

Cefatrizine の基礎的、臨床的研究

大久保 滉・岡本緩子・呉 京修

右馬 文彦・上田良弘・牧野純子

関西医科大学第一内科

Cefatrizine は、米国プリストル社研究所において、開発された新しい半合成 Cephalosporin 系抗生物質であって、7-aminocephalosporanic acid の3位にトリアゾール環を導入し、さらに7位は *p*-hydroxy-D-phenylglycine でアシル化したことによって得られる Cephalosporin C の化学的誘導体である¹⁾²⁾。

今回この Cefatrizine について、基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

なお、以下各 Cephalosporin 系抗生物質を次のように略す。Cefatrizine (CFT), Cephalexin (CEX), Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET), Cefazolin (CEZ), Cefacetil (CEC), Ceftezole (CTZ), Cephapirin (CEP)。

抗 菌 力

臨床分離菌について、日本化学療法学会標準法³⁾に基づく寒天平板希釈法で CFT および、他の Cephalosporin 系抗生物質の最小阻止濃度 (MIC) を比較した。

1. *Staphylococcus aureus* の感受性

CFT の *Staphylococcus aureus* 34 株に対する MIC は、0.4~50 $\mu\text{g/ml}$ と幅広く分布し、1.6 $\mu\text{g/ml}$ および 25 $\mu\text{g/ml}$ に 2 峰性のピークを示す。この感受性分布を他

の Cephalosporin 系抗生物質と比較してみると、CEX に近いが CER, CET, CEZ, CEP, CTZ, CEC などよりは明らかに感受性が低い (Fig.1)。

これら各 Cephalosporin 系抗生物質間の各菌株毎の相関関係をみると、CER, CEZ, CET, CTZ, CEP においては 2 段から 4 段、Cefatrizine のほうが感受性が低く、CEC とはもっとも近似しているが総体的にはやはり CFT のほうが感受性が低い。CEX とも近似した分布を示すがやや CEX のほうが感受性が低い。すなわち *Staphylococcus aureus* については CFT の抗菌力は一般に他の Cephalosporin 系抗生物質よりすぐれているとはいえない (Fig.2)。

2. *Escherichia coli* の感受性

Escherichia coli 26 株に対する CFT の MIC は 0.8~50 $\mu\text{g/ml}$ の間に広く分布し、とくにピークはなく、なだらかな分布である。なお 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株を 2 株認めている。これを他の Cephalosporin 系抗生物質と比較すると、CTZ とほぼ同様の分布であり、その他 CER, CEX, CEZ, CET, CEP, CEC よりも低い MIC の株が多い (Fig.3)。

Fig.1 Antibacterial activity of CFT compared with that of other cephalosporin C against 34 strains of *Staphylococcus aureus*

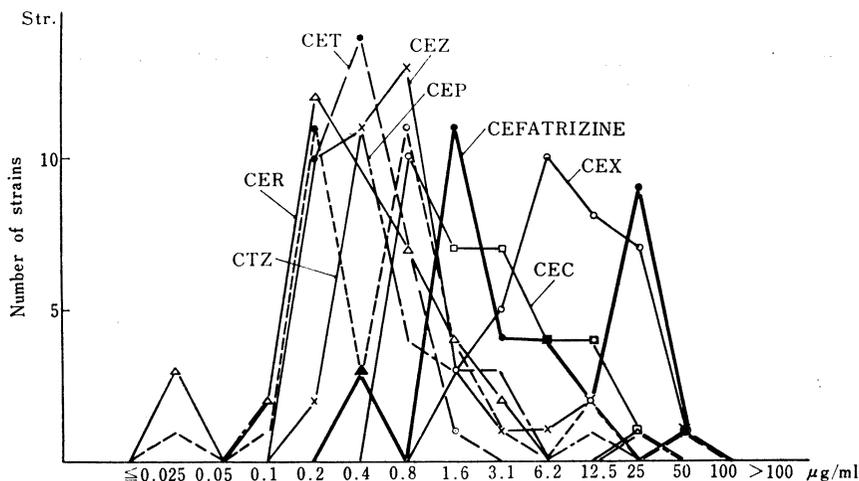


Fig.2 Cross sensitivity (*Staph. aureus* 34 strains)

