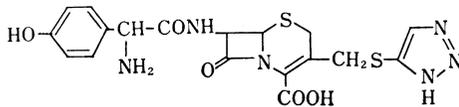


Cefatrizine (CFT) に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用

那須 勝・斉藤 厚・森 信興・堤 恒雄
 広田正毅・中富昌夫・堀内信宏
 長崎大学医学部第二内科 (主任 原 耕平教授)
 猿渡勝彦・餅田親子・伊折文秋・林 愛
 同 検査部 (主任 糸賀 敬教授)

Cefatrizine (以下, CFT と略) は, 米国ブリストル研究所で新しく開発された経口 Cephalosporin 剤で, Fig.1 の化学構造を有する抗生物質である。

Fig.1 Structure of cefatrizine



本剤は, 広域抗菌スペクトルを有し, 内服後腸管から速やかに吸収されるが, 体内ではほとんど代謝されず, 大部分が未変化体のまま主として尿中へ排泄される。

今回, 私達は本剤の各種臨床材料分離菌に対する抗菌力を測定し, 呼吸器感染症にも投与する機会を得たので, その成績を報告する。

抗 菌 力

実験材料ならびに方法: 教室保存の標準株 21株と, 最近患者から分離したグラム陽性球菌 96株 (*Staphylococcus aureus* 64, β -hemolytic *streptococcus* 32) およびグラム陰性桿菌 400株 (*Salmonella* 16, *Shigella* 15, *Escherichia coli* 64, *Klebsiella aerogenes* 64, *Enterobacter aerogenes* 32, *Enterobacter cloacae* 32, *Serratia marcescens* 64, *Proteus vulgaris* 20, *Proteus mirabilis* 29, *Pseudomonas aeruginosa* 64) の計517株について, 日本化学療法学会標準法¹⁾に従い CFT と Cephalexin (以下, CEX と略) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し, 両剤の抗菌力を比較した。ただし, 耐性菌に対していわゆる 2 点法は行なわなかった。増菌用培地は Trypticase Soy Broth (BBL), 測定用平板培地は Heart Infusion Agar (BBL) を使用し, *Proteus* だけは BTB 寒天培地 (栄研) を用いた。対照菌株は, *Escherichia coli* NIHJ JC-2 を用いた。

実験成績: 測定成績は, Table 1, 2 に示した。測定時対照株とした *E. coli* NIHJ JC-2 は CFT, CEX とともに MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

St. aureus 64株は, CFT では 0.78 から 25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり, CEX では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ から 50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは

Table 1. Antibacterial activity against type and neotype strains

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	CFT	CEX	
Gram positive strains	<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	3.13	6.25
	<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	3.13	6.25
	<i>Staphylococcus aureus</i> Terashima	3.13	3.13
	<i>Sarcina lutea</i> PCI 1001	≤ 0.10	≤ 0.10
	<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	≤ 0.10	≤ 0.10
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.78
	Gram negative strains	<i>Salmonella typhi</i> H 901	3.13
<i>Shigella dysenteriae</i> EW 3		0.78	3.13
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW 10		3.13	12.5
<i>Shigella flexneri</i> 3a EW 14		6.25	3.13
<i>Shigella boydii</i> EW 29		1.56	3.13
<i>Shigella sonnei</i> EW 33		1.56	3.13
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2		12.5	12.5
<i>Escherichia coli</i> B		12.5	6.25
<i>Escherichia coli</i> BHN		1.56	3.13
<i>Escherichia coli</i> KP		6.25	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602		3.13	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Denken		0.78	3.13
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100		6.25	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490		>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Kobayashi		>100	>100

3.13 $\mu\text{g/ml}$ ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあった。すなわち, CFT は, CEX に比べて 2~3 段階希釈程度強い抗菌力を示し, この傾向は全供試菌種のほとんどの菌株に対してみられた。

β -hemolytic *streptococcus* は, CFT では 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下, CEX では 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にそのピークがあり, *Salmonella*, *Shigella* は CFT 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$, CEX 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に, *E. coli* は CFT 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と CEX 12.5 $\mu\text{g/ml}$, *Kl. aerogenes* は CFT 1.56 $\mu\text{g/ml}$, CEX 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus mirabilis* は CFT 0.75 $\mu\text{g/ml}$, CEX 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にそのピークをもった分布を示した。

