

## Cephacetrile の基礎および臨床研究

加藤康道・斉藤 玲・石川清文

北海道大学医学部第二内科学教室

中山 一朗

札幌鉄道病院内科

富沢 磨須美

札幌北辰病院内科

矢島 戢

苫小牧市立病院内科

Cephacetrile (以下 CEC と略記) は CIBA-GEIGY 社で開発されたあたらしい cephalosporin 剤 (以下セ剤と略) であり, 化学的には 7-cyanoacetamido cephalosporanic acid で, 淡黄白色の水溶性の粉末で他のセ剤と同様広い抗菌スペクトルを示すが, 抗菌力は Cephalothin (CET) などよりやや劣るという。また CET と同様に経口的には吸収されず筋注あるいは静注しなければならないが, 生体内では CET より安定であるとの事である。今回本薬剤につき, 以下のような検討を加えたので発表する。

## 実験方法と実験結果

## 1. 抗菌作用

## a) 病巣分離菌に対する抗菌力

臨床例から分離して保存中の黄色ブドウ球菌22株, 大腸菌14株, *Klebsiella-Enterobacter* 4株, 緑膿菌5株を用い, 化学療法学会標準法で CEC および Cefazolin

(CEZ) の最小発育阻止濃度 (MIC) 値を測定した。

薬剤濃度は 100 $\mu$ g/ml から2倍希釈で 0.1 $\mu$ g/ml までである。対照として黄色ブドウ球菌 209 P 株に対する MIC 値を同様に測定した。

結果は Table 1 に示す通り, 黄色ブドウ球菌, 大腸菌ともその感受性分布のピークは CEZ に比べ, CEC は 1~2 段階程度高濃度にあるが, 100 $\mu$ g/ml 以上の MIC 値を示す株はみられない。*Klebsiella-Enterobacter*, 緑膿菌ではいずれも 100 $\mu$ g/ml またはそれ以上であった。

## b) 代謝物の抗菌力

CEC の代謝物の1つである Desacetyl-CEC およびその Lactone 体の供与をうけたので, 同様に黄色ブドウ球菌および大腸菌各々10株を用い, その MIC 値を化学療法学会標準法で測定した。

結果は Table 2 のように, Desacetyl-CEC では黄色ブドウ球菌に対しては原物質にくらべ1~2段階の抗菌力の低下がみられ, また大腸菌に対しては 100 $\mu$ g/ml 以

Table 1 Sensitivity of bacteria to cephalosporins

Drug	Species	MIC ( $\mu$ g/ml)											
		0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
CEC	<i>Staph. aureus</i>				17	3				2			
	<i>E. coli</i>						1		13				
	<i>Klebsiella-Enterobacter</i>												4
	<i>Pseudomonas</i>												5
CEZ	<i>Staph. aureus</i>		1	9	8	2					2		
	<i>E. coli</i>			1			12		1				
	<i>Klebsiella-Enterobacter</i>											1	3
	<i>Pseudomonas</i>												5

CEC : *Staph. aureus* 209 P 0.2 $\mu$ g/ml

CEZ : " 0.2 "

Table 2 Susceptibility of bacteria to CEC and its metabolites

		CEC	Desacetyl-CEC	Lactone
<i>Staph. aureus</i>	1	1.6	6.3	>100µg/ml
	2	1.6	3.2	"
	3	3.2	3.2	"
	4	1.6	3.2	"
	5	3.2	6.3	"
	6	1.6	3.2	100
	7	6.3	6.3	>100
	8	6.3	12.5	"
	9	25	25	"
	10	6.3	6.3	"
<i>E. coli</i>	1	25	>100	>100
	2	25	"	"
	3	25	"	"
	4	50	"	"
	5	50	"	"
	6	25	"	"
	7	50	"	"
	8	25	"	"
	9	25	"	"
	10	25	"	"
<i>Staph. aureus</i> 209 P 0.4		1.6	12.5	

