

外科領域における Cephacetrile の基礎的、臨床的検討

柴田 清人・由良 二郎・藤井 修照・品川 長夫

西 秀 樹・鈴木芳太郎・高岡 哲 郎・内田 吉 則

名古屋市立大学第一外科学教室

(主任：柴田清人教授)

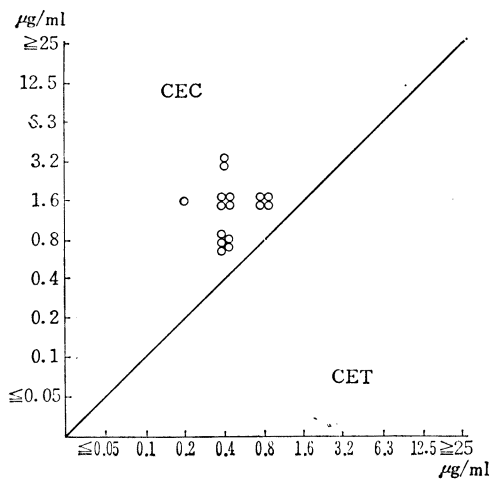
はじめに

Cephacetrile (以下 CEC と略す) は1965年 CIBA-GEIGY 社研究所において開発された新しい半合成セファロスポリン系抗生物質である。

本剤はこれまでのセファロスポリン系抗生物質と同様に広範囲抗菌スペクトラムを有し、その作用は殺菌的である。毒性も極めて軽微であり、動物実験において催奇形成も認められていない。

今回、われわれは本剤の提供をうけたので若干の基礎的検討を行なうとともに、外科的感染症に使用したのでその成績を以下に報告する。

Fig. 1 Correlation of antibacterial activity between CEC and CET (*Staph. aureus*)



1. 抗 菌 力

外科的感染症の病巣から分離された黄色ブドウ球菌17株、大腸菌20株、*Klebsiella* 10株、変形菌20株について CEC, Cephaloridine (以下 CER と略す), Cefazolin (以下 CEZ と略す), Cephalothin (以下 CET と略す), Cephapirin (以下 CEP と略す) に対する感受性を日本化学療法学会標準法 (pH. 6.5, Heart infusion 培地使用, 接種菌量 10^8 個/ml) に準じ、最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略す) をもって測定した。

黄色ブドウ球菌17株についてみると、MIC のピークは $1.6\mu\text{g/ml}$ にあり、すべての株は MIC $3.2\mu\text{g/ml}$ かまたはそれ以下であり、良好な感受性を示した。感受性累積分布曲線で見ると CER, CET, CEP, CEZ, CEC

Fig. 2 Cumulative curve of cephalosporins against *Staph. aureus* (17 strains)

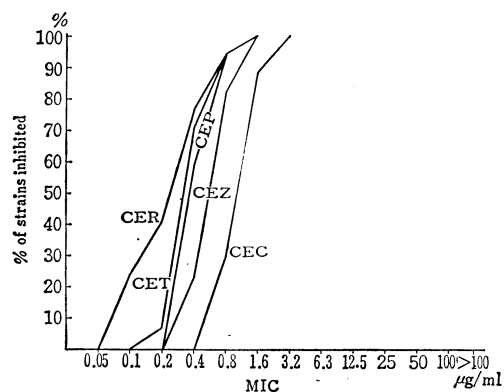


Table 1 *In vitro* activity of CEC and other cephalosporins (against *Staph. aureus*)

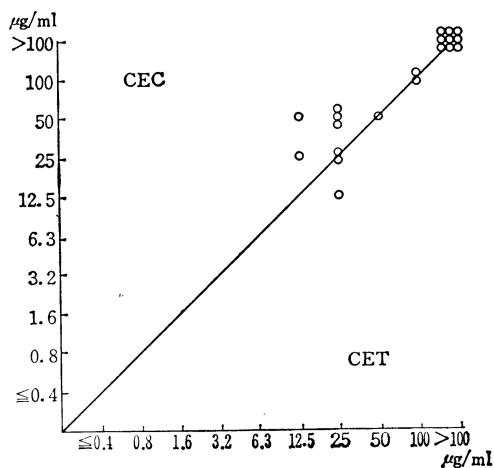
Strains	$\mu\text{g/ml}$ Drugs										
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	≥ 25
<i>Staph. aureus</i> (17 st.)	CEC					5	10	2			
	CEZ				4	10	3				
	CER		4	3	6	3	1				
	CET			1	11	4	1				
	CEP				10	6	1				

