

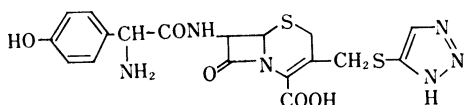
外科における Cefatrizine の抗菌力, 吸収, 排泄, 臓器内濃度, 代謝および臨床応用について

石山俊次・中山一誠・岩本英男・岩井重富
鷹取睦美・川辺隆道・坂田育弘・村田郁夫
大橋 満・水足裕子

日本大学医学部第三外科

Cefatrizine(以下 CFT) は米国プリストル社研究所において開発された新しい経口半合成セファロsporin系抗生物質であり, 開発当初は S-640 P と呼ばれた物質である¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾²²⁾(Fig. 1)。

Fig. 1



Chemical name: 7-[D-2-amino-2-(*p*-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(1,2,3-triazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carboxylic acid (propylene glycol solvate)

Molecular formula: $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2 \cdot C_3H_6O_2$

Molecular weight: 538.6

溶解性は水にやや溶けにくく, メタノール, エタノール, アセトン, エーテル, クロロホルムなどにほとんど溶けない。

CFT の原末として室温密封容器中において安定である。また 40°C でも, 4 カ月安定である。水溶液中では, 37°C pH 6.0 以下の酸性側では比較的安定であるが, アルカリ側では不安定である。5°C では 37°C より安定で, pH 2.0, 5.0, 6.0 では 2 日間力価の低下はみられない。血清蛋白に対する結合率は人血清に対しては約 50% 結合する。

I. 抗菌スペクトル

教室保存の標準菌株に対する CFT の抗菌力を検討した。方法は, Bacto-Peptone (Difco 製) 2.0ml に, 1 白金耳の菌を接種し, 37°C 24 時間培養した菌液 (10^8 cells/ml) について, Heart Infusion Agar (栄研) を用いた寒天平板希釈法 (Agar plate dilution method) により最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。その結果, CFT はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し優れた抗菌力を示すことが判ったが, *Strept. faecalis*, *Strept. Mg*, *Proteus morganii* および *Pseudomonas aeruginosa* に対しては効果が期待できない (Table 1)。

II. 病巣分離菌の感受性分布

抗菌スペクトルと同様の方法で, 外科病巣から分離した黄色ブドウ球菌, 大腸菌および肺炎桿菌について各種

セファロsporin系抗生物質に対する感受性を測定し, 感受性分布について比較検討した。

1) 黄色ブドウ球菌

CFT では, 1.56~12.5 μ g/ml の間にすべての株が分布するが, 54 株中 22 株 (40.7%) は 1.56 μ g/ml に, 12 株 (22.2%) は 3.13 μ g/ml に, 17 株 (31.5%) は 6.25 μ g/ml に, 3 株 (5.6%) は 12.5 μ g/ml に分布した。CFT は, CEX および CED よりは優れているが, その他の注射用セファロsporin系薬剤と比較するとかなり劣る結果を示した (Table 2)。

2) 大腸菌

ブドウ球菌と同様の薬剤について感受性を測定した。CFT では, 54 株中 45 株 (83%) は 1.56~50 μ g/ml の間に分布し, 残りの 9 株は 100 μ g/ml 以上に分布した。分布のピークは 6.25 μ g/ml にあり 20 株 (37%) が分布し, 次いで 12.5 μ g/ml に 13 株 (24%) が分布した。これらの成績は CEZ, CER および CTZ よりは劣るが, CET, CEX, CED, CEP および CEC よりは優れた成績であった (Table 3)。

3) 肺炎桿菌

肺炎桿菌 27 株について CFT に対する感受性分布をみると, 27 株中 14 株 (51.9%) が 1.56~3.13 μ g/ml に分布しており, CEZ, CTZ と類似し優れた成績であった (Table 4)。

III. Cefatrizine の吸収, 排泄

1) 標準曲線

CFT の Standard curve を, *Sarcina lutea* ATCC 9341 株を検定菌とする paper disc method により測定した。培地は SL-15 agar medium (polypeptone 0.3 %, yeast ext. 0.1 %, beef ext. 0.1 %, NaCl 1.0 %, powder agar 1.2 %) を用いた。本剤が蛋白結合があること, また pH 7.0 以上では力価の低下があることから, 血中濃度の測定には, Monitrol serum を pH 6.0 PBS で 4 倍に希釈した液を用いて CFT 原液を希釈し作成した標準曲線を, また, 尿中濃度の測定には pH 6.0 PBS 希釈のものを用いた⁷⁾ (Fig. 2)。

2) 血中および尿中濃度

健康成人3名に早朝空腹時、CFT 500mg を内服させ、1/2, 1, 2, 4 および 6 時間後の血中および尿中濃度を測定した。測定方法は標準曲線と同じ方法によった。なお血液は抗凝固剤としてクエン酸ナトリウムを用い採血し、直ちに低温遠沈し得られた血漿は測定まで冷凍保存した。また血漿 (検体) は pH 6.0 PBS で 4 倍以上に希

釈して測定に供した。検定菌を 10^8 cells/ml 有する菌液の 1% を含有する測定用培地 (10^6 cells/ml) を用いて、paper disc 法により測定を行なった。ただし、検定尿の希釈には、pH 6.0 PBS を用いた。

