Cephacetrile にかんする基礎的研究

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久
小林千鶴子・柴 孝也・山路武久・三枝幹文・桜井 磐
東京慈恵会医科大学第三内科

I はじめに

Cephacetrile (以下, CEC と略) は CIBA-GEIGY 社で開発された新しい注射用 cephalosporin 剤である。

今回, われわれは本剤の抗菌力, 吸収, 排泄ならびに臓器内濃度について検討を試みる機会をえたので, 以下その成績を報告する。

II 研究方法ならびに成績

1. 抗菌力

臨床分離の *E. coli* および *Klebsiella* 各50株に対する CEC の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に従って測定した。また同時に Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cephalexin (CEX) ならびに Cefazolin (CEZ) の MIC も併せて測定し, CEC のそれと比較した。

CEC の *E. coli* に対する抗菌力は Table 1 に示すごとく, 50株中39株 (78%) が 12.5 μg/ml またはそれ以下で発育を阻止されたが, 100 μg/ml またはそれ以上の MIC を示すものも6株 (12%) 認められた。なお標準株 NIHJ に対する本剤の MIC は 12.5 μg/ml であった。

Klebsiella に対する CEC の MIC 分布は Table 2 のごとく 6.25～200 μg/ml 以上で, 50株中18株 (36%) が 12.5 μg/ml またはそれ以下で発育を阻止されたが, 14株 (24%) は 200 μg/ml 以上の高度耐性株であった。

CEC と他の cephalosporin 剤の抗菌力との相関は Fig. 1, 2, 3, 4 に示すごとくである。すなわち, 本剤は両菌種に対して CEZ より2～3段階程度劣るものの, CER とはほぼ同程度, CET, CEX よりは1～6段階すぐれた抗菌力を示し, 特に *E. coli* では CET に, また *Klebsiella* では CET および CEX の両剤に 200 μg/

Table 1 Susceptibility of *E. coli* to cephalosporins

(50 strains)

Drug	MIC (μg/ml)									
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CEC				15	24*	3	2	2		4
CET					11	14		14		11
CER			5	19	13	6		1		6
CEX				4	27	7	1	7	1	3
CEZ		11	13	13		6	3			4

*NIHJ

Table 2 Susceptibility of *Klebsiella* to cephalosporins

(50 strains)

Drug	MIC (μg/ml)									
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CEC				11	7	10	5	3		14
CET			1	9	12	1		1	5	21
CER			1	11	13	4	1	3	5	12
CEX				9	14		2			25
CEZ			22	7	2	1		1	8	9

Fig. 1 Correlogram between CEC and CET or CER (*E. coli* 50 strains)

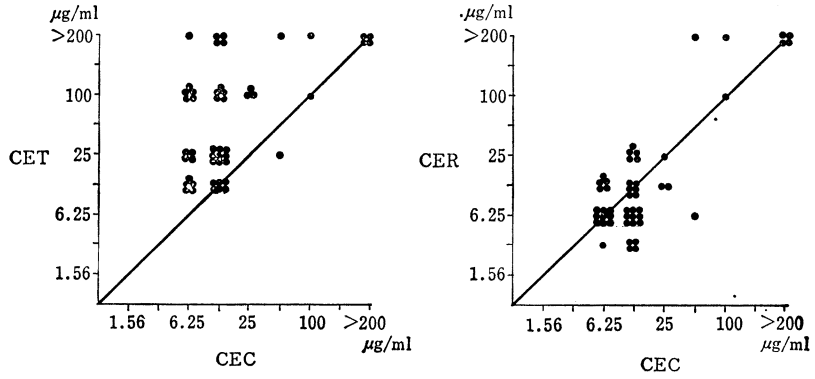


Fig. 2 Correlogram between CEC and CEX or CEZ (*E. coli* 50 strains)