Table 3 *In vitro* activity of CEC and other cephalosporins (against *Klebsiella*)

Strains	$\mu\text{g/ml}$ Drugs	≤ 0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
<i>Klebsiella</i> (10st.)	CEC						4	1	1	4
	CEZ			1	2	1	1		3	2
	CER					4		2		4
	CET					2	1	2	3	2
	CEP						1	3	1	5

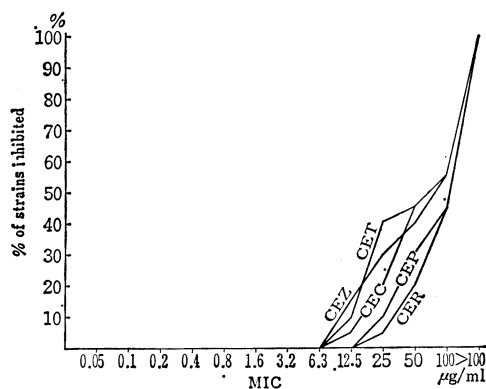
Table 4 *In vitro* activity of CEC and other cephalosporins (against *Proteus* species)

Strains	$\mu\text{g/ml}$ Drugs	≤ 1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
<i>Proteus</i> (20st.)	CEC				1	3	5	2	9
	CEZ				3	3	2	3	9
	CER					1	3	5	11
	CET				2	6	1	2	9
	CEP				1	1	4	3	11

Fig. 7 Correlation of antibacterial activity between CEC and CET (*Proteus* species)

Klebsiella 10株についてはMICは25 $\mu\text{g/ml}$ かまたはそれ以上の株がすべてである。CETとの相関関係をみたが大きな差は認められていない (Table 3, Fig. 5, 6)。

変形菌20株については、MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ かまたはそれ以上の株がすべてであり、100 $\mu\text{g/ml}$ かまたはそれ以上の株が11株あった。CETとの相関関係をみても大きな差は認められなかった (Table 4, Fig. 7, 8)。また緑膿菌10株については他のセファロsporin系と同じくMICは100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

Fig. 8 Cumulative curve of cephalosporins against *Proteus* species (20 strains)

2. 吸収, 排泄

健康成人3例について、CEC 1gを筋注投与および静注投与を行ない血中濃度、尿中濃度を測定した。測定方法は、枯草菌 PCI-219株を検定菌とする薄層カップ法により、その生物学的力価を測定した。使用培地は pH 6.5 の Heart infusion 培地であり、予備拡散2時間、判定は 37°C 18時間後に行なった。Fig. 9は標準曲線であるが、阻止円は pH 7.0 の phosphate buffer で最も大きく、つづいて人血清、Monitrol の順になっている。なお血中濃度測定には人血清を、尿中濃度測定には、pH 7.0 の phosphate buffer を標準曲線として使用した。また尿の希釈には pH 7.0 の phosphate buffer

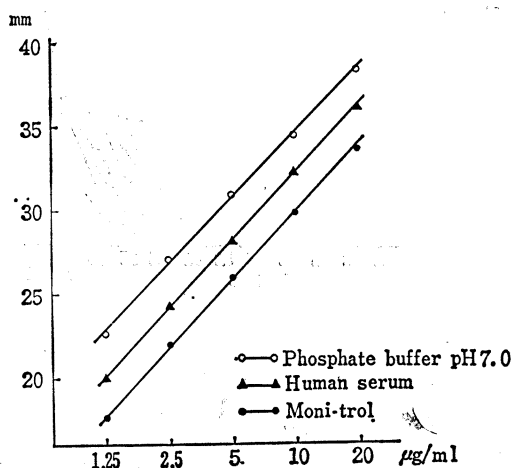
Table 5 Serum levels of CEC (1g i.m.)

h. Case	0	1/2	1	2	4	6
A.M. 60kg	0	33.0	28.5	14.5	3.7	1.1
J.T. 58kg	0	25.0	23.0	14.0	4.1	1.7
S.S. 67kg	0	33.0	22.0	13.5	3.6	1.3
Mean	0	30.3	24.5	14.0	3.8	1.4

(μg/ml)

Table 6 Urinary excretion of CEC (1g i.m.)

