

Cefatrizine (S-640P) の基礎的, 臨床的検討

沢 江 義 郎

九州大学医療技術短大 医学部第一内科

滝 井 昌 英

福岡大学医学部第二内科

新しく内服剤として開発された合成 Cephalosporin 系抗生物質である Cefatrizine (以下, CFT と略す) について, 基礎的ならびに臨床的検討を行なったので報告する。

対象と検査方法

1) 昭和49年4月以降に, 九大第一内科の入院患者の臨床材料から分離された黄色ブドウ球菌16株, 大腸菌35

株, クレブシエラ27株, エンテロバクター22株, 緑膿菌28株について日本化学療法学会標準法により, CFT および Cephalexin (以下, CEX と略す) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

2) 健康成人2名および入院患者1名について, CFT 250mg 内服時の血中濃度を, 投与前, 投与後30分, 1時間, 2時間, 3時間, 4時間, 6時間の血清について

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates to CFT

Organisms	MIC (μ g/ml)											Total strains (%)
	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100	
<i>Staph. aureus</i>			1 (6.25)	1 (6.25)	8 (50.0)	4 (25.0)			1 (6.25)		1 (6.25)	16 (100)
<i>E. coli</i>				1 (2.8)	3 (8.6)	5 (14.3)	3 (8.6)	4 (11.4)	3 (8.6)	4 (11.4)	12 (34.3)	35 (100)
<i>Klebsiella</i>			1 (3.7)	3 (11.1)	6 (22.2)	2 (7.4)	2 (7.4)	2 (7.4)		6 (22.2)	5 (18.6)	27 (100)
<i>Enterobacter</i>								2 (9.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	18 (82.0)	22 (100)
<i>Pseud. aeruginosa</i>											28 (100)	28 (100)

Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates to CEX

Organisms	MIC (μ g/ml)											Total strains (%)
	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100	
<i>Staph. aureus</i>						6 (54.5)	3 (27.3)		1 (9.1)		1 (9.1)	11 (100)
<i>E. coli</i>						1 (4.2)	7 (29.2)	8 (33.3)	5 (20.8)	1 (4.2)	2 (8.3)	24 (100)
<i>Klebsiella</i>						4 (20.0)	9 (45.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	3 (15.0)	20 (100)
<i>Enterobacter</i>							1 (5.0)		1 (5.0)		18 (90.0)	20 (100)
<i>Pseud. aeruginosa</i>											20 (100)	20 (100)

測定した。また、CFT 500mg 内服症例 (2H. T.) の投与前、投与後 2 時間、4 時間、6 時間、8 時間の血清についても、血中濃度を測定した。測定方法は体液内濃度測定小委員会によって指定された方法で、*Sarcina lutea* ATCC 9341 を試験菌とした Cup plate method で、pH 6.0 1/15M phosphate buffer により、標準液および血清の希釈を行なった。

3) 九大第一内科および福大第二内科の入院および外来患者の呼吸器感染症を主体に、尿路感染症その他の感染症例に、CFT 1 日 1g ないし 2g を経口投与し、その臨床効果および副作用について検討した。

成績

1) 臨床分離菌の MIC

臨床分離菌の CFT に対する MIC は Table 1 のとおりで、黄色ブドウ球菌 16 株では、3.1 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、大部分 (87.5%) は 6.3 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。しかし、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌が 1 株あった。

大腸菌 35 株では、6.3 $\mu\text{g/ml}$ に小さいピークがあるが、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものは 12 株 (34%) と少なく、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものが 12 株と同数もあった。

クレブシエラ 27 株では、3.1 $\mu\text{g/ml}$ に 1 つのピークがあり、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下は 14 株と半数もあり、他は高度の耐性菌であった。

エンテロバクター 22 株では、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものはなく、82% と多くが 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