上となった。Lactone は黄色ブドウ菌球、大腸菌のいずれに対してもすべて 100µg/ml またはそれ以上の MIC 値をしめた。

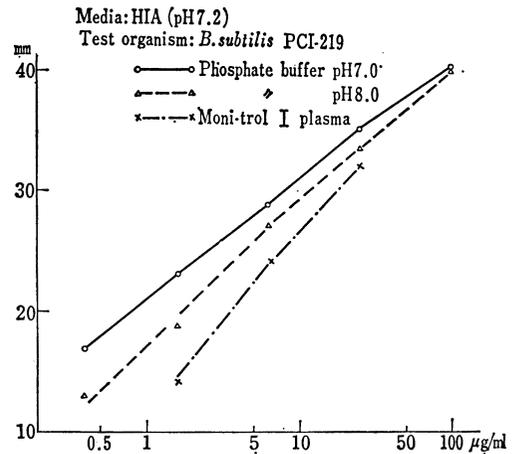
2. 吸収, 排泄, 体内分布, 代謝

a) 測定法の検討

CEC の体液内濃度を薄層カッパ法で測定するため培地に Heart Infusion Agar pH7.2, 検定菌を *Bacillus subtilis* PCI-219, 接種菌量を培地当り 1/100 とし, 標準液は pH7.0 および 8.0 の磷酸緩衝液と moni-trol I 血漿を用いた。

結果は Fig.1 にしめた。緩衝液では pH 7.0 の方

Fig.1 Standard curve of CEC



が 8.0 より阻止円が大きく, また血漿では pH 8.0 緩衝液よりさらに縮少しとくに低濃度でそれらの差が著明となった。いずれも標準線はほぼ直線となった。

また磷酸緩衝液の代りに balanced saline solution (BSS) pH 7.0 でも同様の結果がえられた。

b) ヒトの筋注時血中濃度と尿中排泄

著明な腎および肝障害のない成人に CEC を 1g 筋注し, 2例は 6時間目まで, 3例は 8時間目まで経時的に採血し, また蓄尿して血液は血清を分離し, 尿は一部を BSS で希釈して測定した。標準曲線は BSS で作製したものをを用いた。

結果は Table 3 にしめた。血中濃度のピーク値は 1例を除き 1時間目で平均値は 21.3µg/ml であり, 4時間目には平均 8.0µg/ml となり 8時間目にも 1.5µg/ml 程度を保っていた。血中濃度の対数値から各例の血中半減時間の平均値を求めると約 1.8時間 (1.55~2.2) となった。

尿中濃度は蓄尿の時間が異なるため一定しないが, 8時間までで平均 1300µg/ml 以上となった。また原物質に換算した尿中排泄量は約 500~600mg であり, これ

Table 3 Blood level and urinary excretion of CEC after 1g i.m. administration in human subjects

	1/2	1	2	4	6	8h.	Urine conc.		Excretion recovery	
							0~6	0~8h.	mg	%
A		18	16	8.0	3.4	µg/ml	1500	µg/ml	600	60
B		40	27	12	5.0		2300		575	57.5
C	20	22	15	5.0		1.2		1400	532	53.2
D	12	17	16	10		2.4		1300	507	50.7
E	6.8	9.4	10	5.0		1.0				

Standard : balanced saline solution pH 7.2

は投与量の50~60%にあたる。

c) 血清蛋白との結合率

セロハン囊透析法により外液を BSS pH 7.2, 内液を moni-trol 1 血漿とし外液の CEC 濃度を 50, および 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  とした場合の結合率を求めた。透析は 4°C 48時間おこない, 外液残存力価を上記の方法で測定した。なお同時に Cephadrine (CED) について全く同様の方法で検討をくわえた。

結果は表 4 にしめた。これから各濃度での結合率を求めると, 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  では 38.5%, 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  では 50% となった。CED では同様に 50 および 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の場合 11% および 20% の値がえられた。

d) 薄層 chromatography による代謝物の検討

臨床例に連続12時間毎 1g 投与し, その尿および投与後 1 時間目の血液を採取し, その濃度を上記方法で測定し, また薄層 chromatography によりその代謝物を検討した。プレートは Silicagel-G, 展開溶媒は EtOAc : Pyridine : n-BuOH : AcOH : H<sub>2</sub>O = 42 : 21 : 21 : 6 : 10 で, 検出法は枯草菌 PCI-219 による bioautography によった。