Ent. aerogenes, *Ent. cloacae*, *S. marcescens*, *P.*

Table 2. Antibacterial activity against the organisms isolated from clinical materials

	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
		≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 100
<i>Staph. aureus</i> 64 strains	CFT				2	41	12	5	2	2			
	CEX					2	26	25	2	8	1		
β - <i>Streptococcus</i> 32 strains	CFT	24	1	5		2							
	CEX			20	5		6	1					
<i>Salmonella</i> 16 strains	CFT				1	5	2	3	2		1	2	
	CEX							4	11			1	
<i>Shigella</i> 15 strains	CFT					5	2	5	1	2			
	CEX							3	11	1			
<i>Escherichia coli</i> 64 strains	CFT					3	16	11	13	4	4	3	10
	CEX							9	24	22	1	1	7
<i>Kleb. aerogenes</i> 64 strains	CFT				3	21	8	13	5	6		5	3
	CEX						6	43	10	2	3		
<i>Enterobacter aerogenes</i> 32 strains	CFT						1	3	1	2	2	9	14
	CEX							1	4	4	1		22
<i>Enterobacter cloacae</i> 32 strains	CFT									1	1	4	26
	CEX									1	1	1	29
<i>Serratia marcescens</i> 64 strains	CFT												64
	CEX												64
<i>Proteus vulgaris</i> 20 strains	CFT									4		3	13
	CEX								1		3	3	13
<i>Proteus mirabilis</i> 29 strains	CFT				14	8	1					1	5
	CEX							5	17	1		1	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 64 strains	CFT												64
	CEX												64

Fig.2 Correlation of antibacterial activity between CFT and CEX (64 *staphylococcus* strains)

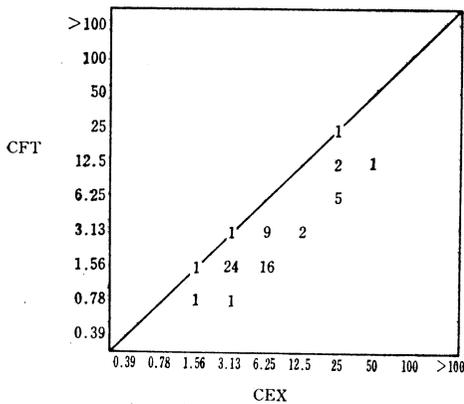


Fig.3 Correlation of antibacterial activity between CFT and CEX (32 β -*streptococcus* strains)

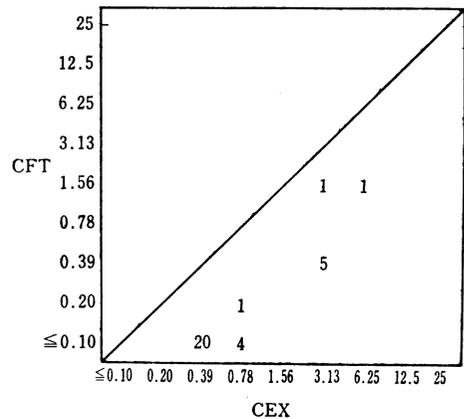


Fig.4 Correlation of antibacterial activity between CFT and CEX (16 salmonella strains)

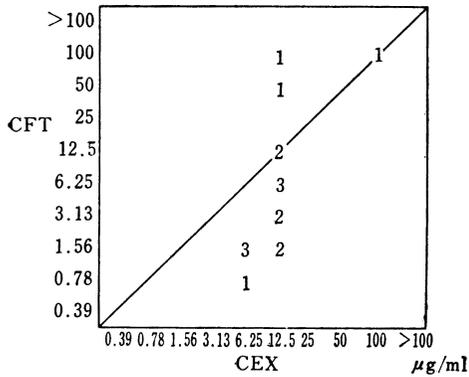


Fig.7 Correlation of antibacterial activity between CFT and CEX (64 Klebsiella aerogenes strains)