健康成人3名の CFT 500mg 経口投与後の血中濃度の成績は投与後 30 分では trace の状態であった。1時

Table 1. Antibacterial spectrum of CFT

		C E X	C E R	C F T
1	<i>Staph. aureus</i> 209 P	0.8	≤ 0.025	0.2
2	<i>Staph. aureus</i> JC-1	0.4	0.05	0.4
3	<i>Staph. aureus</i> Terajima	1.56	0.2	0.8
4	<i>Staph. aureus</i> Smith	0.8	≤ 0.025	0.8
5	<i>Staph. aureus</i> Newmann	3.13	1.56	0.8
6	<i>Staph. aureus</i> ATCC 6538	1.56	3.13	1.56
7	<i>Strept. faecalis</i> ATCC 8043	3.13	50	25
8	<i>Strept. Mg</i>	>100	0.05	25
9	<i>Micrococcus lysodeikticus</i>	0.4	≤ 0.025	0.8
10	<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	3.13	0.1	0.4
11	<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	0.4	0.1	1.56
12	<i>Bacillus pumilus</i> IFO 3813	0.8	0.2	0.8
13	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.1	≤ 0.025	0.1
14	<i>B. cereus mycoides</i> ATCC 9654	50	12.5	25
15	<i>B. cereus mycoides</i> ATCC 11778	50	6.25	25
16	<i>Corynebacterium</i> Nozi	0.4	≤ 0.025	0.2
17	<i>E. coli</i> K 12	25	6.25	12.5
18	<i>E. coli</i> B	3.13	3.13	0.8
19	<i>E. coli</i> BMW	6.25	3.13	50
20	<i>E. coli</i> C14	6.25	25	3.13
21	<i>E. coli</i> NIHJ	6.25	6.25	12.5
22	<i>E. coli</i> JC-2	12.5	3.13	6.25
23	<i>Shigella sonnei</i> I	12.5	3.13	1.56
24	<i>Aerobacter aerogenes</i> IAH 1102	3.13	3.13	6.25
25	<i>Proteus morganii</i> No. 1001	>100	>100	>100
26	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100	3.13	6.25	3.13
27	<i>Ps. aeruginosa</i> NCTC 10490	>100	>100	>100

Table 2. Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* to CFT in surgical fields (54 Strains)

	≤ 0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100 $\mu\text{g/ml}$
CEZ			10	23	10	11						
CER	12	14	9	17	2							
CET		2	22	30								
CEX						2	21	20	11			
CED							9	20	23	2		
CEP		7	20	16	10	1						
CEC				12	32	10						
CTZ			16	18	13	7						
CFT					22	12	17	3				

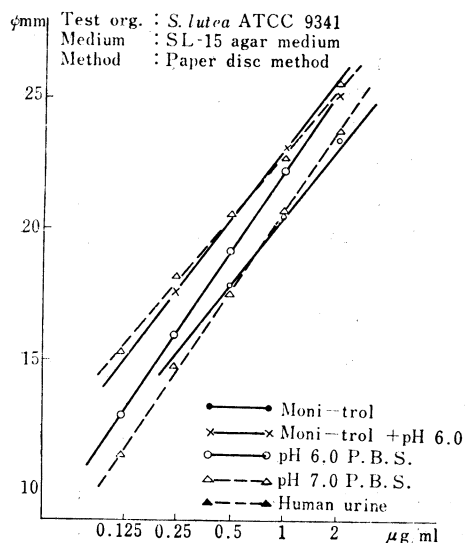
Table 3. Sensitivity distribution of *Escherichia coli* to CFT in surgical fields (54 Strains)

	≤0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100 μg/ml
CEZ				2	27	7	4	4	3		3	4
CER						12	28	1	2	2	2	7
CET						2		4	26	13		9
CEX							3	36	9	2		4
CED								10	34	5	1	4
CEP							2	1	2	8	23	18
CEC							5	30	11		1	7
CTZ					13	26	6		2	1	2	4
CFT					2	5	20	13	2	3		9

Table 4 Sensitivity distribution of *Klebsiella* to CFT in surgical fields (27 Strains)

	≤0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100 μg/ml
CEZ				1	3	10	3	2	1	4	1	2
CER						1	13	3	3	2	2	3
CET						1	5	7	5	6		3
CEX						1	11	10	2	1	1	1
CED								17	5	2	2	1
CEP						1	2	9	4	3	4	4
CEC							3	14	1	2	4	3
CTZ				1	8	6	2	2	2	4		2
CFT				1	6	8	3	2	2	1	2	2

Fig. 2 Standard curve of CFT



間で $2.2 \mu\text{g/ml}$, 2 時間でピークとなり $3.73 \mu\text{g/ml}$, 4 時間で $1.93 \mu\text{g/ml}$ となり, 6 時間でも $0.57 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 5, Fig. 3)。

尿中濃度については投与後 1 時間にピークとなり平均 $1,412 \mu\text{g/ml}$ を示し時間の経過とともに濃度は減少し,

Table 5. Serum concentrations of CFT

	1/2	1	2	4	6	hrs.
I. N. (6.1 mg/kg)	—	2.6	3.8	2.2	0.6	μg/ml
M. O. (5.9 mg/kg)	0.2	0.8	3.0	1.4	0.4	
H. K. (5.6 mg/kg)	—	3.2	4.0	2.2	0.7	
Average		2.2	3.7	1.9	0.5	

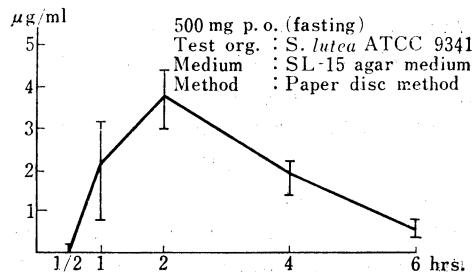
500 mg. p. o. (fasting)