次に血液による CEC の影響をみるため, CEC を moni-trol 1 血漿および BSS pH 7.0 に 1000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に溶解し 37°C 1 時間放置したのち同様に展開し, bioautography をおこなった。

結果は Fig. 2, 3 にしめた。CEC 投与後の尿は第 1 日目は原物質の外に微量の Desacetyl-CEC に一致する spot が現われたが, 第 2, 3 日目は Desacetyl-CEC 部分が著明になった。この外原点付近に同定不能の活性物質が認められた。血液も同様に検討したが, TLC では spot が出現しなかった。この血中濃度は第 1, 2, 3 日目に各 16.0, 10.0, 6.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

moni-trol 1 血漿との incubation 後の TLC では対照の BSS においてと同様に原物質のみが検出された。

3. 臨床例での検討

a) 各種感染症に対する治療成績

当科および関連病院で各種感染症に CEC を筋注または静注し, その治療効果をしらべさらに投与前後の臨床検査値の変動を検討した。

症例は呼吸器感染症 9 例, 胆道感染症 2 例, 尿路感染症 13 例, 心内膜炎 1 例の計 25 例である。いずれも慢性の基礎疾患をもった中~高齢者が多かった。原則として治療前後に細菌学的検索を行ない, CET または CER につき disk 法で感受性を測定した。CEC は原則として 1.0g を 1 日 2~3 回塩酸リドカイン液で溶解して筋注または 20% glucose か xylitol に溶解して静注した。

心内膜炎例では 2.0g 筋注または 4.0g 点滴静注をお

Fig. 2 Bioautography of human urine following multiple administration of CEC

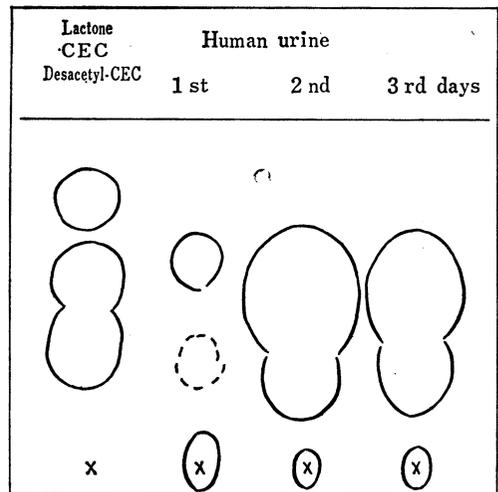


Fig. 3 Bioautography of CEC following *in vitro* incubation

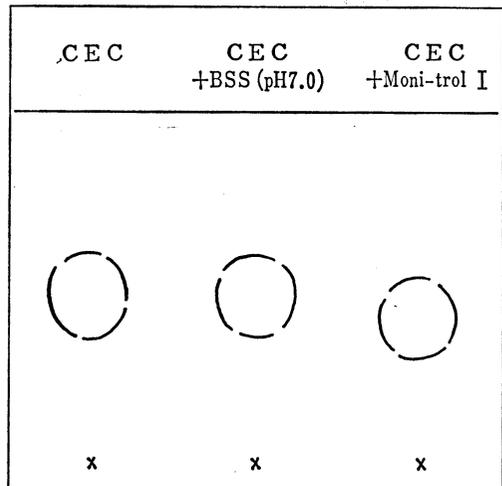


Table 4 Protein binding of CEC

Concentration of CEC	B. S. S. (pH 7.2)	Moni-trol 1 plasma	Protein binding (%)
5 $\mu\text{g}/\text{ml}$	1.8	0.9	50
50	26	16	38.5

Cellophane bag dialysis (4°C 48 h.)

