

Cefatrizine の基礎的, 臨床的検討

中川圭一・渡辺健太郎・可部順三郎・木原令夫・鈴木達夫・小山 優

東京共済病院内科

横 沢 光 博

東京共済病院検査科

Cefatrizine (CFT) は米国 Bristol 社において開発された新しい Cephalosporin 系抗生物質であり, グラム陽性および陰性菌に対して広い抗菌作用を示し, その作用は殺菌的で, CEX との比較ではグラム陽性菌では 2~4 倍, グラム陰性菌では 4~8 倍と, 優れた抗菌力を持つとされている^{1)~3)}。われわれは本剤の抗菌力および経口投与した場合の吸収, 排泄につき CEX と比較検討し, さらに 11 例の呼吸器感染症に本剤を投与しその臨床効果を検討したのでここに報告する。

1. 抗 菌 力

臨床材料から分離した *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* 各 50 株について, CFT および CEX の抗菌力を化学療法学会標準法により測定し, 比較検討した。

1) *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力

Staphylococcus aureus に対する CFT の MIC の peak は Table 1 のように, 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ で, CEX よりやや優れていた。

2) *E. coli* に対する抗菌力

E. coli に対する CFT の MIC は, Table 2 のように 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の株が最も多く, CEX に比較して 2 管から 3 管程度優れていた。

3) *Klebsiella* に対する抗菌力

Klebsiella については, Table 3 に示すように, CFT

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus aureus* 50 strains

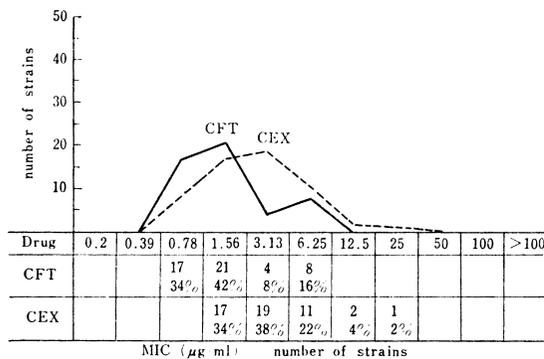


Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 50 strains

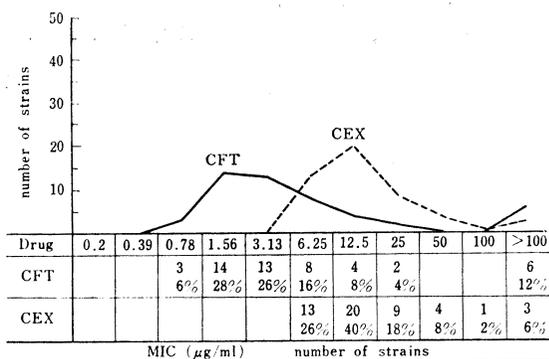
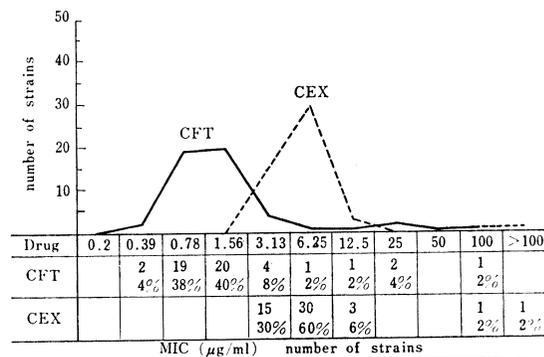


Table 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella* 50 strains



の MIC の peak は 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ で, CEX に比較して, やはり 2 管から 3 管程度に抗菌力が優れていた。

2. 吸収および排泄

CFT の体内濃度測定法は次のような CFT 体内濃度測定小委員会の方法に従った。

Method : Thin layer cup plate method

Test organism : *Sarcina lutea* ATCC 9341

Medium : SL-15 agar

Standard : ① pH 6.0 $1/16$ M PBS

② pH 7.0 $1/16$ M PBS

血清中濃度測定は pH 6.0 と 7.0 の 2 とおり行なった。

- ① pH 6.0 の PBS を用いる場合には、血清を 4 倍に希釈した。
- ② pH 7.0 の PBS を用いる場合には、血清はそのまま使用した。

尿中濃度測定は pH 6.0 の PBS で測定した。

1. CFT 250 mg 投与時の血中濃度および尿中排泄

5 人の健康成人男子に CFT 250 mg を空腹時に経口投与し、血中濃度を pH 6.0 と pH 7.0 で測定し、比較した。Fig. 1 に示すように、血中濃度の平均値の peak は投与後 2 時間で、pH 6.0 の場合 1.73 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、pH 7.0