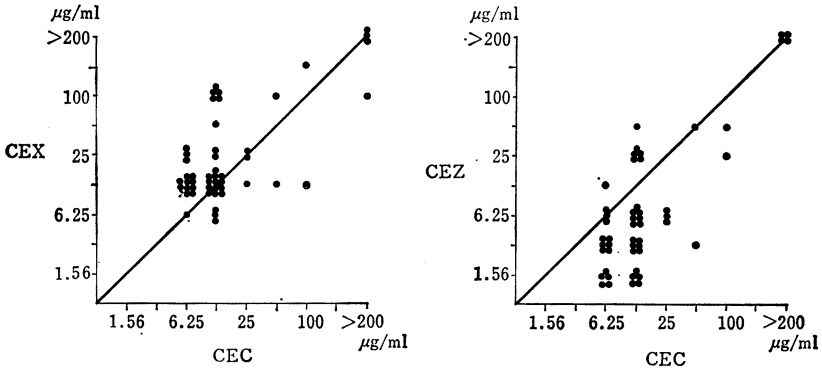


Fig. 3 Correlogram between CEC and CET or CER (*Klebsiella* 50 strains)

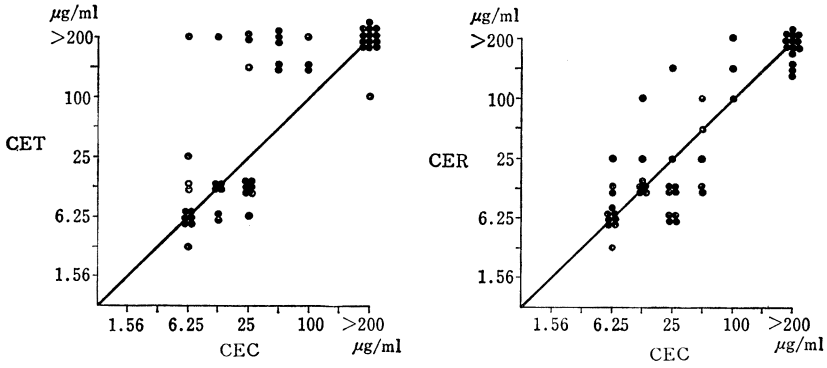
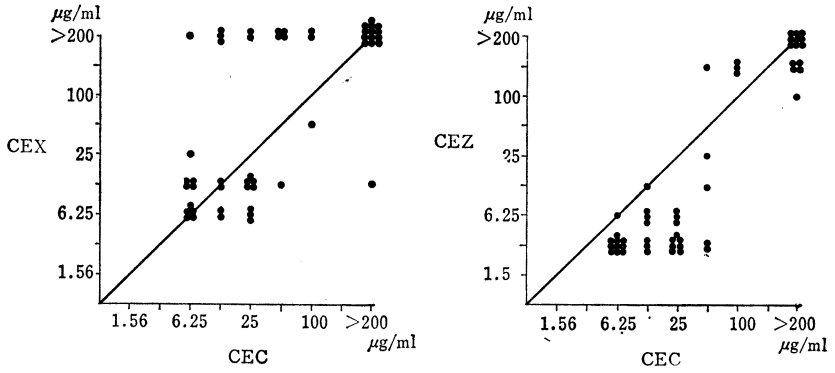


Fig. 4 Correlogram between CEC and CEX or CEZ (*Klebsiella* 50 strains)



ml 以上の高度耐性株も，本剤には 6.25～50 μg/ml の感受性を示すものがみられた。

2. 吸収，排泄，臓器内濃度

1) 血中濃度

CEC の血中濃度測定に先だち，溶連菌 S-8 株を検定菌とした重層法による本剤の標準曲線をヒト血清希釈および pH 7.2 の燐酸緩衝液（PBS）希釈で作製したところ，Fig. 5 のごとく，両希釈間に 2 倍希釈系列で 1 段階程度の差が認められた。そこで以下，本剤の血中濃度測定にあたっては，標準曲線として上記両希釈系列を用いた。

健康成人 2 例に本剤 1 g をそれぞれ静注（20%ブドウ糖液 20 ml に溶解し，5 分間で静注）あるいは筋注（生理食塩水 5 ml に溶解し筋注）したのち，一定時間後に採血してその血清を測定に供した。採血時間は静注時には 5，30 分，1，2，4 時間，筋注時には 15，30 分，1，2，4，6 時間である。なお血中半減期は注射後30分から 4 時間までの血中濃度を用い，最小二乗法によって求めた。

