

外科領域における Cephacetrile の臨床使用成績

藤本幹夫・上田隆美・平尾 智・酒井克治・白羽弥右衛門

大阪市立大学医学部第2外科

川畑徳幸

大阪市立北市民病院外科

沢田 晃

大阪市立桃山市民病院外科

佐々木武也・前田貞邦

藤井寺市立道明寺病院外科

はじめに

新しい cephalosporin C 誘導体である Cephacetrile (CEC) は、これまでの cephalosporin 系薬剤と同様、広範囲の抗菌スペクトラムをもち、殺菌的に作用するといわれている。

われわれは CEC の体液内濃度を測定するとともに、これを臨床症例に応用したので、その結果をあわせ報告する。

CEC の体液内濃度

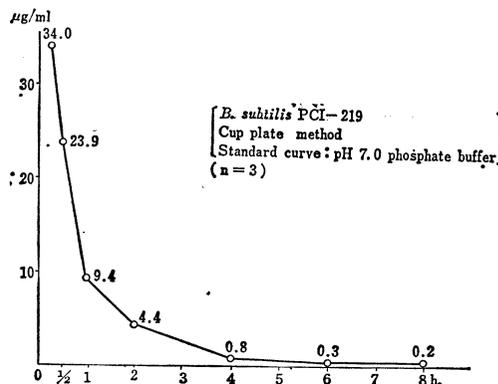
検定用菌に *B. subtilis* PCI-219 株を用い、薄層平板カップ法で測定した。なお、working standard の希釈には pH 7.0 phosphate buffer 液を使った。

(1) CEC の血清中濃度 (Fig. 1, Table 1)

CEC 1g を 5% 炭糖液 100 ml に溶解し、これを健康成人 3 人に 15 分かけて点滴静注したのち、その血清中濃度を測定した。

その値は、15分後に 34.0 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示し、30分後 23.85 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後 9.43 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後 4.4 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後 0.75 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後 0.30 $\mu\text{g/ml}$ 、8時間後 0.23 $\mu\text{g/ml}$ となり、投与 4 時間後の血清中濃度は急速に減少した。

Fig. 1 Serum concentration of CEC (1g, i. v., drip infusion)



また、胃癌術後の肺炎患者 (Case 3) に、あらかじめ 500 ml に溶解した CEC 1g を 6 時間かけて点滴注入したときの血清中濃度を 2 時間毎に測定したところ、点滴持続中は 19.2 $\mu\text{g/ml}$ から 26.0 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度が維持されていた (Fig. 2)。

(2) CEC の尿中排泄 (Table 2)

上記健康成人 3 人に CEC 1g を点滴静注したのちの尿中排泄量を測定したところ、投与後 2 時間までに平均 557.4 mg、2~4 時間に 72.3 mg、4~6 時間に 16.7

Table 1 Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$) of CEC after 1g intravenous drip infusion

| Cases | h. | | | | | | |
|------------------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|
| | 1/4 | 1/2 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 |
| (Sex) (y.) (kg) | | | | | | | |
| N. K., m, 51, 73 | 34.0 | 33.6 | 13.6 | 6.2 | 1.0 | 0.2 | 0.2 |
| S. K., m, 25, 62 | | 27.0 | 9.2 | 4.6 | 0.7 | 0.4 | 0.2 |
| R. O., m, 39, 75 | | 11.0 | 5.6 | 2.4 | 0.6 | 0.3 | 0.3 |
| Average | 34.0 | 23.9 | 9.4 | 4.4 | 0.8 | 0.3 | 0.2 |

