



Fig. 2 Correlation between CFT and CEX

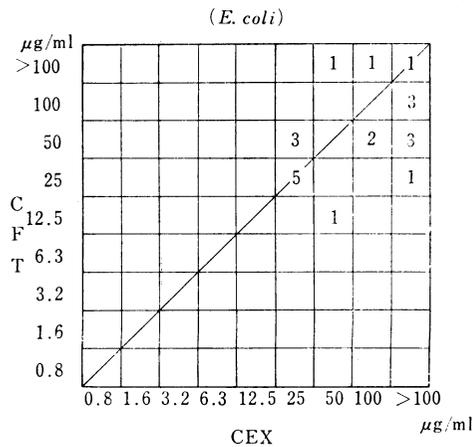


Fig. 3 Correlation between CFT and CEX

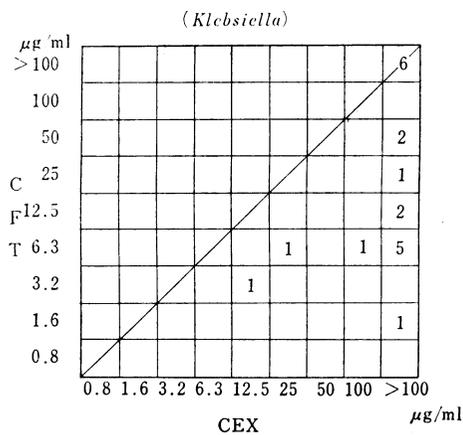
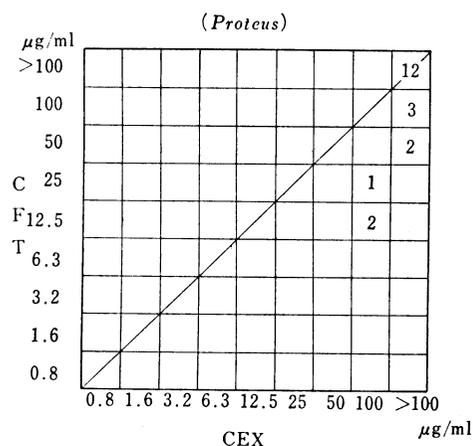


Fig. 4 Correlation between CFT and CEX



多い。感受性の相関関係をみると CEX に対し 100 µg/ml 以上の MIC の株であっても CFT に対し小さな MIC を示す株がみられている (Fig. 3)。変形菌 (Fig. 4) については、CFT に対してすべての株が MIC が 12.5 µg/ml かまたはそれ以上であるが、CEX と比較しその抗菌力は優れていると言えよう。

なお、緑膿菌の 10 株は CFT, CEX とともにその MIC は 100 µg/ml 以上であった。

ヒト血中濃度, 尿中排泄

健康成人 6 名に CFT を早朝空腹時 1 回 500mg を経口投与し、血中濃度、尿中排泄を測定した。測定方法は *Sarcina lutea* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法で、pH 6.0 の SL-15 寒天培地を使用した。標準曲線作成にあたっては pH 6.0 の磷酸バッファーを用いた。また検体の血清、尿も同じく pH 6.0 の磷酸バッファーにて希釈した。なお血清は一率に 4 倍希釈を検体とした。血中濃度は、投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間ごとに採血し、血清分離後磷酸バッファーにて 4 倍に希釈、即日測定を行なった。その結果 (Table 2)、6 例の平均は 30 分後で 2.2 µg/ml、1 時間後 4.1 µg/ml、2 時間後 6.1 µg/ml、4 時間後 2.9 µg/ml、6 時間で 1.4 µg/ml であった。ピーク値をみると 1 時間後に 1 例、2 時間後に 4 例、6 時間後に 1 例あったが、この 6 時間後にピークを有する 1 例は絶飲食を厳守しなかった例であり、そのためピークが遅れたものと考えられる。この 1 例を除いた 5 例の平均をみると 30 分後 2.6 µg/ml、1 時間後 4.8 µg/ml、2 時間後で 6.7 µg/ml と最も高く、4 時間後、6 時間後においても 2.9 µg/ml、1.0 µg/ml 検出された。同時に測定した尿中排泄をみると (Table 3)、尿量により多少左右されるが、だいたい 2~4 時間の尿にピークが見られるようである。しかし 4~6 時間の尿においても、そうとう高濃度に排泄されている。6 時間までの尿中回収率は、少ないもので 24%、多いもので 70%、平均 45.8% であった。Fig. 5 は以上 6 例の平均を示したものである。血中濃度はピークが 2 時間後と遅いが、その持続は長い。またこの 6 例中

