Cefatrizine にかんする研究

上田 泰・松本文夫・斎藤 篤
嶋田甚五郎・大森雅久・柴 孝也
山路武久・三枝幹文・井原裕宣
東京慈恵会医科大学第三内科

Cefatrizine は Bristol 研究所で合成された新しい Cephalosporin 剤で，その化学式は 7-[D-2-Amino-(*p*-hydroxy-phenyl)acetamido]-3-(1.2.3-triazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carboxylic acid である。

本剤は経口剤で，抗菌 Spectrum は従来の Cephalosporin 剤と同様に広域であるが，*Hemophilus influenzae* と *Diplococcus pneumoniae* に対する感受性がとくに良好である点が特徴とされている。

今回われわれは Cefatrizine の抗菌力，吸収・排泄についての基礎的検討を行ない，あわせて内科領域における一般細菌感染症に対する臨床効果を検討したのでその成績を報告する。

抗 菌 力

1. 測定方法

Cefatrizine (CFT と略) の抗菌力におよぼす培地 pH と接種菌量の影響ならびに CFT の臨床分離 *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* それぞれ 50 株に対する感受性を測定した。

培地 pH と接種菌量の CFT の抗菌力におよぼす影響は標準株として *E. coli* NIHJ および臨床分離 *Klebsiella pneumoniae* No. 10 をえらび，前者では培地の pH を 5.0, 6.0, 7.0 に調製した heart infusion agar と 10^6/ml の菌液を，後者では菌量 10^5, 10^6, 10^7/ml の broth 菌液と pH 7.0 heart infusion agar を用いた平板希釈法で本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定することによって検討した。

臨床分離 *E. coli* および *Kleb. pneumoniae* に対する本剤の感受性は日本化学療法学会標準法に準じて測定した。また同時に Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cephalexin (CEX), Cefazolin (CEZ) の感受性も測定し，本剤の抗菌力をこれら諸薬剤のそれと比較検討した。

2. 成 績

CFT の抗菌力におよぼす培地 pH と接種菌量の影響の成績は Table 1, 2 に示すとおり，培地 pH 5.0～8.0 における本剤の *E. coli* NIHJ および *Kleb. pneumoniae* No. 10 に対する感受性 (MIC) はそれぞれ，3.2～6.3, 1.6～3.2 μg/ml であり，接種菌量 10^5～10^7/ml でのそれはそれぞれ，1.6～3.2 μg/ml であって，本剤の抗菌力は培地 pH，接種菌量によって大きく変動しないことが認められた。

CFT の臨床分離 *E. coli* に対する感受性は Table 3 に示すとおりで，0.8～≧100 μg/ml に MIC の分布がみられ，50 株中 48 株(96%)が 12.5 μg/ml またはそれ以下で発育を阻止された。この感受性は CET, CER, CEX よりも 2～3 段階鋭敏であり，CEZ のそれとほぼ同等

Table 1 Influence of pH on activity of cefatrizine

		E. coli NIHJ			*Klebsiella* No. 10		
		CFT	CEX	CEZ	CFT	CEX	CEZ
pH	8.0	6.3	25	6.3	3.2	12.5	6.3
	7.0	3.2	12.5	3.2	3.2	6.3	3.2
	6.0	3.2	12.5	1.6	1.6	6.3	3.2
	5.0	3.2	12.5	0.8	1.6	6.3	1.6

Table 2 Influence of inoculum size on activity of cefatrizine

		E. coli NIHJ			*Klebsiella* No. 10		
		CFT	CEX	CEZ	CFT	CEX	CEZ
Inoculum size (cell/ml)	10^7	3.2	25	3.2	3.2	12.5	6.3
	10^6	3.2	12.5	3.2	1.6	6.3	3.2
	10^5	1.6	12.5	1.6	1.6	6.3	3.2

Test medium : Heart Infusion agar pH 7.0

Table 3 Susceptibility of *E. coli* against cefatrizine (50 strains)

	MIC (μg/ml)									
	≦0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	≧100
CFT			25	10	6	6	1	1		1
CEX					8	14	16	8	1	2
CET					4	16	21	2	5	2
CER					2	27	9	3	2	7
CEZ		2	8	21	8	3	4	3		2

NIHJ : 3.2 μg/ml

Fig. 1 Correlogram between cefatrizine and CEX or CEZ (*E. coli*)