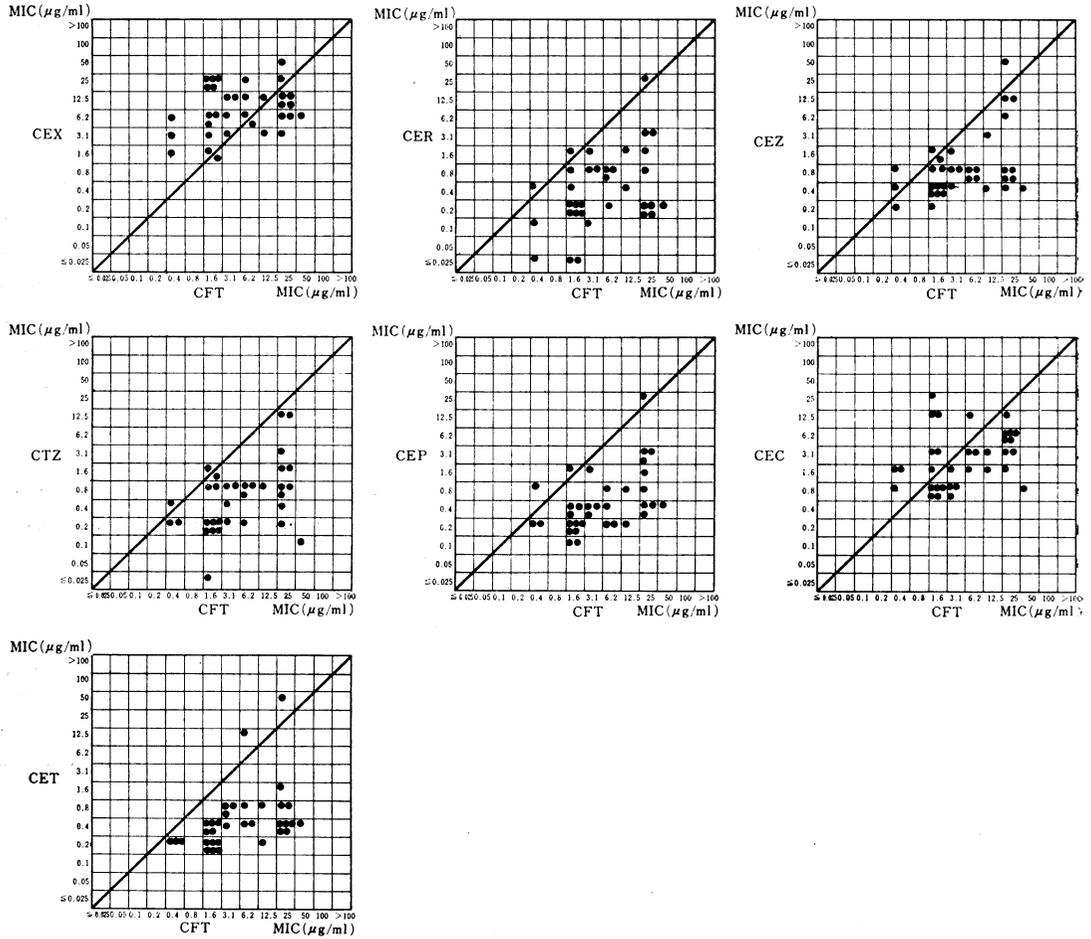


Fig.3 Antibacterial activity of CFT compared with that of other cephalosporin C against 26 strains of *Escherichia coli*

