

Cefatrizine に関する基礎的・臨床的研究

— インフルエンザ菌およびインフルエンザ菌呼吸器感染症を中心に —

松本慶蔵・野口行雄・宇塚良夫

今岡 誠・中島康雄・渡辺貴和雄

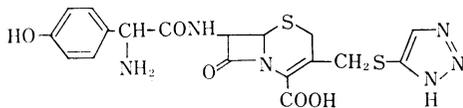
長崎大学熱帯医学研究所臨床部門 (内科)

荒井澄夫・木村久男・西岡きよ

本田一陽

東北大学医学部第一内科

Cefatrizine (S-640 P, 以下 CFT) は米国プリストル社研究所で開発された経口用の半合成セファロスポリン系抗生物質で、次の構造式を有している。



内服用のセファロスポリン系抗生物質としては、従来吸収が良好で各臓器への移行も優れた Cephalexin (以下 CEX) が臨床に使われているが、抗菌力の点からも、臨床効果の点からも、今一步の感を免れない。本研究では CEX と対比しながら、いくつかの利点を持つとされる CFT について、第 1 に、慢性呼吸器感染症において最も重要な起炎菌であるインフルエンザ菌に対する抗菌力の問題、第 2 に、ラットおよびマウスでどのような臓器分布をとるかの臓器組織内濃度の比較、第 3 に、慢性呼吸器感染症を中心に呼吸器・尿路・胆道感染症に対する臨床研究を行ない、抗生物質としての本剤の位置づけを行ない、いくつかの興味ある知見が得られたので報告する。

(A) 基礎的研究

方 法

1) 抗 菌 力

各種呼吸器疾患患者から喀痰定量培養法¹⁾²⁾によって 10^7 /ml 以上に分離された病原性の明らかなインフルエンザ菌 65 株の CFT と CEX に対する MIC を、化学療法学会標準法により接種菌液を 10^8 /ml として比較測

定した。増菌には 5% 家兔消化血液加 BHI-broth³⁾⁴⁾、感受性測定には 5% 家兔消化血液加 BHI-agar³⁾⁴⁾ を用いた (寒天希釈法)。

2) 臓器内濃度

①ラット 100g 1群 3匹として、CFT 100mg/kg、CEX 100mg/kg をそれぞれ経口投与し、経時的に屠殺脱血後、各臓器を摘出した。血液は血清に分離後 pH 6.0、1/15M 磷酸緩衝液で 4 倍に希釈後測定、肺・肝・腎については 3 倍量の pH 6.0、1/15M 磷酸緩衝液を加え waring blender で氷冷下ホモジネートし、そのまま測定した。測定は *Sarcina lutea* ATCC 9341 を検定菌とする SL-15 寒天培地の薄層カップ法で行なった。標準曲線は pH 6.0、1/15M 磷酸緩衝液の希釈系列を用いて作製した。

②マウス 15g 1群 4匹として CFT 200mg/kg および BCG に FREUND'S incomplete adjuvant を加え、これを尾静脈から注入して肺に Granuloma を作ったマウスに同じく 200mg/kg を経口投与し、経時的に屠殺脱血後各臓器を摘出し、血液は血清に分離後測定、肺・肝・腎は pH 7.2 の磷酸緩衝液を等量加え、waring blender で氷冷下ホモジネートし、そのまま測定した。測定は *Bacillus subtilis* PCI 219 を用いて、Tryptosoy agar の薄層カップ法で行なった。標準曲線は pH 7.2 の磷酸緩衝液の希釈系列で作製した。

成 績

1) インフルエンザ菌の CFT に対する MIC

Table 1 に示すように、CFT の MIC は $3.13 \mu\text{g/ml}$ にピークをもって分布し、そのピーク株数は 46 株 ; 71

Table 1. Sensitivity distribution of *Haemophilus influenzae* 65 strains ($\mu\text{g/ml}$)

	Total strains	MIC								
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Cefatrizine	65		2	46	11	3	3			
Cephalexin	65				6	27	18	8	2	4

%, CEX の場合は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にピークをもって分布し、そのピーク株数は 27 株; 42% であった。すわなち、CFT はインフルエンザ菌に対する抗菌力では CEX より約 4 倍優れており、かつ CFT に高度耐性菌は認められていない点で大きな差異を認めた。したがって、抗菌力の面から、呼吸器インフルエンザ菌感染症に CFT を用いた場合、その効果が期待できることを示すものと考えられる。

