

Cefatrizine (S-640P) の基礎的および臨床的検討

石引久弥・村山信篤・高見 博

川原英之・阿部令彦

慶応義塾大学医学部外科学教室

加藤繁次・田中豊治

東京歯科大学市川病院外科

経口用 Cephalosporin 系抗生剤として新しく開発された Cefatrizine (S-640P, 以下CFT)¹⁾²⁾の外科的感染症に対する基礎的および臨床的検討を行なったので報告する。

1. Cefatrizine 経口投与時の血中濃度

Cefatrizine 500 mg を健康成人 5 名に空腹時 1 回経口投与し, 1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度の推移を検討した。

濃度測定は *Sarcina lutea* ATCC 9341 を試験菌とし, SL-15 寒天培地を用いた平板カップ法で行なった。Cefatrizine 標準液は pH 7.0, M/15 PBS および Monitrol-I 血清を用いて作製した。両者による標準曲線を比較すると 0.63~10 µg/ml の濃度では後者の阻止帯直径は前者より短くなること判った (Fig.1)。以下の測定は Monitrol-I 血清による標準曲線を使用し, 血清サンプルはそのまま希釈せずに用いた。

被検対象は 16~43 歳, 58~67 kg の 5 名の男子であった。血中濃度は平均値で, 1 時間 3.6, 2 時間 9.7, 4 時間 6.7, 6 時間 3.2 µg/ml であるが, 全例 2 時間値が最高値を示し, 8.7~11.0 µg/ml であった。6 時間後には 1.9~3.7 µg/ml の値を示した (Table 1)。

2. Cefatrizine の電気泳動特性

抗生物質の血中から感染局所への移行動態を解明する

Fig.1 Standard curve of cefatrizine (Thin layer cup method, *Sarcina lutea* ATCC 9341/SL-15)

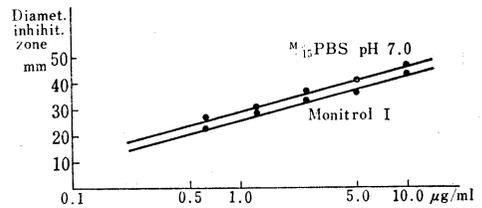


Table 1 Blood level of cefatrizine (500mg oral, µg/ml)

Case No.	age, sex, body weight	1	2	4	6 hrs.
1	31 yrs, m, 67 kg	3.8	9.6	3.2	1.9
2	43 , m, 62	6.2	8.9	8.3	3.7
3	30 , m, 58	3.4	11.0	7.8	3.2
4	16 , m, 58	2.0	8.7	6.9	3.6
5	16 , m, 49	2.5	10.5	7.2	3.5
	ave.	3.6	9.7	6.7	3.2

ために薬剤の荷電性を albumin に対する相対易動度を指標³⁾に検討した。

Table 2 Electrophoretic mobility of cefatrizine

Sample	Cefatrizine concentration	Cefatrizine spot (S)	Albumin (Alb)	S/Alb
human serum (1hr. after 500mg oral administration)				
case 1	3.8 µg/ml	-1.0 mm	+7 mm	-0.14
case 2	6.2	-1.5	+9	-0.16
case 3	3.4	-1.0	+9	-0.11
ave.		-1.16	+8.3	-0.136
PBS, M/15, pH 7.0				
	50	-1.0		
	10	-0.5		
	5	-0.5		
ave.		-0.66		