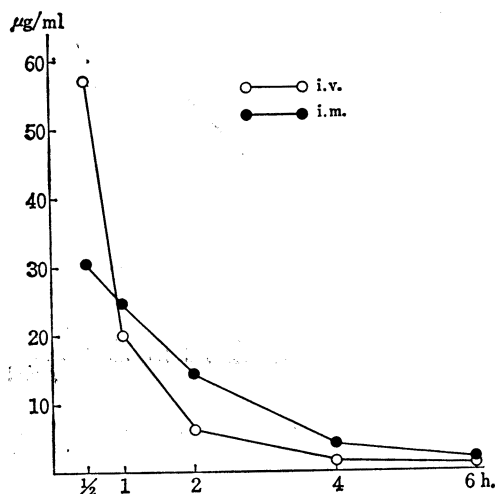
h. Case	0~2	2~4	4~6	0~6
A.M.	6800	1450	325	815.3 mg (81.5%)
J.T.	4000	346.7	316.7	656.5 mg (65.7%)
S.S.	7700	3150	620	738.9 mg (73.9%)

Fig. 9 Standard curve of CEC
B. subtilis PCI-219, Cup plate method

を適時使用した。

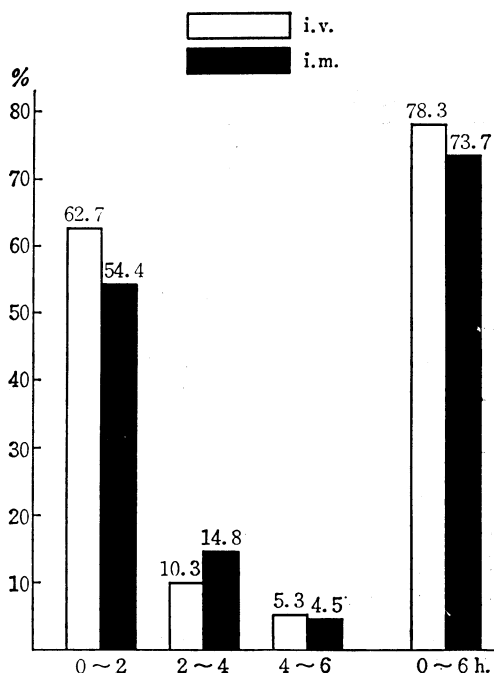
健康成人男子3例に CEC の 1g を 1 回筋注投与した場合の血中濃度のピークは 3 例ともに筋注後 30 分に認められ、それぞれ 33.0, 25.0, 33.0 μg/ml であった。3 例の平均では筋注後 30 分で 30.3 μg/ml, 1 時間で 24.5 μg/ml, 2 時間で 14.0 μg/ml, 4 時間で 3.8 μg/ml, 6 時間で 1.4 μg/ml であり、血中濃度の低下は比較的早い (Table 5, Fig. 10)。

Fig. 10 Serum levels of CEC after administration of 1 g (Average of 3 adult volunteers)



同時に測定した尿中濃度をみると、3 例ともに筋注後 2 時間までの濃度が最も高く、4000~7700 μg/ml の濃度であった。その後は 3 例ともに経時的に尿中濃度は低下していった。3 例平均の尿中排泄率は投与後 2 時間までに 54.4%, 2~4 時間に 14.8%, 4~6 時間に 4.5% 排泄されており、6 時間総排泄率は 73.7% であった。尿中排泄は比較的早いものであった (Table 6, Fig. 11)。

Fig. 11 Urinary excretion of CEC after administration of 1g
(Average of 3 adult volunteers)



