

Table 2 Serum levels and urinary excretion after a single intramuscular administration of 1g of Cephacetrile in healthy volunteers

	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)					Urinary excretion (0~6h.)		
				1/2	1	2	4	6 h.	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Amount (mg)	Recovery Rate (%)
1	34	m.	68	28	22.5	13.5	3.9	0.85	2850	900.6	90.1
2	40	m.	75	22	26	15.5	4.3	1.5	—	—	—
3	44	m.	61	18.5	25	5.2	17	3.3*	1512	756	75.6**
Average				22.8	24.5	15.3	4.5	1.2	—	—	—

* 5h. after administration

** Recovery rate (0~5h.)

Fig. 1 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to Cephacetrile, Cephaloridine, Cephalothin, Cefazolin and Cephalixin.

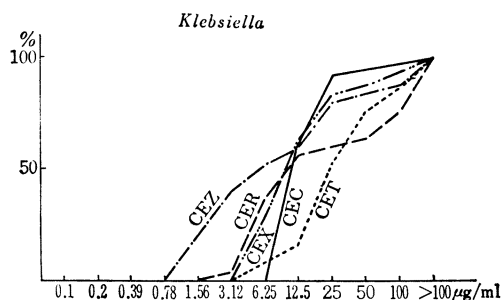
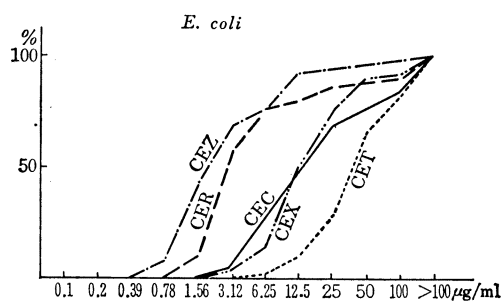
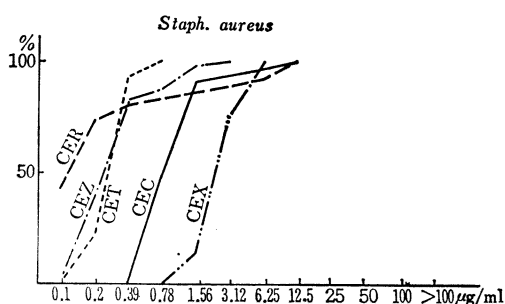
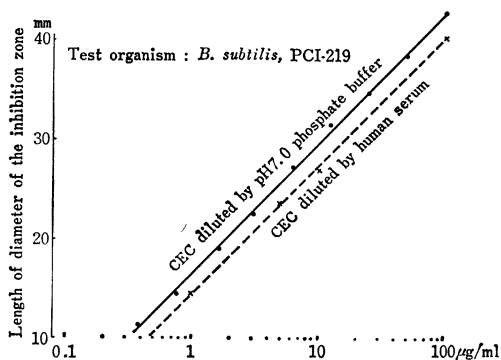


Fig. 2 Standard curves for the assay of Cephacetrile by cup plate method.



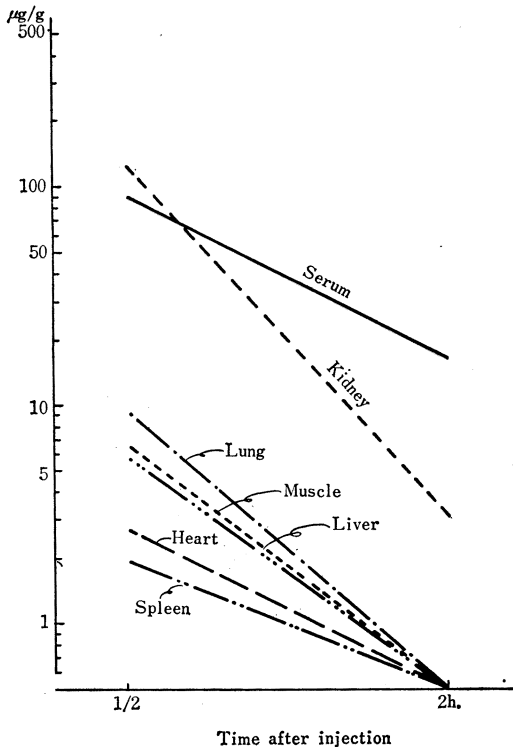
$\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 $4.5\mu\text{g/ml}$, 6 時間後 $1.2\mu\text{g/ml}$ を示した。