Table 2. Serum levels of CFT (500mg p.o., a.c.) (µg/ml)

Cases	Hours					
	1/2	1	2	4	6	
No.1 61 kg 29y.	4.7	8.8	7.6	2.9	1.0	
2 54 kg 26y.	2.1	2.9	3.8	2.8	0.8	
3 68 kg 33y.	1.6	4.1	7.5	3.6	1.3	
4 56 kg 22y.	2.5	3.5	5.7	2.0	0.8	
5 58 kg 26y.	2.0	4.6	8.8	3.2	1.3	
6 50 kg 41y.	—	0.8	2.9	2.8	3.3	
Mean	2.2	4.1	6.1	2.9	1.4	

Table 3. Urinary excretion of CFT (500 mg p. o., a. c.)

Gases	Hours	0~2	2~4	4~6	0~6
1	CFT Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	900	2,600	610	286.4 mg
	Amount (mg)	52.5	182.0	51.9	57.3%
2	CFT Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	460	560	120	151.4 mg
	Amount (mg)	69.0	56.0	26.4	30.3%
3	CFT Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	380	680	370	164.0 mg
	Amount (mg)	60.8	68.0	35.2	32.8%
4	CFT Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	440	1,350	740	348.0 mg
	Amount (mg)	176.0	135.0	37.0	69.6%
5	CFT Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	700	1,150	430	119.2 mg
	Amount (mg)	56.0	46.0	17.2	23.8%
6	CFT Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	310	2,600	590	304.0 mg
	Amount (mg)	71.3	156.0	76.7	60.8%

Fig. 5 Serum levels and urinary recovery of CFT

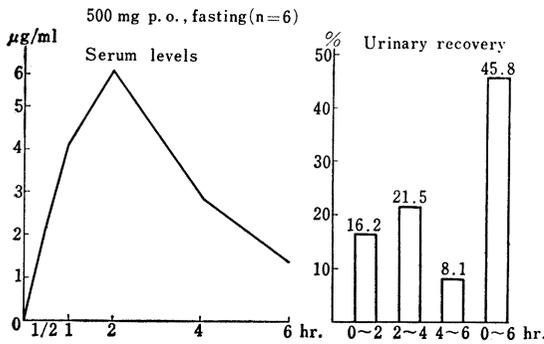
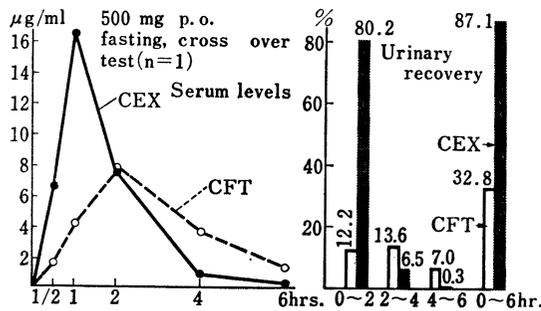


Fig. 6 Serum levels and urinary recovery of CFT and CEX



1例において、CEXとCFTとのクロスオーバーを行っている(Fig. 6)。血中濃度のピークをみると、CEXが1時間後で16.2 $\mu\text{g/ml}$ 、CFTは2時間後で7.5 $\mu\text{g/ml}$ である。6時間までの尿中回収率はCEXが87.1%、CFTは32.8%であった。本例においては血中濃