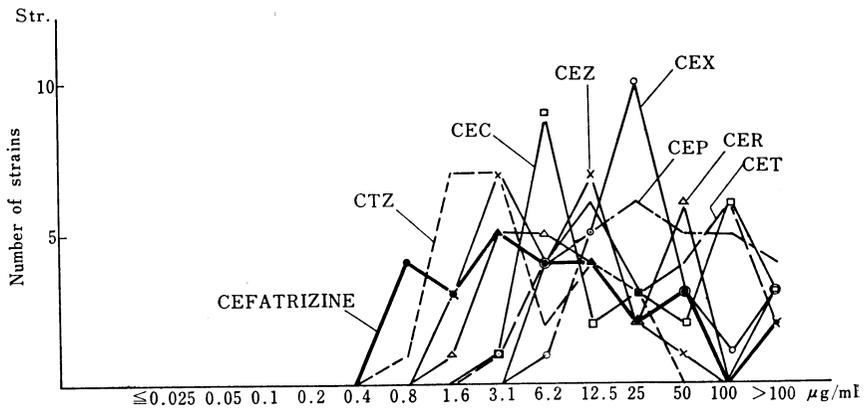
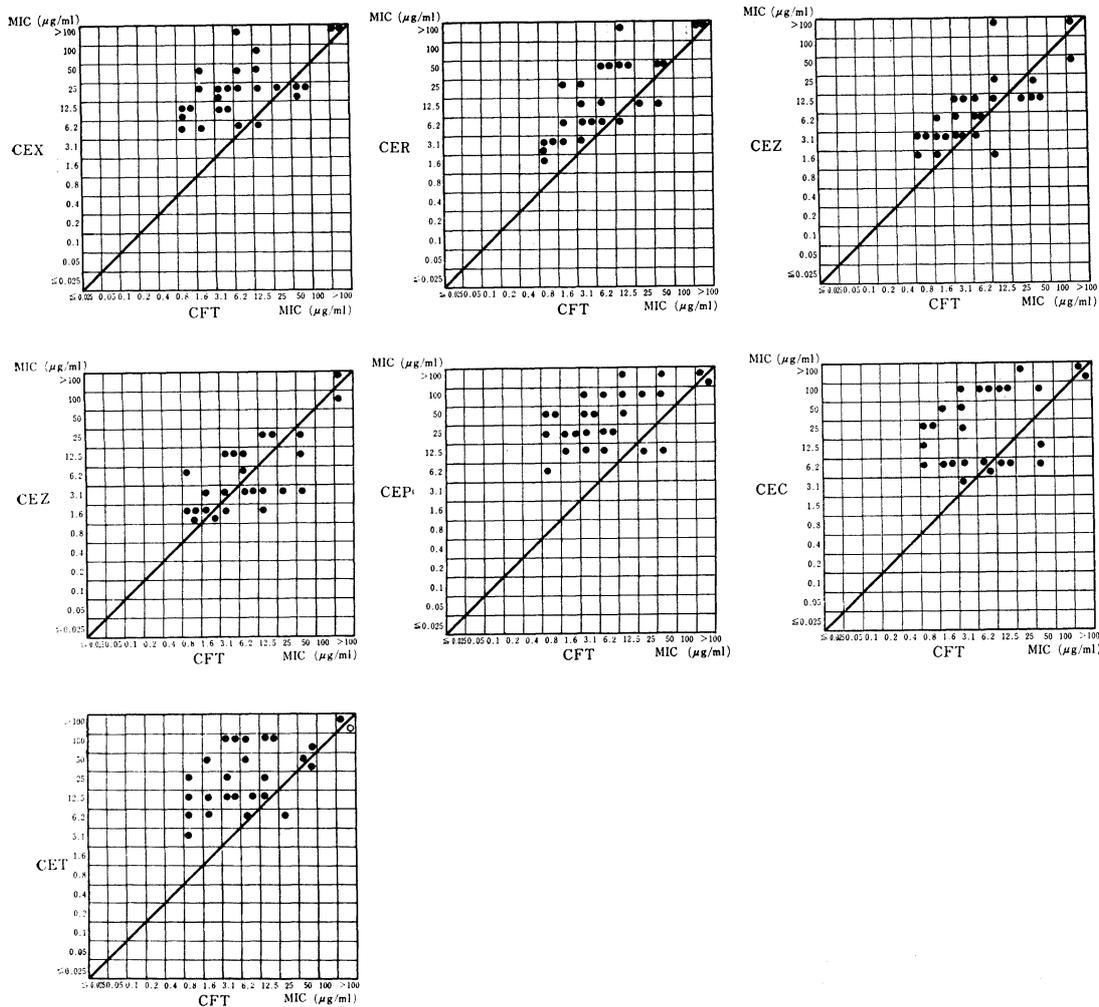