では 1.49 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と、pH 6.0 で測定したほうが高い血中濃度が得られた。

尿中排泄は 2~4 時間で平均 61.1% と最も多く、6 時間までの回収率は 79.7% であった。

2. CFT と CEX の比較

CFT 500 mg 投与時の血中濃度および尿中排泄を、CEX 500 mg 投与時のそれと、健康成人男子 5 例について cross over で比較した。なお、CFT は pH 6.0 の方法で測定し、CEX は pH 7.0 M/15 PBS を使用、血清はそのまま使用した。

その結果は Fig. 2 のように、CFT の血清中濃度は、投与後 1 時間で 2.86 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、peak は 2 時間で、4.4 $\mu\text{g}/$

Fig. 1 Serum concentration and urinary excretion after oral administration of 250 mg of CFT

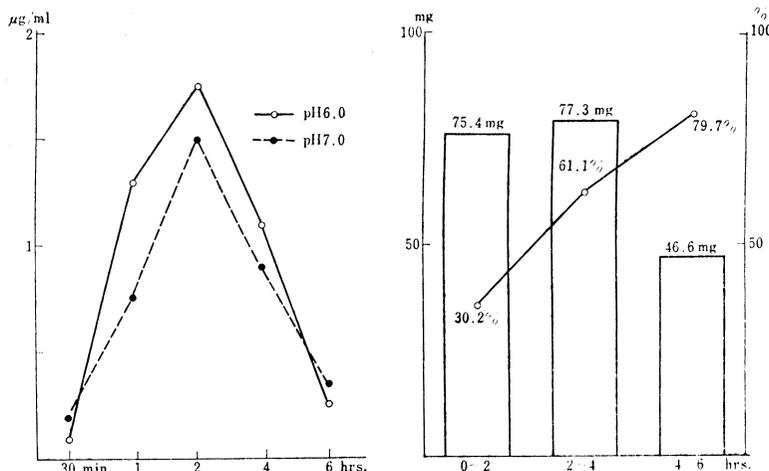
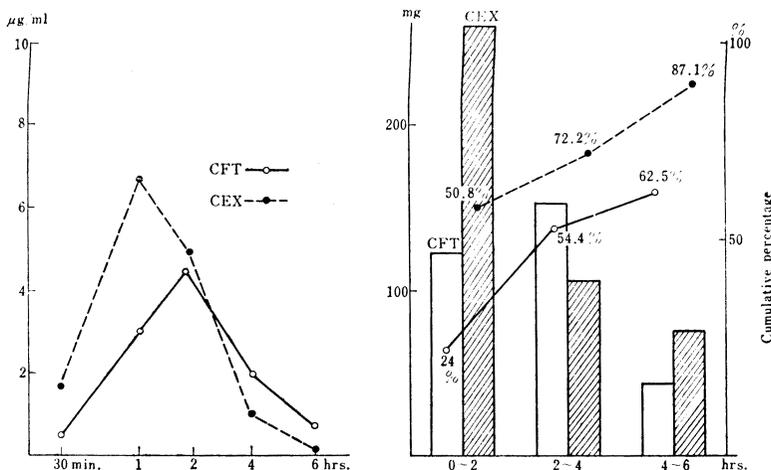


Fig. 2 Comparison of the serum concentration and urinary excretion after oral administration of 500 mg of CFT and CEX (cross over method)



ml であり、CEX は投与後1時間が peak で $6.6 \mu\text{g/ml}$ 、2時間値は $4.88 \mu\text{g/ml}$ と、CFT より高い血中濃度を示した。

また、尿中排泄については、2時間までの回収率は CFT 24%、CEX 50.8%、6時間までに CFT 62.5%、CEX 87.1% と、CFT に比較して CEX の尿中排泄が早く、回収率も多かった。

3. 臨床成績

Table 4 のように細菌性肺炎6例、中葉症候群、慢性びまん性汎細気管支炎、マイコプラズマ肺炎、急性気管支炎、急性扁桃炎各1例、計11例の呼吸器感染症に CFT を使用した。1日の投与量は 750 mg から 2,000 mg まで、投与期間は3日から最長42日、総投与量は 2.25 g から最大 63 g であった。

