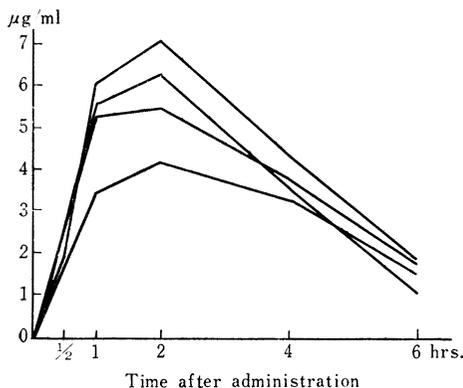


Table 2 Clinical results with cefatrizine

| Case No. | Age | Sex | Clinical diagnosis | Complication and/or underlying disease | Causative organism | Dosing of cefatrizine | | Effect | | Side effect |
|----------|-----|-----|---------------------------------|---|----------------------------|-----------------------|-----------------|-----------|----------|--------------------------|
| | | | | | | daily dose (g) | duration (days) | bacterial | clinical | |
| 1 | 30 | M | Acute bronchitis | — | <i>Haemophilus</i> | 2.0 | 10 | ? | + | — |
| 2 | 16 | M | Pneumonia | — | <i>Staph. aureus</i> | 2.0 | 25 | ? | + | Elevation of GOT and GPT |
| 3 | 49 | M | " | Diabetes mellitus | β -Hemolytic strept. | 2.0 | 9 | ? | + | Soft feces |
| 4 | 37 | F | " | S. L. E. | ? | 3.0 | 21 | ? | + | — |
| 5 | 73 | F | " | Bronchiectasis | <i>E. coli</i> | 2.0 | 13 | — | — | — |
| 6 | 43 | M | Pulmonary abscess | Diabetes mellitus | ? | 2.0 | 27 | ? | + | — |
| | | | | | | 2.0 | 6 | ? | — | — |
| 7 | 62 | F | Pulmonary cancer with infection | Pulmonary cancer | ? | 2.0 | 2 | ? | ? | Nausea Vomiting |
| 8 | 55 | M | " | " | ? | 2.0 | 8 | ? | + | — |
| 9 | 33 | M | Cholangitis | Choledochal stone | <i>E. coli</i> | 2.0 | 12 | ? | — | — |
| 10 | 48 | F | Acute pyelocystitis | Chronic nephritis Thyroiditis | <i>E. coli</i> | 2.0 | 5 | — | — | — |
| 11 | 22 | F | Chronic cystitis | S. L. E. | <i>Enterobacter</i> | 1.0 | 7.5 | — | — | — |
| 12 | 46 | F | " | Diabetes mellitus Vesicorectal disturbance | <i>E. coli</i> | 1.0 | 25 | + | + | — |
| 13 | 20 | F | Asymptomatic bacteriuria | — | <i>E. coli</i> | 2.0 | 9 | + | — | — |

定小委員会法¹⁰⁾に基づいて、*Sarcina lutea* ATCC 9341 を試験菌としたカップ法により行ない、血清は希釈せず測定に供し、pH7.0 磷酸緩衝液希釈標準曲線を用いて濃度の算出を行ない、尿は pH6.0 磷酸緩衝液にて50倍に希釈して測定し、pH6.0 磷酸緩衝液希釈標準曲線を用いて濃度の算出を行なった。

Fig.1 Serum levels after single oral administration of cefatrizine (500mg)

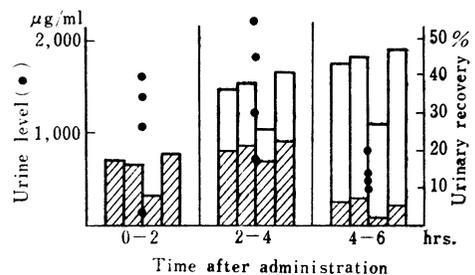


B. 成績

Cefatrizine 500mg 経口投与後の血清中濃度の推移は Fig.1 に示すとおりで、血清中濃度のピークは投与2時間後に認められ 4.2~7.1 µg/ml を示した。4例の血清中濃度の平均値は、30分後 2.2 µg/ml、1時間後 5.1 µg/ml、2時間後 5.8 µg/ml、4時間後 3.8 µg/ml、6時間後 1.6 µg/ml である。

Cefatrizine 投与後の尿中濃度と尿中回収率を Fig.2

Fig.2 Urine levels and urinary recovery rate after single administration of cefatrizine (500mg)