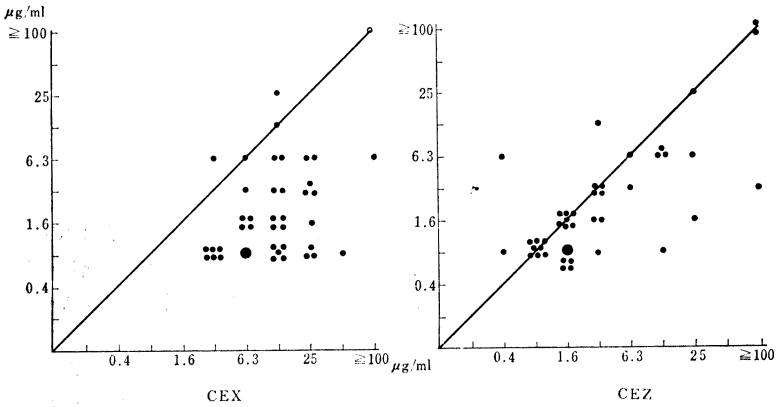
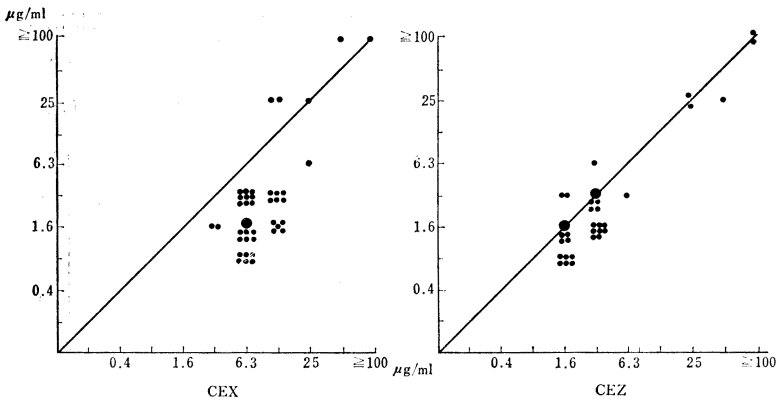


Fig. 2 Correlogram between cefatrizine and CEX or CEZ (*Klebsiella*)



であった。また本剤と CEX, CEZ との感受性相関は Fig. 1 のとおりで，本剤に対する感受性が CEX のそれよりも3段階以上鋭敏であった菌株は約半数の 28 株にみとめられ，本剤と CEZ との間には少数の菌株を除いてほぼ一致した相関がみられた。

Kleb. pneumoniae に対する本剤の抗菌力は Table 4 に示すとおりで，0.8～≧100 μg/ml に MIC 分布があり，50 株中 45 株 (90%) は 12.5 μg/ml またはそれ以下の濃度で発育を阻止された。この感受性は CET, CER, CEX よりも 1～2 段階すぐれ，CEZ とほぼ同等であった。また本剤と CEX, CEZ との感受性相関は Fig. 2 のとおりで，本剤に対して CEX より2段階以上鋭敏な感受性を示した菌株は 50 株中 34 株に認められ，本剤と CEZ との間には *E. coli* 同様，ほぼ一致した相関が認められた。

Table 4 Susceptibility of *Klebsiella* against cefatrizine (50 strains)

	MIC (μg/ml)									
	≦0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	≧100
CFT			6	22	16	1		3		2
CEX						32	14	2	1	2
CET				3	23	16	2	2	1	3
CER						15	23	5	2	5
CEZ				21	23	1		2	1	2