細菌性肺炎は6例中3例に有効で、それらの起炎菌と思われる喀痰中の検出菌は、*Diplococcus pneumoniae*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus* で、無効2例からの検出菌は、*E. coli*, *Klebsiella* 各1例ずつであった。無効例の症例4および症例6は、気管支拡張症に合併してしばしば感染をくり返し、本剤使用前に ABPC, CEX 等種々の抗生物質を投与しても無効であった症例である。

やや有効とした症例7は半年前から咳嗽、喀痰出現し、時に熱発をくり返し外来にて治療していたが、本剤使用により投与後3週目に自覚症状の改善を見た。この症例は後に中葉症候群として外科的治療を行なった。症例8は、当初高熱が続き、肺結核に合併した2次感染も考えられたが、本剤投与中にマイコプラズマ肺炎と判明したため投与を中止した。症例10、症例11の急性疾患にはいずれも有効であった。

以上、CFT を投与した呼吸器感染症11例中、有効5例、やや有効3例、無効3例という成績であった。

4. 副作用

CFT 投与中に副作用と思われる自、他覚症状は1例も認められなかった。また、本剤投与前後に血液検査、肝機能検査、血中尿素窒素測定、検尿を行なったが Table

5 に示すように、CFT による影響と思われる異常は認められなかった。

5. むすび

1) *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* に対する CFT の抗菌力は、いずれも CEX より優れている。

2) CFT の血中濃度測定に際して、標準液作成に pH 6.0 の PBS を用い、血清を4倍に希釈した場合と標準液に pH 7.0 の PBS を用い血清をそのまま用いた場合を比較すると、前者が若干高い値が得られる。

3) CFT と CEX の血中濃度および尿中排泄を比較してみると、いずれも CEX のほうが高い値を示した。

4) 呼吸器感染症11例に CFT を使用し、有効5例、やや有効3例、無効3例であった。

5) 副作用は1例も認められなかった。本剤投与前後の血液、尿、血液生化学検査に CFT の影響と思われる変化は認められなかった。

以上の成績から、CFT は、経口投与の Cephalosporin 系抗生剤として有用な薬剤であると思われる。

(本研究に使用した Cefatrizine は萬有製薬(株)から提供されたものである。)

文 献

- 1) LEITNER, F. ; D.R. CHISHOLM, Y.H. TSAI, G.E. WRIGHT, R.G. DEREGIS & K.E. PRICE : BL-S640, a new cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity : Bioavailability and therapeutic properties in rodents. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7 : 306~310, 1975
- 2) LEITNER, F. ; R.E. BUCK, M. MISIEK, T.A. PURSIANO & K.E. PRICE : BL-S640, a cephalosporin with broad spectrum of antibacterial activity : Properties *in vitro*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7 ; 298~305, 1975
- 3) Cefatrizine 研究会報告 第22回日本化学療法学会東日本支部総会, 1975

CLINICAL AND FUNDAMENTAL STUDIES ON CEFATRIZINE

KEIICHI NAKAGAWA, KENTARO WATANABE,

JUNZABURO KABE, NORIO KIHARA,

TATSUO SUZUKI and MASARU KOYAMA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Laboratories, Tokyo Kyosai Hospital

Cefatrizine (CFT) is a new cephalosporin developed by Bristol Laboratories (U. S. A.). This report describes the studies of antibacterial activities and the absorption and urinary excretion as well as the clinical trial with this drug.

CFT was more active than CEX against *Staphylococcus aureus*, *E. coli* and *Klebsiella* clinically isolated.

In the peak of absorption and the rate of urinary excretion, CEX was higher than CFT. The serum concentrations were 2.86 and 4.4 $\mu\text{g/ml}$ at 1 and 2 hours after oral administration of 500 mg of CFT, although those were 6.6 and 4.88 $\mu\text{g/ml}$ at 1 and 2 hours after oral administration of 500 mg of CEX.

The serum level of CFT at pH 6.0 was somewhat higher than that at pH 7.0. Clinical results of CFT in 11 cases of respiratory infections were good in 5 cases, fair in 3 cases, and poor in 3 cases.

No abnormal clinical and laboratory findings were seen in all cases.