2) 臓器内濃度

①ラット臓器内濃度は Fig. 1 に示すように投与後 1

Fig. 1-a Tissue concentrations of cefatrizine in rats

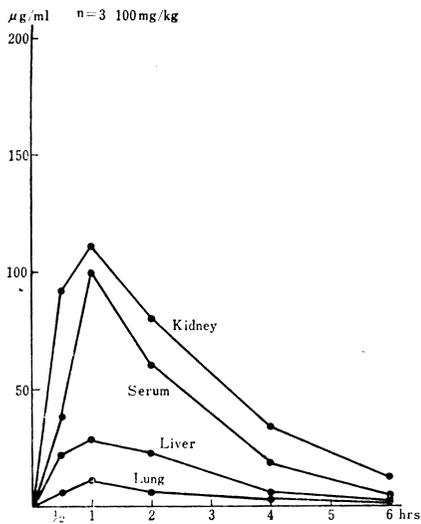
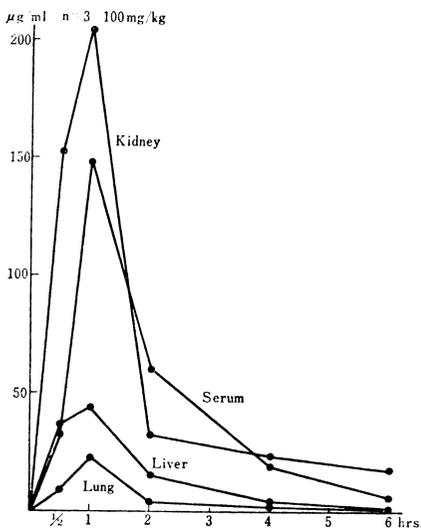


Fig. 1-b Tissue concentrations of cephalixin in rats



時間をピークとし、CFT では腎・血清・肝・肺の順序でそれぞれ 112, 100, 28.0, 11.2 $\mu\text{g/ml}$ で半減期は 1~2 時間であった。CEX では腎・血清・肝・肺の順でピーク値はそれぞれ 204, 148, 44.0, 12.4 $\mu\text{g/ml}$ で半減期は 30 分~1 時間であった。

②マウス臓器内濃度は Fig. 2 に示すように 30 分を

Fig. 2-a Tissue concentrations in mice

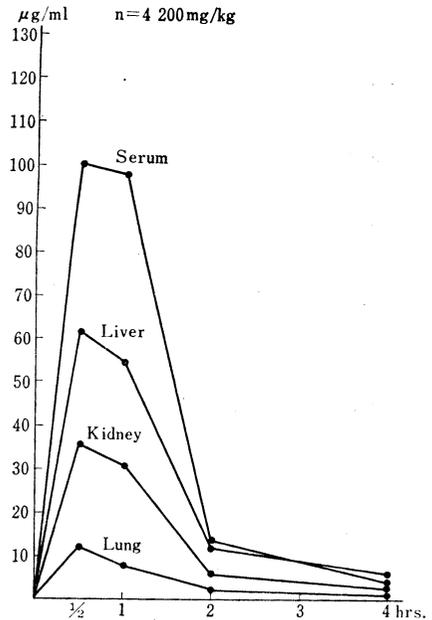
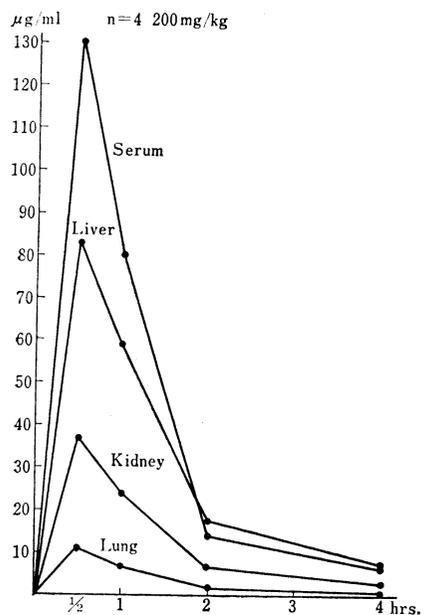


Fig. 2-b Tissue concentrations in BCG-infected mice



ピークとし、正常マウスでは血清・肝・腎・肺の順序でそれぞれ 100, 62.0, 35.0, 12.0 $\mu\text{g/ml}$ 、半減期は 1~2 時間であった、BCG 感染マウスでは、血清・肝・腎・肺の順序でそれぞれ 130, 83, 37, 10.8 $\mu\text{g/ml}$ で半減期は 1~2 時間、非感染マウスと感染マウスとでは、血清・肝においては感染マウスのほうが高い濃度が得られている。

