

Cephacetrile に関する基礎的ならびに臨床的研究

西沢夏生・河盛勇造

国立泉北病院内科

1. 緒 言

Cephacetrile (CEC) は CIBA-GEIGY 社研究所において、7-aminocephalosporanic acid から半合成された新誘導体であって、 β -lactamase に対する安定性、低毒性などに特長を持つと報告されている¹⁾²⁾。

私共も本物質の提供を受けたので、2, 3 の基礎的検討を行なった上、少数例ながら呼吸器感染症に投与し、臨床効果並びに副作用について観察する機会を得た。以下その成績を記述する。

2. Cephacetrile の試験管内抗菌力

日本化学療法学会標準法³⁾にしたがい、寒天平板希釈法によって、CEC と CET の試験管内抗菌力を比較した。

先ずコアグラゼ陽性ブドウ球菌20株に対する MIC は、Table 1 に示した通りである。

すなわち CEC は0.39または 0.78 μ g/ml にて全菌株の発育を抑制し、これを CET と比較すると、両者同程度のもの10株、CET が1段階すぐれているもの10株となっている。

また各種グラム陰性桿菌についての成績は、Table 2 に示した通りで、大腸菌6株、変形菌7株中5株に対しては、CEC は CET と全く同濃度で発育を阻止し、また緑膿菌10株に対しては、両者共に全く抗菌力を示さなかった。ただ *Proteus mirabilis* 5株中2株に対して、CEC は CET よりも1段階強い抗菌力を示し、すべて 6.25 μ g/ml で発育を阻止していた。

Table 1 Antibacterial activity *in vitro* of CEC and CET against *Staphylococcus aureus*.

Drug	MIC (μ g/ml)			
	0.2	0.39	0.78	1.56
CEC	0	9	11	0
CET	1	17	2	0

Table 2 Antibacterial activity *in vitro* of CEC and CET against gram negative bacillia) *E. coli*

Strain	MIC (μ g/ml)	
	CEC	CET
NIHJ-JC 2	6.25	6.25
Nagano	50	50
Mori	6.25	6.25
Mukai	12.5	12.5
Kogami	6.25	6.25
Okamoto	6.25	6.25

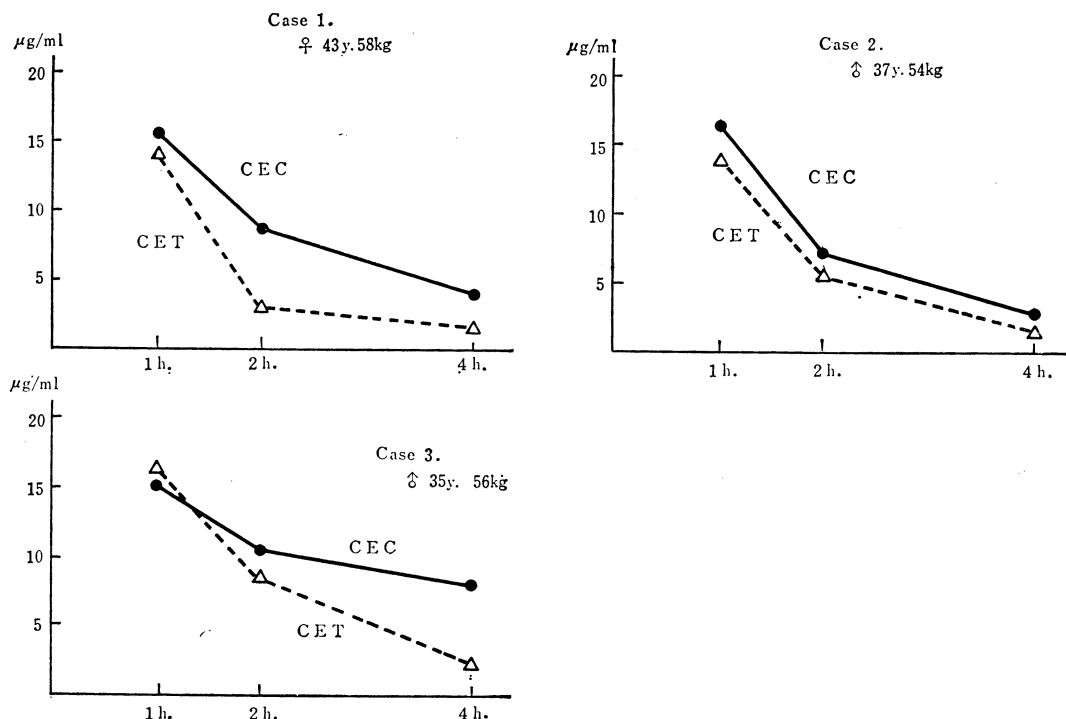
b) *Proteus*

Strain	MIC (μ g/ml)	
	CEC	CET
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC-6633	6.25	6.25
" Tamagoshi	6.25	6.25
<i>Proteus mirabilis</i> Haku	6.25	6.25
" Masuda	6.25	6.25
" Yamaguchi	6.25	12.5
" Okada	6.25	12.5
" Hirano	6.25	6.25