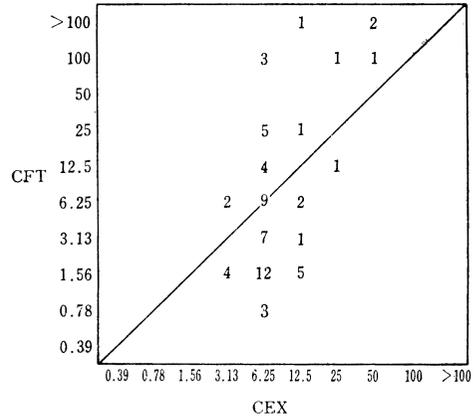


Fig.5 Correlation of antibacterial activity between CFT and CEX (15 shigella strains)

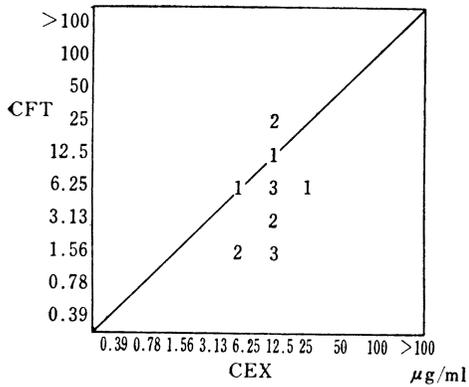


Fig.8 Correlation of antibacterial activity between CFT and CEX (20 Proteus vulgaris strains)

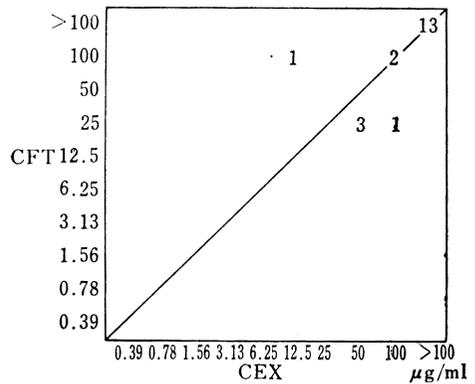


Fig.6 Correlation of antibacterial activity between CFT and CEX (64 Escherichia coli strains)

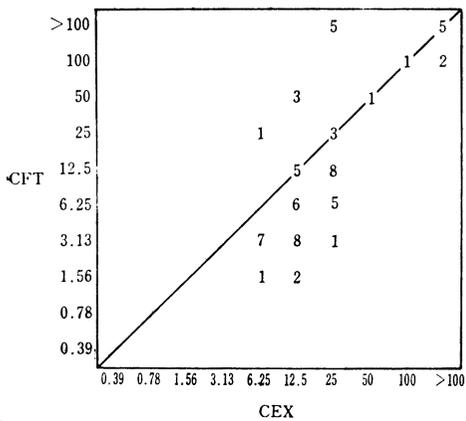


Fig.9 Correlation of antibacterial activity between CFT and CEX (29 Proteus mirabilis strains)