Fig.4 Cross sensitivity (*E. coli* 26 strains)



これら *Escherichia coli* 各株に対する相関関係は、CER, CEX, CET, CEZ には2~4段の差、CEZ に対しては1~2段の差で CFT のほうが感受性が高い。CTZ とは1~2段の差で相前後している (Fig.4)。

3. その他の菌の感受性

株数が少ないので一定の傾向を読むことは困難であるが、*Klebsiella* 3株、*Proteus* 属菌6株に対する CFT および他の Cephalosporin 系抗生物質の MIC を示す (Table 1)。

本剤に対し *Klebsiella* は 1.6 μg/ml, 12.5 μg/ml および 100 μg/ml 以上にそれぞれ1株ずつあり、*Proteus mirabilis* では 0.8 μg/ml に2株、3.1 μg/ml に4株がある。

吸収および排泄

測定方法は *Sarcina lutea* ATCC 9341 を検定菌とする帯培養法⁴⁾により、検定用培地はHeart-Infusion-Agarを用いた。なお standard curve は pH7.2 の磷酸緩衝液とヒト血清との両者で作成し、血中濃度の測定には後者を、尿中回収率の測定には尿を pH7.2 の磷酸緩衝液で稀釈し、前者の standard curve を用いて測定した。

1. ヒトにおける成績

1) 血中濃度

健康成人5例に CFT 500mg を早朝空腹時に水 300 ml と共に服用させ、2時間後再び水だけを 180ml 摂取させた場合の血中濃度のピークは1時間ないし3時間後において 7.0~8.4 μg/ml で、平均をとると2時間目 7.1 μg/ml にピークを示す。全体のカーブは1時間

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

µg/ml

		0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100
<i>Klebsiella</i> 3 strains	CFT					1			1				1
	CER									1		2	
	CEZ								1		1	1	
	CEX									2			1
	CET							1			1		1
	CEP								1			1	1
	CEC									1	1	1	
	CTZ								2				1
<i>Proteus</i> 6 strains	CFT				2		4						
	CER							2		1	3		
	CEZ						1		1	1		2	1
	CEX									4	2		
	CET							4	1	1			
	CEP							1	3	2			
	CEC								3	1	2		
	CTZ							5	1				

Fig.5 Blood levels CFT per os

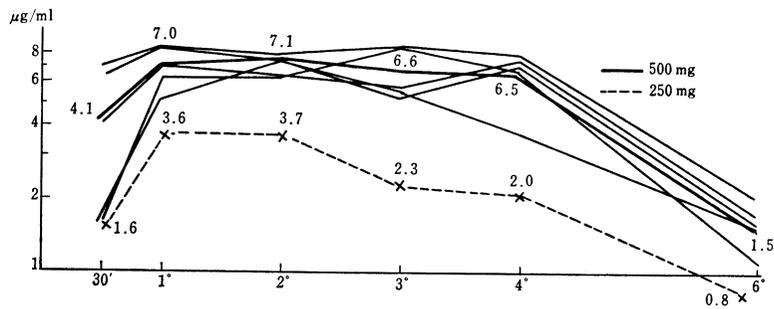


Table 2 Blood levels

		No.	Age, Sex	B. W.	30'	1°	2°	3°	4°	6°
500 mg	Fasting	1	O 27 ♂	80	4.0	7.0	6.4	5.8	7.4	1.7
		2	K 27 ♂	66	1.7	5.2	7.2	5.2	7.2	2.1
		3	Y 28 ♂	63	1.6	6.4	6.4	8.4	6.8	1.2
		4	U 28 ♂	54	7.0	8.4	7.4	5.2	3.6	1.2
		5	F 31 ♂	60	6.4	8.4	8.0	8.4	7.8	1.0
	2° after meal	6	O 39 ♀	Avg. 45	4.1	7.0	7.1	6.6	6.5	1.5
250 mg	Fasting	7	S 26 ♂	52	1.6	3.6	3.7	2.3	2.0	0.8