に示した。尿中濃度は図中黒点で示したとおり、投与後2時間までは150~1,600 µg/ml、2~4時間では700~2,200 µg/ml、4~6時間では400~800 µg/mlを示した。尿中回収率は棒グラフで示したが、斜線部分はその時間内に排泄された量から求めた回収率、白棒は、投与後その時間までの全回収率を表している。6時間内の尿中回収率は27.2%と低値を示した1例を除いて、他の3例は43.4~46.9%で、図から明らかとなり、いずれもその大部分は、投与後4時間以内に排泄されている。

III. 臨床成績

A. 研究対象ならびに研究方法

急性気管支炎1例、肺炎4例、肺化膿症1例、感染を伴った肺がん2例、胆管炎1例、急性腎盂膀胱炎1例、慢性膀胱炎2例、無症候性細菌尿1例、計13例に Cefatrizine を投与した。

Table 2 に Cefatrizine 投与対象、原因菌、Cefatrizine 投与量、治療効果ならびに副作用を一括表示した。

Cefatrizine 投与法は、いずれも1日量を4分割し、6時間毎に経口投与した。

効果の判定に際して、今回 Cefatrizine の投与対象に選んだ症例は、表からも明らかとなり、基礎疾患あるいは合併症を有し、化学療法を実施しても、いわゆる著効と判定し得るような症状の急速な消失あるいは著明改善を期待し難い症例が大部分であるので、Cefatrizine 投与による原因菌の消失の有無を基に細菌学的効果を観察するとともに、臨床効果は著効、有効の区別を行わず、Cefatrizine 投与により、明らかに感染症状の消失あるいは軽快の認められた場合は、すべて有効とし、感染症状の改善がほとんどあるいは全く認められない場合は無効と判定した。

副作用の有無の観察を目的として、自他覚症状の観察を行なうとともに、可能な限り Cefatrizine 投与前後に、末梢血液像、肝・腎機能、尿所見の検索を実施した。

B. 成績

Cefatrizine 投与前後について原因菌の消長を追跡し得た症例は気道感染症1例と尿路感染症4例の計5例にすぎないが、このうち細菌学的に有効と認められたものは1例の慢性膀胱炎と無症候性細菌尿の計2例である。

臨床効果は気道感染症8例中有効6例（うち1例は第1回投与時だけ有効、第2回目投与では無効）、無効1例、判定不能1例、1例の胆道感染症は無効、尿路感染症4例中有効1例、無効2例、判定から除外（無症候性細菌尿）1例である。

症例1 膿性喀痰を喀出し、*Haemophilus* を痰から分離した急性気管支炎。Cefatrizine 投与により症状の急速な改善を認めた。

Fig.3 Case 2. 16y. m. Pneumonia

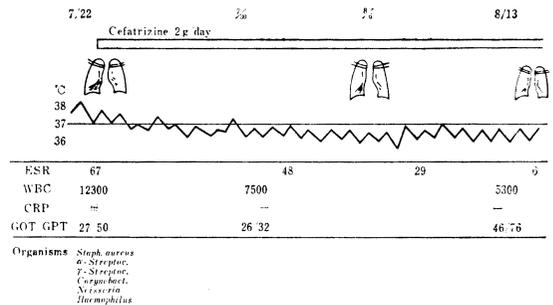
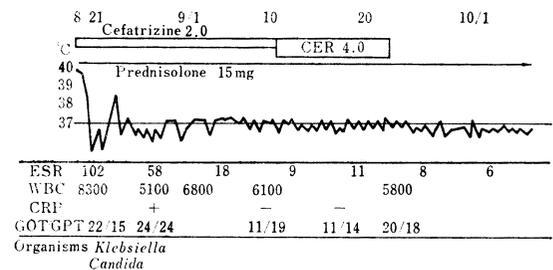


Fig.4 Case 4. 37y. f. Pneumonia, SLE



症例2 ブドウ球菌性肺炎。Cefatrizine 1日2gの投与により、48時間後にはほぼ完全に解熱し、胸部陰影も2週間後にはほとんど消失したが、GOT、GPTの軽度上昇を認めた (Fig.3)。

症例3 37.5°C 内外の発熱、咳、痰を訴え胸部レ線像で、右下野に軽度の陰影を認めた。Cefatrizine 投与7日後には症状はほとんど消失し、9日間で投与を中止した。なお、この症例は、Cefatrizine 投与3日目頃から軟便を訴えた。

症例4 SLEの治療のため Prednisolone 1日15mg 継続投与中に発熱、胸部レ線像で、右下野にびまん性陰影出現、喀痰から *Klebsiella* を分離した。Cefatrizine 1日3g、21日間の投与により赤沈値、CRPの改善を認めたが、胸部陰影の吸収が通常の肺炎の治療経過に比してやや不良と考えられたために CER 1日4gの筋注に変更し、レ線像の改善をみた (Fig.4)。