こなった。効果は細菌学および臨床的に自覚所見の改善の二面からおこなった。とくに呼吸器感染症では細菌を検出できても起炎菌が否か明らかでなく, また治療後も喀痰消失のため検討できなかった場合が多い。

Table 5 Clinical effect of Cephacetrile  
1) Urinary tract infection

Case	Age, Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organisms		Daily dose	Route of administration	Duration (days)	Response		Side effects, remarks
				Before ※	After ※				Clinical	Bacteriol.	
1 S.M.	31 f	Acute cystitis	Duodenal ulcer	<i>E. coli</i> 3.6×10 <sup>8</sup> +	—	1.0×2	i.v.	5	+	+	
2 Y.H.	55 f	"	D. M. Hypertension	<i>E. coli</i> 2.5×10 <sup>8</sup> ††	—	1.0×2	"	5	+	+	
3 S.M.	60 f	"	"	<i>Citrobacter</i> 5.4×10 <sup>8</sup> ††	—	1.0×2	"	5	+	+?	Positive culture after 7 days
4 U.Y.	75 m	"	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>9</sup> ††	—	1.0×2	i.m.	7	+	+?	Positive culture after 4 days
5 I.Y.	73 f	"	"	<i>E. coli</i> 75.2×10 <sup>8</sup> +	—	1.0×2	"	7	+	+	
6 K.H.	73 f	Chronic cystitis	"	<i>E. coli</i> 2.7×10 <sup>8</sup> ††	—	1.0×2	"	10	+	+	Anemia?
7 F.K.	72 f	U. T. I.	Hypertension ls. Ureterstone	<i>E. coli</i> 2.6×10 <sup>8</sup> †† <i>Proteus vulgaris</i> —	<i>Proteus vulgaris</i> 10 <sup>8</sup> —	1.0×2	"	10	+	—	
8 T.A.	46 f	Chronic pyelonephritis	D. M. Renal failure	<i>E. coli</i> 6×10 <sup>4</sup> +	—	1.0×2	"	6	+	+	Tobramycin no effect
9 T.A.	46 f	"	"	<i>E. coli</i> 79.2×10 <sup>8</sup> —	—	1.0×2	"	12	+	+	
10 I.K.	48 f	Acute pyelonephritis	Apoplexia	<i>E. coli</i> 2.0×10 <sup>8</sup> ††	—	1.0×3	i.v.	9	+	+	
11 T.K.	40 f	"	D. M.	<i>E. coli</i> 2.0×10 <sup>8</sup> ††	—	1.0×3	i.m.	8	+	+	
12 S.M.	49 f	"	"	<i>E. coli</i> 2.8×10 <sup>8</sup> ††	—	1.0×3	"	7	+	+	
13 H.S.	32 f	"	Hypertension	<i>E. coli</i> 5.6×10 <sup>8</sup> +	—	1.0×4	i.v.	7	+	+?	Relapse after 5 days

※ CET disc sensitivity

Table 6 Clinical effect of Cephacetrile  
2) Respiratory tract infection & others