Table 3 Clinical effect of cefatrizine on surgical infections

Case	Age, Sex	Diagnosis	Cefatrizine dosis (total)	Clinical effect	Organism, Sensitivity (disc method)	W B C surgical treat.	Side effect
1	T. H. 17, f.	furuncle, nasal	250mg × 4/d, 2d. (2g)	good	—	6,500	(-)
2	H. K. 42, f.	furuncle, facial	250mg × 4/d, 3d. (3g)	fair	—	—	(-)
3	W. M. 26, f.	furuncle, r. arm	250mg × 4/d, 4d. (4g)	good	<i>Staph. aur.</i> , CER, CP(##), PCG, ABPC, TC, KM, SM, GM(+), LCM(-)	— incision	(-)
4	M. M. 26, f.	furuncle, r. femoral	250mg × 4/d, 3d. (3g)	poor	<i>Staph. aur.</i> , CER, CP, GM(##), PCG, ABPC, TC, KM, EM(-)	8,500 puncture	(-)
5	K. M. 32, f.	furuncle, r. knee	250mg × 4/d, 3d. (3g)	fair	—	6,000	(-)
6	Y. A. 52, m.	phlegmon, r. foot	250mg × 4/d, 7d. (7g)	poor	<i>Staph. aur.</i> , PCG, ABPC, CER, CEX, KM, GM(##), CP, TC, EM(##)	11,300 incision	(-)
7	A. T. 28, m.	abscess, l. thigh	250mg × 4/d, 5d. (5g)	fair	<i>Staph. aur.</i> , PCG, ABPC, CER, CEX, KM, TC, CP, GM(##)	6,500 incision	(-)
8	S. S. 35, m.	abscess, r. arm	250mg × 4/d, 5d. (5g)	fair	<i>Staph. aur.</i> , ABPC, CER, CEX, CP, TC, KM, GM, EM(##), PCG(-)	8,800 incision	(-)
9	I. T. 12, m.	abscess, l. buttock	250mg × 4/d, 7d. (7g)	fair	<i>Staph. aur.</i> , PCG, ABPC, CER, CEX, CP, TC, KM, EM(##)	11,300 incision	(-)
10	M. H. 26, m.	multiple abscess, buttocks	1.0g × 4/d, 10d. (40g)	good	<i>Staph. aur.</i> , CER, KM, GM, EM, LCM, TC, CP(##), SM(+), PCG, ABPC(+)	8,300 excision	(-)
11	Y. Y. 26, m.	abscess, perianal	250mg × 4/d, 3d. (3g)	poor	<i>E. coli</i> , ABPC, CER, CEX, TC, CP, KM, GM(##) <i>Kleb.</i> , CER, CEX, TC, CP, KM, GM(##), ABPC(-) <i>Prot. vulg.</i> , CP, KM, GM(##), ABPC, CER, CEX, TC(-)	10,600	(-)
12	S. Y. 24, m.	abscess, perianal	250mg × 4/d, 4d. (4g)	fair	<i>E. coli</i> , ABPC, CER, CEX, CP, TC, KM(##) <i>Kleb.</i> , CER, CEX, KM, GM(##) ABPC(-) <i>Prot. vulg.</i> , CP, TC, KM, GM(##), ABPC(+), CER, CEX(-)	11,500 incision	(-)
13	H. Y. 56, f.	acute lymphadenitis, l. femoral	250mg × 4/d, 5d. (5g)	good	—	9,800	(-)
14	H. K. 28, f.	acute mastitis, r.	250mg × 4/d, 3d. (3g)	good	—	4,000	(-)

Cefatrizine 500mg 経口投与症例の1時間後の血清3検体と pH7.0 PBS 溶液 (50, 10, 5μg/ml) を用い、cellulose acetate film (Ceparax) 上で 5mA/cm の定電流で30分間泳動、一部は3%アミドブラック染色を行ない、densitometer で albumin の peak 位置を測定、他の一部は *Sarcina lutea* ATCC 9341-SL 15寒天平板を使った bioautogram を作り、抗菌 spot 中心位置を計測した。

Cefatrizine PBS 溶液では3濃度ともに陰極へのわずかな泳動がみられ、平均 -0.66mm であった。濃度による易動性変化はみられなかった。Cefatrizine 投与後のヒト血清では抗菌 spot は1コで泳動距離は平均 -1.16mm, albumin のそれは平均 8.3mm となり、Cefatrizine の albumin に対する相対易動度は平均 -0.136 であった (Table 2)。

われわれが PC 系, Cephalosporin 系薬剤について検

討を行なった成績では本剤と同傾向は CER (相対易動度 -0.34) だけで、ABPC, CET, CEC などは正の値を示した。

3. 臨床例の検討

軟部組織感染症を主体とした外科的感染症症例に対して Cefatrizine を経口投与し、臨床効果および副作用を検討した (Table 3)。

症例は癰 5 例、蜂窠織炎 1 例、皮下膿瘍 4 例、肛門膿瘍 2 例、急性リンパ節炎 1 例、急性化膿性乳腺炎 1 例からなる 14 例であった。年齢は 12~56 歳、男子、女子ともに 7 例であった。