Administration with water 300ml
after 2° : water 180ml

Table 3 Urinary excretion

No.	0~2° mg	2~4° mg	4~6° mg	Total mg	%
1	67.8	192.0	66.0	325.8	65.2
2	34.2	216.0	26.0	276.2	55.2
3	65.0	32.4	9.6	107.0	21.4
4	67.0	81.6	24.0	172.6	34.5
6	25.4	70.7	58.3	154.4	30.9
7	75.0	35.2	11.6	121.8	48.7
				Average	41.4%

Bac. : *Sarcina lutea* ATCC 9341

Table 4 Clinical results of CFT

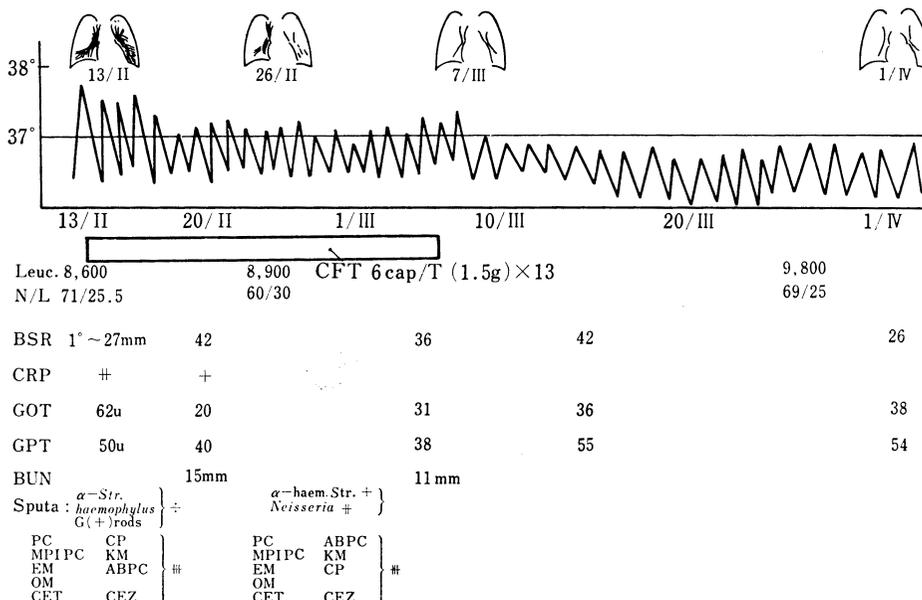
No.	Age	Sex	Disease	Isolated Bacteria, Sensitivity	Daily dose	Days	Total dose	Clinical response	Side effects
1	32	♂	Acute tonsillitis	<i>Staphylococcus aureus</i> (##) CEZ, CET, TC, CP, ABPC, PC	1 g	12	12 g	÷	—
2	46	♀	Acute bronchitis	α -H aemolytic <i>Strept.</i> (##) PC, ABPC, CET, CEZ, PC	1 g	4	4 g	+	—
3	39	♀	Acute bronchitis	<i>Neisseria</i>	1 g	7	7 g	+	—
4	23	♀	Broncho-pneumonia	α -Haemolytic <i>Strept.</i> (##) PC, ABPC, CET, CEZ, TC, CP, EM	1.5 g	14	21 g	+	—
5	49	♀	Acute pyelonephritis	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 g	5	5 g	+	—
6	35	♀	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (##) CET, CEZ, TC, NA, GM (-) ABPC, CBPC	1 g	10	10 g	+	Exanthema
7	37	♂	Broncho-pneumonia	α -Haemolytic <i>Strept.</i> G(+)rods (##) PC, ABPC, CET, CEZ, MIPIC EM, OM, CP, KM	1.5 g	13	19.5 g	+	—
8	48	♀	Acute bronchitis	<i>Neisseria, Pseudomonas</i> (##) TC, MINO, GM, CL (+) CP, KM, SM, CBPC (-) CEZ, CET, ABPC, NA	1 g	9	9 g	÷	—
9	27	♀	Acute pharyngitis	<i>Neisseria, α-Strept., Staph. aureus</i> (##) ABPC, CBPC, CET, MINO, SM, GM, CL, NA, TC, CP, KM	1 g	4	4 g	÷	—
10	60	♂	Acute bronchitis	α -Haemolytic <i>Strept.</i> <i>Neisseria</i> (##) PC, EM, OM, CET, CEZ, TC, ABPC	1 g	7	7 g	+	—
11	21	♀	Acute tonsillitis	<i>Neisseria</i> (##) PC, EM, CET, CEZ, TC, MINO, ABPC	1.5 g	7	10.5 g	+	—