Case	Age, Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organisms		Daily dose	Route of administration	Duration (days)	Response		Side effects, remarks
				Before ※	After ※				Clinical	Bacteriol.	
21 M. N.	40 f	Acute pneumonia	-	<i>strept. pneumoniae</i> ††	N. T.	1.0×3	i. m.	12	+		Pain at site of inj.
22 K. Y.	66 f	"	Acute pancreatitis	<i>Staph. epidermidis</i> +	Normal flora	1.0×2	"	7	+		Anemia ?
23 H. K.	78 m	"	Renal insuff.	Normal flora	Normal flora	1.0×2	"	35.5	+		Combined with KM 2g×(3/week)
24 S. T.	75 f	Bronchiectasis chr. bronchitis	-	Normal flora	N. T.	1.0×3	"	10	+		
25 F. K.	72 f	Acute bronchitis	U. T. I. Hypertension	<i>Staph. epidermidis</i> ††	-	1.0×2	"	7	+		CP no effect
26 T. T.	73 f	"	D. M. Hypertension	<i>Enterobacter</i> +	N. T.	1.0×2	i. v.	5	+		
27 E. T.	53 f	Acute tonsillitis	Hypertension	<i>β-Strept.</i> ††		1.0×2	i. m.	10	+		
28 O. T.	71 f	"	Hypertension	N. T.	N. T.	1.0×3	i. v.	5	+		
29 O. S.	50 f	"	R. A. Cholecystopathy	<i>β-Strept.</i> ††	-	1.0×2	"	10	+	+	
30 K. M.	43 f	Acute bacterial endocarditis	Valvular heart disease Hemostasis	<i>Klebsiella</i> -	<i>Klebsiella</i> -	2.0×4 4.0×4	i. m. d. i.	7	-	-	Combined with LCM (1.2g) PC-allergy
31 K. K.	29 m	Biliary tract infection	Liver damage	<i>E. aerogenes</i> 3.75×10 <sup>8</sup> +	<i>E. aerogenes</i> Δ -	1.0×1	i. m.	7	+	-	
32 E. K.	70 f	"	Postoperative disturbance	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup> Δ ††	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup> Δ ††	1.0×1	"	7	-	-	TP, CER AB-PC, CEZ & NA no effect

※ CET disc sensitivity

Δ CER disc sensitivity

結果は Table 5, 6 にしめした。呼吸器感染症は肺炎 3 例, 気管支拡張症 1 例, 急性気管支炎 2 例, 扁桃炎 3 例であるが治療前検出菌は肺炎球菌,  $\beta$ -溶連菌などのほか正常菌叢例が多く, 治療後も起炎菌の消長が不明の場合が多かった。投与期間は 5 日から最長 35.5 日にわたり肺炎の 1 例では総量 70g の投与をうけている。治療効果は臨床的にはいずれの例も著効〜有効であったが, 細菌学的には有効 1 例のほかはすべて不明である。H.K. 例は投与前に CET を 6 日間使用し, また KM を週 3 回 1g 宛 2 週間投与されているが, CEC 投与中他覚所見の著明な改善をしめし, 有効と考えられる。

胆道感染症 2 例は *Enterobacter* 及び大腸菌が検出され, 前者は CER に感受性がなかったが, 1 日 1g 1 回投与をうけ, 細菌学的には無効であった。特に E.K. 例は胆石剔除後遺症で, TP, CER, AB-PC, CEZ, NA などの加療に抵抗し除菌効果のみられなかった難治例である。

細菌性心内膜炎例は血中より *Klebsiella* を検出し, 最高 16g の投与をおこなったが菌は消失せず, 自覚症状も不変であった。disk 法では, CEZ, CER, CET に感受性なく, 希釈法で測定した MIC 値は CEC 及び上記薬剤に対し 100 $\mu$ g/ml 以上, GM に 3.2 $\mu$ g/ml で, 以後 Tobramycin の筋注に切替えたが 6 日後死亡した。

尿路感染症は膀胱炎 6 例 (急性 5, 慢性 1), 腎盂腎炎 7 (急性 4, 慢性 3) で, 糖尿病, 高血圧症など基礎疾患を有する例が大部分であった。検出菌は大腸菌が圧倒的に多く 12 例で *Citrobacter* が 1 例, *Proteus vulgaris* との混合感染が 1 例あった。disk 法で *Proteus vulgaris* および大腸菌 1 株以外はすべて感性との結果をしめした。CEC は 1 回 1g 1 日 2 回が多いが, 腎盂腎炎では 3 回または 4 回投与されている。投与期間は 5~12 日で結果は臨床的には全例に自覚症状の改善を認めたが, 細菌学的には 1 例無効, また 3 例には 1 週間以内に再排菌がおこった。さらに No. 8, 9 は同一患者が慢性症の急性増悪を繰り返しており, 自覚症状と排菌は改善するが, 血沈値, 尿所見, 白血球増多などの改善は認められなかった。結局治療効果が認められたのは 7/12 であった。