症例5 気管支拡張症を基礎疾患として有する患者が肺炎を発症、喀痰から *E. coli* を分離、CER 1日2g、13日間投与したが、全く症状の改善は認められなかった。

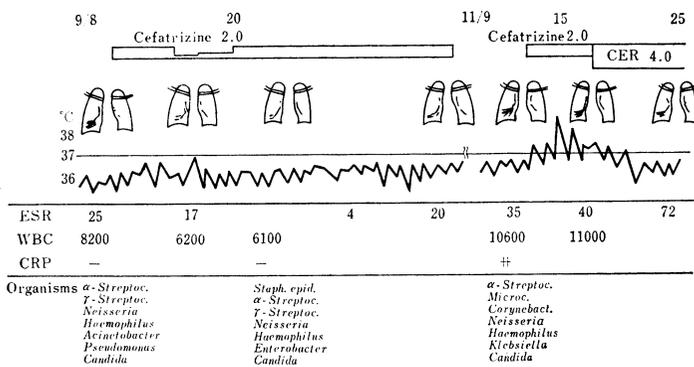
症例6 糖尿病に肺化膿症を合併した症例である。喀痰分離菌から原因菌を決定し得なかったが、Cefatrizine 1日2gの投与を開始した。投与開始5日目に皮膚に発疹を認めたので、Cefatrizine の投与を中止したが、発疹は他の原因によることが判明したため2日後再び Ce-

Table 3 Peripheral blood picture, serum GOT and GPT, alkaline phosphatase, blood urea-N and protein in urine before and after administration of cefatrizine

| Case No. | RBC ($\times 10^4$) | | Hb (g/dl) | | WBC | | GOT (u) | | GPT (u) | | Alkaline phosphatase (u) | | BUN (mg/dl) | | Protein in urine | |
|----------|-----------------------|-----|-----------|------|--------|--------|---------|----|---------|----|--------------------------|------|-------------|----|------------------|-----|
| | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A |
| 2 | 407 | 437 | 13.0 | 14.4 | 12,300 | 5,300 | 27 | 46 | 50 | 76 | 16 | 10 | 17 | 16 | (-) | (-) |
| 4 | 381 | 391 | 12.8 | 12.7 | 8,300 | 5,800 | 22 | 11 | 15 | 19 | 5 | 7 | 18 | 19 | (±) | (±) |
| 6 | 485 | 453 | 14.8 | 14.6 | 8,200 | 11,000 | 14 | 16 | 16 | 19 | 15 | 10 | 13 | 11 | (-) | (-) |
| 9 | 328 | 321 | 10.5 | 10.2 | 12,600 | 8,900 | 29 | 24 | 70 | 48 | 10 | 10.5 | 14 | 16 | (-) | (-) |
| 12 | 465 | 365 | 12.7 | 10.8 | 6,800 | 3,400 | 31 | 22 | 23 | 11 | 6 | 6 | 13 | 17 | (+) | (+) |
| 13 | 362 | 358 | 11.4 | 11.6 | 7,600 | 5,800 | 24 | 28 | 32 | 36 | 7 | 6 | 19 | 16 | (+) | (+) |

B : before administration A : after administration

Fig. 5 Case 6. 44y. m. Pulmonary abscess, Diabetes m.



fatrizine の投与を開始した。胸部異常陰影がほとんど消失したので、27日間で Cefatrizine の投与を中止したところ、中止約4週間後に再び陰影の増大を来し、白血球増多、CRP 卅と感染症状の悪化を認めたので、再び Cefatrizine 1日2g の投与を開始したが、体温は次第に上昇し、胸部レ線像も増悪を認めたので、CER 1日4g の筋注に変更、症状の改善を認めた (Fig.5)。

症例7 症例8 とともに肺がんに感染を伴い、38°C内外の弛張熱、膿性痰を認めた症例であるが、症例7は Cefatrizine 投与開始翌日に悪心、嘔吐を訴え、Cefatrizine の投与を中止した。症例8は Cefatrizine 1日2g 8日間の投与で、いちおう感染症状の軽快を認めた。

症例9 胆石症に対して胆嚢切除術後数年目に、再び総胆管結石を認め、感染を伴い、38°C内外の発熱、右季肋部痛を訴えた症例であるが、本剤2g、12日間の投与によっても感染症状の改善を認め得なかった。

症例10 38.5°C内外の弛張熱、頻尿を訴え、尿中 E.coli 10⁶/ml 以上、尿沈渣白血球 (卅)。Cefatrizine 1日2g、5日間投与したが、症状、尿所見の改善は認められなかった。