吸収・排泄

1. 血中濃度

(1) 対象ならびに測定方法

CFT を経口使用した際の血中濃度を，健康成人および間歇的血液透析例を対象に測定した。

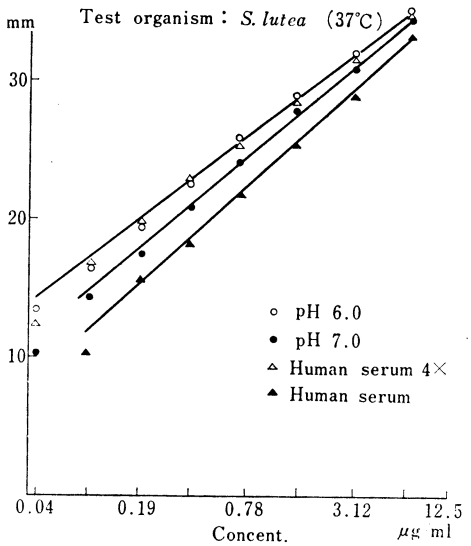
CFT は溶解液の種類または pH によってその安定度が異なり，血清中およびアルカリ性リン酸緩衝液(PBS)では不安定であっても，pH 6.0 PBS 中では安定であることから，本剤の体液中濃度測定にさきだち，pH 6.0, pH 7.0 のリン酸緩衝液 (PBS)，ヒト血清，pH 6.0 PBS 4倍希釈液ヒト血清などで標準液を作製し，その standard curve を *S. lutea* を用いた cup 法によって求めた。

求められた standard curve は Fig. 3 のとおりで，pH 6.0 PBS と pH 6.0 PBS 4倍希釈ヒト血清では阻止円がもっとも大きく，かつ両者はほぼ同等であったが，pH 7.0 PBS のそれは前2者に比べやや小であり，ヒト血清のそれはもっとも小であった。

健康成人2例に本剤を早朝空腹時 1.0g 経口使用し，30 分，1，2，4，6 時間後の血中濃度を測定し，ついで健康成人1例に本剤経口使用 (1.0g) 前 30 分，probenecid を併用して，本剤の血中濃度の推移におよぼす影響を非併用時との cross over によって検討した。

また，間歇的血液透析施行中の慢性腎不全患者に本剤 1.0g 早朝空腹時経口使用したときの 30 分（血液透析開始時），1，2，4，6 時間後の血中濃度を測定し，非血液透析時のそれと比較した。

Fig. 3 Standard curve of cefatrizine



測定は *Sarcina lutea* を検定菌とした cup 法で実施し，標準液は pH 6.0 PBS で作製し，検体は血漿そのものおよび pH 6.0 PBS 4倍希釈血漿の2つとした。

（2） 成　　績

健康成人2例に本剤を 1.0g 経口使用したときの血中濃度は Table 5 に示すとおりである。pH 6.0 PBS 標準液によって求めた standard curve を用い，血漿および pH 6.0 PBS 4倍希釈血漿を検体としたときの測定値，すなわち 30 分，1，2，4，6 時間後の血中濃度は，血漿そのものを検体とした場合ではそれぞれ 1.42～3.20，2.52～7.30，4.60～8.46，3.00～3.25，2.40～2.60，pH 6.0 PBS 4倍希釈血漿のそれではそれぞれ，4.60～12.25，6.25～18.38，12.50～19.88，9.70～13.10，6.30～7.55 μg/ml であった。血漿そのものを検体としたときの測定値は pH 6.0 PBS 4倍希釈血漿のそれに比べ約 1/3 の値を示した。

また健康成人2例に本剤 1.0g 経口使用したときの血中濃度の half life は 2.7～2.9hr. であった。

健康成人1例 (case 2) に本剤 1.0g 経口使用前 30 分に probenecid を使用し，pH 6.0 PBS 標準液を用い，pH 6.0 PBS 4倍希釈血漿を検体として測定したときの 30 分，1，2，4，6 時間後の血中濃度は Fig. 4 に示すとおりであり，非併用時のそれに比べ peak 値は高く，half life も 4.0hr. と延長していた。

長期血液透析慢性腎不全患者に非透析時および透析時に本剤を 1.0g 経口使用したときの血中濃度(標準液 pH 6.0 PBS，検体 pH 6.0 PBS 4倍希釈血漿)の推移は Fig. 5 のとおりで，非透析時では2時間後に peak があり，