度、尿中排泄ともに、CEXがCFTのほぼ2倍の値を示した。

家兔胆汁中移行

正常家兔(オス 3kg 前後) 4羽をそれぞれ局麻下に開腹し、総胆管にカニューレションし胆汁の流出が一定になった後、胃瘻から100mg/kgのCFTを1回投与した。採血は30分後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後に行なった。胆汁採取は1時間ごとに全量を採取し、6時間まで行なった。測定方法はSL-15寒天培地を用いた薄層カップ法で、*Sarcina lutea* ATCC 9341を検定菌とした。標準曲線作成にあたり血清濃度測定にはpH6.0の磷酸バッファーを、胆汁中濃度測定には家兔胆汁(pH8.6)を使用した。なお血清は4倍希釈したものを経験とした。血清中濃度は(Table 4)、胃瘻を造設して投与したためか、ピークはかなり遅れ2時間後に1例、4時間後に2例、6時間後に1例で、平均でみると4時間後13.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中移行は(Table 5)、個々の兔でそうとうのパラツキがみられるが、ピーク値でみると27~45 $\mu\text{g/ml}$ であり、血清中濃度の2~3

Table 4. Concentration of CFT in rabbit bile and serum (serum).

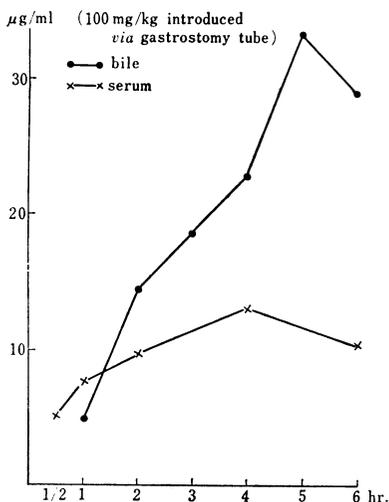
(100mg/kg introduced via gastrostomy tube) ( $\mu\text{g/ml}$ )

Hour	1/2	1	2	4	6
No. 1	10.6	10.8	16.4	13.2	12.4
2	5.4	6.4	5.6	17.6	8.2
3	3.1	9.6	10.4	12.4	10.2
4	1.1	4.0	6.4	8.6	10.2
Mean	5.1	7.7	9.7	13.0	10.3

Table 5. Concentration of CFT in rabbit bile and serum (bile).  
(100mg/kg introduced *via* gastrostomy tube)  
( $\mu\text{g/ml}$ )

Hour No.	Hour						0~6 (Amount)
	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	
1	7.3	22	28.5	30	45	45	460.9 $\mu\text{g}$ (0.24%)
2	1.8	5.1	1.9	11.5	36	19	614.5 $\mu\text{g}$ (0.22%)
3	2.6	23	32	31	28	25	613.5 $\mu\text{g}$ (0.27%)
4	—	7.6	12	19	24.5	27	617.2 $\mu\text{g}$ (0.28%)
Mean	2.9	14.4	18.6	22.9	33.4	29.0	576.5 $\mu\text{g}$ (0.25%)

Fig. 7 Concentration of CFT in rabbit bile and serum



倍の値を示している。6時間までの胆汁中回収率は0.22~0.28%であり、平均0.25%であった (Fig. 7)。

ヒト胆汁中移行

胆道系の悪性腫瘍症例2例について CFT 500mg 空腹時1回経口投与を行ない、その胆汁中移行を測定した。胆汁中濃度測定用の標準曲線を症例2の胆汁で作成したこと以外は、前述の方法と全く同じである。なお胆汁は12時間まで時間を区切って全量採取した。

症例1 (Table 6) は85歳の女性で、胆嚢癌により胆道の完全閉塞を来したため、PTC ドレナージを設けた症例である。血清中濃度は2時間後にピークがあり 5.3  $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後でも 3.5  $\mu\text{g/ml}$  検出されたが、胆汁中濃度は5時間まで trace で 6~8時間でも 1.0  $\mu\text{g/ml}$  と低いものであった。本症例は高齢の上、肝転移を伴いかなり重症であるため MG 36, T. Bilirubin 6.5mg/dl,