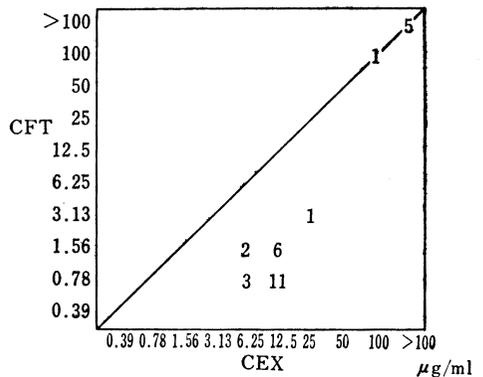


Table 3. Effect of cefatrizine in respiratory infectious diseases

No.	Name Age, Sex	Clinical diagnosis	Dosage			Bacteria in sputum	W B C	C R P	E S R (1 h)	Chest X-ray	Res- ponse	Side effect
			daily dosis	adm. days	total dose							
1	K. M. 44, ♂	Bronchiec- tasis mid. lobe synd.	1.5 g	7	10.5 g	<i>H. influenzae</i>	9,700	(-)	?	slightly improved	+	-
						<i>H. influenzae</i>	5,400	(-)	7			
2	M. M. 69, ♂	Brocho- pneumonia	1.5 g	12	18 g	<i>α-St., Neisseria</i>	7,000	(-)	4	un- changed	-	-
						<i>α-St., Neisseria</i>	7,900	(±)	7			
3	K. U. 28, ♂	Broncho- pneumonia	1.5 g	7	10.5 g	<i>α-St., N. H. parainf.</i>	5,600	(±)	24	slightly improved	+	-
						<i>α-St., N. H. parainf.</i>	3,900	(-)	5			
4	C. T. 65, ♀	Bronchiec- tasis	1.5 g	7	10.5 g	<i>H. influenzae</i>	12,700	(-)	30	un- changed	-	-
						<i>H. influenzae</i>	10,200	(-)	?			
5	H. M. 32, ♂	Broncho- pneumonia	1.5 g	12	18 g	?	11,700	5(+)	70	slightly improved	+	SGPT↑ Eosin.↑
						<i>H. influenzae</i>	10,200	3(+)	50			
6	S. T. 58, ♀	Bronchiec- tasis	1.5 g	17	25.5 g	<i>Proteus</i>	5,400	(-)	26	unchanged	-	-
						?	?	(-)	?			
7	S. M. 64, ♀	Broncho- pneumonia	1.5 g	20	30 g	<i>Proteus</i>	9,000	6(+)	97	nearly improved	‡	-
						?	4,700	(-)	49			
8	M. U. 48, ♀	Lung abscess	1.5 g	19	28.5 g	normal flora	6,900	(-)	68	nearly improved	‡	-
						?	5,300	?	38			

Table 4. Laboratory findings

Case No.	RBC (×10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		SGOT (u.)		SGPT (u.)		Al-p (K. A.)		Urea N (mg/dl)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	433	440	13.7	13.4	42.4	42.0	23	21	10	10	7.5	6.2	11	15
2	398		12.1		37.0		16		14		5.2		21	
3	453	478	13.9	15.0	41.9	45.3	39	26	35	39	4.9	7.1	14	13
4	440	445	12.9	13.1	40.8	41.2	15	19	15	18	14.3	12.3	15	13
5	490	438	14.9	13.1	44.6	40.5	15	23	23	50	17.6	17.6		11
6	347		11.2		33		28	26	26	20	10.7	11.2		
7	341	333	11.0	9.4	34	30	16	26	16	21	9.5	9.3		
8	370	350	11.3	11.1	34	33								

vulgaris, *Ps. aeruginosa* は、そのほとんどが両剤ともに 100 μg/ml 以上の高度耐性菌であった。

各菌種についての CFT, CEX の相関を Fig. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 に示した。12.5 μg/ml を感受性の限界としてみると、CEX に耐性で CFT に感受性の株は、*St. aureus* 64株中8株、*Kl. aerogenes* 64株中1株、*E. coli* 64株中14株、*Shigella* 15株中1株、*P. mirabilis* 29株中1株みられ、CFT に耐性で CEX に感受性の株は、*E. coli* 4株、*Kl. aerogenes* 10株、*Shigella* 2株、*Salmo-*