目から4時間までなだらかな血中濃度の山を示し6時間になって急速に下降する。なお1例ではあるが、食後2時間目に同様500mgを内服させた例はピークが3時間後にあり、8.4 μ g/mlである。ピークの高さに差はないが持続もよく、6時間目でもなお7.2 μ g/mlの血中濃

度を示した。またこれも1例であるが、250 μ g/ml空腹時服用させた例ではピークは2時間目にあり、その濃度も3.7 μ g/mlと500mg投与時の約半分であった (Fig. 5, Table 2)。

2) 尿中排泄

Fig.6 Bronchopneumonia G.O. 37 ♂



CFT 服用後6時間目までの尿中回収率は、空腹時500mg 投与例では34.5~65.2%であり、食後500mg 投与例では30.8%、空腹時250mg 投与例では48.6%、平均41.4%であった (Table 3)。

臨床使用成績

CFT を呼吸器感染症9例、尿路感染症2例、計11例に使用し、その効果を検討した。投与量は8例に1.0g (1日4回分服)、3例には1.5g (1日3回分服)で、投与期間は4日から14日間である。効果判定として、有効が9例、やや有効3例であった。なお、副作用は症例6の35才の女性、急性膀胱炎の1例において一過性の発疹をみたが、その出現が遅く投薬の中止時には、いちおうの効果を得ていた (Table 4)。

以下それぞれの例についてのべる。

症例1 32歳、男、急性扁桃腺炎。

扁桃腺の腫脹が著明、ASLO 500 Todd 以上、咽頭菌培養によって *Staphylococcus aureus* を検出。CFT 1g, 12日間投与して諸症状は軽快したが ASLO 値は変化せず、やや有効とした。

症例2 46歳、女、急性気管支炎。

軽度の糖尿病の患者に気管支炎を合併、CFT 1g, 4日の投与で軽快した。

症例3 39歳、女、急性気管支炎。

胆のう症で通院中、発熱、咳嗽を主訴として発症、

CFT 1g, 7日間投与、有効であった。

症例4 23歳、女、気管支肺炎。

しばしば喘息様気管支炎の症状を来していたが、発熱、咳嗽によって受診、胸部 X-P で右下肺野に陰影を認めた。CFT 1.5g, 14日間投与で症状、胸部 X-P ともに軽快した。なお自覚症状は3~4日の内服で完全に消失している。

症例5 49歳、女、急性腎盂腎炎。

CFT 1g, 5日間の投与で症状、尿所見ともに改善した。

症例6 35歳、女、急性膀胱炎。

中間尿培養によって *E. coli* をみとめた。CFT 1g 投与。約10日目に前胸部および腹部に発赤を認め、服用を中止した。しかしその時までには一定の効果は得られていた症例である。発疹は服用中止後すみやかに消失した。

症例7 37歳、男、気管支肺炎。

発熱、咳嗽を主訴として来院。胸部 X-P にて右下肺野に陰影を認めた。CFT 1.5g (1日3回分服)、13日間で異常陰影の消失、諸症状の改善をみた (Fig.6)。

症例8 48歳、女、急性気管支炎。

発熱、咳嗽、喀痰をきたし近医に ABPC 等の投薬を受けていたが軽快せず本院受診。CFT 1g, 9日間の投与で諸症状軽快したがなお微熱があるため GM の使用で治癒した。