以上を小括すると、ラットを場とした CFT と CEX の臓器内濃度を比較すると、前者の吸収は CEX より劣るが、その排泄は前者より後者が速やかであり、CFT のほうが保持がよいことが知られた。

ラットとマウスにおける CFT の臓器内濃度の比較は、測定法が異なるので厳密な比較はできないが、動物よっての差を知ることを目的として検討された。マウスでは吸収が速やかで、30 分にピークを持ち、30 分後までの低下は緩やかであるが、次の 1 時間では著明な低下を認め、臓器別濃度の高低順は、血清・肝・腎・肺であるに対し、ラットにおいてはピークは 1 時間にあり、その 1 時間後の測定値はマウスに比較し、全体的に高値を示しており、臓器別濃度の高低順は腎・血清・肝・肺の順でマウスの場合と全くこの点では異なるが、肺内濃度だけは両者ともに最も低い。以上を要約すれば、臓器内濃度を考える場合には、使用動物による種差を厳格に考慮すべきであることを示すものと言えよう。

感染マウスと正常マウスとの臓器濃度の比較では、ピークの時間は異ならないが各臓器のピーク値は血清・肝で正常マウスに比し高いが、腎・肺では同様の値であった。明確な炎症を証明しうる肺で差異がなかった点は、BCG 感染という肺の特殊性感染症の場合においては、臓器内濃度に影響を与えなかったと解される。

(B) 臨床的研究

対象と薬剤投与方法

①呼吸器感染症：CFT の呼吸器感染症に対する臨床使用例は 15 症例、重症例は含まず中等症以下で、内訳は肺炎 1 例、慢性気管支炎 8 例、気管支拡張症 3 例、慢性細気管支炎 1 例、肺線維症 2 例であった。年齢分布は 30 歳から 81 歳、性別は男 11 例、女 4 例である。投与方法は 2.0g 分 4 毎食後および就寝前投与方法である。

②尿路感染症：CFT の尿路感染症への使用例は 7 例、中等症以下の症例で内訳は急性膀胱炎 6 例、慢性膀胱炎 1 例である。年齢分布は 47 歳から 86 歳、性別は男 1 例、女 5 例である。投与方法は 1 日 1.0g~2.0g 分 2~4 投与方法である。

③胆道感染症：CFT の胆道感染症に対する使用例は 1 例で、急性胆嚢炎である。38 歳の女性で、投与方法は 1 日 2.0g 分 4 毎食後投与方法である。

④有効性判定の基準

著効：喀痰中から病原菌が消失し、臨床症状の改善が速やかでかつ著しく、投薬 48 時間以内に改善傾向が認められるもの。

有効：喀痰中から病原菌が消失し、投薬 1 週間以内に臨床症状の改善が認められたもの。

やや有効：喀痰中から病原菌が消失または減少したが、臨床症状の改善が少なかったかあるいはなかったもの。または、細菌学的な効果はなかったが、臨床症状の改善があったもの。

無効：細菌学的な効果もなく、臨床症状の改善も認められなかったもの、あるいは悪化したもの。

臨床成績

①呼吸器感染症：成績は Table 2, 3 に要約して示す。15 症例のうち著効は認められず、有効 3 例 20%、やや有効 4 例 27%、無効 8 例 53% であった。

細菌学的に本剤の効果を見ると、肺炎球菌感染症 4 例においては、全例 1 日 2.0g 投与方法により肺炎球菌が消失したが、2 例にインフルエンザ菌が出現し、1 例においてはインフルエンザ菌は起炎性を発揮していると考えられる。

私共のとくに注目するインフルエンザ菌感染症 3 症例においては、1 例がインフルエンザ菌は消失し、他 2 例はインフルエンザ菌が同数存続している。

第 2 症例 T. T., 72 歳、男、体重 45kg、慢性気管支炎。既往歴・合併症はとくになく、数年前から咳嗽・喀痰があり、本年 3 月はじめ頃から帯黄色の喀痰が出るようになった。3 月 14 日および 3 月 20 日の喀痰定量培養でインフルエンザ菌 $10^8/\text{ml}$ (MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$) が分離された。3 月 21 日から CFT 2.0g 分 4 の投与方法開始。7 日間の投与方法で咳嗽がなくなり、喀痰量は 10 分の 1 に減少、呼吸困難も消失し、本剤は有効であった。