副作用としては筋注をおこなった 17 例中 1 例に注射時の疼痛の訴えがあり, また投与後赤血球数の減少が 3 例にみられた。このうち 1 例 (T.A.) は投与前 Tobramycin を使用しており, K.Y. 例は  $425 \times 10^4 \rightarrow 355 \times 10^4$  となり投薬中止されている。また K.H. 例は  $413 \times 10^4$  から投与 12 日目に  $316 \times 10^4$  となり投薬中止したが, 30 日後  $386 \times 10^4$  となった。COOMBS' 試験は行なわれていない。その外初回注射時睡気を訴えたがその後消失した

1 例があった。

b) CEC 投与前後の各種臨床検査値の変動

上記臨床例につき投与前後の肝機能, 腎機能および血液検査などをおこない, その変動を検討した。

結果は Table 7, 8 のように, 前記赤血球減少例を除き, 投与後に検査値の異常な変動をしめした例はなかった。

## 考案と総括

CEC は, CET, Cephapirin などと同様の抗菌スペクトルを持ち, 抗菌力は黄色ブドウ球菌に対しては CET よりやや劣るが大腸菌, *Klebsiella* など gram 陰性桿菌には CET と同様抗菌力が強い。しかしいずれも, CER, CEZ などよりはやや弱いようである<sup>1,2)</sup>。このグループは化学構造上母核の 3 位が acetoxymethyl となっているのが特徴で, 体内で一部 desacetyl 体などの代謝物となるが, これらの代謝物は原物質にくらべて抗菌力が低下する。本実験での成績のごとく, 黄色ブドウ球菌など gram 陽性菌に対してはその低下は軽度だが, 大腸菌など gram 陰性桿菌では大部分が 100 $\mu$ g/ml 以上となるため実際臨床使用に際しこれらの薬剤が体内でどの程度代謝物として存在するかを知ることが大切となる。また, このように体内で抗菌力の異なる代謝物を産生する薬剤の体内濃度を bioassay で測定する場合用いる検定菌の種類によりその感受性が異なるので測定値も変化するが, 枯草菌 PCI-219 株を用い測定値を原物質に換算して求めると, 1g 筋注時ピークは 21.3 $\mu$ g/ml となり, その血中半減時間は約 1.8 時間で, CET, CEP などよりは高目のようである。静注時の成績でも同様に CET, CEP より高い血中濃度を示すとのことである<sup>1,2)</sup>。

組織内濃度は充分検討しなかったが, ラットでの同量比較実験では CET とほぼ等しく, CEP より高目の由である<sup>1)</sup>。しかし組織内分布のパターンはいずれも類似している。

血清蛋白との結合率を *in vitro* で検討したが PC-G と近い値を示した。他の成績からみても結合率は比較的低いと考えられ, この点は有利であろう。

体内で CEC がどの程度代謝物として存在するかは興味ある問題であるが, ヒトでの比較検討では CET などに比べ代謝物の産生は少ない様である。例えば尿中ではいずれも時間と共に desacetyl 体の割合が増加するが, 投与後 6 時間以内に CEC では 0.3~12.5%, CET は 35.6~60.9%との事である。また CEC では投与後 1 時間までは血中には代謝物は証明できなかったという<sup>2)</sup>。この変化は *in vitro* で血液中ではおこりにくく, 恐らく肝で次第に変化をうけると考えられる。

Table 7 Fluctuations of laboratory values before and after the treatment (1)