CEC 静注後の血中濃度推移は Fig. 6 にみられるごとく，5 分後に血清希釈で 100 μg/ml，PBS 希釈では 50 μg/ml の peak 値を示したが，以後急速に低下して 4 時間後には前者の場合 0.9 μg/ml，後者では 0.7 μg/ml となった。血中半減期は0.63～0.86時間である。一方，筋注時の成績は Fig. 7 のごとくであり，15分後に peak 値を示し，その値は血清希釈で 25.0～27.5 μg/ml，PBS 希釈では 12.5～16.0 μg/ml であった。また以後の血中濃度推移は静注の場合より緩徐に低下して 6 時間後には痕跡～0.7 μg/ml となり，血中半減期も1.17～1.59時間であった。

2) 尿中排泄

健康成人に対する血中濃度測定に際し，併せて本剤の

Fig. 5 Standard curve of CEC

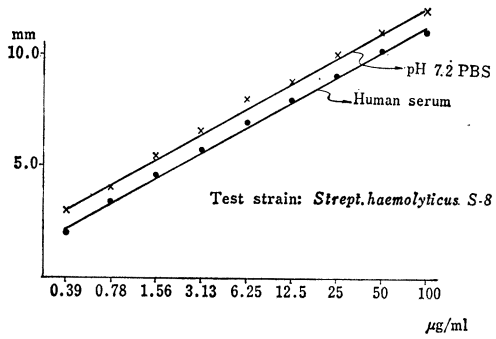


Fig. 6 Serum levels of CEC

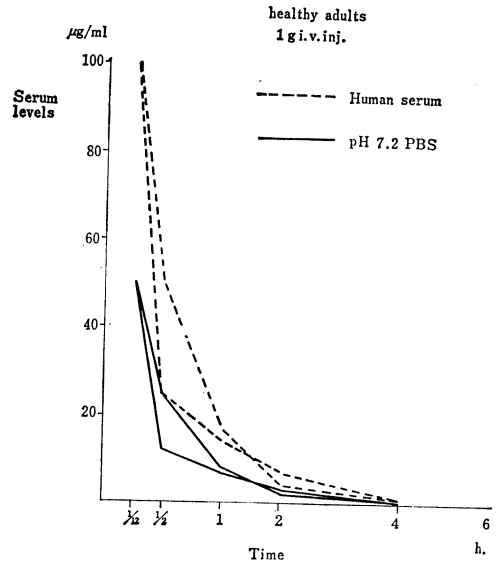


Fig. 7 Serum levels of CEC

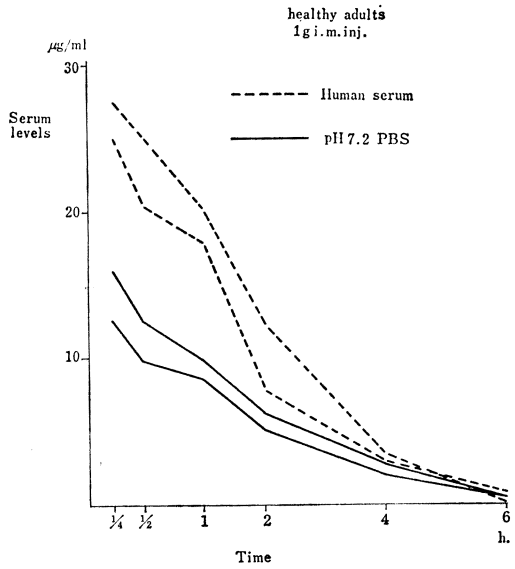
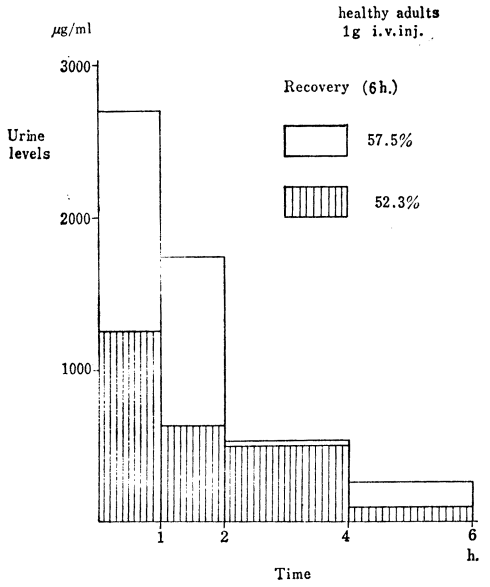