Fig. 4 Serum levels of cefatrizine 1000mg×1 oral

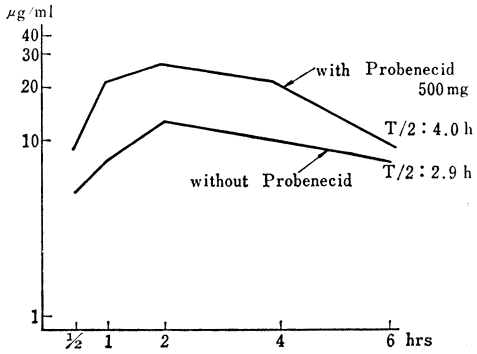


Fig. 5 Plasma levels of cefatrizine in uremic patient 1.0g×1 oral

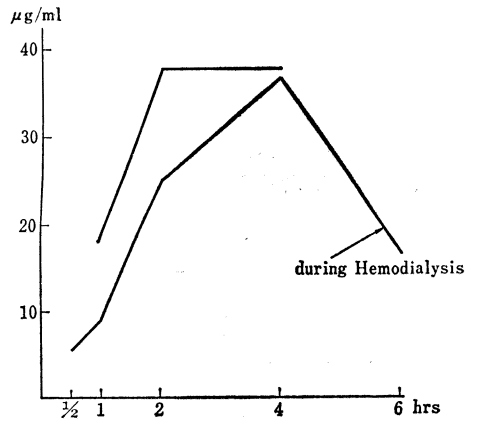


Table 5 Plasma levels of cefatrizine 1.0 g×1 oral

Case	Time					half life
	1/2	1	2	4	6	
1	12.25 μg/ml*	18.38	19.88	13.1	7.55	2.7hr
	3.20**	7.30	8.46	3.25	2.60	
2	4.6	6.25	12.50	9.70	6.30	2.9
	1.42	2.52	4.60	3.0	2.40	

*：plasma×4 pH 6.0 PBS　　**：plasma

その値も 37.7 μg/ml と高く 4 時間後もまた 37.7 μg/ml であった。これに対して透析時では非透析時に比べ血中濃度は低く，peak に達するまでの時間も 4 時間とおそく，かつ透析終了直前の 6 時間値は 17.3 μg/ml で，peak 時の約 1/2 の値を示していた。

2. 尿中濃度ならびに尿中回収率

（1） 対象ならびに測定方法

健康成人 2 例について CFT 1.0g 1 回経口使用時の血中濃度測定と同時に本剤使用後 0～2，2～4，4～6 時間の各時間帯における尿中濃度を測定した。各時間帯の尿中濃度に尿量を乗じて尿中排泄量を求め，使用量との比から経口使用後 6 時間までの尿中回収率を算出した。

測定は血中濃度測定と同様 *S. lutea* を検定菌とした cup 法で行ない，被検尿は pH 6.0 の PBS で 50 倍に希釈して測定に供し，標準液は pH 6.0 PBS で作製した。

（2） 成　　績

健康成人 2 例に早朝空腹時本剤 1.0g を 1 回経口使用したときの尿中排泄は Table 6 のとおり，各時間帯における尿中濃度は 312.5～2500 μg/ml であり，6 時間までの尿中回収率は 33～42% であった。いっぽう，probenecid を併用し本剤 1.0g 1 回経口使用したときの尿中排泄は Table 7 のとおり，その尿中濃度は 312～625 μg/ml で probenecid 非併用時のそれに比べ低値を示し，6 時間までの尿中回収率も 19% と低率であった。

臨 床 効 果

1. 対象ならびに方法

内科系一般細菌感染症のうち，細菌性肺炎，慢性気管支炎，胆のう炎それぞれ 1 例，尿路感染症（急性および慢性膀胱炎，急性および慢性腎盂腎炎，感染部位を決定しえなかった尿路感染症）17 例，計 20 例に本剤を経口使用した。

原因菌は細菌性肺炎では *Streptococcus viridans*，慢性気管支炎では *Haemophilus influenzae*，胆のう炎では *E. coli*，尿路感染症では *E. coli*（12 例），*Proteus mirabilis*（2 例），*Klebsiella*（2 例），*Enterococcus*（1 例）などであった。原因菌に対する本剤の MIC は *Enterococcus* が 50 μg/ml であった以外，他の菌種は 1.56～6.25 μg/ml の感受性を示していた。

本剤の使用量は各症例の重症度に応じて 1 日 1.0～2.0 g として 2～4 回に分割使用し，使用期間は 6～14 日間であった。

呼吸器感染症は自他覚症状の消失，胸部 X 線所見の改善，白血球数の正常化，赤沈値の正常化をもって有効と判定し，胆のう炎は自他覚症状の消失，胆汁内細菌の消失，白血球数および赤沈値の正常化をもって有効と判定した。