Case	Age, Sex	GOT	GPT	Al-P	RBC	Hb	WBC	Urea-N	Protein-uria
1 S.M.	31 f	27	17	9.2	355	11.7	4,100	19.3	+
		24.5	14	7.0	360	11.3	4,100	17.4	-
2 Y.H.	55 f	29	20.5	6.4	377	12	6,100	21.4	-
		21.5	19.5	6.6	362	12.3	3,800	19.2	-
3 S.M.	60 f	23	10	10.2	329	9.9	6,900	32.6	+
		24.5	11	8.8	298	9.6	5,300	38.6	+
4 U.Y.	75 m	21	16		401	13	4,200	17.5	-
		15.5	10.5		390	13.5	5,100	17.0	+
5 I.Y.	73 f	16	11	6.6	384	12.1	8,400	11.4	-
		16	15	7.6	357	12.4	7,700	19.2	-
6 K.H.	73 f	20	7	4.6	413	12.2	5,300	25.3	-
		27	19	5.0	316	11.2	5,400	18.7	-
7 F.K.	72 f	30	15	6.5	419	13	6,600	15.7	+
		20	11	9.5	387	12.2	5,700	19.1	-
8 T.A.	46 f	15.5	7	4.8	396	13.2	4,600	81.2	+
		8	10	5.2	287	7.9	13,400	80.7	+
9 T.A.	46 f	18	12	9.0	262	7.2	10,500	81.4	+
		14	10	5.3	282	7.7	11,000	68.4	+
10 I.K.	48 f	16	24	8	466	15	10,100	15	+
		18	30	6	459	15	6,700	10	-
11 T.K.	40 f	18	16	5	416	14.5	10,900	22	+
		20	18	5	439	14.5	8,100	10	-
12 S.M.	49 f	11	17	6	452	14.7	11,200	17	+
		20	24	5	467	14.7	7,700	15	-
13 H.S.	32 f	28	22	7	359	11.6	14,400	8.9	+
		25	28	6.5	384	12.2	7,800	6.5	-

Table 8 Fluctuations of laboratory values before and after the treatment (2)

Case	Age, Sex	GOT	GPT	Al-P	RBC	Hb	WBC	Urea-N	Protein-uria
21 M.N.	40 f	17	21	5	447	14.7	10,200	15	-
		24	30	5	458	14.7	6,100	10	-
22 K.Y.	66 f	18	7	4.1	425	13.5	6,300	13.7	+
		23	12	3.0	335	10.6	4,200	8.9	-
23 H.K.	78 m	30	20	10.4	428	13.4	8,800	24	-
		23	10	5.0				23	
24 S.T.	75 f	30	9	6	421	14	9,400	17	+
		32	20	6	418	14	6,500	15	-
25 F.K.	72 f	23	14	4.9	411	12.5	6,100	13.2	+
		20	21	6.4	395	12.5	3,900	11.6	+
26 T.T.	73 f	27.5	16.5	6.0	404	12.3	5,200	19.3	+
		20.5	17	8.0	400	12.6	5,500	22.8	-
27 E.T.	53 f	54	59	5.8	340	11	4,500	13.5	-
		38	19	5.7	403	13.9	6,100	10.6	-
28 O.T.	73 f	43	24	8.4	430	14.2	7,300	17.2	-
29 O.S.	50 f	29	19.5	5.7	408	12.0	6,200	17.2	-
		28.5	17	5.7	429	12.9	6,700	20.1	-
30 K.M.	43 f	29	11	11.0	374	12.3	20,600	16.6	-
		38	16	9.3	341	11.4	18,500	14.7	+
31 K.K.	29 m	48	101	17.5	492	15.9	10,700	15.5	+
		68	180	26.5	437	14.3	5,300	13	
32 E.K.	70 f	35	23	11	347	11.4	3,400	13.5	-
		33	19	12	448	13.1	3,300	17.5	-

CEC 投与後尿が赤色となり、とくに放置すると着色が強くなることもあるという。細菌の存在する場合この変化がおりやすいといわれ、CEC が分解して N-cyanoacetyl-glycine-aldehyde を生じ、これが縮合して CGP 695 なる物質となる為であるという。β-lactamase によりこの変化が促進されるとのことである<sup>3)</sup>。したがって細菌尿のある患者でおり易いと考えられるが、本実験ではかかる訴えはみられなかった。

25例の各種感染症に対する治療効果をみると、呼吸器感染では臨床的には有効率が高く、1回1g 1日2回投与で充分であるとする。胆道感染症は2例とも無効であったが、検出菌の感受性の問題のほか、投与量がやや不足であったのかもしれない。