Test org. : *S. lutea* ATCC 9341

Medium : SL-15 agar medium

Method : Paper disc method

Fig. 3 Serum concentration of CFT



2 時間で $1,377 \mu\text{g/ml}$, 4 時間で $707 \mu\text{g/ml}$, 6 時間でもなお $97 \mu\text{g/ml}$ を示し, 6 時間までの尿中回収率は平均 31.1% であった (Table 6, Fig. 4)。

Table 6. Urinary excretions of CFT

	1/2	1	2	4	6 hrs.		Recovery
I. N. (6.1 mg/kg)	2	185	2,350	1,550	290	$\mu\text{g/ml}$	199.2 mg (39.8%)
	18	20	24	66	127	ml	
	0.04	3.7	56.4	102.3	36.8	mg	
M. O. (5.8 mg/kg)	1,075	2,600	1,000	315	1	$\mu\text{g/ml}$	133.2 mg (26.6%)
	16	22	36	72	85	ml	
	17.2	57.2	36	22.7	0.1	mg	
H. K. (5.6 mg/kg)	2,225	1,450	780	255	trc.	$\mu\text{g/ml}$	134.3 mg (26.9%)
	22	30	34	60	61	ml	
	49.0	43.5	26.5	15.2		mg	
Average	1,101	1,412	1,377	707	97	$\mu\text{g/ml}$	155.6 mg (31.1%)
	22.1	34.8	39.6	46.8	12.3	mg	

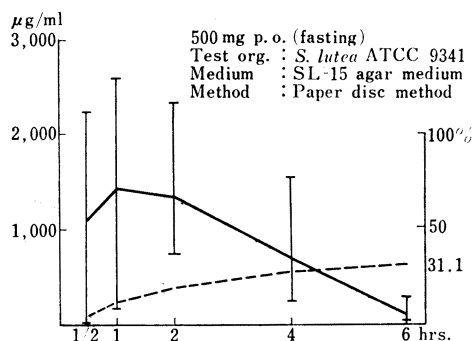
500 mg. p. o. (fasting)

Test org. : *S. lutea* ATCC 9341

Medium : SL-15 agar medium

Method : Paper disc method

Fig. 4 Urinary excretion of CFT



IV. 臓器内濃度

Sprague-Dawley 系, 雄, 成熟ラット, 生後 4~5 週令, 体重 180~200 g を用い, 3 匹 1 群として, ^{14}C -labeled CFT を 20 mg/kg 早朝空腹時経口投与し, その臓器内移行性を検討した。CFT 投与後, 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間, および 6 時間に断頭, 瀉血した後, 各臓器を剔出し, 生理食塩水で洗浄後, 3~5 倍量の 99% エタノールを加えてホモジナイズし, 遠沈後, その上清を被検液として, Bioassay としては血中濃度と同様な方法により paper disc 法で測定した。ただし, 低濃度まで測定する目的で Thin single seed layer method を用いた。また, 同一サンプルについて Radioassay を行なった。Toluene および Dioxan 系 Scintillator を加え, Packard 製 Liquid Scintillation Counter で測定した。その結果, Bioassay, Radioassay 共に類似した Distribution Pattern を示した。すなわち Bioassay では腎が最も高く, 次いで血清, 肝, 肺,

脾, 心, 筋肉の順であった。いっぽう, Radioassay でも全く Bioassay と同様な Pattern を示した (Table 7, Fig. 5 and 6)。

ラットの尿中濃度については臓器内濃度と同様な方法で行なった。投与後 30 分で $31.5 \mu\text{g/ml}$, 1 時間で $361.7 \mu\text{g/ml}$, 2 時間でピークとなり $645 \mu\text{g/ml}$, 4 時間で $355 \mu\text{g/ml}$, 6 時間でもなお $116.7 \mu\text{g/ml}$ と高濃度を示した (Table 8, Fig. 7)。

ラット胆汁中移行については, 臓器内濃度と同様な方法で検討した。胆汁採取に関しては, ラットの総胆管に Canulation を施行し, 胆汁の排出を充分に確認してから, 薬剤の投与を行なった。その結果, 投与後 30 分で平均 $4.3 \mu\text{g/ml}$, 1 時間で $11.2 \mu\text{g/ml}$, 2 時間で $19.7 \mu\text{g/ml}$, 4 時間で $40.7 \mu\text{g/ml}$, 6 時間で $68.9 \mu\text{g/ml}$ と時間の経過とともに高濃度の排泄を示した (Table 9, Fig. 8)。

Table 7. Tissue concentration of ^{14}C -CFT

	1/2	1	2	4	6 hrs.	
Brain	—	—	—	—	—	$\mu\text{g/g}$
Heart	1.4	2.0	1.4	0.6	trc.	
Liver	7.9	9.2	9.3	5.5	3.7	
Kidney	19.7	21.9	13.1	8.3	4.6	
Lung	3.4	4.3	3.5	1.1	0.6	
Spleen	2.3	2.9	1.7	0.8	0.3	
Muscle	1.2	1.7	1.0	0.4	trc.	
Serum	10.4	10.0	7.7	4.0	2.0	$\mu\text{g/ml}$

20 mg/kg p. o.