Cefatrizine は 1 日 250mg 4 回経口投与を原則としたが、1 例は 1 日 1g 4 回投与を行なった。投与期間は 2~10 日、投与総量は 2~40g となった。投与効果は外科的処置の有無にかかわらず自覚所見の改善を中心に白血球数の変動などを加味し、Cefatrizine 投与期間中に感染症所見の改善の有無により有効、やや有効、無効にわけて判定した。

症例 1~10 の表在性感染症では有効 3 例、やや有効 5 例、無効 2 例で投与期間と関連はみられず、無効例でも排膿手段はとられている。細菌学的にみると、菌検索可能だった 7 例はいずれも *Staph. aureus* が証明され、すべてディスク法で CER, CEX などの Cephalosporin 系薬剤に感受性を示した。

症例 6 は 52 歳、男子で右足部蜂窠織炎で来院。局所の自発痛、圧痛著明、切開排膿後、Cefatrizine 250mg 1 日 4 回投与を行なった。5 日後には自発痛はほとんど消失したが、圧痛は残存し、発赤、腫脹もみられ、排膿は持続した。この間、白血球数は 11,300 から 8,700 に低下したが無効と判定した。この症例では膿から ABPC, CER, CEX 感受性の *Staph. aureus* が分離されている。また、尿糖は (±)~(+) で糖尿病が疑われている。

症例 10 は 26 歳、男子で、16 歳から両側臀部の多発性皮下膿瘍が持続して発生している患者であるが、入院後、主な膿瘍を形成している左臀部皮下に連続した膿瘍肉芽組織を切除し、1 次的に閉創、以後 Cefatrizine 1g 1 日 4 回内服を行なった。術後、創は化膿せず治癒したので有効と判定した。膿から CER 感受性、PCG, ABPC 耐性を示す *Staph. aureus* を分離している。なおこの症例では血液、血清蛋白分画、免疫グロブリン、肝機能、腎機能に異常を認めないが、退院後、反覆する毛嚢炎を発生している。

2 例の肛門膿瘍には本剤 250 mg 1 日 4 回投与を行なったが、3, 4 日投与で著効はえられていない。ともに CER, CEX 感受性の *E. coli*, *Klebsiella* と CER, CEX 耐性の *Proteus vulgaris* を証明しているが、症例 11 で

Table 4 Hematological changes after cefatrizine administration

Hematological item	Case No.	Before administration	After administration	(days)	
RBC ($\times 10^4$)	6	526	488	(6)	
	10	484	452	(6)	
	11	446	441	(5)	
Hb (g/dl)	6	16.9	15.3	(6)	
	10	13.3	12.2	(6)	
	11	15.2	15.3	(5)	
Ht (%)	6	47.0	46.5	(6)	
	10	39.8	36.8	(6)	
	11	44.0	39.0	(5)	
WBC	6	11,300	8,800	(6)	
	9	11,300	4,300	(7)	
	10	8,300	6,000	(6)	
	11	10,600	6,900	(8)	
Hemogram	Neutro.	6	64	65	(6)
		9	76	48	(7)
		10	42	52	(6)
		11	77	58	(8)
	Eosino.	6	2	3	(6)
		9	1	3	(7)
		10	3	1	(6)
		11	1	2	(8)
	Baso.	6	0	0	(6)
		9	1	0	(7)
		10	2	1	(6)
		11	0	0	(8)
Mono.	6	3	2	(6)	
	9	6	5	(7)	
	10	9	6	(6)	
	11	5	9	(8)	
Ly.	6	31	30	(6)	
	9	16	41	(7)	
	10	44	40	(6)	
	11	17	31	(8)	

Table 5 Fluctuation of hepatic function (case 9)

Hepatic function	Before	During	After
Bilirubin (mg/dl)	1.9	II=5	II=5
Al-P	4.7	4.1	4.6
LDH	213	186	216
GOT	25	21	38
GPT	21	15	29

Table 6 Fluctuation of renal function (case 6 & 9)