c) *Pseudomonas aeruginosa*

Strain	MIC (μ g/ml)	
	CEC	CET
Terada	>100	>100
Sakao	>100	>100
Yoshikawa	>100	>100
Matsumoto	>100	>100
Muneoka	>100	>100
Fujimoto	>100	>100
Yamamoto	>100	>100
Ueda	>100	>100
Kiyohara	>100	>100
Hanao	>100	>100

Fig.1 Serum levels of CEC and CET after i.m. injection (Cross over tests)



3. Cephacetrile 投与後の患者血清中濃度

肝および腎機能正常の呼吸器感染症患者3例に、CEC および CET の各 1g を、日をおいて筋肉内注射し、1, 2 および 4 時間後の血清中濃度を測定した。濃度測定は *B. subtilis* ATCC-6633 株を指示菌としたディスク平板法を用い、培地には感受性ディスク用培地 (栄研) pH 7.4 を使用した。また基準曲線は pH 7.0 磷酸緩衝液による希釈液を用いた。

成績は Table 3 および Fig.1 に示した通りで、両者共に 1 時間後に最高値が得られ、2, 4 時間と低下するが、1 時間後の濃度は 2 例において CEC が高く、また 1 例で CET が高いが、何れも著明な差異は見られない。しかし 2 時間後および 4 時間後の値はすべて CEC

Table 3 Serum levels of CEC and CET after i.m. injection (Cross over tests)

Case	CEC 1g			CET 1g		
	1h.	2h.	4h.	1h.	2h.	4h.
1. f 43y. 58kg	15.8	8.6	4.0	14.4	3.0	1.6
2. m 37y. 54kg	16.2	7.2	2.9	14.0	5.6	1.8
3. m 35y. 56kg	15.0	10.2	8.0	16.2	8.5	2.2

が高値を示しており、ことに第1例の2時間後、第3例の4時間後には、著しい差が認められている。

4. 臨床的観察

私共は上述の実験成績から、CEC を感染症の治療に用いたので、未だ少数例に過ぎないが、その概要を記述する。

対象は急性肺炎1例、および急性気管支炎4例、計5例である。研究の初期はなお CEC の不測の副作用を考慮し、1日1g 筋注を用量として2症例に与えたが、その観察成績に基いて、後の3例には1日1g づつ2回筋注を行なった。投与日数は5乃至18日である。臨床症状は Table 4 に示した通り、全例において喀痰の減少、下熱などの好転を認め得た。

また喀痰中の細菌は、CEC 投与前にいずれも黄色ブドウ球菌を検出し得、その CEC 感受性は Table 5 に見る通り、MIC が0.39または 0.78 μg/ml であったが、CEC 投与後は全例消失していた。

副作用は Table 4 に見る如く、全例に認むべきものではなく、また CEC 投与前後に測定した血清トランスアミナーゼ、アルカリ・フォスファターゼ値、および血清尿素窒素値、ならびに蛋白尿の有無は、Table 6 に示した通り、何れも異常を認めていない。なお第3例では CEC

Table 4 Cases treated with CEC. clinical observations.

Case			Body weight	Diagnosis	CEC			Symptoms	Response	Side effects
No.	Sex	Age			Dosage	Days	Total (g)			
1	m	34	64kg	Acute pneumonia	1g/d	14	14	Sputum decreased	Good	None
2	m	37	54	Acute bronchitis	1g/d	18	18	Cough and sputum decreased	Good	None
3	m	33	55	"	1g×2/d	5	10	Cough and sputum decreased	Good	None
4	m	31	52	"	1g×2/d	7	14	Sputum decreased Fever reduced	Good	None
5	f	46	56	"	1g×2/d	5	10	Sputum decreased	Good	None

Table 5 Bacteriological findings

Case No.	Bacteria isolated from sputum	
	Before treatment	After treatment.
1	<i>Staphylococcus aureus</i> + (MIC of CEC : 0.78 µg/ml)	—
2	" + (" : 0.78 µg/ml)	—
3	" + (" : 0.39 µg/ml)	—
4	" ++ (" : 0.39 µg/ml)	—
5	" + (" : 0.78 µg/ml)	—

