/ml のきわめて低濃度にみとめられたことははなはだ注目すべきことである。CEP の抗菌力は，他の Cephalosporin C 系抗生物質を含めた他のいずれの抗生物質との比較でもブドウ球菌に対しては不活化酵素 Penicillinase の作用に強く，CER および CET に匹敵する強力な抗菌力が大きな特徴といえるし，今後耐性ブドウ球菌感染症の治療にかなり期待してよい薬剤であると思われる。

なお CEP と他抗生物質との交叉耐性は，Penicillin 系および同系の Cephalosporin C 系抗生物質とは交叉耐性の成立する傾向はみとめられるようである。

CEP の他の病巣菌に対する抗菌力については，*Streptococcus hemolyticus* には $\leq 0.19 \sim 0.39$ mcg/ml のきわめて低濃度で菌の発育阻止が可能であった。しかし *Proteus mirabilis* および *Klebsiella pneumoniae* などは 1.56~25

mcg/ml の MIC 値であったが，*Escherichia coli* は 1.56~50 mcg/ml の範囲内に MIC 値が分布し 50 mcg/ml に集中していた。CEP は *Escherichia coli* に対しては他の Cephalosporin C 系抗生物質より抗菌力が悪く，比較的高い MIC 値を示すように思われた。また *Enterococcus* は 1.56~50 mcg/ml に MIC 値があり，*Aerobacter aerogenes* および *Pseudomonas aeruginosa* などは 100 mcg/ml でまったく菌の発育阻止が不可能であり，これらの細菌に対しては抗菌スペクトラムの上からでも CEP の抗菌治療効果はのぞめぬようである。

CEP の血中濃度に関しては，検定菌を *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株とした薄層カップ法で生物学的検定法で測定したが，CEP 1g 筋注後の健康成人の場合，筋注 30 分後に 18.3 mcg/ml となり血中濃度の最高値にたつし，1 時間後には 15.3 mcg/ml と消失傾向がみとめられ，6 時間後には 0.5 mcg/ml と減少し，筋注 8 時間後には血中よりほとんど消失していた。CEP 0.5g 筋注例では，30 分後に 5.4 mcg/ml とピークにたつし，10 時間後に 3.2 mcg/ml と減少し，筋注 6 時間後には 0.12 mcg/ml の低値を示した。本剤 1g 筋注の場合では，比較的短時間で高い血中濃度がえられ，だいたい 6 時間程度は有効血中濃度の維持が可能であり，本剤は病原菌に対して殺菌的に作用する関係上，臨床的に one shot 療法でも有効であるが，重症もしくは難治性感染症の場合には高い有効血中濃度の維持という観点から 1 日 1~3g を 3~4 回分注する必要性が生じてくるであろう。

CEP の臓器組織内移行濃度に関しては，ラットによる動物実験では腎がきわめて高く血清濃度を上廻り，ついで肺，肝の移行順序とされ，CEP 1g 筋注 1 時間後に手術時に摘出したヒトロ蓋扁桃には 1.03 mcg/g であり，その際の血清濃度が 18.1 mcg/ml であった。また上顎洞粘膜組織内には 0.45 mcg/g の移行がみられ，血清濃度が 16 mcg/ml の活性値が示され，血清濃度よりは低いかなり扁桃および上顎洞粘膜組織内に活性型の CEP の移行がみとめられるようであり，これらの数値は実際の臨床治療成績の裏づけにもなるであろう。

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症 33 例に CEP の筋注療法をおこない臨床効果を評価した場合，本剤を 1 日 0.5~1.0g の割合で one shot 療法で治療効果を検討した。各症例の感染病巣の膿汁または分泌物中からの分離菌は，*Staphylococcus aureus* あるいは *Streptococcus hemolyticus* などのグラム陽性球菌を同定したが，もちろんこれらの病巣分離菌は各感染症の病原菌ないしは起炎菌とは断定しがたい。しかし分離菌の CEP に対する感受性は， $\leq 0.19 \sim 0.78$ mcg/ml のきわめて低い MIC 値を示しており，臨床効果と病巣分離菌の MIC

値とは合致していた事実は注目に値する。

CEP 筋注 33 例の治療効果は、著効 6 例、有効 25 例、やや有効 1 例および無効 1 例の好結果がえられ、著効、有効例を加算すると 31 例 94% のきわめて高い治療率がえられたが、本使用対象例が自然治癒傾向の強い疾患が多く、しかも分離菌のほとんどが CEP に感受性を有するグラム陽性球菌であつたことが原因しているものと推定しえる。

今回の治療対象疾患は、比較的軽症もしくは自然治癒傾向の強い疾患であつたが、さらに重症ないしは難治性感染症である場合、CEP の投与方法を考慮し、使用量と筋注回数を増し、高い有効血中濃度を維持させ、病原菌に対して十分な殺菌作用を発揮させねば所期の治療目的をたつしえないであろう。