nella 2株、*P. vulgaris* 1株みられた。

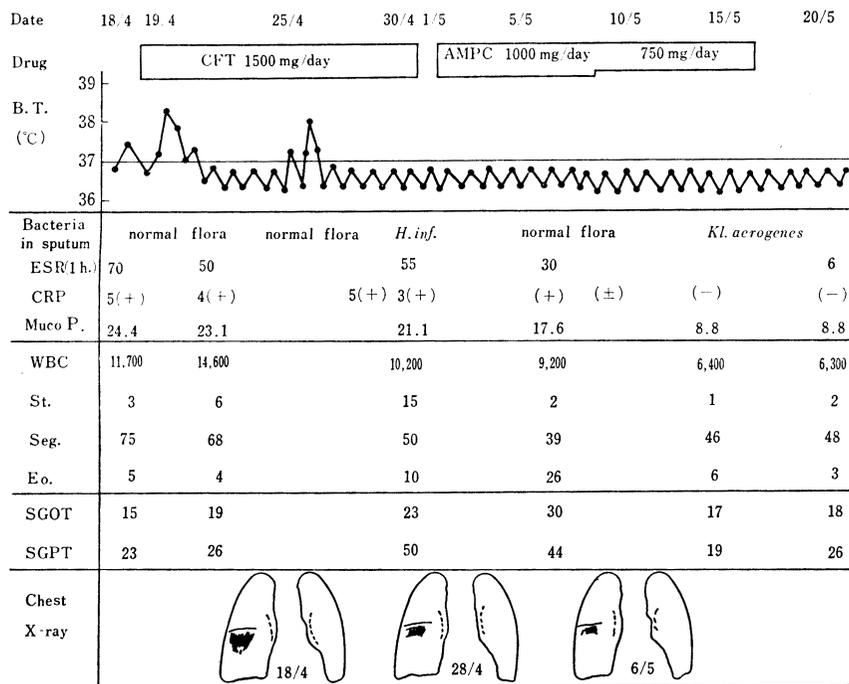
呼吸器感染症への応用

対象症例：気管支肺炎4例、肺化膿症1例、気管支拡張症3例の計8例で、年齢は28歳から69歳、男性4例、女性4例であった。

投与方法ならびに投与量：全例 CFT 1日量 1,500 mg を分3食後投与とし、投与期間は7日から20日間で、総投与量は 10.5~30g であった。

効果判定：臨床効果は、CRP, 血沈値, 白血球数, 胸

Fig. 10 Case 5. H. M. 32yrs. male. Clinical diagnosis : bronchopneumonia



部X線像などの検査所見や体温の推移、咳嗽、喀痰などの呼吸器症状の経過から、総合的に著効(卅)、有効(卅)、やや有効(+), 無効(-)の4段階に判定した。起炎菌の明らかな症例は、その消失の有無も考慮に入れた。

臨床成績：本剤使用例の臨床成績を一括して Table 3 に示し、本剤使用前後の主な検査値を Table 4 に示した。

気管支拡張症3例のうち、*Haemophilus influenzae* (*H. inf.*)を起炎菌とした症例(Case 1, 4)は、*H. inf.*の除菌効果はみられず、喀痰量・性状もほとんど不変であった。

肺化膿症の1例(Case 8)は、咳嗽、喀痰、胸痛を主訴として来院し、右上肺野に浸潤影を認め、起炎菌は不明であったが、本剤投与後約1週間で咳嗽、喀痰、胸痛は訴えなくなり、投与後18日目の胸部X線像では、異常影はほとんど吸収されていたので著効と判断した。

気管支肺炎の4例(Case 2, 3, 5, 7)は、起炎菌は不明であったが1例(Case 7)に著効をみた。

総括して、呼吸器感染症8例のうち著効2例、やや有効3例、無効3例の成績であった。

本剤使用前後の検査値では、1例(Case 5, Fig. 10, 後記)に好酸球増多とSGPT値の軽度上昇がみられたが、本剤を中止しAMPCに変更後は速やかに正常化した。その他自覚的には、本剤による副作用は認めなかつ

た。

2症例について述べる。

Case 5 32歳 男 左官 (Fig. 10)

臨床診断：気管支肺炎

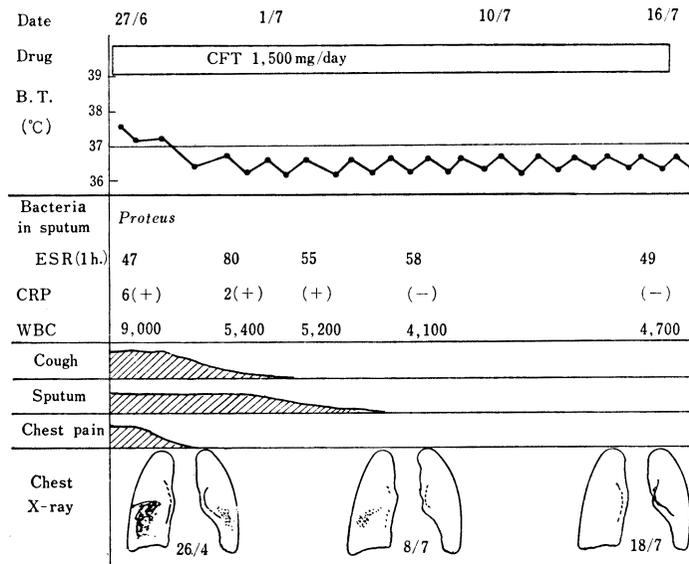
昭和50年4月7日頃から38°C台の発熱、咳嗽、喀痰に気づいた。4月8日茶かっ色の痰と右胸痛を覚えるようになった。4月13日胸部X線撮影の結果、上記診断のもとに本院へ紹介入院した。