尿路感染症は器質的、機能的変化の大きい複雑性の場合、化学療法効果が低いことは周知の如くであるが、本実験では急性症においても再排菌が3例にみられた。いずれも D.M.、高血圧症などの基礎疾患があり、H.S. 例では1日4gの投与をうけたにかかわらず再燃がっており、化学療法の限界を感じさせる。尿路感染でも投与量は通常1回1g 1日2回で充分であると思われる。

注射用セ剤の副作用としては諸種アレルギーのほか肝障害、腎障害、造血器に対する影響が知られているが、

本剤は筋注時の疼痛は少ないようである。また投与後3例に赤血球数の減少がみられたが、いずれも本薬剤投与との直接因果関係は明らかにできなかった。しかし今後の使用にあたり充分の注意を要するであろう。

#### 結 語

以上 CEC につき基礎的、臨床的に2、3の検討をくわえた。

注射用セ剤の1つとして現在臨床的に用いられている CET、CEZ などを含めこれらとの臨床的な比較検討が望まれる。とくに副作用の問題とどの程度までの量を安全に投与しうるかが充分知られねばならないであろう。

#### 文 献

1. 柴田清人, 原 耕平: 第22回化学療法学会西日本支部総会 RTD, Cephacetrile 1974
2. 斉藤 篤, 三橋 進, 松本慶蔵: Cephacetrile 研究会報告, 第21回日化療東日本支部総会 1974
3. MEYER-BRUNOT, H. G. *et al.*: Studies of the formation of a violet-reddish pigment from the cephalosporin derivative Celospor (C 36, 278-Ba). *Chemotherapy (Basel)* 20: 6~17, 1974

## LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATION ON CEPHACETRILE

YASUMICHI KATO, AKIRA SAITO and KIYOBUMI ISHIKAWA

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University

ICHIRO NAKAYAMA

Sapporo Railway Hospital

MASUMI TOMIZAWA

Sapporo Hokushin Hospital

OSAMU YAJIMA

Tomakomai City Hospital

The laboratory and clinical investigations were carried out on a new derivative of cephalosporin-Cephacetrile (CEC), and the following results were obtained.

1) In susceptibility test using clinically isolated bacteria, MICs of both CEC and CEZ on 20/21 strains of *Staph. aureus* were found less than 1.6  $\mu\text{g/ml}$ , and those of 13/14 of *E. coli* were less than 12.5 and 3.2  $\mu\text{g/ml}$  respectively, whereas most of *Klebsiella-Enterobacter* and *Pseud. aeruginosa* were not inhibited at the concentration of 100  $\mu\text{g/ml}$  of these drugs.

2) The activity of desacetylated metabolite of CEC both on *Staph. aureus* and *E. coli* decreased to 1/2~1/4 of parent substance. Desacetyl-lactone form did not show the activity practically.

3) In i. m. absorption and excretion study in human subjects using cup plate method, *B. subtilis* as the test organism, mean blood level attained to peak of 21.3  $\mu\text{g/ml}$  at 1 hour. Calculated half life in the blood was found to be about 1.8 hours. Twenty~60% of dose was recovered in 8 hours as active substance in urine.

4) In study of protein binding, the bound ratios of CEC and CED were about 38.5~50 and 11~20% respectively by the cellophane bag dialysis.

5) In the study of metabolism using TLC, CEC and its desacetylated metabolites were found in urines of a patient following multiple i. m. administration.

6) In clinical investigation, 25 cases including 9 cases with R.T.I. and 13 cases with U.T.I. were treated daily 2~39 i. m. or i. v. administration of CEC. Twenty-two cases responded well but relapses have occurred in 3 cases. Two cases with biliary tract infection and one with septicemia due to *Klebsiella* resistant to cephalosporins did not respond. Laboratory values before and after the treatment showed no abnormal fluctuation except for 3 cases with decrease in RBC after the treatment.