尿中 CEC 濃度の測定に際して、対象 2 においては、排尿が不確実のため、測定不能となった。6 時間内の尿中排泄量を測定した対象 1 の尿中 CEC 濃度は $2850\mu\text{g/ml}$ を示し、回収率 90.1% を示した。対象 3 においては、採尿の関係上、5 時間内の尿中回収率をみたが、 75.6% を示した。

体重 220g 内外の Wistar 系ラットに 100mg/kg の CEC を筋注し、30 分後および 2 時間後に脱血死させ、臓器を摘出し、5 倍量の pH7.0 磷酸緩衝液を加へ、ホモジェナイズし、1 夜氷室内に放置後遠沈し、その上清について CEC 濃度を測定した。なお CEC の測定法は、前記、ヒトにおける吸収排泄の測定と同様に、*B. subtilis* を検定菌とした薄層カップ法で、標準曲線は、pH7.0 磷酸緩衝液希釈 CEC を用いた。また、得られた臓器内濃度は、各臓器による CEC の回収率補正を行なわなかった。

ラット 3 匹の平均値は、Fig. 3 に示した如くて、

Fig. 3 Tissue levels of Cephacetrile after a single intramuscular injection of 100 mg/kg in rats. (n=3)



CEC 筋注30分後、血清中濃度が $92\mu\text{g/ml}$ であるのに対して、腎は $127.5\mu\text{g/g}$ の高い値を示したが、肺は $9.33\mu\text{g/g}$ 、筋 $6.55\mu\text{g/g}$ 、肝 $5.8\mu\text{g/g}$ 、心 $2.67\mu\text{g/g}$ 、脾 $1.95\mu\text{g/g}$ といずれもかなり低い値を示した。また筋注2時間後には、血清中濃度はなお $17\mu\text{g/ml}$ を示すが、腎は $3.23\mu\text{g/g}$ に低下し、他の臓器はすべて検出不能に終わった。

3) 臨床成績

肺炎1例、肺癌に感染を伴った症例2例、敗血症1例、敗血症の合併を疑ったホジキン氏病1例、肛門周囲膿瘍1例、計6例に CEC の投与を行なった。

Table 3 に、投与対象症例、合併症、基礎疾患、起炎菌、CEC 投与量、効果ならびに副作用を一括表示した。

CEC の投与は、いずれも1日量を4分割し、6時間毎に筋注した。

症例1 大動脈弁閉鎖不全および僧帽弁閉鎖不全の基礎疾患を有し、時々心不全症状を呈していた患者であるが、2~3週間前より、咳嗽、膿性痰を訴え、2~3日前より喀痰の増量とともに 38.5°C 内外の発熱を来し、入院した症例である。胸部レ線像で右肺、S3領域にびまん性の陰影を認め、喀痰より *Strept. pneumoniae* を分離した。CEC 1日4gの筋注により、Fig. 4に示した如く、急速に解熱し、胸部レ線所見も改善し、その他の臨床所見も速やかに好転した。喀痰中肺炎球菌は消失したが、代って、*Klebsiella* の出現をみた。なお本例は CEC 投与前より、GOT, GPT の軽度上昇を認めていたが、CEC 投与後 GOT 181u, GPT, 200u, にま