第 6 症例 T. S., 81 歳、男、体重 48kg、慢性気管支炎。既往歴・合併症はとくになく、2 年前前から気管支喘息として入院を繰り返していた。咳嗽・喀痰の増悪時には ABPC の内服で軽快していた。本年 4 月 25 日、4 月 30 日の喀痰定量培養でインフルエンザ菌 $10^8/\text{ml}$ (MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$)、黄色ブドウ球菌 $10^6\sim 10^8/\text{ml}$ が分離された。喀痰定量培養法では $10^7/\text{ml}$ 以上の有意の菌を病原菌と判定しているため、このインフルエンザ菌に対して 4 月 30 日から CFT 2.0g 分 4 投与方法開始した。5 月 2 日の喀痰定量培養でインフルエンザ菌 $10^8/\text{ml}$ 、黄色ブドウ球菌 $10^7/\text{ml}$ 、7 日間の投与方法後、5 月 8 日にはインフルエンザ菌 $10^9/\text{ml}$ (MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$)、黄色ブドウ球菌 $10^6/\text{ml}$ であった。臨床症状の改善も認められず無効であった。

以上、慢性気管支炎 2 例のインフルエンザ菌の CFT

Table 2. Respiratory infections

Case	Name	Age	Sex	B. W.	Diagnosis	Dosage	Isolated organisms	Clinical response	Side effect
1	Y. S.	30	M	55 kg	Pneumonia	2.0g×14 days	normal flora →normal flora	fair	(-)
2	T. T.	72	M	45 kg	Chronic bronchitis	2.0g×7 days	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ /ml →normal flora	good	(-)
3	S. U.	75	M	56 kg	Chronic bronchitis	2.0g×7 days	<i>Str. pneumoniae</i> 10 ⁸ /ml →(-)	good	(-)
4	K. D.	54	F	45 kg	Chronic bronchitis	2.0g×7 days	<i>Str. pneumoniae</i> 10 ⁷ /ml → <i>H. inf.</i> 10 ⁸ /ml	fair	(-)
5	S. A.	69	M	58 kg	Chronic bronchitis	2.0g×26 days	<i>Str. pneumoniae</i> →(-)	fair	(-)
6	T. S.	81	M	48 kg	Chronic bronchitis	2.0g×7 days	<i>H. influenzae</i> 10 ⁹ /ml → <i>H. inf.</i> 10 ⁹ /ml	poor	(-)
7	M. S.	61	M	63 kg	Chronic bronchitis	2.0g×7 days	<i>Str. pneumoniae</i> 10 ⁸ /ml → <i>H. inf.</i> 10 ⁸ /ml	poor	(-)
8	B. S.	68	M	54 kg	Chronic bronchitis	2.0g×14 days	normal flora →normal flora	poor	(-)
9	S. F.	65	M	56 kg	Chronic bronchitis	2.0g×25 days	normal flora →normal flora	poor	(-)
10	S. T.	70	M	52 kg	Bronchiectasis	2.0g×17 days	<i>Klebsiella</i> 10 ⁸ /ml → <i>Kleb.</i> 10 ⁸ /ml	fair	(-)
11	M. O.	60	M	57 kg	Bronchiectasis	2.0g×5 days	normal flora →normal flora	poor	(-)
12	T. H.	38	F	45 kg	Bronchiectasis	2.0g×7 days	normal flora →normal flora	poor	(-)
13	A. O.	66	F	42 kg	Chronic bronchiolitis	2.0g×8 days	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ /ml → <i>H. inf.</i> 10 ⁸ /ml	poor	(-)
14	T. C.	58	M	59 kg	Pulmonary fibrosis (FLD)	2.0g×27 days	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷ /ml →normal flora	good	(-)
15	Y. H.	37	F	45 kg	Pulmonary fibrosis (FLD)	2.0g×14 days	normal flora →normal flora	poor	(-)

Table 3. Laboratory findings (Respiratory infections)

Case No.	ESR (1°)		WBC(mm ³)		GOT		GPT		Al-Pase		Proteinuria		BUN(mg/dl)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	69	37	11500	7600	15	18	13	13	7.0	7.8	NT	NT	NT	NT
2	NT	NT	NT	NT	18	26	10	13	5.9	6.3	NT	NT	14.4	6.3
3	25	30	4400	4900	23	20	16	10	7.5	7.9	—	—	15.9	11.2
4	6	19	5900	6100	70	30	150	18	30.6	8.5	NT	NT	20.7	20
5	49	35	12700	4250	13	18	14	15	5.6	5.8	—	—	NT	NT
6	23	NT	6000	5200	18	22	14	12	8.5	6.8	NT	NT	29.7	36.6
7	10	NT	6000	6400	31	22	22	15	6.4	6.7	NT	NT	22.3	18.0
8	68	52	6450	6300	15	13	17	11	7.0	7.0	NT	NT	NT	NT
9	9	7	5400	7000	13	19	9	4	5.0	7.0	—	—	NT	NT
10	110	78	6200	7200	13	16	15	14	7.0	7.0	—	—	NT	NT
11	56	48	7200	6800	21	23	19	17	7.0	NT	—	—	NT	NT
12	18	14	7600	7200	23	20	21	23	7.8	7.4	—	—	NT	NT
13	42	53	6700	6400	15	15	18	14	7.8	7.8	NT	NT	NT	NT
14	59	50	7800	6900	18	17	21	25	5.0	6.5	—	—	NT	NT
15	18	25	7100	6900	21	24	19	17	6.5	7.0	—	—	NT	NT