Sarcina lutea ATCC 9341

Cylinder plate method

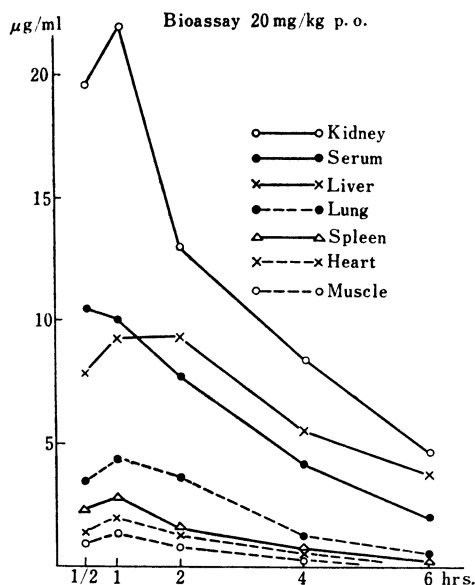
Fig. 5 Tissue concentration of ^{14}C -CFT

Table 8. Urinary excretions of CFT

	1/2	1	2	4	6	hrs.
A	80	615	690	335	90	$\mu\text{g/ml}$
B	1.02	350	375	215	110	
C	13.6	120	870	445	150	
Average	31.5	361.7	645	335	116.7	

20mg/kg p. o. (fasting) 3 SD rats

Test org. : *S. lutea* ATCC 9341

Medium : SL-15 agar medium

Method : Paper disc method

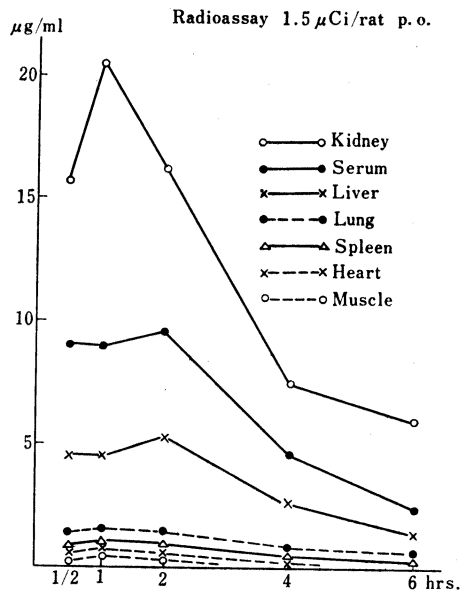
Fig. 6 Tissue concentration of ^{14}C -CFT

Table 9. Biliary concentrations of CFT

	1/2	1	2	4	6	hrs.
A	1.3	14.8	20.0	33.2	64.0	$\mu\text{g/ml}$
B	3.3	5.7	18.0	24.0	42.8	
C	8.33	13	21	65	100	
Average	4.3	11.2	19.7	40.7	86.9	

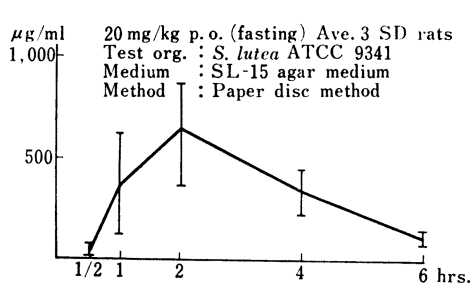
20mg/kg p. o. (fasting) 3 SD rats

Test org. : *S. lutea* ATCC 9341

Medium : SL-15 agar medium

Method : Paper disc method

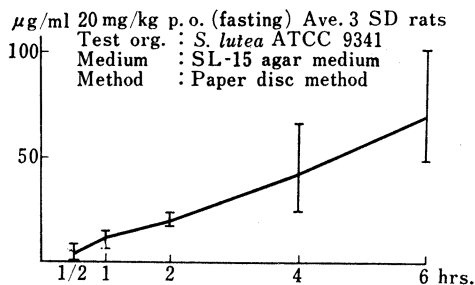
Fig. 7 Urinary excretion of CFT



V. 生体内代謝

CFT の生体内代謝を検討するため、薄層クロマトグラフィーを施行し、Bioautogram による抗菌活性の検討と Radioscanning による代謝実験をおこなった。検体は CFT 投与後の人血漿および人尿と ^{14}C labeled CFT 投与後のラット尿を用いた。第1の溶媒系は酢酸エチル：ピリジン：ブタノール：酢酸：水=42：21：21：6：

Fig. 8 Biliary concentration of CFT



10 の系を用い、支持体は東京化成 Spot film (Silicagel) を使用した。第2の溶媒系はブタノール：酢酸：水=4：1：5 の系を用い支持体は Eastman chromatogram 6061 を使用した。Radioscanning については、Packard 製 Radioscanner を用いた。その結果、第1の溶媒系を用い検定菌として *Sarcina lutea* ATCC 9341 を用いた。CFT 500mg 投与後1時間、2時間、および3時間に採

血した血漿をエタノール処理したのち Bioautogram を行なった成績ではいずれの時間の検体の阻止円も Standard の CFT と同一の Rf 値 0.13 を示した (Fig. 9)。また、人尿 2 検体についても同様であった。いっぽう、第 1 の系で検定菌として *B. sub.* ATCC 6633 を用いた人尿 3 検体の成績でも上述の成績と一致し、以上のことから、CFT はヒトの生体内では抗菌性代謝物が存在しないことを証明した (Fig. 10)。

第 2 の溶媒系を用い検定菌として *B. sub.* ATCC 6633 を用いた人尿 2 検体の Bioautogram の成績では、いずれの検体も Standard の CFT と同一の Rf 値 0.27 にだけ阻止円が認められた (Fig. 11)。いっぽう、第 2 の系を用い検定菌として *Sarcina lutea* ATCC 9341 を用いた Rat 尿 (^{14}C -labeled CFT 20mg/kg 経口) の成績では 0~2 時間尿では Standard と同一の Rf 値 0.3 だけ spot が認められたが、2~6 時間尿および 6~12 時間尿では、Rf 値 0.3 と Rf 値 0.05 に 2 つの抗菌力の