Fig. 2 Serum concentration of CEC during 6h. i. v. protracted drip infusion

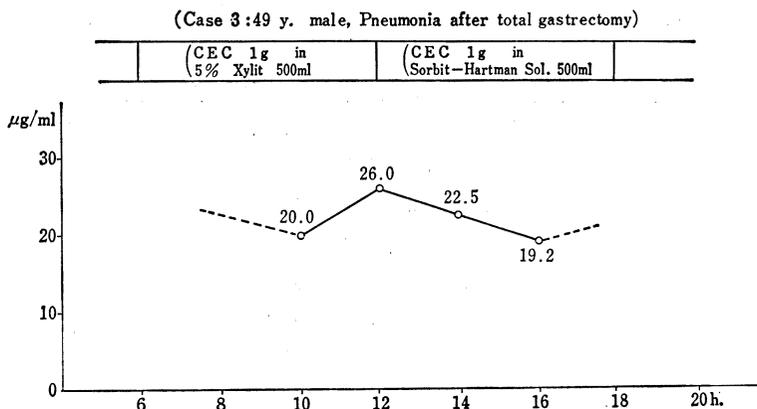


Table 2 Urinary excretion (mg) of CEC after 1g intravenous drip infusion

| Cases | h. | | 0~2 | 2~4 | 4~6 | 6~8 | Total |
|-----------|------|------|-----------------|---------------|---------------|--------------|-----------------|
| | (y.) | (kg) | | | | | |
| N. K., m. | 51 | 73 | 716.8 | 102.6 | 22.5 | 5.0 | 846.9 |
| S. K., m. | 25 | 62 | 624.0 | 68.4 | 13.2 | 4.4 | 710.0 |
| R. O., m. | 39 | 75 | 331.5 | 46.0 | 14.3 | 8.0 | 399.8 |
| Average | | | 557.4 (55.7) | 72.3 (7.2) | 16.7 (1.7) | 5.8 (0.6) | 652.2 (65.2) |

(): Excretion rate

mg, 6~8時間に5.8mgが排泄された。したがって、排泄率は0~2時間に55.7%, 2~4時間に7.23%, 4~6時間に1.67%, 6~8時間に0.58%となり、投与後8時間で65.22%が排泄された。

CECの臨床成績

本剤が使用された外科的感染症は、術後肺合併症4例、化膿性腹膜炎8例、化膿性胆管炎1例、肝膿瘍1例、術後創感染2例、肛門膿瘍2例、尿路感染症1例、蜂窩織炎2例、骨髄炎1例、敗血症3例の計25例である (Table 3)。

病巣から分離された起因菌別からみると、大腸菌あるいは黄ブ菌の単一感染症がそれぞれ4例ずつ、その他は大腸菌とクレブシエラ、大腸菌と黄ブ菌などの混合感染症であった。

本剤の1日投与量は1gから12gで、これを1~4回に分割してone-shot静注するかあるいは点滴静注した。投与期間は最短4日から最長22日におよんでおり、総投与量は10gから最高107gであった。

臨床効果の判定には、炎症々状あるいは菌の消失を目安とし、これが3日以内にみとめられたものを著効、5

日以内を有効、7日以内をやや有効、それ以上を無効とした。その結果、著効2例、有効8例、やや有効5例、無効8例、不明2例となった。ただし、他剤を併用されていた2例は不明とした。したがって、不明2例をのぞく23例中15例が有効となり、有効率は65.2%となった。

副作用

本剤の副作用として尋麻疹様発疹のあらわれたものが2例ある。しかし、この発疹は一過性で、休薬せずして投与を続けることが出来た。また、本剤投与後の尿が赤く着色することがあるともいわれているが、われわれはこれを経験していない。

つぎに、本剤投与前・中・後の赤血球数、白血球数、Hb、GOT、GPT、BUN値を検討した。その結果、赤血球数、白血球数、Hb値、BUN値には変化をみとめなかった。しかし、GOT、GPTが本剤投与中に軽度上昇したのがみられたが、これらの症例は本剤投与前に手術を受けていて、手術による影響も否定出来ないで、本剤によるものかどうかはなお明らかでない。いずれにしても異常な高値を示したものは1例もなかった (Fig. 3, 4)。

以下、2, 3の臨床例について略述する。

Table 3 Clinical effect of CEC

| Case | Age | Sex | Disease | Organisms isolated (MIC µg/ml) | Sensitivity (Disc) | | | | Dosage | | Clinical course | Evaluation | Side effect |
|------|-----|-----|---|--|--------------------|-----|-----|--------|-------------------|------------------|-----------------|------------|-------------|
| | | | | | CER | CET | CEZ | ABPC | Daily dose (g) | Duration (day) | | | |
| 1 | 41 | f | Pneumonia after gastrectomy | <i>Staph. aureus</i> | ## | ## | ## | ## | 1 2 | 1 7 | 15 | Good | Eruption |
| 2 | 56 | f | Pyothorax after esophagectomy | Negative on culture | | | | 2 | | 10 | 20 | Poor | None |
| 3 | 49 | m | Pneumonia after total gastrectomy | | | | | 3 4 | 1 6 | 27 | Good | None | |
| 4 | 39 | m | Pneumonia after laparotomy (hepatoma) | <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>Staph. aureus</i> | ## | ## | ## | ## | 6 | 5 | 30 | Good | Eruption |
| 5 | 69 | m | Purulent cholangitis (gallbladder cancer) | <i>Corynebacterium</i> <i>Lactobacillus</i> | - | ## | - | ## | 2 3 | 10 7 | 41 | Poor | None |
| 6 | 53 | f | Liver abscess | <i>r-Strept.</i> <i>Coryne.</i> <i>Acinetobacter</i> | ## | ## | - | ## | 8 12 4 1 | 6 3 4 7 | 107 | Poor | None |
| 7 | 42 | m | Retroperitoneal abscess after ileocecal resection | <i>E. coli</i> | ## | | ## | 4 | | 7 | 28 | Poor | None |
| 8 | 44 | f | Peritonitis due to perforative appendicitis | <i>E. coli</i> | ## | ## | + | 1 2 | 1 9 | 19 | Fair | None | |
| 9 | 20 | f | Same | | | | | 1 3 | 1 3 | 10 | Excellent | None | |