Table 6. Concentration of CFT in human bile and serum

Case 1 (500mg of CFT p. o., a. c.) ( $\mu\text{g/ml}$ )

Hours	1/2	1	2	3	4	5	6	8	12
Serum	0.8	2.7	5.3		3.8		3.5		
Bile		—	—	—	—	—	0.8	1.0	0.7

Biliary excretion ( $\mu\text{g}$ )

Hours	0~5	5~6	6~8	8~12	%
Bile	—	7.1	21.1	19.9	0.01

ZTT 4.8, TTT 1.5, GOT 75, GPT 27, Al-Phos 23.7 KA 単位という肝機能の障害程度に比し、移行がさらに低かったものと考えられる。

症例2 (Table 7) は70歳の女性で肝門部腫瘍の患者である。同じく PTC ドレナージを設けているが、前例より高度の肝機能障害 (MG 28, T. Bilirubin 4.5mg/dl, ZTT 4.5, TTT 2.0, GOT 184, GPT 121, Al-Phos 63.8) を認めている。血清中濃度は4時間後にピークとなり 5.6  $\mu\text{g/ml}$  であるが、6時間後でもさうとう高い濃度が得られた。胆汁中濃度は4~5時間で 6.6  $\mu\text{g/ml}$  の

Table 7. Concentration of CFT in human bile and serum

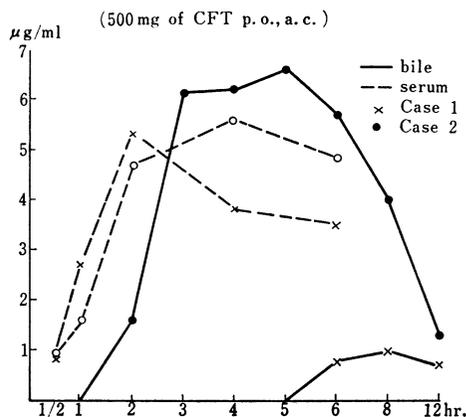
Case 2 (500mg of CFT p. o., a. c.) ( $\mu\text{g/ml}$ )

Hours	1/2	1	2	3	4	5	6	8	12
Serum	0.9	1.6	4.7		5.6		4.8		
Bile		—	1.6	6.1	6.2	6.6	5.7	4.0	1.3

Biliary excretion ( $\mu\text{g}$ )

Hours	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~8	8~12	%
Bile	—	74.4	200.7	247.4	353.1	223.4	276.4	250.0	0.33

Fig. 8 Concentration of CFT in human bile and serum



ピークとなっている。血清中濃度をやや上回る成績であった。12時間までの胆汁中回収率は0.33%であった。Fig. 8はこれら2例をまとめたものであるが、いずれも血清中濃度の持続が長く、消化管内に胆汁が存在しないという特殊な病態が影響しているのではないかと考えている。胆汁中移行に関しては、他剤とのクロスオーバーを行っていないため確かめ得ないが、1例においてはそうとうの肝障害がありながら血清中濃度を上回っていることから、胆道感染症に対し充分期待できるのではないかと考える。

#### 臨床使用成績

外科感染症に本剤を使用し、臨床効果を検討した (Table 8)。対象疾患としては癰、感染粉瘤、急性化膿性リンパ腺炎、膿瘍、蜂窩織炎などの軟部組織の急性化膿性感染症が主体であり、全部で12例である。患者年齢は5歳から72歳までであり、男子9例、女子3例であった。

投与方法はカプセル剤として1回500mg食後内服1日3回で、1日量750mgの症例が4例、1回250mgを1日4回(6時間毎)、1日1,000mg投与した症例が7例、残る1例は1回500mgを1日3回(食後)、1日1,500mgを投与した。投与期間は7日間を原則としたが短いもので3日、長いもので15日間の投与を行なった。