CEC 1g の静注投与の血中濃度、尿中濃度について、筋注投与例との cross over を行なった。3例平均の静注後30分の血中濃度は $57.0\mu\text{g/ml}$ 、1時間で $20.8\mu\text{g/ml}$ 、2時間で $6.0\mu\text{g/ml}$ 、4時間で $1.2\mu\text{g/ml}$ 、6時間では $1.0\mu\text{g/ml}$ 以下であり、その血中濃度の低下は筋注投与と比較し更に早かった (Table 7, Fig. 10)。

同時に測定した尿中濃度であるが、筋注投与の場合と同様のパターンを示した。すなわち投与2時間までの濃度が $3300\sim 7000\mu\text{g/ml}$ と最も高く以後経時的に低下していった。3例平均の尿中回収率をみると投与後2時間までに62.7%、2~4時間で10.3%、4~6時間で5.3%の回収率であり、6時間総回収率は78.3%であった。尿中回収率は3例平均でみて、筋注と静注とでは大きな差は認められず筋注後の吸収、排泄はすみやかであると考えられた (Table 8, Fig. 11)。

3. ヒト胆汁中移行

臨床例について CEC の 1g を筋注し血中濃度及び胆汁中濃度を測定した。測定方法は血中濃度に関しては前記と同様であるが、胆汁中濃度に関しては標準曲線としてヒト胆汁を用いた。

症例は69歳の女性で、腫瘍により総胆管が閉塞され黄疸をきたした症例で、外胆汁瘻が造設され胆汁流出量が一定となり、抗生剤の投与されていないものである。測

Table 7 Serum levels of CEC (1g i.v.)

Case \ h.	0	1/2	1	2	4	6
A.M. 60 kg	0	51.0	30.0	6.4	1.25	≤ 1.0
J.T. 58 kg	0	50.0	14.8	6.3	1.25	≤ 1.0
S.S. 67 kg	0	70.0	17.5	5.2	1.1	≤ 1.0
Mean	0	57.0	20.8	6.0	1.2	≤ 1.0

($\mu\text{g/ml}$)

Table 8 Urinary excretion of CEC (1g i.v.)

Case \ h.		0~2	2~4	4~6	0~6
A.M.	$\mu\text{g/ml}$	6160	700	212	871.9 mg (87.2%)
	ml	120	136	177	
	mg	739.2	95.2	37.5	
J.T.	$\mu\text{g/ml}$	3300	440	295	658.9 mg (65.9%)
	ml	164	206	92	
	mg	541.2	90.6	27.1	
S.S.	$\mu\text{g/ml}$	7000	590	220	818.7 mg (81.9%)
	ml	86	207	430	
	mg	602.0	122.1	94.6	

Table 9 Concentrations of CEC in human bile and serum (1g i.m.)

Hour	1/2	1	2	3	4	5	6	8
Serum	42.0	38.0	25.5					
Bile		0.4	13.8	11.1	4.1	1.9	0.8	trace

Biliary excretion (μg)						(μg/ml)
Hour	0~2	2~4	4~6	6~8	0~8	Table yield
	329	340	53	trace	722	0.07%

(μg)

定時の肝機能は、MG 20, Total bilirubin 3.5mg/dl, Alkalinephosphatase 18.2 KA 単位, GOT 87, GPT 77, ZTT 5.8, TTT 2.7 であった。

CEC 1g 筋注投与後30分で血中濃度は 42.0μg/ml, 1時間で 38.0μg/ml, 2時間で 25.5μg/ml であった。一方胆汁中濃度は1時間までが 0.4μg/ml, 1~2時間までが 13.8μg/ml とピークとなり, 2~3時間で 11.1μg/ml, 3~4時間で 4.1μg/ml, 4~5時間で 1.9μg/ml, 5~6時間で 0.8μg/ml であり, その排泄量は投与 2~4時間に最も多く 340μg であり以後経時的に低下している。8時間までの胆汁中総回収率は0.07%であった。胆汁中濃度は血中濃度の約1/3であった (Table 9)。