に対する感受性はともに $3.13 \mu\text{g/ml}$ であるのに、1例は有効、1例は無効の相反する成績を得た。また、CFTの投与によって、菌交代症としてインフルエンザ菌感染症を惹起した第7症例は、慢性気管支炎で、喀痰定量培養により肺炎球菌 $10^8/\text{ml}$ が分離され、 2.0 g 分4、7日間の投与でインフルエンザ菌 $10^8/\text{ml}$ (MIC $3.13 \mu\text{g/ml}$) に菌交代した。臨床症状の改善がなく無効であった。

以上の成績の評価は例数が少なく簡単にはなし得ないが、感受性が同一な点から本剤の気道移行の良否によるものと解されよう。この点の追求が必要であると考えられる。肺炎桿菌が起炎菌である2例は菌の消失と菌数減少が認められた点は、本剤が経口剤である点から考えて興味深い。

投与日数と効果：投与量は 2.0 g 分4で、有効例の平均投与日数は14日間、やや有効例の平均投与日数は16日間、無効例の平均投与日数は12日間であった。投与日数と効果との間には明らかな相関関係は認められなかった。本剤の呼吸器感染症の投与量は感受性を有する起炎菌では1日量 2.0 g で充分であると考えられるが、インフルエンザ菌感染症については適正量の決定は今後の検討にまわりたい。

②尿路感染症：成績は Table 4, 5 に示す。7例全部が有効であった。4例が大腸菌、1例がプロテウスミラビリス、1例が同定しなかったグラム陰性桿菌の感染で、CFTの投与により細菌尿の消失と臨床症状の改善をみた。尿路感染症で単純性の場合には、起炎菌が感受性を有

Table 4. Urinary infections

Case	Name	Age	Sex	B. W.	Diagnosis	Dosage	Isolated organisms	Clinical response	Side effect
1	T. N.	75	F	38 kg	Acute cystitis	$1.0 \text{ g} \times 7 \text{ days}$	<i>E. coli</i> $10^8/\text{ml} \rightarrow (-)$	good	(-)
2	M. F.	86	F	61 kg	Acute cystitis	$1.0 \text{ g} \times 7 \text{ days}$	<i>E. coli</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$	good	(-)
3	E. M.	61	F	36 kg	Acute cystitis	$1.0 \text{ g} \times 7 \text{ days}$	<i>Proteus</i> $10^8/\text{ml} \rightarrow (-)$	good	(-)
4	M. A.	75	F	40 kg	Acute cystitis	$1.0 \text{ g} \times 7 \text{ days}$	<i>E. coli</i> $10^5/\text{ml} \rightarrow (-)$	good	(-)
5	S. A.	28	M	58 kg	Acute cystitis	$1.5 \text{ g} \times 5 \text{ days}$	<i>E. coli</i> $10^5/\text{ml} \rightarrow (-)$	good	(-)
6	T. A.	47	F	43 kg	Acute cystitis	$2.0 \text{ g} \times 4 \text{ days}$	<i>E. coli</i> $10^5/\text{ml} \rightarrow (-)$	good	(-)
7	S. T.	65	M	65 kg	Chronic cystitis	$1.0 \text{ g} \times 7 \text{ days}$	GNB $10^5/\text{ml} \rightarrow (-)$	good	(-)

Table 5. Laboratory findings (Urinary infections)

Case No.	ESR (1°)		WBC (mm ³)		GOT		GPT		Al-Pase		Proteinuria		BUN (mg/dl)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	9	NT	NT	NT	22	14	10	14	12.8	16.2	NT	NT	16.6	27.5
2	35	17	4000	4400	16	10	10	14	6.4	8.5	+	-	13.5	14.5
3	NT	44	9200	NT	14	20	14	12	NT	9.6	NT	NT	6.4	NT
4	8	13	7300	6750	18	19	17	15	NT	NT	+	±	NT	NT
5	12	15	5800	6100	13	13	10	9	NT	NT	+	+	NT	NT
6	13	15	6800	NT	8	10	7	13	5.3	5.0	+	-	NT	NT
7	NT	NT	5200	NT	13	13	15	11	5.3	5.0	+	+	NT	NT