ある Spot を認め、生体内で抗菌性代謝物が生成されている成績を示した (Fig. 12)。そこで 0~2 時間尿および 2~6 時間尿の 2 つの TLC plate について Radiocanning を施行した。その結果、0~2 時間尿では、Rf 値 0.35 を中心に one peak を示す成績を得、Bioautogram に一致した結果を得た。2~6 時間尿については、Rf 値 0.35 および Rf 値 0.1 と two peaks を示す成績を得、これも Bioautogram の成績を裏付ける成績であった。したがって Rat 尿に関する実験では、CFT は生体内で代謝され抗菌性代謝物が生成されることが証明された (Fig. 13, 14)。

Fig. 9 Bioautogram of CFT

Solvent : EtOAc : Pyridine : n-BuOH : AcOH : H₂O
= 42 : 21 : 21 : 6 : 10
Adsorbent : Eastman chromatogram 6061
Test org. : *Sarcina lutea* ATCC 9341

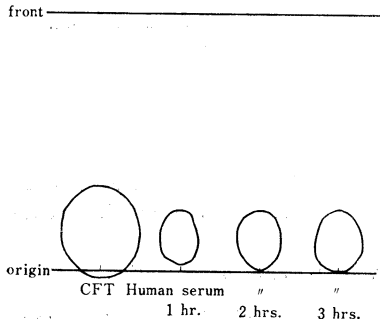


Fig. 10 Bioautogram of CFT

Solvent : EtAc : Pyridine : n-BuOH : AcOH : H₂O
= 42 : 21 : 21 : 6 : 10
Adsorbent : Eastman chromatogram 6061
Test org. : *B. sub.* ATCC 6633

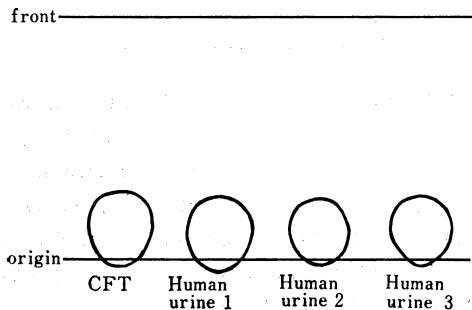


Fig. 11 Bioautogram of CFT

Solvent : n-BuOH : AcOH : H₂O
= 4 : 1 : 5 (top phase)
Adsorbent : Eastman chromatogram 6061
Test org. : *B. sub.* ATCC 6633

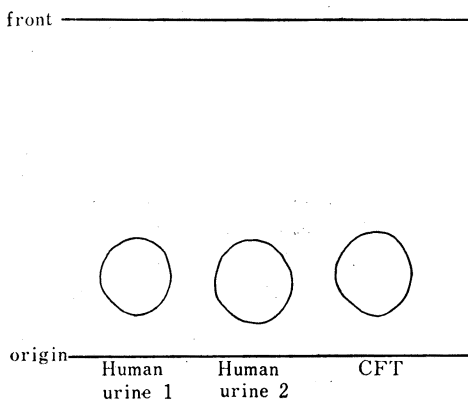


Fig. 12 Bioautogram of CFT

Solvent : n-BuOH : AcOH : H₂O = 4 : 1 : 5
Adsorbent : Spot film (Tokyo kasei) silicagel
Test org. : *Sarcina lutea* ATCC 9341

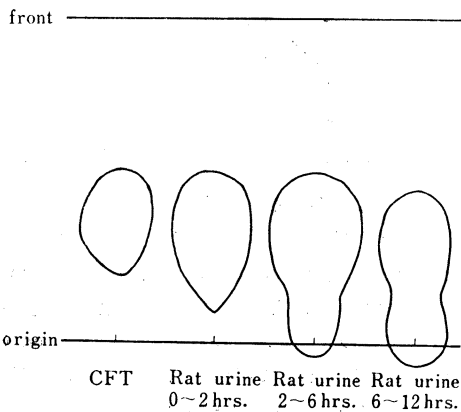


Fig. 13 Radioscanning in rat urine (0~2 hrs.)

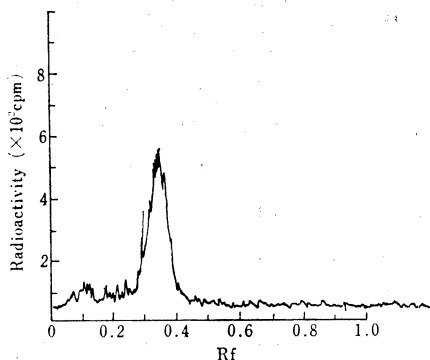
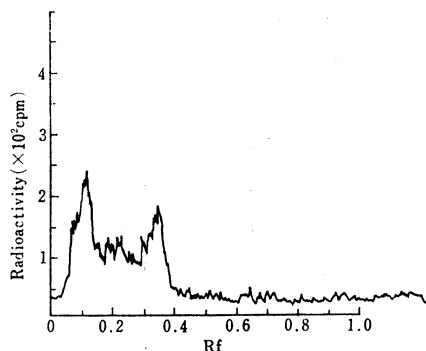


Fig. 14 Radioscanning in rat urine (2~6 hrs.)