4. 臨床成績

各種の外科的感染症15例に本剤を使用した (Table 10)。

対象疾患の内訳は、軟部組織の急性化膿性感染症が7例、胆のう炎1例、中垂穿孔性腹膜炎2例であり、残り5例は術後に発症した重症感染症で、創感染、腹膜炎および深在性膿瘍などであった。患者年齢は4歳から64歳までの広範囲にわたっており、性別には男性5例、女性10例であった。本剤の投与法は筋注が12例で残る3例は点滴静注であり、1日1回投与が13例、1日2回投与が3例であった。投与期間は3~14日間にわたったが、5~10日間の投与症例が多かった。投与量は1日1gのものが11例、1日2gのものが2例、1日3gと4gがそれぞれ1例であった。

効果判定基準は、〔1〕著効とは3日以内に主要症状の大部分が消退したもの、〔2〕有効とは5日以内に主要症状の1つ以上が消退ないし軽快したもの、〔3〕無効とは、6日以後症状不変もしくは悪化したもの、〔4〕不明としたものは、途中で治療を中止したものとか、他剤を併用したもので、とくに短期間内に使用中止し無効とされたものであり、有効率算定にあたっては除外した。

15例での臨床効果は、著効3例、有効9例、無効2例、不明1例であり、有効率は85.7%であった。

15例のうち細菌の検索の施行されたものは13例であり、それぞれの分離菌を菌種別にみると *Staphylococcus aureus* が4例、*Streptococcus* が1例、*E. coli* が4例、*Klebsiella*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, 同定不能のグラム陰性桿菌がそれぞれ1例ずつあった。これらの菌に対して各種抗生剤の感受性を濃度ディスク法 (栄研) にて測定した。*Pseudomonas aeruginosa* は Gentamicin のみ (H) の感受性を示すだけであったが、他の菌は CEZ に対してすべて (H) の感受性であった。CER においては *Proteus vulgaris* が (-) であり、CEX においては、*Klebsiella* が (+), *Proteus vulgaris* が (-), *E. coli* の1株が (H) の感受性を示した他は、すべて (H) であった。軟部組織の急性化膿性感染症の7例においては、すべて1日1回1g の筋注投与を行なったが、著効2例、有効5例とすべて良好な成績であり、これらの疾患に対しては1日1g 投与で充分と考えられた。

無効例は2例あるが、1例は症例12の *Pseudomyxoma peritoneaei* 術後創感染の症例であり、起炎菌は *Proteus vulgaris* で CER, CEX に対しての感受性は (-) であった。他の1例は症例8の直腸腫瘍術後の会陰部の深在性膿瘍の症例であるが、起炎菌としては、*Pseudomonas aeruginosa* であり本剤の抗菌スペクトラムからみて、投与の適応とはならない症例であったと考えられたものである。

本剤投与による副作用として、悪心、嘔吐を訴え投与中止に到った症例が1例ある。この症例は (症例4), 51歳、女子でダグラス窩膿瘍にて、本剤の2gを1日2回点滴静注を行なった症例である。点滴にて投与中に悪心を訴え、嘔吐がみられたため、投与中止したところ翌日より改善した。本剤投与前後の肝機能、腎機能、検血などの検査において異常所見はみられなかった。

本剤投与前後の検血、肝機能、腎機能などの調査を行

Table 10 Clinical results of Cephacetrile treatment

[illegible]

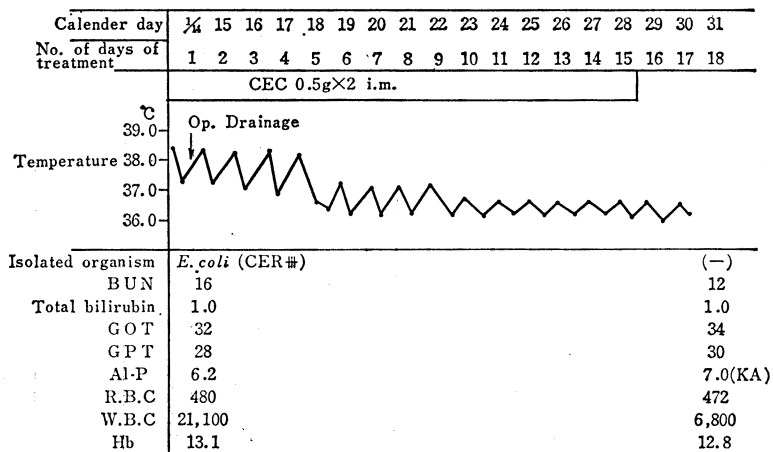
Table 11 Clinical laboratory examinations in patients treated by CEC