入院時現症、検査所見および経過：身長156cm、体重58kg。貧血、黄疸はない。心音は純で、呼吸音は左側肺が全般に減弱していたが、ラ音は聴取しなかった。胸部X線像は、右S4を中心に浸潤影を認め、喀痰細菌検査では、起炎菌は不明であった。CRP 5(+), 血沈値(1時間)70, ムコ蛋白24.4mg/dl, 白血球11700(好中球78%)と著明な炎症所見があり、CFT 1,500mg/日の投与を開始したが、炎症所見はほとんど改善の傾向がみられなかったため、13日目にAMPC 1,000mgに変更した。

CFT投与中、SGPT 23→50と軽度上昇をみ、好酸球5%→10%、AMPC投与後も26%と増加したが、その後速やかに正常化した。

好酸球増多とSGPT値の軽度上昇は、本剤の投与を中止し、AMPC投与中に正常化していることから、AMPCよりも本剤の影響と考えた。

Fig. 11 Case 7. S. M. 64yrs. female, Clinical diagnosis : bronchopneumonia



Case 7 64歳 女 家婦 (Fig. 11)

臨床診断：気管支肺炎

昭和50年6月23日から右側胸部の疼痛と咳嗽，黄色痰に気づいた。その夜，39°C 台の発熱があり，対症療法をうけたが症状は改善せず，さらに呼吸困難も訴えるようになり入院した。

入院時現症，検査所見および経過：身長154cm，体重57.5kg。チアノーゼ，太鼓ばち指はない。胸部X線像は両側中下肺野（とくに右側）に浸潤影を認め，聴診上湿性ラ音を著明に聴取した。

Fig. 11 に示すとおり，炎症所見は著明で，咳，黄色痰，胸痛も訴えたが，本剤 1,500mg 分3投与後，2日目には解熱し，咳，痰も軽減し，7月上旬には時々喀痰をみるだけとなった。胸部X線像も著明に改善がみられ，7月18日のX線像ではほぼ正常となった。著効と判定した。

考 按

新しく開発された Cephalosporin 系抗生剤 CFT の臨床材料分離菌に対する抗菌力を，現在広く各種の感染症に使用されている同系抗生剤の内服剤 CEX と比較してみたが，CFT は，CEX よりかなり優れた抗菌作用を示した。すなわち，*Enterobacter-Serratia* は，他の Cephalosporin 剤と同様に本剤に対しても耐性であったが，前述のとおり，一般に各菌種に対して CFT は，1～3管強い抗菌力を示した。

本剤の血中濃度は，CEX の 1/2～2/3 の濃度レベルを示すが²⁾，これらの細菌学的知見を加味してその臨床効

果には興味もたれる。

本剤 1,500mg を1日量として，分割3回投与を呼吸器感染症に試みたが，*H. inf.* を起炎菌とした気管支拡張症の2例 (Case 1, 4) は，細菌学的効果は認められなかった。慢性気道感染症，とくにその急性増悪期には，本菌が関与する場合がきわめて多く，この際の治療には，他の同系抗生剤と同様に本剤の投与も不適当と考えられ，CP, ABPC あるいは DOTC などが選択されるべきであろう。

急性の肺感染症には，グラム陽性球菌が関与している場合が多いが，気管支肺炎4例，肺化膿症1例のうち，著効例は2例であった。

症例数も少なく，また起炎菌の判明した症例も少ないので，本剤の呼吸器感染症における臨床的效果は十分に論ずることは困難であったが，慢性気道感染症にはほとんど効果はみられず，急性肺感染症では2例に著効をみた。