症例11 SLE を基礎疾患に保有し、膀胱炎症状が持

続。Cefatrizine 1日1g、7.5日間投与したが、細菌学的にも臨床的にも無効に終わった。

症例12 慢性膀胱炎。糖尿病および直腸膀胱障害が存在するにも拘わらず、本剤1日1g、25日間の投与により、尿中 E.coli は消失し、頻尿も消失した。

症例13 無症候性細菌尿。Cefatrizine 1日2g、9日間の投与で、尿中 E.coli は消失した。

以上13症例のうち、6例について、Cefatrizine 投与前後の臨床検査値を

比較し得たが、その成績は Table 3 に示したとおり、症例2において、GOT、GPT が Cefatrizine 投与後、それぞれ46、76と上昇をみた以外、本剤投与による末梢血液像、肝・腎機能の異常の発現は認められなかった。したがって、本剤投与により副作用の認められた症例は13例中、GOT・GPT 上昇、軟便、悪心・嘔吐の各1例、計3例であり、他の10例では、何ら副作用は認められなかった。

IV. 総括ならびに考按

新しい経口 Cephalosporin 系抗生物質 Cefatrizine に対する臨床分離菌の感受性分布を、CEX に対する感受性分布と比較した結果、Cefatrizine に対する感受性のピークは、Staph. aureus 43株では 1.56 μ g/ml、E. coli 35株では 6.25 μ g/ml、Klebsiella 17株では 1.56 μ g/ml に認められ、Cefatrizine の抗菌力は Staph. aureus および E. coli に対しては、CEX の約4倍、Klebsiella に対しては、CEX の約8倍強力であることが認められた。Proteus 24株についても、Cefatrizine の抗菌力は CEX より1~2段階強いことが認められたが、Pseudomonas に対しては、Cefatrizine は CEX 同様抗菌力が認められなかった。

Cefatrizine 1回 500mg を空腹健康成人に経口投与した場合の血清中濃度のピークは、投与2時間後に認められ、4.2~7.1 μ g/mlを示し、投与4時間後も平均3.8 μ g/ml、6時間後も平均1.6 μ g/mlを示した。この血清中濃度の値は、CEXの500mgを経口投与した値¹¹⁾に比して、かなり長時間持続するが、最高値はほぼ1/2とかなり低値である。いっぽう、尿中回収率は投与後6時間内に1例の例外を除いて45%内外を示し、CEXの6時間内尿中回収率¹¹⁾に比して約1/2と低値である。なおCefatrizine 500mg 経口投与時の尿中Cefatrizine濃度は700~2,200 μ g/mlを示した。

内科系感染症13例(気道感染症8例、胆道感染症1例、尿路感染症4例)にCefatrizine 1日1~3gを経口投与し、治療効果ならびに副作用の検討を行なった。今回、本剤の投与対象とした13例中10例は、いずれも、何らかの基礎疾患あるいは合併症を有し、化学療法の効果が見われ難いと考えられる症例が多数を占めたにも拘わらず、気道感染症では有効6例、無効1例、判定不能1例、胆道感染症の1例は無効、尿路感染症4例中有効2例、無効2例とまずまずの成績を収め得た。しかし、糖尿病に合併した肺化膿症のように、本剤1日2g、27日間の投与により一時軽快を認め得たにも拘わらず、投与中止後再燃を認め、本剤再投与によっては無効、CERの筋注により治癒させ得た事実、あるいは、SLEに対してPrednisolone投与中発病した肺炎に対して、本剤1日3g、21日間の投与により臨床症状は軽快したが胸部レ線陰影の吸収がやや不良で、やはりCERの筋注に変更後、レ線陰影の吸収をみた事実などの点からみて、本剤の治療効果は、CERに劣る場合の存在することを否定し得ず、経口剤による治療の限界を示唆するものと考えられる。

V. ま と め

Cefatrizine について検討を行ない、以下の成績を得た。

1) 臨床分離菌のCefatrizineに対する感受性分布のピークは、*Staph. aureus*では1.56 μ g/ml、*E. coli*では6.25 μ g/ml、*Klebsiella*では1.56 μ g/ml、*Proteus*では3.12 μ g/mlに認められ、CEXの抗菌力に比して、Cefatrizineは4~8倍強い*in vitro*抗菌力を示す。*Pseudomonas*はすべて100 μ g/ml以上の耐性を示す。