尿路感染症は自覚症状の消失，細菌尿の消失，尿沈渣所見の改善正常化，白血球数の正常化，赤沈値および CRP 値の正常化などをもって有効と判定し，3 日以内に細菌尿の消失，尿沈渣所見の改善正常化を認めた場合はこれを著効とした。

2. 臨 床 成 績

内科系感染症に本剤を使用した成績は Table 8 のとおりである。細菌性肺炎，慢性気管支炎および胆のう炎はともに有効，尿路感染症は 17 例中 16 例に有効ないし著効の結果をえた。無効の 1 例は基礎に糖尿病および腎の悪性腫瘍を有する症例であった。

尿路感染症 17 例の原因菌別臨床成績は Table 9 のとおり，*E. coli* が 12 例でもっとも多く，このうち 2 例が

Table 6 Urinary levels and recoveries of cefatrizine 1.0g×1 oral

Case	0～2h	2～4h	4～6h	Total
M. T.	625 μg/ml 96.0 mg	1250 186.5	312.5 46.9	329.4 mg (32.9%)
E. K.	625 μg/ml 38.8 mg	2500 155.0	2500 227.5	421.3 mg (42.1%)

Table 7 Urinary levels and recoveries of cefatrizine (with or without Probenecid) 1.0g×1 oral

	0～2h	2～4h	4～6h	Total
without Probenecid	625 μg/ml 96.0 mg	1250 186.5	312.5 46.9	329.4 mg (32.9%)
with Probenecid	312 μg/ml 21.8 mg	625 77.5	625 90.0	189.3 mg (18.9%)

Table 8 Clinical results with cefatrizine

No.	Case	Age, Sex	Diagnosis	Organisms	MIC (μg/ml)	Daily dose(g)	Duration (days)	Total dosis	Results	Side effects	Remarks
1	I. G.	37. M	Bact. pneumonia	*Str. viridans, Neisseria*		2.0	8	16.0	Good	—	
2	M. K.	62. M	Chronic bronchitis	*Haemophilus influenzae*		2.0	7	14.0	Good	—	
3	E. K.	39. M	Cholecystitis	*E. coli*	3.12	1.0	6	6.0	Good	—	
4	T. S.	69. M	Acute cystitis	〃	3.12	1.0	8	8.0	Good	—	
5	F. M.	24. F	〃	〃	3.12	1.0	7	7.0	Good	—	
6	N. U.	50. F	〃	〃	3.12	2.0	14	28.0	Good	—	
7	S. H.	68. M	〃	*Enterococcus*	50	2.0	12	24.0	Good	—	Brorchogenic Ca.
8	H. O.	43. F	Chronic cystitis	*Klebsiella*	3.12	2.0	14	28.0	Good	—	
9	S. H.	80. M	Acute pyelonephritis	*E. coli*	1.56	2.0	14	28.0	Good	—	
10	R. C.	58. F	〃	〃	1.56	2.0	7	14.0	Excellent	—	SLE, DM
11	H. M.	56. M	〃	*Klebsiella*	6.25	2.0	10	20.0	Good	—	
12	S. S.	44. F	Chronic pyelonephritis	*E. coli*		2.0	7	14.0	Good	—	
13	K. I.	60. F	Urinary tract infection	*Prot. mirabilis*	1.56	1.5	10	15.0	Good	—	CVA
14	K. M.	58. F	〃	*E. coli*	3.12	1.5	14	21.0	Failure	—	DM, Ca of Kidney
15	M. Y.	66. F	〃	〃	1.56	1.5	7	10.5	Good	—	DM, CRF
16	K. H.	60. F	〃	*Prot. mirabilis*	1.56	2.0	7	14.0	Good	—	CVA
17	R. C.	58. F	〃	*E. coli*	1.56	2.0	7	14.0	Good	—	SLE, DM
18	M. K.	24. F	〃	〃	1.56	2.0	7	14.0	Good	—	
19	H. N.	56. F	〃	〃	3.12	2.0	7	14.0	Good	—	
20	S. N.	41. F	〃	〃	1.56	2.0	7	14.0	Good	—	

Table 9 Clinical efficacy of cefatrizine in urinary tract infection

Organisms	No. of cases	Excellent	Good	Failure	Rate of efficacy
E. coli	12	2	9	1	11/12 (91.7%)
Prot. mirabilis	2		2		2/2
Klebsiella	2		2		2/2
Enterococcus	1		1		1/1
Total	17	2	14	1	14/15 (94.1%)