Table 6 Laboratory examinations

Case No.	Specimens obtained	GOT*	GPT*	Al. † P-ase	BUN	Albuminuria
1	Before	26	24	4.0	17.5	—
	After	29	38	4.5	13.6	—
2	Before	44	52	6.7	9.3	—
	After	47	41	10.0	11.7	—
3	Before	21	21	4.0	17.0	—
	After	45	32	2.5	20.0	—
4	Before	30	23	5.5	8.5	—
	After	40	25	5.5	11.4	—
5	Before	16	15	5.0	11.7	—
	After	23	15	5.5	14.8	—

Remarks : * Karmen unit

† King Armstrong unit

投与終了時に, GOT が45単位を示したが, その後26単位となっており, CEC 投与との関係は不明であった。

5. 総括ならびに考案

以上私共が得た CEC に関する実験成績ならびに少数の臨床観察結果から, CEC の化学療法剤としての意義を考察して見たい。

寒天平板希釈法による CEC のブドウ球菌に対する発育阻止作用は, 私共の実験では CET とほぼ同程度であり, 僅かに1段階 CEC が劣るものが半数例に見られたのみであって, この点は KNÜSEL らりが CET より明らかに低い抗細菌作用を報告しているのと, やや異っていると考ええる。

その他各種グラム陰性菌にも, CEC は CET とほぼ等しい発育阻止作用を示したが, 緑膿菌には無効であった。

CEC 投与後の血中濃度を, 肝, 腎機能の正常な3例の患者について, CET と比較検討した結果, 1時間後の値には明らかな相違を認めなかったが, 2および4時間後には, 何れの例においても, CEC 注射後の濃度が CET のそれを上廻っていた。

この程度の血中濃度維持の差が, 果して臨床効果に影響を与えるか否かは疑問ではあるが, CEC にとって不利な性状とは考えられないと思う。

私共の臨床経験はなお極めて少数例にとどまっているので, CEC の臨床効果を云々し得ないが, 少なくとも既存の注射用セファロsporin系抗生物質と同様な治療効果を挙げ得るものと考えられる。

また副作用についても, 多数の症例を集積して判断されるべきであるが, 私共の経験例では, 1日1g 1回または2回筋肉内注射によって, 何等認むべき副作用がな

く、また血清トランスアミナーゼ、血中尿素窒素などにも、変化が見られなかった。

以上の諸成績から、私共は CEC は、既存のセファロスポリン系抗生物質と、同様の適応症例に対して、ほぼ同じ用法にて使用し得る薬剤と考える。

6. 摘 要

1) CEC の試験管内抗菌力は、ブドウ球菌、大腸菌、変形菌に対しては、CET とほぼ同程度であった。また緑膿菌に対しては、抗菌作用を認めなかった。

2) CEC 1g 筋注後の血中濃度推移を、同一症例による CET 1g 筋注後のそれと比較した結果、1 時間後は両者ほぼ同濃度であったが、2 および 4 時間後は CEC 注射後が高値を示していた。

3) CEC を 5 例の呼吸器感染症に投与して、何れも臨床症状の改善を認め、また喀痰中ブドウ球菌は消失し

た。何れも副作用を認めなかった。

本論文の要旨は、第22回日本化学療法学会西日本支部総会（昭和49年12月7日、徳島）にて報告した。

本研究に用いた Cephacetrile は武田薬品工業ならびに日本チバガイギー社より提供を受けた。記して謝意を表する。

文 献

1. KNÜSEL, F.; E. A. KONOPKA, J. GELZER & A. ROSSELET: Antimicrob. Agents & Chemother. — 1970: 140, 1971
2. KRADOLFER, F.; W. SACKMANN, O. ZAK, *et al.*: Antimicrob. Agents & Chemother. — 1970; 150, 1971
3. 日本化学療法学会効果判定基準研究会 MIC 小委員会: Chemotherapy 16: 98, 1968

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEPHACETRILE

NATSUO NISHIZAWA and YUZO KAWAMORI
Senboku National Hospital

Laboratory and clinical investigations were performed on Cephacetrile comparing with Cephalothin, and the results were obtained as follows:

1) The *in vitro* growth inhibiting activity of Cephacetrile against *Staphylococcus*, *E. coli* and *Proteus* sp. were in the similar grade as Cephalothin.

2) The serum levels of Cephacetrile and Cephalothin administered at an intramuscular dose of 1g were determined in three patients using cross over method. The higher serum levels were obtained with Cephacetrile than with Cephalothin 2 and 4 hours after injection.

3) Cephacetrile was given to 5 patients with respiratory infections in daily doses of 1 or 2 g for 5 to 14 days. Symptomatic improvements were observed in all cases without detectable side effect. *Staphylococci* in sputa disappeared after Cephacetrile administration in all cases.