緑膿菌 28 株はすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

これらと同時に測定した CEX の MIC は、Table 2 のとおりであった。

CFT と CEX の MIC の相関をみると、黄色ブドウ球菌では、Fig. 1 のとおり高濃度のところではよく相関していたが、CEX には 3.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものではなく、CFT 6.3 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものが、CEX よりも 1~3 濃度段階すぐれていた。

グラム陰性桿菌について、CFT と CEX の MIC の相関をみると、Fig. 2 のとおり、大腸菌、クレブシエラでは、CFT の MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものの多くが、CEX よりも 1~3 濃度段階すぐれていた。しかし、CFT の MIC が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものでは CEX が CFT よりもすぐれているものが多かった。エンテロバクター、緑膿菌では、よく相関していた。

2) CFT 内服時の血中濃度

CFT 250mg 内服時の血中濃度をみると、Fig. 3 のとおり、健康成人の 2 例では内服 3 時間後にピークとなり、平均 3.93 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかも、4 時間後約 2.8、6 時間後 1.3 $\mu\text{g/ml}$ 前後の血中濃度が維持されていた。急性肺炎症例の場合は、内服 3 時間後は測定されてい

Fig. 1 Cross sensitivity of CFT and CEX against *Staph. aureus*

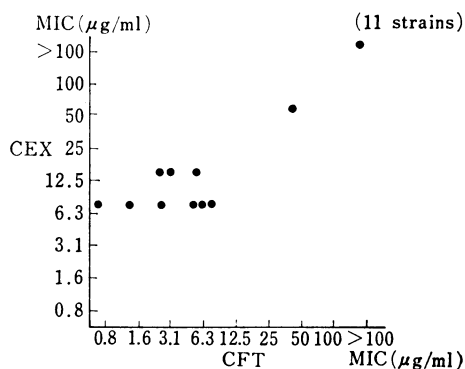


Fig. 2 Cross sensitivity of CFT and CEX against Gram-negative bacilli

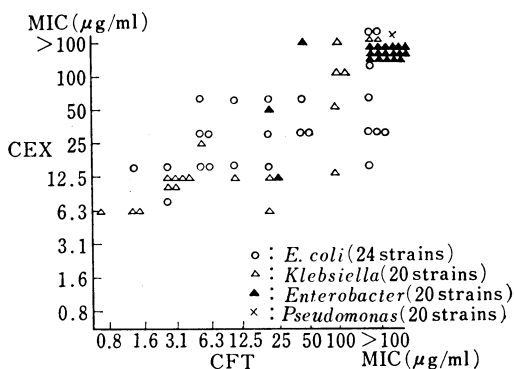
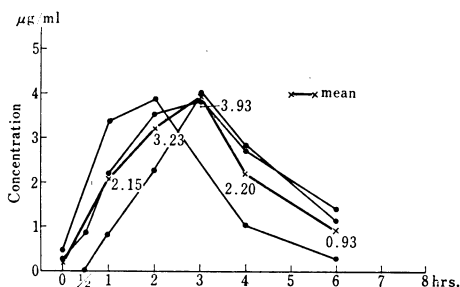


Fig. 3 Blood concentrations after oral administration of 250mg CFT



いが、早期に CFT が血中出现し、2 時間後にピークとなり、他の 2 例と同じ 3.88 $\mu\text{g/ml}$ を示した。しかし、この例では 4 時間後以降は急速に低下した。また、1 例では内服 30 分後にもなお CFT は測定できない程度であった。