Fig. 6 Laboratory findings before and after cefatrizine administration

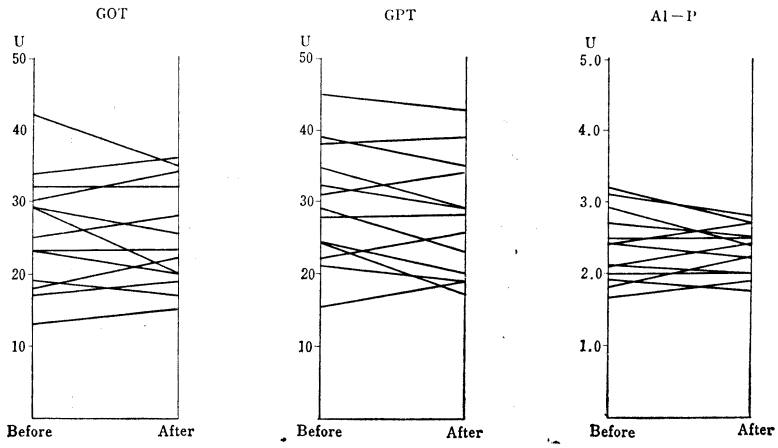
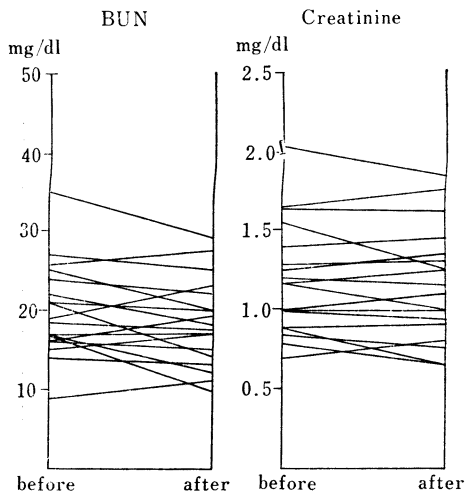


Fig. 7 Laboratory findings before and after cefatrizine administration



著効，9例が有効で，有効率は 91.7% であった。その他の原因菌は *Proteus mirabilis* 2例，*Klebsiella* 2例，*Enterococcus* 1例で，これら5症例はいずれも有効であった。尿路感染症 17 例の有効率は 94.1% であった。

3. 副 作 用

今回の臨床検討期間中，本剤による副作用（消化器症状，アレルギー反応，その他の自覚症状）は1例も認められなかった。また 20 症例中 13 例で GOT, GPT, alkaline phosphatase を 18 例で BUN，血清 creatinine を本剤使用前後に測定したが，Fig. 6 および 7 のとおり，検討しえた各症例では本剤使用前後にこれら臨床検査値の変動を認めた症例は1例もなかった。

考 按

Cefatrizine の抗菌力，吸収・排泄および臨床効果を検討したところ，以下のような成績をえた。

1. 抗 菌 力

Cefatrizine の臨床分離 *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対する抗菌力は Cephalothin, Cephaloridine, Cephalexin よりも2～3段階すぐれ，Cefazolin とほぼ同等であった。この成績は LEITNER ら[1]，YOURASSOWSKY ら[2]のそれと近似の成績である。また本剤は溶解液の pH によって影響をうけ易く不安定とされているが，われわれが *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* を試験菌としたときの検討では，本剤の抗菌力は培地の pH，接種菌量によって影響されにくいことが認められた。この事実，とくに接種菌量の影響については LEITNER ら[1]，WATANAKUNAKORN ら[3]も同等の成績をえているが，LEITNER ら[1]はその理由を本剤の β-lactamase に対する安定性に求めている。

2. 吸収・排泄

Cefatrizine は血清中では極めて不安定であり，短時間で活性が低下するために採血に際しては heparin 処理によって血漿をとり，直ちに pH 6.0 の PBS で4倍希釈して測定に供するが，pH 6.0 PBS で作製した標準液を用い，pH 6.0 PBS 4倍希釈血漿を検体として測定したときの本剤の血中濃度，すなわち 1.0g 1回経口使用時の血中濃度は2時間に peak があり，12.5～19.8