No.	Time	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb(g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	BUN (mg/dl)	Total Bilirubin (mg/dl)	Al-P (KAunit)	GOT(u)	GPT(u)
1	Before	480	13.1	21100	16	1.0 ↓	6.2	32	28
	After	472	12.8	6800	12	1.0 ↓	7.0	34	30
2	Before	452	12.5	10000	15	1.0 ↓	7.8	24	—
	After	450	12.6	7200	12	1.0 ↓	6.8	22	—
3	Before	364	13.2	9400	26	1.0	61*	39	—
	After	333	11.8	8800	13	0.3	150*	24	—
4	Before	415	10.0	6100	12	0.4	52*	24	—
	After	433	11.2	10700	7	0.5	55*	19	—
8	Before	431	13.5	9600	12	0.5	9.5	37	—
	After	422	12.5	8000	20	—	7.2	33	—
11	Before	370	13.0	11900	—	1.0	49*	23	—
	After	—	—	—	—	—	—	—	—
12	Before	393	12.0	5900	15	1.0	45*	24	—
	After	370	11.8	6100	14	1.0	40*	32	—
13	Before	431	12.0	8200	12	1.0 ↓	7.0	32	18
	After	430	11.8	7300	12	1.0 ↓	6.2	31	18
15	Before	394	14.1	7600	12	0.6	49*	27	22
	After	390	14.0	3700	13	0.6	62*	32	20

*Normal limits 35~85 (SMA 12, 60)

Fig. 12 Peritonitis (perforation of appendix)

Case No. 4 y. m. 14kg



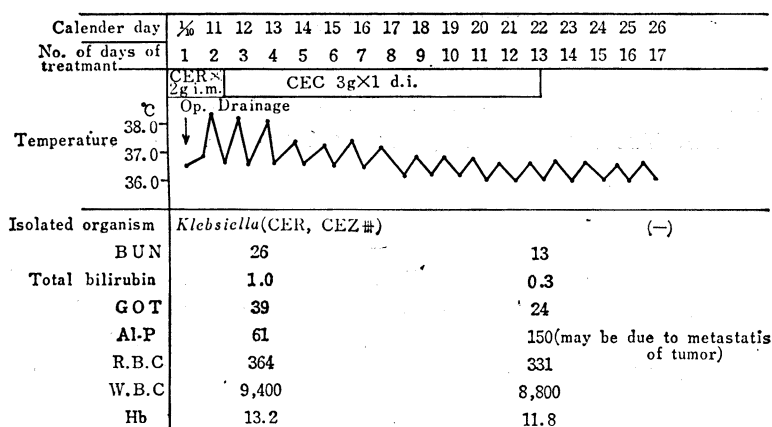
なった (Table 11)。症例 3 の 1 例に Alkalinephosphatase の異常を示した。この症例は胃腫瘍術後の 2 次性腹膜炎の症例であり、肝転移が術中に証明されており、このものによる異常である事が判明した症例である。本剤投与による副作用と考えられたものは、前者の

1 例のみであった。その他の症例においては、アレルギーやその他の副作用は認められず、本剤投与前後の検血、肝機能、腎機能などの調査を行なった範囲での諸検査において特記すべき変動は認められなかった。

症例 1 (Fig. 12)。4 歳, m, 体重 14kg, 1 週間前

Fig. 13 Postoperative peritonitis (gastric cancer)