Table 3 (continued)

| Case | Age | Sex | Disease | Organisms isolated (MIC $\mu\text{g/ml}$) | sensitivity (Disc) | | | | Dosage | | | Clinical course | Evaluation | Side effect |
|------|-----|-----|---|--|--------------------|-----|-----|------|------------|----------|------------|---|------------|-------------|
| | | | | | CER | CET | CEZ | ABPC | Daily dose | Duration | Total dose | | | |
| 10 | 57 | f | Peritonitis due to perforative appendicitis | | | | | | 4 | 10 | 40 | Appendectomy and tube drainage performed. Purulent discharge disappeared after 7 days. | Fair | None |
| 11 | 66 | f | Same | <i>E. coli</i> | ## | ## | ## | | 2 | 7 | 14 | Appendectomy and tube drainage were performed. On 6th day, complete healing. | Fair | None |
| 12 | 65 | f | Douglas abscess after appendectomy | Negative on culture | | | | | 4 | 12 | 48 | Tube drainage was performed. Purulent discharge disappeared on 7th day. | Fair | None |
| 13 | 64 | f | Peritonitis due to perforative appendicitis | | | | | | 1 2 | 1 9 | 19 | Appendectomy and tube drainage were performed. Purulent discharge disappeared on 7th day. | Fair | None |
| 14 | 27 | f | Same | | | | | | 1 2 | 1 6 | 13 | Purulent discharge disappeared on 5th day. | Good | Eruption |
| 15 | 65 | m | Contaminated perineal wound after rectal amputation | <i>E. coli</i> | ## | ## | + | | 4 | 10 | 40 | Purulent discharge was not reduced. | Poor | None |
| 16 | 44 | m | Same | <i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i> | ## | ## | ## | ## | 4 | 10 | 40 | Purulent discharge and organisms were not reduced. | Poor | None |
| 17 | 24 | m | Periproctal abscess | <i>E. coli</i> (25) <i>Staph. epidermidis</i> | + | ## | ## | ## | 1 2 | 1 6 | 13 | Incision was performed. Purulent discharge disappeared on 4th day. | Good | None |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|---|---|---|----------|----------|----------|----------|----------|-------------|--------------|----|---|-----------|------|
| 18 | 40 | m | Periproctal abscess | <i>E. coli</i> (6.25) <i>Staph. aureus</i> | ++ ++ | ++ ++ | ++ ++ | + | ++ ++ | 1 2 | 2 4 | 10 | Incision was performed. Purulent discharge disappeared on 7th day. | Good | None |
| 19 | 63 | f | Sepsis due to gastric cancer | <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> | ++ | ++ | ++ | + | ++ | 6 | 11 | 66 | TOB was combined with CEC. Fever and organism disappeared on 7th day. | Unknown | None |
| 20 | 62 | m | Same | <i>E. coli</i> | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | 6 4 2 | 7 5 1 | 64 | CM was combined with CEC. Organism disappeared on 5th day. | Unknown | None |
| 21 | 60 | m | Sepsis due to hepatoma | <i>E. coli</i> <i>Corynebacterium</i> | ++ ++ | ++ ++ | ++ ++ | ++ ++ | ++ + | 8 | 4 | 32 | Fever disappeared on 2nd day. | Excellent | None |
| 22 | 50 | m | Cellulitis on left leg | <i>Staph. aureus</i> (1.56) | ++ | ++ | ++ | ++ | + | 2 4 | 1 9 | 38 | Incision was performed. Inflammatory changes disappeared completely after 5 days. | Good | None |
| 23 | 10 | m | Cellulitis on right leg | <i>Staph. aureus</i> | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | 2 | 7 | 14 | Incision was performed. On 5th day, complete healing. | Good | None |
| 24 | 74 | m | Osteomyelitis on left tibia | <i>Staph. aureus</i> | ++ | ++ | ++ | ++ | - | 2 3 4 | 4 4 14 | 76 | Organism was not reduced. | Poor | None |
| 25 | 33 | m | Pyelonephritis due to laceration of spinal cord | <i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i> | ++ | ++ | ++ | ++ | + | 4 | 10 | 40 | Fever and organisms were not reduced. | Poor | None |