本剤投与による副作用は，1例に軽度のSGPTの上昇と好酸球増多がみられたが，速やかに正常に復した。

さらに症例を積み重ねることにより，呼吸器感染症における本剤の投与量も含めた臨床的評価はなされるべきであろう。

結 語

新しく開発された Cephalosporin 系抗生物質 CFT について基礎的検討を行ない，また呼吸器感染症へ本剤を投与し，次の結果を得た。

- 1) 抗菌力：教室保存の標準株21株と各種臨床材料分

離菌 496 株 (*Staphylococcus aureus* 64, β -hemolytic *streptococcus* 32, *Salmonella* 16, *Shigella* 15, *Escherichia coli* 64, *Klebsiella aerogenes* 64, *Enterobacter aerogenes* 32, *Enterobacter cloacae* 32, *Serratia marcescens* 64, *Proteus vulgaris* 20, *Proteus mirabilis* 29, *Pseudomonas aeruginosa* 64) の計 517 株について、日本化学療法学会標準法による最小発育阻止濃度を測定し、CEX のそれと比較した。おおむね CFT は CEX より 1~3 管強い抗菌力を示した。

2) 呼吸器感染症への応用：気管支肺炎 4 例、肺化膿症 1 例、気管支拡張症 3 例の計 8 例に、CFT 1,500mg 1 日分 3 投与を行ない、気管支肺炎の 1 例と肺化膿症の 1 例に著効を得た。

本剤投与による副作用は、1 例に軽度の SGPT の上昇と好酸球増多を認めたが、投与中止後速やかに正常に復した。

本論文の内容要旨は、第 23 回日本化学療法学会西日本支部総会で発表した。

なお、本試験に使用した Cefatrizine は萬有製薬(株)から提供を受けた。

文 献

- 1) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968 年制定, 1974 年改訂). *Chemotherapy* 23(8) : 1~2, 1975
- 2) 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

BASIC STUDIES ON CEFATRIZINE AND ITS APPLICATION TO RESPIRATORY INFECTIONS

MASARU NASU, ATSUSHI SAITO, NOBUOKI MORI, TSUNEO TSUTSUMI,
MASATAKE HIROTA, MASAO NAKATOMI and NOBUHIRO HORIUCHI

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
(Director : Prof. KOHEI HARA)

KATSUHIKO SAWATARI, CHIKAKO MOCHIDA, FUMIAKI IORI and AI HAYASHI

Laboratory of Test, Hospital attached to Nagasaki University School of Medicine
(Director : Prof. TAKASHI ITOGA)

Cefatrizine (CFT), a new developed cephalosporin derivative, was examined basically and administered to the patients suffering from respiratory infections. The results obtained were as follows :

1) Antibacterial activities : Minimal inhibitory concentrations of CFT against total 517 strains complied with 21 standard strains and 496 clinically isolated strains stored in our laboratory (*Staphylococcus aureus* 64, β -hemolytic *streptococcus* 32, *Salmonella* 16, *Shigella* 15, *Escherichia coli* 64, *Klebsiella aerogenes* 64, *Enterobacter aerogenes* 32, *Enterobacter cloacae* 32, *Serratia marcescens* 64, *Proteus vulgaris* 20, *Proteus mirabilis* 29, *Pseudomonas aeruginosa* 64) were determined by the standard method of Japan Society of Chemotherapy, and compared with those of cephalixin (CEX).

In most cases CFT demonstrated the same antibacterial activities or 1 to 3 tubes stronger when compared with CEX.

2) Application to respiratory infections : Total 8 patients complied with 4 patients with bronchopneumonia, one with lung abscess and 3 with bronchiectasis were given CFT 1,500mg daily divided into 3 times, and marked effect was obtained in one patient with bronchopneumonia and one with lung abscess.

Adverse reaction was noted in one patient showing slight elevation of SGPT and increase in eosinocyte, but recovered to normal immediately after the discontinuation of dosing.