Table 6. Biliary infection

Case	Name	Age	Sex	B. W.	Diagnosis	Dosage	Isolated organisms	Clinical response	Side effect
1	F. S.	38	F	45 kg	Acute cholecystitis	$2.0 \text{ g} \times 7 \text{ days}$	no test	good	(-)

Table 7. Laboratory findings (Biliary infection)

Case No.	ESR		WBC (mm ³)		GOT		GPT		Al-Pase		Proteinuria		BUN (mg/dl)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	9	NT	4500	NT	12	29	10	16	15.4	15.2	NT	NT	NT	20.4

する限り1日投与量は1.0gで充分であると考えられる。

③胆道感染症：成績はTable 6, 7に示す。急性胆嚢炎1例に、2.0g分4, 7日間投与し、3日後に臨床症状の改善をみ、有効であったが、細菌の検索はできなかった。

④副作用：Table 3, 5, 7呼吸器感染症の第4症例は肝機能障害例であったが、投与による悪化はなかった。呼吸器感染症の第6症例は高齢であり、投与前からすでに軽度ではあるがHyperazotemiaあり、投与によって軽度の亢進が認められたが、とくに症状は訴えず、理学的所見もなかった。他に肝機能、腎機能に異常を認めた症例はなく、また胃腸症状の副作用は認めなかった。

考 察

経口用セファロsporin系抗生物質としては、CEXが臨床に用いられているが、吸収が良好で各臓器への移行もよいという反面、他の注射用セファロsporin系抗生物質(CET, CER, CEZ)と比較して抗菌力が弱く、臨床応用、なかんずく慢性呼吸器感染症への応用には制限がある。慢性呼吸器感染症においては、起炎菌としてのインフルエンザ菌の重要性はすでに、MULDER⁶⁾, MAY⁷⁾, 私共⁸⁾⁹⁾により強調されている。すわなち、東北大学第一内科において、呼吸器疾患患者の喀痰定量培養で 10^7 /ml以上に有意菌が分離された割合⁸⁾⁹⁾をみると昭和47年1月から昭和47年12月までの1年間では25%を占めていることから示される。このインフルエンザ菌に対して従来のセファロsporin系抗生物質は比較的高いMICを示し、慢性呼吸器感染症の治療に、これらの抗生物質を用いた場合に菌交代症としてインフルエンザ菌の感染をむしろ惹起する場合が多い。基礎的研究で明らかかなようにインフルエンザ菌に対するCFTのMICは $25\mu\text{g/ml}$ 以下でCEXより優れ、抗菌力の面から臨床応用にあって呼吸器インフルエンザ菌感染症に用いて効果が期待できるものと考えられた。いっぽう、ラットおよびマウスでのCFTの臓器分布では、両動物の間にピークを示すまでの時間、分布の順序に差があるが、いずれの場合でも肺への移行は多くはない。またマウスにおいてBCG感染肺と正常肺との間に濃度差が認められなかったが、特殊な炎症であるためと解される。すでに私共が報告しているように、ウサギ大腸菌性肺炎においてペニシリン系、セファロsporin系抗生物質の濃度測定では感染部は非感染部に比して高い濃度が得られているので、肺への分布が少ないことが直ちに、肺感染部位の濃度が低いことには結びつくものではない。また抗生物質が気道へどれだけ分泌されるかについて、われわれの気管支局所採痰法を用いての研究¹⁰⁾では、喀出痰中濃

度よりも局所痰中濃度が高く、かつ抗生物質が有効である場合には、局所痰中濃度は感染病原菌のMICを越える濃度であることが解明されている。このことをふまえて、呼吸器感染症に対する本剤の効果をみると、2.0g分4投与によって肺炎球菌および肺炎桿菌の感染による慢性の気道感染症において、これらの細菌のMICをこえる濃度が、炎症局所で得られていると考えられ、諸家の報告にあるように、肺炎球菌・肺炎桿菌に対する本剤のMICが低いことと軌を一にするものである。たほう、慢性の気道感染においては、インフルエンザ菌が主要な感染菌であることを述べたが、インフルエンザ菌感染症に本剤を用いた例では、1例有効で、2例が無効であり、インフルエンザ菌へ菌交代を起こしたのが1例認められた。このうちインフルエンザ菌に対する本剤のMICを測定したのは無効の1例を除く3例で、いずれも $3.13\mu\text{g/ml}$ であり、正確には本剤の2.0g分4投与時の血中濃度・喀出痰中濃度・気管支局所採痰法による気管支分泌物中濃度を測定する必要があるが、慢性呼吸器感染症の気道の炎症局所においてインフルエンザ菌のMIC $3.13\mu\text{g/ml}$ を越える濃度か、あるいはこれを越えないこれに近い濃度が得られていると推定される。したがって、インフルエンザ菌慢性呼吸器感染症に本剤を2.0g分4投与で用いた場合にはMICが $1.56\mu\text{g/ml}$ では効果が期待でき、MICが $3.13\mu\text{g/ml}$ では本剤の気管支分泌物中への移行の良否によって、効果のある場合と、ない場合があり、MICが $6.25\mu\text{g/ml}$ 以上であれば効果がないと思われ、一定した効果が得られないと考えられる。