VI. 臨床成績

外科的感染症 34 例に CFT を使用し、その臨床効果を検討した。その疾患別内訳は、全てが軟部組織感染症であり、癰疽 10 例、癰 4 例、よう 2 例、膿瘍 5 例、蜂窩織炎 1 例、感染性粉瘤 5 例、創感染 5 例、化膿性顎下腺炎 1 例、感染性痔瘻 1 例の計 34 例である。年齢は 15~79 歳、性別は男性 22 例、女性 12 例である。1 回投与量は 250mg 24 例、500mg 10 例であり、総投与量は最低 3g から最高 18g であった。起炎菌別には、*Staph. aur.* 8 例、*Staph. epid.* 4 例、GPB (Anaerobe) 1 例、*E. coli* 3 例、*Pseudomonas* 2 例、GNB 2 例、no growth 2 例、および *Cloaca*, *Staph. aur.* 1 例の計 23 例である。臨床効果の判定は、教室の臨床効果判定基準によった⁸⁾¹⁷⁾。また、臨床検査に関しては全て外来症例であるため検索は不可能であった。その結果、34 例中、28 例が有効、5 例が無効、1 例が判定不能であった。有効率は 82.3% を示した。副作用に関しては、34 例中 1 例に食欲不振を訴えた症例を認めたが、投与を中止するほどではなかった (Table 10)。

考 案

CFT の抗菌スペクトルは、CEX と CER の中間に位

する。外科病巣由来の分離株に対する感受性分布については、黄色ブドウ球菌に対しては、CFT は CEX, CED より 2~3 段階優れた成績を示したが、他のセファロスポリン系薬剤よりは劣る¹⁾²⁾⁸⁾⁴⁾⁶⁾⁸⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。大腸菌に対しては、CER より多少劣るが優れた感受性分布を示す。肺炎桿菌については、CEZ および CTZ と類似した成績であった¹²⁾¹⁸⁾。吸収、排泄に関しては、CFT 500mg 空腹時投与の成績では、投与後 2 時間にピークがあり、その血中濃度は 3.73 μg/ml であった。この血中濃度パターンは CEX 500mg 食後に投与した血中濃度と類似していた (Fig. 15, 16)。したがって CFT の血中濃度は、概して低い傾向にある⁷⁾⁸⁾。尿中移行に関してはその移

Fig. 15 Serum concentrations of cephalixin 500mg p.o. (fasting and no fasting)

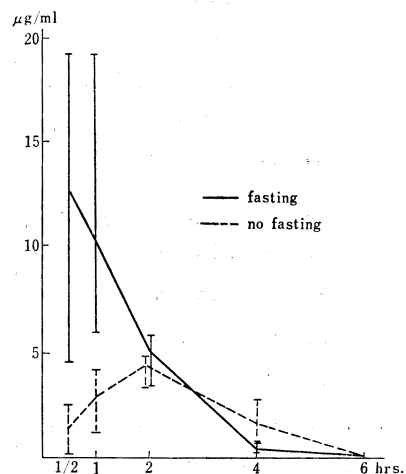


Fig. 16 Serum concentrations of CFT 500mg p.o. (fasting)

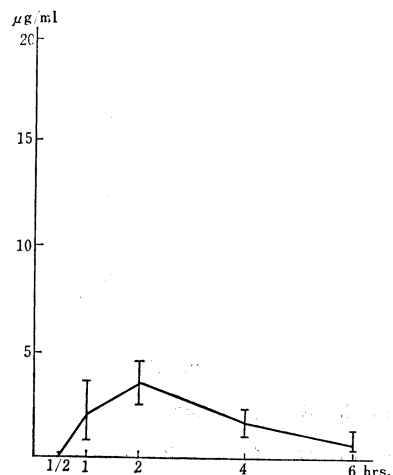


Table 10. Clinical responses of CFT

No.	Name	Age	Sex	Diseases	Organisms	Dose/day	Days	Total dose	Adj. therapy	Side effect	Responses
1	H. I.	23	M	Felon	<i>Staph. epid.</i>	250mg×3	4	3 g	Incision	—	Good
2	J. K.	52	M	Felon	<i>Staph. epid.</i>	250mg×3	5	3.75 g	Puncture	—	Good
3	K. K.	34	F	Felon	<i>Staph. epid.</i>	250mg×3	4	3 g	Puncture	—	Good
4	T. K.	27	M	Felon		250mg×4	3	3 g	—	—	Good
5	K. Y.	20	F	Felon		250mg×4	4	4 g	—	—	Good
6	C. M.	46	M	Felon		500mg×3	3	4.5 g	—	—	Good
7	T. K.	36	M	Furuncle	<i>Staph. aur.</i>	250mg×4	4	4 g	Incision	Ano- rexia	Good
8	H. H.	54	F	Carbuncle	<i>Staph. aur.</i>	500mg×3	7	10.5 g	Incision	—	Good
9	M. O.	18	F	Carbuncle	G. N. B.	250mg×3	9	6.75 g	Incision	—	Poor
10	M. N.	62	M	Phlegmon	<i>Pseudomonas</i>	250mg×3	15	11.25 g	—	—	Poor
11	Y. T.	56	M	Infected wound	<i>Pseudomonas</i>	250mg×3	17	12.75 g	—	—	Poor
12	T. A.	29	M	Infected atheroma	<i>Staph. aur.</i>	250mg×3	7	5.25 g	Incision	—	Good
13	T. K.	35	M	Infected atheroma		250mg×4	4	4 g	Incision	—	Good
14	M. T.	37	M	Infected wound	<i>Staph. aur.</i>	250mg×4	5	5 g	—	—	Good
15	H. S.	32	F	Infection of submaxillary gland	<i>Staph. aur.</i>	500mg×3	8	12 g	Incision	—	Good
16	M. O.	15	F	Abscess	<i>E. coli</i>	250mg×4	18	18 g	Incision	—	Poor
17	G. K.	37	M	Abscess	<i>Staph. aur.</i>	250mg×4	5	5 g	Incision	—	Good
18	T. I.	35	M	Abscess	G. P. B. (Anaerobe)	500mg×3	5	7.5 g	Incision	—	Good
19	T. H.	79	F	Abscess	<i>E. coli</i>	250mg×4	4	4 g	—	—	Good
20	M. M.	40	M	Infected atheroma		250mg×4	8	8 g	Incision	—	Good
21	I. K.	16	M	Felon		250mg×4	3	3 g	Incision	—	Good
22	D. A.	57	M	Furuncle	<i>Staph. aur.</i>	250mg×4	4	4 g	—	—	Good
23	H. O.	52	M	Anal fistula	no growth	250mg×4	10	10 g	—	—	Poor
24	K. S.	38	F	Abscess	<i>E. coli</i>	250mg×4	9	9 g	Incision	—	Good
25	H. H.	26	M	Furuncle	<i>Staph. aur.</i>	250mg×4	5	5 g	—	—	Good
26	J. A.	22	F	Infected atheroma	G. N. B.	500mg×3	5	7.5 g	Incision	—	Good
27	K. W.	33	M	Infected wound		500mg×3	5	7.5 g	—	—	Good
28	T. N.	34	F	Infected wound		500mg×3	3	4.5 g	—	—	Good
29	T. Y.	41	F	Felon		500mg×3	6	9 g	Incision	—	Good
30	M. M.	40	M	Infected atheroma	<i>Staph. aur.</i>	250mg×4	8	8 g	Incision	—	Good
31	I. K.	16	M	Felon		250mg×4	3	3 g	Incision	—	unk- nown
32	K. T.	20	F	Furuncle	<i>Cloaca,</i> <i>Staph. aur.</i>	500mg×3	4	6 g	—	—	Good
33	T. M.	46	M	Felon		500mg×3	3	4.5 g	—	—	Good
34	E. I.	36	M	Infected wound	no growth	250mg×4	4	4 g	—	—	Good