Fig. 4 64y. m. Pneumonia

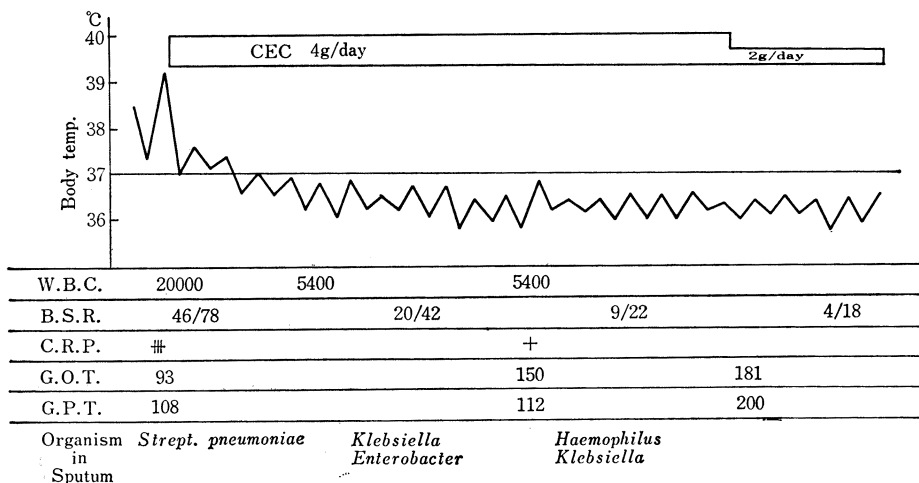


Table 3 Clinical results with Cephacetrile

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Complication or Basic disease	Causative organism	Cephacetrile		Clinical effect	Side effect
						Daily dose (g)	Duration (days)		
1	64	m.	Pneumonia	A. I. + M. I.	<i>Strept. pneumoniae</i>	4.0	20	++	—
2	72	f.	Pulmonary cancer with infection	Pulmonary cancer	?	2.0	5	—	—
3	77	m.	"	"	<i>Haemophilus Klebsiella</i>	4.0	8	—	Rash
4	44	f.	Sepsis	—	?	4.0	12	?	Rash
5	41	m.	Sepsis (?)	Hodgkin's d.	?	8.0	1/4	—	Reddish pigmentation of urine
6	47	f.	Perianal abscess	"	<i>Pseudomonas</i>	4.0	7	—	—
						4.0	5	—	—

Table 4 Laboratory data before and after administration of Cephacetrile

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		GOT		GPT		Alkaline Phosphatase		BUN		Protein in urine	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	458	472	14.8	14.6	46	181	78	200	7.0	7.5	14	15	(—)	(—)
2	241	331	9.6	11.0	6	17	5	7	—	—	12.5	13	(—)	(—)
4	337	321	9.8	9.5	51	—	33	—	—	—	—	—	(—)	(—)
5	421	278	11.1	7.5	14	28	16	17	10.5	15	14.5	13	(—)	(+)

で上昇を来たした。しかし CEC 投与中止により、1 ヵ月後には GOT 55u, GPT 45u にまで低下した。

症例 2 および 3 いずれも肺癌に感染を合併したと考えられる症例であるが、ともに CEC 1 日 4g の筋注によっても、発熱、膿性喀痰などの症状の改善は認められなかった。なお症例 3 においては、CEC 投与 12 日目に発疹の出現を認めたので CEC の投与を中止した。

症例 4 敗血症例、1 日 8g の投与を行なう予定で、初回 2g の筋注を行なったところ、数時間後に顔面、前胸部、上肢に痒痒性の発疹が出現したため、以後の CEC 投与は中止した。なお、この症例は、CEC 筋注後、尿が、かなり著明に赤色に着色するのを認めた。

症例 5 39.0°C 内外の発熱があり、敗血症を疑って CEC の投与を行なったが、おそらく、基礎疾患であるホジキン氏病自体による発熱と考えられ、抗生剤の投与対象ではなかったものと考えられる。

症例 6 ホジキン氏病の患者であるが、40°C 内外の発熱を示し、肛門周囲に膿瘍の存在を認めたので、1 日 4g の CEC を 5 日間投与したが、全く症状の改善はみられなかった。本例の膿瘍よりの分離菌が *Pseudomonas* であったため、CEC 無効は当然の結果と考えられる。

以上、今回 CEC の投与を行なった症例は、症例 1 の肺炎、症例 4 の敗血症を除いて、いずれも CEC の臨床効果の評価のための投与対象としては、不適当な症例であったが、その結果 CEC の治療効果としては、6 例中 1 例著効、4 例無効、1 例判定不能と、かんばしくない成績に終わった。

副作用として、前述の如く、2 例に発疹の出現、1 例に GOT, GPT の上昇、1 例に尿の赤色着色を認めた。なお、CEC 投与前後の各症例の臨床検査成績は Table 4 に示した如くである。

4) ま と め

Cephacetrile について検討を加え、下記の成績を得た。

(1) 臨床分離 *Staph. aureus* の感受性のピークは 0.78 μ g/ml に存在し、31 株すべてが 12.5 μ g/ml 以下の Cephacetrile で発育阻止される。*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* は、いずれも 12.5 μ g/ml に感受性のピークを示すが、*E. coli* 19 株中 6 株、*Klebsiella* 13 株中 1 株、*Protens* 21 株中 4 株は、Cephacetrile 100 μ g/ml 以上の