これら 3 例の平均をみると、内服 1 時間後 2.15、2 時

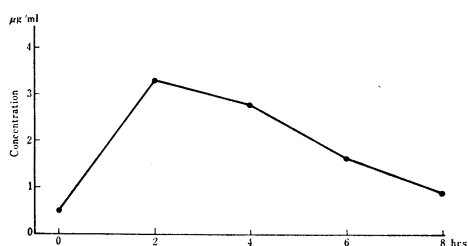
Table 3

Case	Age	Sex	Diagnosis	Complication	Organism	Clinical findings	Administration		Clinical effect	Side effect	Coombs' test (after treatment)
							Daily dose (g)	Duration (day)			
1 H. A.	66	M.	Lung abscess	Chronic hepatitis, Diabetes mellitus	<i>Klebsiella</i>	 Pulmonary cavity in the right upper lobe	2.0	63	Effective	GOT, GPT ↑ (28→90) Normal after discontinuation	(-) (54 days)
2 H. T.	73	M.	Acute bronchopneumonia	Pulmonary emphysema	?	 Moist rales over the left lower lung, Fever	1.5	10	Effective	GOT, GPT ↑ (21→71) Normal after discontinuation	
3 K. S.	36	M.	Acute pneumonia	Atrial septal defect	<i>Klebsiella</i>	 Diminished breath sounds over the left lower lung posteriorly	1.0	9.5	Effective	(-)	
4 H. H.	53	M.	"	Bronchiectasis, Sclerotic heart disease	?	 Dry rales over the entire chest, Increased lung marking	1.0 0.75	14 92	Effective	GOT, GPT ↑ (30→45) Normal after discontinuation	(-) (14 and 57 days)
5 M. N.	37	F.	Bronchopneumonia	Aspergilloma	<i>Hemophilus</i>	 Hemoptysis, Leucocytosis, Elevated ESR, CRP (+)	1.0	34.5	Effective	(-)	
6 H. I.	67	M.	Acute pneumonia	Heart failure, (Sclerotic heart disease)	<i>Citrobacter</i> <i>Enterobacter</i> <i>Hemophilus</i>	 Moist rales over the right middle lung, Diminished breath sounds, Dyspnea	1.0	35	Slightly effective	(-)	(-) (14 days)
7 M. S.	63	F.	Acute pneumonia		<i>Hemophilus</i>	 Chest pain, Cough, Sputum	1.0	6	Ineffective	(-)	
8 S. O.	56	F.	Acute bronchitis	Lung cancer Sarcoidosis	?	 Moist rales over the both lungs posteriorly, Diminished breath sounds, Leucocytosis	1.0	5	Effective	Nausea, Vomiting	

9 M. H.	21	M.	"	Chronic myelocytic leukemia	<i>Hemophilus Pseudomococcus</i>		Increased lung marking, Cough, Sputum, Moist rales	1.0	6	Effective	GPT ↑ (28→41) Normal after discontinuation	
10 K. T.	47	M.	"	Intrapleural plombage	?		Stridor	1.0	10	Slightly effective	(-)	(-) (8 and 26 days)
11 I. H.	78	F.	Chronic bronchitis	Pulmonary emphysema, Hypertension	<i>Klebsiella</i>		Dry rales (++)	1.0	11	Effective	(-)	
12 S. H.	48	F.	"		<i>Mycoplasma</i> ?		Increased titer of cold hemagglutination, Leucocytosis	1.0	2	Unknown	Feeling of suinging	
13 I. K.	18	M.	Acute tonsillitis	Varicella	<i>Staph. aureus</i>		Enlargement of tonsils with exudates	1.0	5	Excellent	(-)	
14 T. O.	21	M.	"	Nephrotic syndrome	?			1.0	15	Slightly effective	(-)	
15 K. H.	31	F.	Acute pharyngitis		β -Strept.			1.0	5	Ineffective	(-)	
16 T. N.	73	M.	Pulmonary tuberculosis ?		?		Slight fever, Diminished breath sounds	1.0	7	Unknown	(-)	
17 T. Y.	21	M.	Pulmonary cystoma		?		Hemoptysis	1.0	10	Unknown	Eruption	(-) (10 days)
18 H. O.	24	M.	Parodontitis		?		Neck swelling, Fever	1.0	6	Effective	(-)	
19 K. M.	40	F.	"		?		Neck swelling, Pain	1.0	7	Effective	(-)	