Renal function		Case No.	Before	During	After
Urine	Protein	6	—	—	—
		9	±	±	
	Urobilinogen	6	+		+
		9	+	+	
	Sugar	6	+	±	—
		9	—	—	
Sediment	6	RBC : 1/5-6F WBC : 1/8-15F Epithel : 1/8-15F cast : (—)	RBC : 1/2-3F WBC : rarely Epithel : (—) cast : (—)	RBC : 1/3-5F WBC : 1/2-3F Epithel : rarely cast : (—)	
	9	RBC : 1-2/F WBC : (—) Epithel : (—) cast : (—)			
Blood	Urea nitrogen (mg/dl)	9	15.7	14.4	11.6

は白血球数の正常化傾向はみられたものの、局所所見は改善せず、切開排膿を加えた。症例12は本剤投与開始時に切開処置を行なったがやや有効と判定した。

左大腿急性リンパ節炎と右急性化膿性乳腺炎の各1例は硬結、圧痛を認め、250mg 1日4回投与を開始した症例であるが、それぞれ5、3日間で炎症症状の著明な改善をみた。膿瘍も形成せず、排膿処置を加えず治癒しているため菌検索は出来なかった。

以上の表在性感染症14例に対する Cefatrizine の効果をまとめると有効5例、やや有効6例、無効3例となった。

Cefatrizine 経口投与中、アレルギー性反応、消化器症状を認めるものはなかった。症例の多くは外来通院患者であり、十分な検索は出来なかったが、本剤投与前後の血液学的変化を追求しえた4症例では感染症の改善を示す白血球数、白血球百分率の変動がみられただけであった(Table 4)。肝機能は症例9だけ、本剤投与前、中、後に検討しているが、ビリルビン量、Al-P, LDH, GOT, GPT に著変を認めなかった。腎機能検査として尿検査を行なったのは2例(症例6, 9)であるが、蛋白、ウロビリノーゲン、糖、沈渣に異常を認めず、BUN も1例(症例9)だけであるが、変動はみられなかった(Table 5, 6)。

4. まとめ

1) Cefatrizine 500 mg を成人に経口投与すると最高血中濃度は2時間後に認められ、平均 9.7 μg/ml で

あり、6時間後でも平均 3.2 μg/ml の濃度を示した。

2) Cefatrizine の血清中における電気泳動特性はわずかに陰極側に移り、albumin に対する相対易動度は平均 -0.136 であった。

3) 表在性外科的感染症14例に Cefatrizine 250mg × 4/日経口投与を行ない、有効5例、やや有効6例、無効3例の臨床効果を見た。副作用としてアレルギー性反応、消化器症状は1例も認められなかった。血液学的検索を行なった4例では副作用と考えられる所見はなかったが、肝機能、腎機能に与える影響は十分な検討が出来なかった。

(本剤は萬有製薬の御好意により提供されたものである。)

文 献

- 1) 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
- 2) S-640P 研究会, 第2回 S-640P 研究会報告書, 昭49
- 3) 石引久弥: 抗生物質の蛋白結合に関する検討, 第22回日本化学療法学会口演, 昭49

STUDIES ON CEFATRIZINE (S-640P) FOR SURGICAL INFECTIONS

KYUYA ISHIBIKI*, NOBUATSU MURAYAMA*, HIROSHI TAKAMI*,
HIDEYUKI KAWAHARA*, OSAHIKO ABE*, SHIGETSUGU KATO**
and TOYOJI TANAKA**

* Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

** Department of Surgery, Ichikawa Hospital, Tokyo Dental College

Blood levels of cefatrizine after 500mg oral administration in adults showed the maximum at 2 hours as high as $9.7\mu\text{g/ml}$ and detected at 6 hours as $3.2\mu\text{g/ml}$.

The relative electrophoretic mobility to albumin of cefatrizine was -0.136 in human serum.

Out of 14 cases of soft tissue surgical infections treated with oral cefatrizine of $250\text{mg}\times 4/\text{day}$, 5 cases were good in clinical results and 6 and 3 cases were evaluated as fair and poor respectively. There were no side effects such as allergic reaction, GI tract symptoms, and hematological studies on 4 cases did not show any remarkable change after oral cefatrizine administration for 6 to 8 days.