Table 5 Laboratory findings of CFT

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GOT (u)	F	13	12	29	15	29	11	67	25	35	34
	A	18	12	20	19		17	31	26		
GPT (u)	F	11	7	25	8	21	6	50	10	32	20
	A	11	7	17	13		10	38	23		
Al-P (u)	F	5.4	7.7	15.9	5.9	5.6	2.7	5.1	6.5	9.3	10.9
	A	5.8	6.8	9.5	5.3		3.0	5.5	6.7		
BUN (mg/dl)	F	14	10			9	7	15	14	14	
	A	13	14	10			7	11	16		
Creati. (mg/dl)	F	1.2	0.9			0.9	0.7	1.6	2.2	1.1	
	A	1.1	1.3	1.0			1.0		2.3		
WBC	F	5900	12100	4900	6500	7900	6400	8600	7100	4400	9200
	A	6500	7400	4700	4700		4700		8100		4700
RBC ($\times 10^4$)	F	514	445	366	462	426	427		431	438	454
	A	522	436	373	456		432		428		429
Hb (g/dl)	F	16.8	14.8	12.8	14.3	15.1	14.3		14.5	13.4	17.1
	A	17.6	14.2	13.3	14.5		14.4		14.8		16.0

症例9 27歳，女，急性咽頭炎。

CFT 1g, 4日分投与したが，次に来院したときは9日目でなお軽い咳嗽，喀痰を認めた。

症例10 60歳，男，急性気管支炎。

症例11 21歳，女，急性扁桃腺炎。

それぞれ7日間投与で CFT を前者は 1.0g, 後者は 1.5g で軽快した。

以上，略述した各症例の CFT 投与の前後の GOT, GPT, Al-P, BUN, Creatinine, WBC, RBC, Hb等の検査値にはとくに問題となる変化はみられていない(Table 5)。

総括および結語

1) *Staphylococcus aureus* に対する CFT の MIC は 0.4~50 μ g/ml に幅広く分布する。また *Escherichia coli* に対する MIC は 0.8~50 μ g/ml に分布する。

2) ヒトにおける CFT 500mg 投与時の血中濃度のピークは2時間目にあり 7.1 μ g/ml であった。

3) 呼吸器感染症および尿路感染症11例に CFT を使用した。有効率81%，やや有効も含めると100%の有効率である。

以上，新しい Cephalosporin 系抗生物質である CFT

について基礎的，臨床的検討をおこなった結果，いちおう使用しうる抗生物質であると考えられる。

なお今回の治験に用いられた Cefatrizine は萬有製薬(株)から提供されたものである。

文 献

- 1) LEITNER, F.; 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*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7: 298~305, 1975
- 2) WATANAKUNAKORN, C.; T. BANNISTER & C. GLOTZBECKER: Susceptibility of clinical isolates of *Enterobacteriaceae* to BL-S 640, a new oral cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7: 381~385, 1975
- 3) 最小発育阻止濃度測定法。 *Chemotherapy* 16: 98~99, 1968
- 4) 大久保晃，岡本緩子：体液，組織中の抗生物質濃度の生物学的微量測定—とくに帯培養法 band culture method について—。 *日本臨床* 31(2): 205~211, 1973

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFATRIZINE

HIROSHI OKUBO, YURUKO OKAMOTO, KYOSHU GO,
FUMIHIKO UBA, YOSHIHIRO UEDA and JUNKO MAKINO

The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

Cefatrizine, a new semi-synthetic cephalosporin antibiotic, was examined on its *in vitro* activity against clinically isolated bacteria, its serum level and urinary excretion in human after oral administration as well as on its effectiveness in clinical cases. The results obtained were as follows :

1) Antibacterial activity : The M.I.C. of cefatrizine against 34 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from human infection foci were distributed between 0.4 and 50 $\mu\text{g/ml}$ and those against *E. coli* were between 0.8 and 50 $\mu\text{g/ml}$.

2) Serum level and urinary excretion in human : The drug showed a serum concentration curve with gentle slope in normal adults, reaching in 2 hours to the peak of 7.1 $\mu\text{g/ml}$ on average and disappearing in 6 hours after single oral dosage of 500mg. The average urinary recovery of the drug in 6 hours was 41.4% of the dose.

3) Clinical trials : Eleven patients (R. T. I. 9 and U. T. I. 2) were treated with the oral administration of cefatrizine 1.0 or 1.5g daily, and the result was more or less effective in all of the cases. No side effects were found by clinical and laboratory observations except for one of the patients showed exanthema during the therapy.