20 H.N.	61	F.	Cholecystitis	Gall bladder dyskinesia	<i>E. coli</i>	Right hypochondriac pain	1.0	12	Slightly effective	GOI/CRP (15/20→300/390) Normal after discontinuation	(-)
21 H.N.	61	F.	" (relapse)		<i>Klebsiella</i>	Right hypochondriac pain	1.0	39	Effective	(-)	(-)
22 H.I.	76	M.	"	Hypertension	<i>E. coli</i>		1.0	24	Slightly effective	(-)	
23 T.U.	63	F.	"	Chronic pancreatitis	<i>E. coli</i>		1.0	8	Slightly effective	Diarrhea	(-) (8 days)
24 M.O.	24	F.	Acute cystitis		?	Urinary frequency, Miction pain	1.0	2	Excellent	(-)	
25 O.I.	49	F.	"		<i>Pro. mirabilis</i>	Pyuria	1.5	4	Excellent	(-)	
26 S.N.	49	M.	Acute pyelonephritis	Diabetes mellitus, Chronic hepatitis	<i>E. coli</i>	Pyuria, Fever	1.5	15	Excellent	(-)	(-) (7 and 14 days)
27 A.K.	28	F.	"		<i>E. coli</i>	Pyuria, Fever	1.0	4	Excellent	(-)	
28 H.K.	67	F.	"		<i>E. coli</i>	Pyuria, Fever	1.0	7	Excellent	(-)	
29 Y.K.	54	F.	"		<i>E. coli</i>	Pyuria, CRP (#), Elevated ESR	1.0	10.5	Excellent	(-)	
30 K.F.	62	F.	Chronic pyelonephritis	Nephrolithiasis, Diabetes mellitus	<i>E. coli</i>	Pyuria, Elevated ESR	1.0	15	Ineffective	(-)	
31 M.F.	28	F.	Acute pyelonephritis	Systemic lupus erythematosus	<i>E. coli</i>	Pyuria, Fever	1.0	5.5	Slightly effective	(-)	
32 M.I.	34	F.	Right nephrotuberculosis		TBC bacillus <i>E. coli</i>	Pyuria	1.0	11	Unknown	(-)	

Fig.4 Blood concentrations after oral administration of 500mg CFT



間後3.23, 3時間後3.93, 4時間後2.20, 6時間後0.93 µg/ml となった。

CFT 500mg を内服した急性肺炎の症例では, Fig.4 のとおり, あまり血中濃度が上昇せず, 2時間後に 3.3 µg/ml でピークとなり, 次第に減少したが, 8時間後にも 0.9 µg/ml と血中に CFT が維持されていた。

3) 臨床効果

Table 3 のとおり, 呼吸器感染症として, 肺化膿症1例, 急性肺炎6例, 急性気管支炎3例, 慢性気管支炎2例, 急性扁桃炎2例, 急性咽頭炎1例の計15例と肺結核, 肺囊腫疑の2例に CFT を使用した。年齢は21歳から78歳までで, 多くが老人であり, 合併症をともなったものが多かった。男性が11例と多くなっていた。起炎菌はクレブシエラによると思われるもの3例, ヘモフィルス3例, エンテロバクター, 黄色ブドウ球菌, 溶連菌がそれぞれ1例で, 明らかでないものが7例であった。CFT の使用量は1日1gを原則としたが, なかには2gとか1.5gを使用した。使用期間は5日から15日までが大部分で, 1カ月から3カ月使用したものもあった。臨床効果は適応の誤った不変の2例を除いて, 15例についてみると, 著効, 有効あわせて9例(60%), やや有効3例(20%)であり, 無効は2例(13%)にすぎなかった。副作用のため2日間で中止した症例は不明であった。