行は良好であり、高い濃度で排泄されるが、6時間までの尿中回収率が平均 31.1% であり、胆汁からの排泄も充分に考えられる。

ラットにおける尿中および胆汁中への移行については、CEX および CED と類似した成績であった。

代謝に関しては、われわれの薄層クロマトグラフィーおよび Bioautography による実験では、人血漿および人尿については、とくに活性代謝物は存在しなかった。いっぽう、 ^{14}C labeled CFT を用いたラット尿についての代謝実験では、時間の経過とともに活性代謝物が生成されることが Bioautogram および Radioscanning によって証明し得た⁵⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。この件に関しては今後の研究の課題である。

結 論

Cefatrizine (CFT) について、基礎的および臨床的検討を行ない、次のような結論を得た。

1) 抗菌スペクトル

Streptococcus, *B. cereus*, *Proteus morganii*, *Ps. aeruginosa* を除くグラム陽性菌、およびグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示した。

2) 病巣由来菌の感受性

黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌等に対して優れた抗菌力を示し、とくに肺炎桿菌に対しては、CEZ, CTZ に匹敵する成績であった。

3) 血中濃度および尿中濃度

CFT 500mg 投与後2時間でピークとなり平均 3.73 $\mu\text{g/ml}$ を示した。尿中濃度については投与後1時間にピークがあり、平均 1,412 $\mu\text{g/ml}$ を示した。6時間までの尿中回収率は平均 31.1% であった。

4) 臓器内濃度

^{14}C -labeled CFT を用いた SD 系ラット 3 匹 1 群の成績では、20mg/kg 経口投与時の臓器内濃度は、Bioassay, Radioassay とともに、腎、血清、肝、肺、脾、心、筋肉の順に高い値を示した。

5) 生体内代謝

CFT 投与後の人血漿、人尿ならびに ^{14}C -labeled CFT を投与したラットの尿について生体内代謝を検討した。TLC を用い Bioautography および Radioscanning により検討した結果、人血漿および人尿では、活性代謝物が存在しないことが証明された。いっぽう、ラット尿では時間の経過とともに、抗菌活性のある代謝物の生ずることが証明された。

6) 臨床使用成績

外科的感染症 34 例に、CFT を使用し、その臨床効果を検討した。34 例全てが軟部組織感染症であり、その臨床成績は、34 例中 28 例有効、5 例無効、1 例判定