Case No. 3 64y. m, 37kg



より腹痛があり某医にて治療をうけていたが、体温上昇(38°C)、腹満があり本院受診する。来院時、顔面苦痛状、舌苔あり、腹部膨満著明、回盲部を中心として筋性防禦あり、Blumberg 症候陽性、急性虫垂穿孔性腹膜炎の診断のもとに直ちに開腹し、虫垂切除、ドレナージを行なった症例である。本剤の 500mg を 1 日 2 回筋注 (71.4 mg/kg/day) を 15 日間使用した。術後 5 日目には体温も正常にもどりドレナージよりの排膿も著明に減少し、腹痛は消失した有効例である。手術時腹水中より大腸菌が証明されており、これは CER 及び CEZ に対して感受性はディスク法にて (H+) であった。術後 18 日目の菌検査にて大腸菌は証明されず菌陰性となった。

症例 3 (Fig 13)。64 歳, m, 体重 37kg, 胃腫瘍にて胃切除術、および腫瘍が横行結腸に浸潤しているため横行結腸切除術が施行された。術後 12 日頃より、腹痛、腹満、白血球増多があり、術後 14 日目に縫合不全による 2 次性腹膜炎の診断にてドレナージのため再開腹術が施行された。術後より本剤の 3g を 1 日 1 回点滴静注を 13 日間行なった。本剤投与後約 5 日後には体温も正常化し、ドレナージよりの排膿も著明に減少した症例である。再手術時腹水中より *Klebsiella* が証明され、この感受性は CER, CEZ に (H+) であった。再手術後 16 日目の細菌検査にて除菌効果の証明された症例である。

結 語

外科病巣分離菌に対する CEC の抗菌力を CER, CET, CEZ, CEP と比較検討した。CEC は他の cephalosporine 系抗生剤と同様に広範囲な抗菌力を示し、その抗菌力は CET によく類似していた。

CEC 筋注により、吸収は良く、高い血中濃度が得られ、血中濃度は 1g 筋注では、3 例平均のピークで 30 分後に 30.3 µg/ml であった。尿中には 6 時間までに 73.7 % が回収された。また 1g one shot 静注における cross over を行なった。

ヒト胆汁中移行は、1g 筋注により肝障害のある症例ではあったが、血中濃度の約 1/3 の濃度で移行が認められた。

臨床的には、15 例の症例に使用し、85.7% の有効率が認められた。副作用として 1 例に悪心、嘔吐が認められたほかには、肝障害、腎障害、造血障害などは全く認められなかった。

文 献

1. 柴田清人, 他: 外科領域における Cefazolin の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 18: 714~723, 1970
2. 柴田清人, 他: 外科領域における Cephapirin の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 22: 1308~1312, 1974

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES WITH CEPHACETRILE IN THE SURGICAL FIELD

KIYOHITO SHIBATA, JIRO YURA, MICHITERU FUJII, NAGAO SHINAGAWA,
HIDEKI NISHI, YOSHITARO SUZUKI, TETSUO TAKAOKA and YOSHINORI UCHIDA

First Department of Surgery, Nagoya City University

Fundamental and clinical studies on Cephacetrile (CEC) were performed. The antibacterial activity of CEC was tested against various organisms isolated from patients in the surgical field and the results were compared with those of Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET), Cefazolin (CEZ) and Cephapirin (CEP), all tested under the same conditions. CEC was shown to have a broad spectrum of antibacterial activity like other cephalosporin derivatives. The antibacterial activity of CEC was similar to that of CET. CEC was well absorbed via the intramuscular route and high blood levels were achieved. A single intramuscular dose of 1g gave a peak blood level of $30.3\mu\text{g/ml}$ (the mean value of 3 cases), 30 minutes after its administration. Levels were measured after a single intravenous dose of 1g, the study being performed in a crossed over design.

The urinary recovery rate was 73.7% within 6 hours. The bile level in patients (with hepatic disorder) was observed to be approximately one third of serum level concentration.

The clinical effectiveness of CEC was evaluated in 15 patients with infections of mixed aetiology, and 85.7% responded to the drug.

No unwanted effects of CEC were observed in the liver, kidney or haematopoietic system of any patient and in only one case were unwanted symptoms recorded, namely nausea and vomiting.