CEP の副作用の問題に関しては、とくに CEP 筋注療法に際して臨床的に副作用と考えられる症状の発現はみとめられず、また 1 日 1 g 筋注を 4~5 日間の比較的短期間の使用例では肝機能、血清電解質およびオージオグラムには悪影響をおよぼさなかつたようである。しかし今後本剤を大量、長期間使用する場合、充分胃腸障害、アレルギー症状などの副作用の発生に注意して慎重に使用すべきはもちろんである。

V 結 論

耳鼻咽喉科領域において、新 Cephalosporin C 系抗生物質 CEP の基礎的ならびに臨床的検討をおこなつた結果、つぎのような結論をえた。

1) 試験管内抗菌力：耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対して CEP はとくに $\leq 0.19 \sim 0.78$ mcg/ml に MIC が集中し、 ≤ 0.19 mcg/ml にピークがみられた。CEP と他 Cephalosporin C 系および Penicillin 系と多少交叉耐性を示した。また他病巣分離の *Streptococcus hemolyticus* は $\leq 0.19 \sim 0.39$ mcg/ml、*Proteus mirabilis*、*Klebsiella pneumoniae*、*E. coli* は 1.56~50 mcg/

ml の範囲内に MIC があり *Pseudomonas aeruginosa*、*Aerobacter aerogenes* などは 100 mcg/ml で阻止しえなかつた。

2) 血中濃度：健康成人に CEP 1 g 筋注後の血中濃度の推移は、薄層カップ法で筋注 30 分後に 18.3 mcg/ml と最高値にたつし、1 時間後に 15.3 mcg/ml と減少しはじめ、6 時間後に 0.5 mcg/ml となり、筋注 8 時間後には血中活性値は測定しえなかつた。なお CEP 0.5 g 筋注例では、1 g 筋注の 1/2 以下の数値であつた。

3) 組織内移行濃度：CEP 1 g 筋注 1 時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃組織には、1.03 mcg/g (血清濃度 18.1 mcg/ml)、上顎洞粘膜組織には 0.45 mcg/g (血清濃度 16 mcg/ml) の移行がみとめられた。なお同摘出組織片について Bioautography にて菌発育阻止帯像を観察した。

4) 臨床治療成績：耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症 33 例に対して CEP の筋注療法をおこなつた結果、著効 6 例、有効 25 例、やや有効 1 例および無効 1 例となり、著効、有効例を合算すると 31 例 94% の好成績がえられた。とくに臨床的に副作用の発現はなく、肝機能、血清電解質およびオージオグラムにも悪影響はみとめられなかつた。

なお本稿の要旨は、第 21 回日本化学療法学会総会 (1973) において発表した。

参 考 文 献

- 1) 岩沢武彦：Cephalexin に関する基礎的、臨床的研究。J. Antibiotics, Ser. B 23 (2): 203~212, 1970
- 2) 岩沢武彦：Cefazolin に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 18 (5): 812~825, 1970
- 3) シンポジウム Cephalosporin 系新抗生物質—Cephapirin の占める位置—。第 21 回日本化学療法学会総会
- 4) Information of cephapirin. The Bristol Laboratory, 1972

THE FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEPHAPIRIN IN THE OTORHINOLARYNGOLOGIC FIELD

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

Fundamental and clinical evaluations of a new semisynthetic cephalosporin, cephapirin, were performed. The results obtained are as follows.

1) *In vitro* antibacterial activity: Sensitivity of cephapirin against coagulase positive *Staphylococcus* isolated from patients was distributed below 1.56 mcg/ml in MIC in almost all strains, showing its peak at ≤ 0.19 mcg/ml.

2) Serum concentration: Peak serum levels of 18.3 mcg/ml were reached at 30 minutes after an intramuscular injection of 1 g to 3 healthy adults. Even at 6 hours after injection, clinically effective serum cephapirin concentration of 0.5 mcg/ml was still demonstrable.

3) Concentration in tissues: Cephapirin activity was demonstrable in concentrations of 1.03 and 0.45 mcg/g on an average in 4 humans palatine tonsilla and 2 mucus membrane of maxillary sinusitis specimen respectively at 1 hour after an intramuscular injection of 1 g, and serum levels of cephapirin were 18.1 and 16 mcg/ml respectively.

4) Clinical evaluation: In the clinical tests in otorhinolaryngological infection, as a result, there were 6 "Excellent" responses, 25 "Good" responses, 1 "Fair" response and 1 "Poor" response. It was found that the results were good to excellent response in as many as 31 of 33 cases (94%) by the intramuscular injection.

5) Side effect: Liver functions, serum electrolytes and auditory activity were tested on subjects receiving cephapirin 1 g a day for 4 to 5 days, without any significant adverse findings, cephapirin showed no side effect at all clinical administrations.