耐性株である。*Pseudomonas* 9 株はすべて Cephacetrile 100 μ g/ml 以上の耐性を示した。

(2) 成人に Cephacetrile 1g を筋注した場合の血清中濃度のピークは 30 分～60 分後にあり、25～28 μ g/ml を示し、その後徐々に低下し、6 時間後には 1 μ g/ml 内外を示す。6 時間内の尿中回収率は、略 90% である。

(3) ラットに 100 mg/kg の Cephacetrile を筋注した後の各臓器内濃度は、30 分後、腎、血清、肺、筋、肝、心、脾の順であり、血清および腎濃度は 100 μ g/ml or g 内外を示すが、他の臓器内濃度は、いずれも 10 μ g/g 以下であり、2 時間後には、血清、腎以外検出不能となる。

(4) 6 例の患者に Cephacetrile 1 日 2.0～4.0g を投与し、肺炎球菌による肺炎では著効の成績を取めたが、他はいずれも無効または判定不能に終わった。副作用として、2 例に発疹、1 例に GOT, GPT の上昇、1 例に尿の赤色着色を認めた。

(以上の成績は第 22 回日本化学療法学会西日本支部総会において発表した)

文 献

- 1) KNÜSEL F. *et al.*: Antimicrobial studies *in vitro* with CIBA 36, 278-Ba, a new cephalosporin derivative. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1970: 140～149, 1971
- 2) HAROLD C. NEU *et al.*: *In vitro* evaluation of Cephacetrile, a new cephalosporin antibiotic. *J. Antibiotics* 25(7): 400～404, 1972
- 3) RUSSELL A. D.: Interaction of a new cephalosporin, 7-cyanacetamidocephalosporanic acid, with some gram-negative and gram-positive β -lactamase producing bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 2(10): 255～260, 1972
- 4) KRADOLFER F. *et al.*: CIBA 36, 278-Ba: Chemotherapy and toxicology in laboratory animals. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1970: 150～155, 1971
- 5) 最小発育阻止濃度測定法: *Chemotherapy* 16: 98, 1968
- 6) 三木文雄他: Cafazolin にかんする基礎的ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 18: 631, 1970

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEPHACETRILE

FUMIO MIKI, TATSUO OZAKI, TOMOKAZU ASAI, MICHIHIDE KAWAI,
KENJI KUBO, TADAYUKI TERADA and KENZO SHIOTA

First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School

Basic and clinical studies on Cephacetrile were conducted and the following results were obtained.

1. Antibacterial activities of Cephacetrile against various clinical isolates were tested.

All 31 strains of *Staph. aureus* were sensitive to Cephacetrile at the concentration of 12.5 μ g/ml and the isolates showed a peak of distribution at MIC 0.78 μ g/ml.

Susceptibility of 19 strains of *E. coli*, 13 strains of *Klebsiella* and 21 strains *Proteus* to Cephacetrile was shown with a peak of distribution at MIC 12.5 μ g/ml.

Six out of the 19 strains of *E. coli*, 1 out of the 13 strains of *Klebsiella* and 4 out of the 21 strains of *Proteus* were resistant to Cephacetrile showing MIC of 100 μ g/ml and more than 100 μ g/ml.

All 9 strains of *Pseudomonas* were resistant to 100 μ g/ml of Cephacetrile.

2. One gram of Cephacetrile given intramuscularly to healthy volunteers showed a peak serum level at 25 to 28 μ g/ml 30 to 60 minutes after injection. The level reduced gradually to about 1 μ g/ml 6 hours after administration.

Average urinary recovery in these volunteers was about 90% during 6 hours after administration.

3. Distribution of Cephacetrile in several organs of rats was observed after intramuscular injection of 100 mg/kg. Thirty minutes after administration the Cephacetrile concentrations were higher in the kidney, serum, lung, muscle, liver, heart and spleen in the order.

The concentrations in serum and kidney were about 100 μ g/ml or g and those in the other organs were less than 10 μ g/g 30 minutes after injection.

Cephacetrile was not detected 2 hours after injection in the organs except serum and kidney.

4. Cephacetrile was given at daily dosage of 2.0 to 4.0 grams i.m. to 6 patients consisting of 1 case with pneumonia, 2 cases with pulmonary cancer with infection, 1 case of sepsis, 1 case with Hodgkin's disease with fever and 1 case with perianal abscess. Clinical responses of the drug obtained in these cases were excellent in one case of pneumonia due to *Strept. pneumoniae*, but poor in 4 cases and unvaluable in one case.

Side effects observed were skin rash in 2 cases, rise of GOT and GPT in one case and red-coloration of urine in one case.