歯根周囲炎の2例では, いずれも CFT 1日1g, 1週間で有効であった。

胆道感染症として, 胆嚢炎の4例は61歳から76歳の老人で, 女性が3例と多くなっていた。起炎菌は大腸菌3例, クレブシエラ1例で, 薬剤感受性試験により CEX (卅) であった。臨床効果は有効1例, やや有効3例で, 無効は認められなかった。

尿路感染症として, 急性膀胱炎2例, 急性腎盂腎炎5例, 慢性腎盂腎炎1例の計8例と腎結核の1例に CFT を用いた。年齢は24歳から67歳までで, 大部分が女性であった。起炎菌はプロテウス・ミラビリスの1例を除いて, すべて大腸菌であり, ディスク法による薬剤感受性

では CEX (卅) であった。CFT 使用量は1日1gとし, 例外的に1.5gも使用したが, 2日から15日間使用した。臨床的に著効6例(75%), やや有効1例(13%)で, 無効は腎結石を伴った慢性の1例にすぎなかった。

副作用としては, 全体の32例のうち, 5例(15.6%)に GOT, GPT の上昇が認められた。1例は胆嚢症の悪化との区別ができなかったが, 再投与時には異常は認められなかった。使用量が1日に1.5~2.0gと多くなっていたものに GOT, GPT の上昇がみられたのは注意する必要がある。そのほかに悪心・嘔吐, 下痢をきたしたものの, 動揺感のひどかったもの, 発疹をきたしたものがそれぞれ1例に認められた。直接クームス試験は9例に施行したが, いずれも陰性で, とくに50日以上に使用した2例でも陰性であった。また, GOT, GPT の上昇と直接クームス試験とは関係ないようであった。そのほか, 尿素窒素, クレアチニンなど腎機能への影響は調べられた範囲では全く認められなかった。

考 察

最近の合成 Cephalosporin 系抗生物質の開発はめざましいものがあり, とくに, 内服剤として Cephalexin (CEX), Cephadrine (CED) について, Cefatrizine (CFT) が登場してきた。しかも, CFT の抗菌力は CEX よりも優れているといわれている¹⁾。われわれの成績では, グラム陽性球菌の代表として黄色ブドウ球菌をみたが, 3.1 µg/ml に MIC のピークがあり, CEX よりも1~3濃度段階すぐれた抗菌力がうかがわれた。ただ, すでに高度耐性菌が1株ではあるが存在したことは注意する必要がある。

グラム陰性桿菌のうち, 大腸菌では 6.3 µg/ml に, クレブシエラでは 3.1 µg/ml に MIC の1つのピークがあり, しかも CEX より数濃度段階すぐれたものが多かったが, 100 µg/ml ないしそれ以上のものが45%近く存在したことは, その抗菌力を過大評価はできないと思われる。しかも, MIC の大きいところでは, CEX の抗菌力のほうがまさっている成績が出たのは興味がある。これらはさらに検討してみる必要があろう。また, エンテロバクター, 緑膿菌には全く期待できない成績であった。

つぎに, CFT の特長の1つとして, 感染防御実験での成績が CEX に比べてすぐれていることで, 血中濃度の長時間持続が考えられている²⁾。われわれの血中濃度を測定した範囲では, CFT 250mg 内服で2例は3時間後に, 1例は2時間後に最高値となり, いずれも 3.9 µg/ml であった。この値は諸家の成績とよく一致するようである¹⁾。しかも, 6時間後にも, ある程度の CFT が血中に残存しており, 6時間毎の内服を行なうと, 血

中濃度の上昇もあり得るのではないかと考えられる。われわれの測定した 500mg 内服例は、血中濃度の上昇があまりよくなく、少なくとも Dose response は考えられない成績であったが、長時間にわたり血中濃度が維持されることは証明された。これは肺炎症例であり、食餌との関係が考慮されてないために、これまでの成績と異なっているのかも知れない。