効果判定基準は軟部組織の急性化膿性感染症についての教室の基準であるが、発熱、発赤、腫脹、硬結、疼痛、

熱感、排膿、白血球数、細菌学的検査などを勘案し、主要症状が薬剤投与後3日以内に消退したものを著効、主要症状の過半数が薬剤投与後5日以内に消退したものを有効、主要症状のうちいずれか1つ以上が7日以内に消退したものをやや有効とし、無効は7日間の投与の後にも一切消退しないか増悪したものとした。

使用症例12例のうち有効8例、やや有効1例、無効3例であり、やや有効を含めた有効率は75.0%であった。副作用は全く認められなかった。

#### 考 案

CFTは新しい半合成の経口セファロスポリン系抗生剤であり、同系統の内服剤であるCEXと比較し黄色ブドウ球菌、大腸菌をはじめとする多くのグラム陰性桿菌などに対して、その抗菌力は優れていることが報告<sup>1)~3)</sup>されている。またLEITNER, F. らによれば、感染マウス治療実験においてその効果は明らかにCEXよりCFTが優れていることを報告<sup>4)</sup>している。CFTを健康成人に空腹時1回投与した場合、血中濃度のピークは投与後2時間にあり、その血中半減期は長い。いっぽう、CEXにおいては、血中濃度のピークは投与後1時間にあり血中半減期は短い。しかし同一量投与においてはCEXの血中濃度のピーク値は高い。この両剤の抗菌力と薬剤の生体内動態が臨床効果にいかにかむすびつかが最も興味深いところである。

CFTは他のセファロスポリン系抗生剤と同じくその胆汁中移行は良好であり、血中濃度を上回る胆汁中濃度

Table 8. Result of clinical trial with cefatrizine

No.	Case	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Daily dose (mg × times)	Duration (day)	Causative organism	Sensitivity	Response	Side effect	Remarks
1	F. S.	35	M	Furuncle	500 × 3	4	Staph. aureus	CEX # CER # ABPC # TC # CP #	Good	—	
2	S. Y.	31	M	Furuncle	250 × 4	3			Good	—	
3	F. A.	51	M	Furuncle	250 × 4	14	GPC		Poor	—	
4	K. M.	38	M	Infected atheroma	250 × 4	8			Poor	—	
5	Y. K.	7	M	Acute lymphadenitis	250 × 3	7			Good	—	
6	T. F.	5	M	Acute lymphadenitis	250 × 3	7			Fair	—	
7	Y. K.	72	F	Phlegmon	250 × 4	7			Good	—	
8	S. O.	43	M	Phlegmon	250 × 3	5			Good	—	
9	G. I.	52	F	Abscess	250 × 3	15	Staph. epid.	CEX # CER # ABPC #	Poor	—	Incision
10	G. K.	44	M	Abscess	250 × 4	4	GPC Escherichia		Good	—	Incision
11	M. K.	20	F	Purulent parotitis	250 × 4	3			Good	—	
12	Y. T.	19	M	Erysipelas	250 × 4	3			Good	—	

が得られることも1つの特徴である。しかしほとんどの抗生剤も同様であるが、肝障害を有する症例においては、その胆汁中移行は障害される。また本剤は内服剤であり、完全に胆道閉塞が生じた症例においては、ある程度腸管からの吸収が障害される印象をうけた。しかし胆道系からの検出菌は大腸菌、*Klebsiella*が多いことなどから、これらに抗菌力を有し、しかも胆汁中移行の良好な本剤は今後この方面の感染症にも使用し検討すべき点があると考えられた。

### 結 語

#### (1) 抗 菌 力

外科病巣から分離した黄色ブドウ球菌、グラム陰性桿菌に対する抗菌力は CEX のそれより優れていた。

#### (2) 吸収, 排泄

健康成人6例に CFT 500mg を空腹時1回経口投与し血中濃度、尿中濃度を測定した。血中濃度のピークは投与後2時間にあり平均 6.1 $\mu$ g/mlであり、6時間までの尿中回収率は 45.8% であった。血中濃度は上昇は遅いが長時間有効血中濃度が持続した。