すなわち、本剤は2.0g分4投与ではインフルエンザ菌による慢性呼吸器感染症には一定した効果が期待できない。

本剤はラット・マウスの臓器内濃度によれば、肝・腎によく分布し、大腸菌感染が主体の尿路・胆道感染症には臨床研究で明らかかなように1.0g分4投与でよく反応し、有用な抗生物質であるといえる。

本剤の基礎的研究・臨床的研究・副作用の検討の成績を勘案し、本剤の抗生物質群中の位置を要約すると、肺炎球菌・病原ブドウ球菌、溶連菌等の呼吸器感染症には通常量(2.0g/日)の投与によって十分な効果を期待できるが、インフルエンザ菌に対しては通常量の投与以外に何らかの工夫が必要であること、大腸性尿路感染症・胆道感染症には通常量ないしやや低い量で十分な効果が期待できるなど、従来のセファロsporin系経口剤に、抗菌力の面からも強く一歩進んだものと言えよう。

結 論

① 呼吸器由来インフルエンザ菌65株に対するCFT

の MIC は CEX より 4 分の 1 低く、25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、ピークは 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にあり、ピーク株数は 46 株 71% であった。

② CFT のラット臓器内濃度は 1 時間にピークがあり、腎・肝・肺の順でそれぞれ 112, 100, 28.0, 11.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった CEX よりピーク値は低かったが半減期は CEX より長かった。

CFT の BCG 感染マウスと非感染マウスでの臓器内濃度では、30 分にピークがあり、血清・肝・腎・肺の順で、血清・肝では感染マウスのほうが高く、腎・肺ではほとんど差はなかった。

ラットとマウスでは、ピークを示すまでの時間、臓器濃度の順序に明確な差を認め、動物の種差によるものと解された。

③ CFT の臨床使用例は 23 症例である。呼吸器感染症 15 例（肺炎 1 例、慢性気管支炎 8 例、気管支拡張症 3 例、慢性細気管支炎 1 例、肺線維症 2 例）では、2.0 g 分 4 投与で有効 3 例（20%）、やや有効 4 例（27%）、無効 8 例（53%）であった。

細菌学的効果では、肺炎球菌・肺炎桿菌感染症には有効であったが、インフルエンザ菌感染症には一定した効果が得られなかった。尿路感染症 7 例（急性膀胱炎 6 例、慢性膀胱炎 1 例）では 1.0 g~2.0 g 分 2~4 投与で全例有効（100%）であった。大腸菌を主体とするグラム陰性桿菌の感染であった。胆道感染症 1 例（急性胆嚢炎）では 2.0 g 分 4 投与で有効であった。

④ 呼吸器感染症の場合、起炎菌に感受性がある場合、通常投与量 2.0 g 分 4 投与で十分な効果が期待できる。尿路・胆道感染症には起炎菌に感受性がある場合、通常投与量以下（1.0 g 分 4 投与）でも、十分な効果が期待できる。

⑤ 臨床使用例で、Hyperazotemia があつた症例に軽度の亢進を認めた以外、副作用をとくに認めなかった。

なお Hyperazotemia があつた症例は老人で、かつ病初から azotemia があつたため、かつ尿が濃縮されているため、BUN 上昇と考えられるが、投与終了後には BUN 以