Fig. 8 Urinary excretion of CEC



尿中濃度を測定した。測定方法は血中濃度の場合と同様であるが，被検尿は50倍に希釈し，標準曲線は pH 7.2 の PBS で作製した。

本剤 1g を静注あるいは筋注した際の尿中排泄は Fig. 8, 9 のごとく，最高尿中濃度は 1250～4000 μg/ml に達し，6時間までの尿中回収率は前者の場合52.3～57.5%，後者では54.0～68.4%であった。

3) 臓器内濃度

Fig. 9 Urinary excretion of CEC

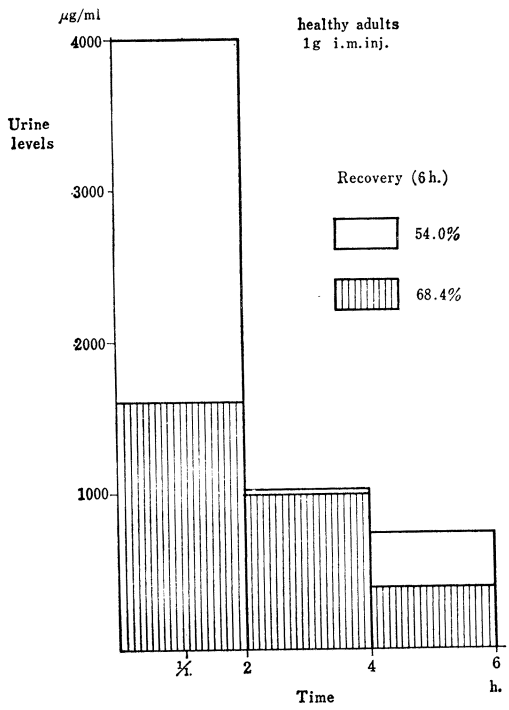
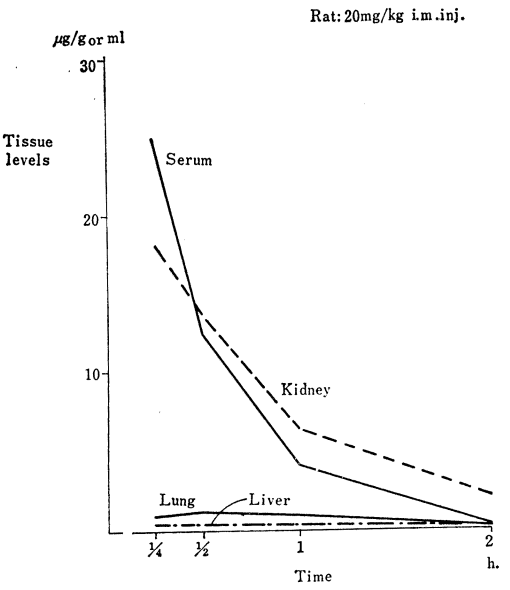


Fig. 10 Tissue levels of CEC



体重 250g 前後の Wistar 系 rat（1群3匹）に CEC 20 mg/kg を1回筋注したのち，15，30分，1，2時間の血清ならびに各臓器内濃度を溶連菌 S-8 株を検定菌と

した重層法によって測定した。測定に際しては腹部大動脈を開腹によって露出し，採血して充分に虚血化せしめた肺，肝，腎をそれぞれ無菌的に摘出した。摘出臓器には4倍量の PBS を加えて homogenizer で乳化し，その遠心上清を測定に供した。

成績は Fig. 10 に示すごとくで，筋注15分後における腎内濃度（18.3 μg/g）は肺（0.76 μg/g）および肝（痕跡）内濃度に比して極めて高く，本剤の腎移行性がすぐれていることを実証しえた。