μg/ml の値がえられ，2.7～2.9 時間の half life をもって血中から消失し，6時間後には 2.40～2.60μg/ml となる。この値は経口 Cephalosporin 剤である Cephalexin と比べると peak 値は低く，peak に達する時間は長く，half life もやや延長している。

また Probenecid と併用したときの Cefatrizine の血中濃度は非併用時のそれに比べると高値を示し，half life も 4.0 時間と延長していた。この成績は本剤の尿細管分泌が Probenecid の Competition によって抑制されることを示すものである。

本剤を健康成人に 1.0g 経口使用したときの6時間までの尿中回収率は33～42% であるが，この成績は Cephalexin 500mg 1回経口使用時のそれ（53～78%）に比べると低率である。このことは本剤の血中濃度の推移，すなわち half life の延長からも推知することができる。

3. 臨床効果

内科系一般細菌感染症のうち細菌性肺炎，慢性気管支炎，胆のう炎，尿路感染症，計 20 例に本剤を1日 1.0～2.0g 使用し，19 例に有効ないし著効の成績をえた。

細菌性肺炎，慢性気管支炎および胆のう炎はそれぞれ1例ずつであり，その臨床評価についてはまだ云々できる段階ではない。しかし尿路感染症では 17 例中 16 例（94.1%）に有効という成績をえ，本剤の有用性が確認された。尿路感染症に良好な成績をあげえた理由として，*Enterococcus* を除くすべての原因菌に対する本剤の MIC が 6.25μg/ml 以下であったことがあげられるが，本剤の良好な尿中排泄と腎集中性[4] もその大きな理由としてあげられよう。

無効の1例は，原因菌が *E. coli* で，本剤の MIC も 3.12μg/ml と好感受性を示していたが，基礎に糖尿病および腎の悪性腫瘍を有する症例であり，このような難治性の基礎疾患の存在下では本剤による化学療法は奏効しにくいことが示唆された。

副作用については，現在のところわれわれの症例では重大なものは1例も認められていない。

本試験に用いたサンプルは萬有製薬から提供されたものである。

文　献

1) LEITNER, F; R. E. BUCK, M. MISIEK, T. A. PURSIANO & K. E. PRICE : BL-S 640, a cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity : Properties *in vitro*. Antimicr. Agents & Chemoth. 7 (3) : 298～305, 1975

2) YOURASSOWSKY, E; E. SCHOUTENS & M. P. VANDERLINDEN : Comparative inhibitory activity of BL-S 640 and two other cephalosporins. J. Antibiotics 28 (8) : 590～593, 1975

3) WATANAKUNAKORN, C; THOMAS BANNISTER & CHERYL GLOTZBECKER : Susceptibility of clinical isolates of *Enterobacteriaceae* to BL-S 640, a new oral cephalosporin. Antimicr. Agents & Chemoth. 7 (3) : 381～385, 1975

4) 第22回日本化学療法学会東日本支部総会，Cefatrizine 研究会報告（新潟）1975

A CLINICAL STUDY ON CEFATRIZINE

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO,
JINGORO SHIMADA, MASAHISA OMORI, KOYA SHIBA,
TAKEHISA YAMAJI, MOTOFUMI SAIGUSA and HIRONOBU IHARA
Third Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine

Antibacterial activity, absorption and excretion as well as clinical efficacy of cefatrizine were studied, and following results were obtained :

Antibacterial activity of cefatrizine against clinically isolated *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* was 2 to 3 times superior to cephalothin, cephaloridine and cephalexin, and was very similar to cefazolin.

The peak blood level of 12.5～19.8 μg/ml was obtained 2 hours after 1.0 g single oral administration of cefatrizine. Cefatrizine disappeared from the blood with 2.7～2.9 hour half life, and its blood level became 2.4～2.6 μg/ml 6 hours after dosing.

When cefatrizine was given concomitantly with probenecid, higher blood concentration than that of cefatrizine alone was observed, and the prolonged half life until 4 hours was noted.

Urinary recoveries in healthy patients for 6 hours after 1.0 g administration were 33～42%.

Twenty patients with bacterial pneumonia (1 case), chronic bronchitis (1 case), cholecystitis (1 case) and urinary tract infections (17 cases) were treated with cefatrizine at daily doses of 1.0～2.0 g and 19 of them showed marked effectiveness.

As to the side effects, no unfavourable reaction has been noted so far.