外の腎機能に異常はなく本剤の投与によるものとは考えられない。

本研究に用いた Cefatrizine は萬有製薬(株)から提供された。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 荒井澄夫, 横山紘一, 西岡きよ, 中村隆: 呼吸器感染症の臨床病理学的診断(3), 材料採取上の問題点. 臨床病理 19: 248~253, 1971
- 2) 西岡きよ, 助川善兵衛, 渡辺貴和雄, 宇塚良夫, 松本慶蔵: 呼吸器感染症の起炎菌検索に関する検討, 第 1 報, 喀痰定量培養法. 臨床検査 17: 1007~1009, 1974
- 3) 荒井澄夫, 松本慶蔵, 横山紘一, 西岡きよ, 中村隆: インフルエンザ菌の臨床細菌学, 一抗生物質感受性試験と Spheroplast 化一. Chemotherapy 19: 199~203, 1971
- 4) 松本慶蔵, 荒井澄夫, 横山紘一, 西岡きよ: インフルエンザ菌の臨床細菌学—慢性呼吸器感染症を中心に—. 内科 26: 474~479, 1970
- 5) 松本慶蔵: インフルエンザ菌性慢性呼吸器感染症の基礎的臨床的研究. 感染症学雑誌 48: 117~125, 1974
- 6) MULDER, J.: *Haemophilus influenzae* (Pfeiffer) as an ubiquitous cause of common acute and chronic purulent bronchitis. Acta Medica Scandinavica 94: 98~140, 1938
- 7) MAY, J.R.: Chemotherapy of chronic bronchitis and allied disorders, The English Universities Press Ltd., London, 1st ed. 1968, 2nd ed. 1972
- 8) 松本慶蔵, 西岡きよ, 宇塚良夫, 木村久男, 助川善兵衛, 渡辺貴和雄: 原因菌の変遷(2)—喀痰内細菌叢の定量培養成績よりみた呼吸器感染症—. モダンメディア 19: 245~252, 1973
- 9) 松本慶蔵: 慢性呼吸器感染症における起炎菌の新決定法とそれを応用した気道感染の分析ならびに新しい化学療法確立. 東北医学雑誌 58: 147~152, 1975
- 10) MATSUMOTO, K.: 9th International Congress of Chemotherapy, Concentration of antibiotics in bronchiolar secretions, in press.

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFATRIZINE

KEIZO MATSUMOTO, YUKIO NOGUCHI, YOSHIO UZUKA,

MAKOTO IMAOKA, YASUO NAKAJIMA, KIWAO WATANABE

The Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine,
Nagasaki University

SUMIO ARAI, HISAO KIMURA, KIYO NISHIOKA and ICHIYO HONDA

The First Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine

Laboratory and clinical studies on cefatrizine were performed with following results.

1) MIC values of cefatrizine against 65 strains of respiratory pathogenic *Haemophilus influenzae* ranged from 1.56 to 25 $\mu\text{g/ml}$, and those values were four times lower than those of cephalixin.

2) After oral administration of cefatrizine 100 mg/kg in rats, tissue concentrations reached peak values in 1 hour. Tissue levels in order of concentration were kidney, serum, liver, and lung, and each value was 112, 100, 28.0, 11.2 $\mu\text{g/ml}$. Half life of cefatrizine in tissues was between 1 hour to 2 hours.

After oral administration of cephalixin 100 mg/kg in rats, tissue concentrations reached peak values in 30 minutes. Tissue levels in order of concentration were kidney, serum, liver, and lung, and each value was 204, 148, 44.0, 12.4 $\mu\text{g/ml}$. Half life of cephalixin in tissues was between 30 minutes to 1 hour.

3) After oral administration of cefatrizine 200 mg/kg in mice, tissue concentrations reached peak values in 30 minutes. Tissue levels in order of concentration were serum, liver, kidney, and lung, and each value was 100, 62.9, 35.0, 12.0 $\mu\text{g/ml}$.

After oral administration of cefatrizine 200 mg/kg in BCG-infected mice, tissue concentrations reached peak values in 30 minutes. Tissue levels in order of concentration were serum, liver, kidney, and lung, and each value was 130, 83.0, 37.0, 18.0 $\mu\text{g/ml}$.

4) Cefatrizine was administered orally to 23 patients. Respiratory infections were 15 patients (pneumonia 1 case, chronic bronchitis 8 cases, bronchiectasis 3 cases, chronic bronchiolitis 1 case, pulmonary fibrosis 2 cases), and cefatrizine was administered at a daily dose of 2.0 g. Three cases responded well, 4 cases fair, and 8 cases poor.

Urinary infections were 7 patients (acute cystitis 6 cases, chronic cystitis 1 case), and cefatrizine was administered at a daily dose of 1.0 g~2.0 g. All cases were well responded.

Biliary infection was 1 case (acute cholecystitis), and cefatrizine was administered at a daily dose of 2.0 g. Cefatrizine was effective in this case.

5) One case with respiratory infection had minimal hyperazotemia, and after administration of cefatrizine hyperazotemia was increased slightly. The others had no adverse reactions.