III む す び

Cephacetrile の抗菌力，吸収，排泄，臓器内濃度について若干の基礎的検討を行なった結果，以下のような結論をえた。

1. 抗菌力

E. coli, *Klebsiella* の Cephacetrile に対する感受性分布は 6.25～200 μg/ml 以上で，本成績は Cefazolin にくらべてやや劣るものの，Cephaloridine のそれにほぼ匹敵し，また Cephalothin, Cephalexin に 200 μg/ml 以上の高度耐性を示す菌株のなかには本剤の最小発育阻止濃度が 6.25～50 μg/ml 程度のものがみられた。

2. 血中濃度，尿中排泄

Cephacetrile 1g を静注した際の血中濃度の peak は血清希釈で 100 μg/ml にも達したが，以後，0.63～0.86 時間の血中半減期をもって比較的すみやかに減少した。一方，同量を筋注した際には血清希釈で 25.0～27.5 μg/ml の peak 値を示し，以後の血中濃度は静注時にくらべて，より緩徐な低下傾向をとった。これらの成績は同量使用した際の Cephalothin の血中濃度より高いものといえよう。ただし，燐酸緩衝液希釈による Cephacetrile の血中濃度は静注，筋注いずれの場合も血清希釈のそれの約 1/2 にとどまった。

本剤 1g を静注あるいは筋注した際の尿中濃度は最高 1000 μg/ml 以上にも達し，また6時間までの尿中回収率も 52.3～68.4% とかなり良好であった。

3. 臓器内濃度

Rat に Cephacetrile を 20 mg/kg，1回筋注した際の臓器内濃度は腎において極めて高く，肝への移行は不良であった。本剤のこの臓器移行性態度は Cephalothin, Cephaloridine と類似の傾向である。

文 献

1. HODGES, G. R; J. F. SCHOLAND & R. L. PERKINS: Cephacetrile : clinical evaluation in 27 patients. Antimicr. Agents & Chemoth. 3 : 228～234, 1973
2. PERKINS, R. L.; S. SASLAW & J. HACKETT : Cephaloridine and Cephalothin : comparative *in vitro* evaluation. Amer. J. Med. Sci. 253 : 293～299, 1967

FUNDAMENTAL STUDIES ON CEPHACETRILE

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASAHISA OMORI, CHIZUKO KOBAYASHI, KOYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI, MOTOFUMI SAIGUSA and IWAO SAKURAI
Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine

The following conclusion could be drawn from our fundamental studies on the antimicrobial activities, absorption, excretion, and levels in various organs of Cephacetrile.

1. Antimicrobial activity

The sensitivities of *Escherichia coli* and *Klebsiella* against Cephacetrile were found to be distributed over the range 6.25～200 μg/ml or more. Although the results were found to be slightly inferior to those of Cefazolin, they were comparable to those of Cephaloridine. Some of the bacterial strains indicating resistance to Cephalothin and Cephalexin equal to or greater than 200μg/ml showed minimum inhibitory concentrations of 6.25～50 μg/ml to Cephacetrile.

2. Serum concentration and urinary excretion

The peak of the serum concentration of Cephacetrile, following an intravenous injection of 1g, reached a level as high as 100 μg/ml with serum dilution. Its blood level was lowered therafter relatively quickly with a half-life of 0.63～0.86 hours. On the other hand, the serum level following its intramuscular injection in the same dose indicated a peak of 25.0～27.5 μg/ml with serum dilution, and its subsequent serum level indicated a trend towards an even slower drop in serum concentration in comparison with that of its intravenous injection. These results may be claimed to represent higher serum levels than those obtained with the same dose of Cephalothin. The serum levels of Cephacetrile with dilution by phosphate buffer, however, remained approximately half of those with serum dilution in both intravenous and intramuscular injection.

The urinary excretion of this drug following its intramuscular or intravenous injections reached a maximum level of more than 1,000 μg/ml, and the recovery rate from urine, up to 6 hours, amounted to a relatively good level of 52.3～68.4%.

3. Concentration in the tissues

The tissue concentration of Cephacetrile following its single intramuscular injection to rats in a dose of 20 mg/kg was found to be extremely high but its penetration of the liver was poor. The tissue penetration of Cephacetrile was similar to that of Cephalothin and Cephaloridine.