臨床症例への CFT の使用は、呼吸器感染症を主体に試みたが、肺炎、気管支炎の12例では、有効、やや有効を合すると10例 (83.3%) となり、ひじょうに優れた抗菌力がうかがわれた。とくに1日量が1g といった比較的少ない量である点が、従来の抗生剤と比較にならないような成績である。ただ、ヘモフィルスによる1例に無効であった。扁桃炎、咽頭炎の3例では著効1例、やや有効1例と有効率がやや悪く、1例は無効であった。

尿路感染症8例では、腎結石に合併した無効の1例を除いて、やや有効1例、あとはすべて著効を示し、プロテウス・ミラビリスによる膀胱炎にも有効であった。また、胆道感染症、歯根周囲炎にも有効であり、すぐれた抗生物質であると判定された。

起炎菌からみると、黄色ブドウ球菌や肺炎球菌に有効で、溶連菌の1例は無効であった。グラム陰性桿菌では、大腸菌、クレブシエラに有効で、ヘモフィルスに無効のものがあつた。

副作用としては、GOT, GPT の上昇をみたものが5例 (15.6%) と多かったが、CFT 内服を中止すると、直ちに正常化した。とくに、1日量が多かった例に高頻度であった点、血中濃度の上昇と関係があるかも知れない。消化器症状は2例に認められたにすぎず、1例に動揺感が著明であった。また、発疹が1例に認められたが、直

接クームス試験はすべて陰性であった。

総 括

1) 臨床分離菌の CFT に対する MIC を測定したところ、MIC 12.5 μ g/ml 以下のものは、黄色ブドウ球菌 16株の 87.5%, 大腸菌 35株の 34%, クレブシエラ 27株の 51.8% であり、エンテロバクター、緑膿菌は耐性菌だけであった。

CEX と CFT の MIC の相関をみると、CFT が CEX より 1~3 濃度すぐれたものが多かった。

2) CFT 250mg 内服時の血中濃度は、内服後 2~3 時間に最高となり、3.9 μ g/ml であった。しかも、6 時間後にも 0.9 μ g/ml も力価が残存していた。

3) 呼吸器感染症15例、歯根周囲炎2例、胆道感染症4例、尿路感染症8例、その他3例に CFT 1日 1~2g を使用し、著効7例、有効11例、やや有効7例、無効3例、判定不能4例であった。

4) 副作用として、血清トランスアミナーゼの上昇5例、消化器症状2例、発疹1例、動揺感1例が認められた。なお、直接クームス試験は調べた範囲ですべて陰性であった。

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

文 献

- 1) 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
- 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

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON CEFATRIZINE

YOSHIRO SAWAE

Medical Technology, School of Health Sciences, Kyushu University and
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

MASAHIDE TAKII

Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

1) Minimum inhibitory concentrations (MICs) of cefatrizine (CFT) against clinical isolates were determined. Growth was inhibited at 87.5% of 16 strains of *Staphylococcus aureus*, 34% of 35 strains of *Escherichia coli* and 51.8% of 27 strains of *Klebsiella* respectively at an MIC of 12.5 μ g/ml or less, while all the strains of *Enterobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* were resistant to CFT. A correlation between the MICs of cephalixin (CEX) and CFT showed that CFT was 1 to 3 times superior in concentration to CEX.

2) The peak serum concentration of CFT administered at an oral dose of 250mg was observed 2 to 3 hours after dosing, its level being 3.9 μ g/ml. The concentration of 0.9 μ g/ml was maintained even

after 6 hours of dosing.

3) CFT was administered at a daily dose of 1 to 2g to 15 patients with respiratory tract infections, 2 with parodontitis, 4 with biliary tract infections, 8 with urinary tract infections and 3 with other infections. Response was excellent in 7, effective in 11, slightly effective in 7, ineffective in 3 and undecided in 4.

4) As far as side-effects were concerned, there were observed increase of serum transaminases in 5, digestive symptoms in 2, eruption in 1 and feeling of swinging in 1. Direct COOMBS' tests revealed negative reactions within a range of the tests.