2) 空腹健康成人にCefatrizine 500mgを経口投与した際の血清中濃度のピークは、投与2時間後に認められ、4.2~7.1 μ g/mlを示し、6時間後もなお平均1.6 μ g/mlを示す。6時間内の尿中回収率は27.2~46.9%、平均40.7%を示した。

3) 気道感染症8例、胆道感染症1例、尿路感染症4

例、計13例にCefatrizine 1日1~3gを投与し、有効8例、無効4例、判定不能1例の成績を得た。副作用として、GOT・GPTの軽度上昇、悪心・嘔吐、軟便各1例を認めた。

(本論文の要旨は第23回日本化学療法学会西日本支部総会において発表した。)

文 献

- 1) LEITNER, F.; R. E. BUCK, M. MISIEK, T. A. PURSIANO & K. E. PRICE: BL-S640, a cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity: Properties *in vitro*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7: 298~305, 1975
- 2) LEITNER, F.; D. R. CHISHOLM, Y. H. TSAI, G. E. WRIGHT, R. G. DEREGIS & K. E. PRICE: BL-S640, a cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity: Bioavailability and therapeutic properties in rodents. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7: 306~310, 1975
- 3) OVERTURF, G. D.; R. L. RESSLER, P. B. MARENGO & J. WILKINS: *In vitro* evaluation of BL-S640, a new oral cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8: 305~310, 1975
- 4) YOURASSOWSKY, E.; E. SCHOUTER & M. P. VANDERLINDEN: Comparative inhibitory activity of BL-S640 and two other cephalosporins. *J. Antibiotics* 28: 590~593, 1975
- 5) 松崎明紀, 田戸宣江, 平田洋子, 加藤 誠, 中村浩一, 荒川まゆみ, 立山治代, 亀井敏夫: Cefatrizine (S-640P)に関する細菌学的研究. *Jap. J. Antibiotics* 29(1): 61~68, 1976
- 6) 松崎明紀, 中村浩一, 平田洋子, 松本浩良, 落合謙介: Cefatrizine(S-640P)の吸収・排泄に関する研究. 第1報. マウス, ラットにおける吸収・排泄および分布. *Jap. J. Antibiotics* 29(1): 69~76, 1976
- 7) 松崎明紀, 小野寺邦介, 平田洋子, 松本浩良, 落合謙介: Cefatrizine(S-640P)の吸収・排泄に関する研究. 第2報. ウサギ, イヌおよびサルにおける吸収・排泄. *Jap. J. Antibiotics* 29(1): 77~82, 1976
- 8) 松崎明紀, 大多和昌克, 秋山 勇, 山本三千代, 富岡順子, 清原美恵, 馬淵 正: Cefatrizine(S-640P)の代謝. *Jap. J. Antibiotics* 29(1): 90~106, 1976
- 9) 最小発育阻止濃度測定法. *Chemotherapy* 16: 98~99, 1968
- 10) 体液内濃度測定小委員会. Cefatrizineの生物学的定量法, 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
- 11) 三木文雄, 東 朋嗣, 岩崎 峭, 赤尾 満, 尾崎達郎, 杉山浩士, 羽田 同: Cephalixinにかんする基礎的ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 18: 884~890, 1970

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF CEFATRIZINE (S-640P)

FUMIO MIKI, TATSUO OSAKI, TOMOKAZU ASAI, MICHIHIDE KAWAI,

KENJI KUBO and TADAYUKI TERADA

First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School

(Director : Prof. KENZO SHIOTA)

Investigation has been made on cefatrizine and the following results were obtained.

1) The susceptibilities of the clinical isolates to cefatrizine were shown with a peak of distribution at an MIC of 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ and 3.12 $\mu\text{g/ml}$ in *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* and *Proteus*, respectively. The *in vitro* antibacterial activity of cefatrizine was 4 to 8 times more potent than that of CEX. All the strains of *Pseudomonas* were resistant to more than 100 $\mu\text{g/ml}$ of cefatrizine.

2) The peak of serum concentration level in fasting healthy adults was obtained 2 hours after the oral administration of cefatrizine at a single dose of 500mg, its value being 4.2~7.1 $\mu\text{g/ml}$. A serum concentration of 1.6 $\mu\text{g/ml}$ was given as average 6 hours after dosing. The urinary recovery within 6 hours was 27.2~46.9%, its average being 40.7%.

3) Cefatrizine at a daily dose of 1 to 3g was administered to 13 patients consisting of 8 with respiratory tract infection, 1 with biliary tract infection and 4 with urinary tract infection. The results were good in 8, ineffective in 4 and unknown in 1. Slight elevation of GOT·GPT in one, nausea·vomiting in one and soft feces in one were observed, as its side effects.