家兎における胆汁中移行を測定するとともに、臨床例においても2例検討した。本剤の胆汁中移行は血中濃度を上回るものであり良好な移行を示した。

#### (3) 臨床使用成績

外科的軟部組織の急性化膿性感染症の12例に本剤を投与した。有効8例、やや有効1例、無効3例であった。副作用は認められなかった。

(今回の基礎的試験および臨床に供した Cefatrizine は萬有製薬(株)から提供を受けたものである。)

### 文 献

- 1) OVERTURF, G. D. ; R. L. BESSLER, P. B. MARENKO & J. WILKINS : *In vitro* evaluation of BL-S 640, a new oral cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8 : 305~310, 1975
- 2) YOURASSOWSKY, E. ; E. SCHOUTENS & M. P. VANDERLINDEN : Comparative inhibitory activity of BL-S 640 and two other cephalosporins. *J. Antibiotics* 28 : 590~593, 1975
- 3) LEITNER, F. ; R. E. BUCK, M. MISIEK, T. A. PURSIANO & K. E. PRICE : BL-S 640, a cephalosporin with broad spectrum of antibacterial activity: Properties *in vitro*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7 : 298~305, 1975
- 4) 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 : 306~310, 1975
- 5) 松崎明紀, 阿久津貞夫, 向川秀生, 島村達夫: Cefatrizine (S-640 P) の催奇形性に関する研究, 第1報, マウス, ラットの胎仔および新生仔の発育に及ぼす影響。 *J. Antibiotics* 29 : 129~143, 1976
- 6) 松崎明紀, 阿久津貞夫, 向川秀生, 小林こずゑ: Cefatrizine (S-640 P) の催奇形性に関する研究, 第2報, 妊娠ウサギに対する経口投与時の胎仔に及ぼす影響。 *J. Antibiotics* 29 : 144~152, 1976
- 7) 松崎明紀, 阿久津貞夫, 島村達夫, 本多秀雄: Cefatrizine (S-640 P) の催奇形性に関する研究, 第3報, Cefatrizine 大量投与時のマウス・ラットの胎仔および新生仔の発育に及ぼす影響。 *J. Antibiotics* 29 : 812~825, 1976

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFATRIZINE IN SURGICAL FIELD

KIYOHITO SHIBATA, JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, HIDEKI NISHI,  
KAZUYA SUZUKI, YOSHITARO SUZUKI, MINORU EMINA, TETSURO TAKAOKA,  
YOSHINORI UCHIDA, AKIYOSHI HAYAKAWA and AKIRA MIZUNO

The First Department of Surgery, Nagoya City University, School of Medicine

(Director : Prof. KIYOHITO SHIBATA)

Some laboratory experiments have been made on a new antibiotic cefatrizine, and this drug has been applied clinically in an oral preparation in surgical infections. The following conclusions were obtained.

#### 1) Antibacterial activity

Antibacterial activity of cefatrizine and cephalixin against *Staphylococcus aureus* and gram negative bacilli isolated from surgical lesions, demonstrated stronger activity of cefatrizine against *Staphylococci*, *E. coli*, *Klebsiella* and *Proteus* than that of cephalixin in this study.

### 2) Absorption and excretion

Cefatrizine was administered once at fasting in 6 healthy adults, and blood levels and urinary excretion were examined. Average concentrations were 2.2  $\mu\text{g/ml}$  after 30 minutes, 4.1  $\mu\text{g/ml}$  after 1 hour, 6.1  $\mu\text{g/ml}$  after 2 hours, 2.9  $\mu\text{g/ml}$  after 4 hours and 1.4  $\mu\text{g/ml}$  after 6 hours. Average urinary recovery within 6 hours after administration was 45.8%. Biliary excretions were measured in rabbits and in clinical cases. Cefatrizine was excreted well in bile.

### 3) Result of clinical application

Cefatrizine was applied in acute suppurative infections of soft tissues in surgical field. Out of 12 cases treated, the results obtained were good in 8 cases, fair in 1 case and poor in 3 cases. No side effect was observed.