不能で有効率 82.3% であった。副作用に関しては、34 例中 1 例に、食欲不振を認めた以外とくに障害となる副作用は認められなかった。

文 献

- 1) ISHIYAMA, S. : Cephalixin for surgical infection. Royal Society of Medicine, June 1969
- 2) ISHIYAMA, S. ; I. KAWAKAMI & I. NAKAYAMA : Laboratory and clinical results of cephaloridine in surgical infections. Postgraduate Medical Journal (Supplement) 43 : 148, 1967
- 3) 石山俊次, 坂部孝, 潮沙都也, 古橋雅一, 高橋右一, 笠置 達, 長崎 祐, 川上 郁, 坂本俊夫, 西岡伸也, 中山一誠, 岩井重富, 岩本英男 : 合成 Cephalosporin C の臨床研究. J. Antibiotics 18(4) : 272~281, 1965
- 4) 石山俊次, 高橋右一, 川上 郁, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 大島聰彦, 鷹取陸美 : 外科領域におけるセファログリシン (CEG)。Chemotherapy 18(1) : 75~80, 1970
- 5) ISHIYAMA, S. ; I. NAKAYAMA, H. IWAMOTO, S. IWAI, M. OKUI & T. MATSUBARA : Absorption, tissue concentration, and organ distribution of cefazolin. Antimicrob. Agents & Chemother. 476~480, 1970
- 6) 中山一誠 : 病巣由来黄色ブドウ菌の各種抗生剤感染性分布およびそのファージ型別との関係について。日大医誌 26(1) : 118, 1967
- 7) 岩本英男, 石山俊次 : カップ法による検討。最新医学 27(2) : 287~292, 1972
- 8) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取陸美, 川辺隆道, 坂田育弘, 川村弘志, 水足裕子 : 外科における Cephadrine の吸収, 排泄, 代謝と臨床応用。Chemotherapy 23(1) : 275~284, 1957
- 9) NISHIDA, M. ; T. MATSUBARA, T. MURAKAWA, Y. MINE, Y. YOKOTA, S. KUWAHARA & S. GOTO : *In vitro* and *in vivo* evaluation of cefazolin, a new cephalosporin C derivative. Antimicrob. Agents & Chemother. -1969 : 236~243, 1970
- 10) NISHIDA, M. ; T. MATSUSHITA, T. MURAKAWA, Y. MINE, Y. YOKOTA, S. GOTO & S. KUWAHARA : Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. II. *In vitro* and *in vivo* antimicrobial activity. J. Antibiotics 23 : 137~148, 1970
- 11) OKUI, M. ; K. HATTORI & M. NISHIDA : Studies on the metabolism of cephalosporins. J. Antibiotics 20 : 287~292, 1967
- 12) SULLIVAN, H. R. & R. E. MCMAHON : Metabolism of oral cephalothin and related cephalosporins in the rat. Biochem. J. 102 : 976~982, 1967
- 13) WICK, W. E. : *In vitro* and *in vivo* laboratory comparison of cephalothin and desacetylcep-

- halothin. Antimicrob. Agents & Chemoth. -1965: 870~875, 1966
- 14) 石山俊次, 坂部 孝, 潮沙都也, 岸岡万喜男, 古橋雅一, 城野鐘晃, 高橋古一, 笠置 達, 長崎祥祐, 川上 郁, 西岡伸也, 中山一誠, 岩井重富, 岩本英男: 合成 Cephalosporin C 抗生剤 Cephaloridine, および Cephalothin の基礎および臨床成績について。J. Antibiotics, Ser. B 18(4): 310~311, 1965
 - 15) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取陸美, 川辺隆道, 川村弘志, 水足裕子, 柴田賀代子: 外科における Cephapirin の吸収, 排泄, 代謝および臨床応用。Chemotherapy 22(8): 1301~1307, 1974
 - 16) 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(3): 298~305, 1975
 - 17) LEITNER, F.; D. R. CHISHOLM, Y. H. TSAI, G. E. WRIGHT, R. G. DEREGIS & K. E. PRICE: BL-S 640, a cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity: Bioavailability and therapeutic properties in rodents. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7(3): 306~310, 1975
 - 18) WATANAKUNAKORN, CHATRCHAI, THOMAS BANNISTER & CHERYL GLOTZBECKER: Susceptibility of clinical isolates of *Enterobacteriaceae* to BL-S 640, a new oral cephalosporin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7(3): 381~385, 1975
 - 19) 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年(新潟)

ANTIBACTERIAL ACTIVITY, ABSORPTION, EXCRETION, TISSUE CONCENTRATIONS, METABOLISM AND CLINICAL APPLICATION OF CEFATRIZINE IN SURGICAL FIELDS

SHUNJI ISHIYAMA, ISSEI NAKAYAMA, HIDEO IWAMOTO, SHIGETOMI IWAI,
MUTSUMI TAKATORI, TAKAMICHI KAWABE, IKUHIRO SAKATA, IKUO MURATA,
MITSURU OHASHI and HIROKO MIZUASHI

Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine

Basic and clinical investigation on cefatrizine (CFT) was made and following results were obtained:

1) Antibacterial spectrum

Excellent antibacterial activity of CFT against Gram-positive and Gram-negative organisms excepting *Streptococcus*, *B. cereus*, *Proteus morganii* and *Ps. aeruginosa* was observed.

2) Sensitivity against clinically isolated organisms

Excellent antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* was noted, especially, against *Klebsiella pneumoniae* CFT demonstrated equal result obtained with CEZ and CTZ.

3) Serum and urinary concentrations

The results obtained by paper disc showed the peak concentration at 2 hours after 500 mg oral administration with an average of 3.73 $\mu\text{g/ml}$. Peak urinary concentration was observed 1 hour after dosing with an average of 1.412 $\mu\text{g/ml}$, and the average recovery from the urine during the time of 6 hours was 31.3%.

4) Tissue concentrations

Tissue concentrations when orally administered 20 mg/kg of ^{14}C -labeled CFT to SD strain rats (a group of 3 rats) were high, both by bioassay and radioassay, in serum, liver, lungs, spleen, heart and muscles in order.

5) Metabolism

Metabolism in human plasma and urine after CFT administration as well as metabolism in rat urine given ^{14}C -labeled CFT were investigated. The results obtained by bioautogram and radioscanning with TLC demonstrated that there was no bio-active metabolite in the human plasma and urine. However, in rat urine the metabolites with antibacterial activity were produced with the lapse of time.

6) Clinical results

Thirty-four infectious patients in surgical fields were treated with CFT, all the patients suffering from soft tissue infection. The clinical result was effective in 28, ineffective in 5 and impossible to evaluate in 1 out of 34 patients and the effectiveness rate of 82.3%. No markable adverse reaction was noted, excepting that one patient who complained of anorexia.