Fig. 3 Changes in RBC, WBC counts and Hb value during CEC administration

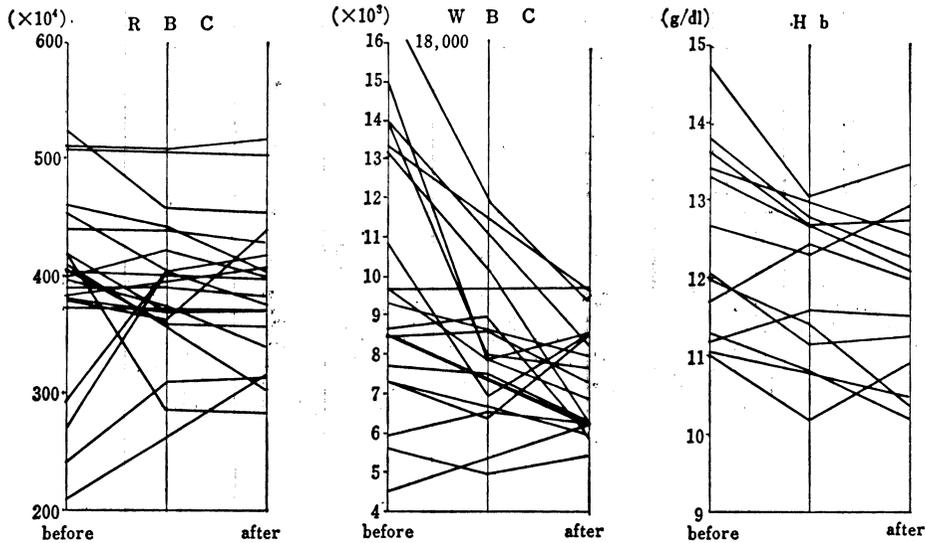
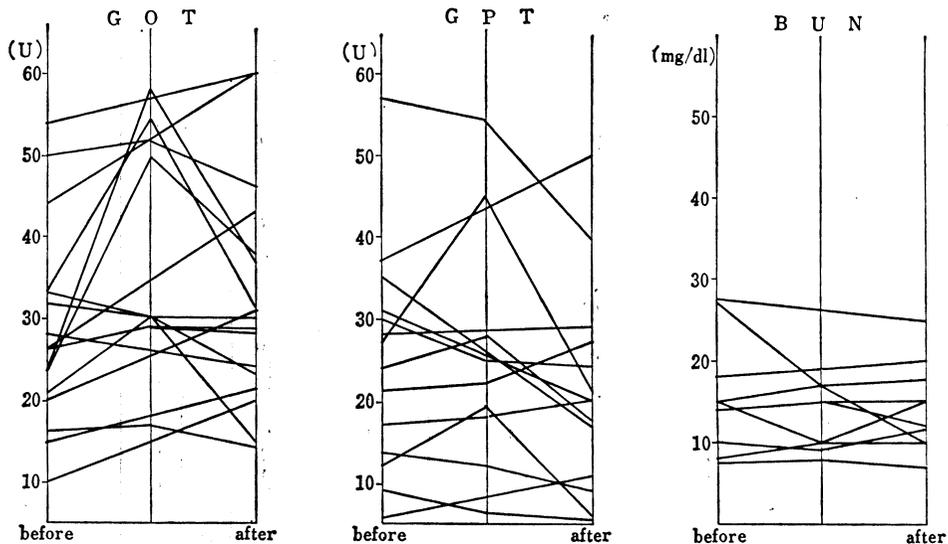


Fig. 4 Changes in GOT, GPT and BUN during CEC administration



症例 1 41歳, 女。胃潰瘍で胃切除術をうけたところ, 術後5日目から発熱, 咳嗽, 喀痰がみとめられ, 胸部レ線像から肺炎と診断された。この症例は術直後から AB-PC が投与されていたが, 上述の症状は改善されなかったので, CEC 1日 2g の投与を開始した。すると, 4日目には平熱となり, 咳嗽や喀痰も消失して, 有効と判定された。喀痰からは黄ブ菌が検出されている (Fig. 5)。

症例 6 53歳, 女。高熱を主訴として本院内科に入

院, 肝膿瘍を疑われて当外科に転入して来た。穿刺, ドレナージを行なったところ, 多量の膿が排泄され, そのなかから α -Streptococcus, Corynebacterium, Acinetobacter が検出された。CEC を第1日目は 8g, 第2日目からは 12g 投与したところ, 4日目には全く平熱となった。しかし, 排膿は持続して, 膿中の Acinetobacter は消失しなかった。なお, 本例では, 総量 107g という大量の CEC が投与されたにもかかわらず, なんらの副

Fig.5 Pneumonia after gastrectomy, 41y. female

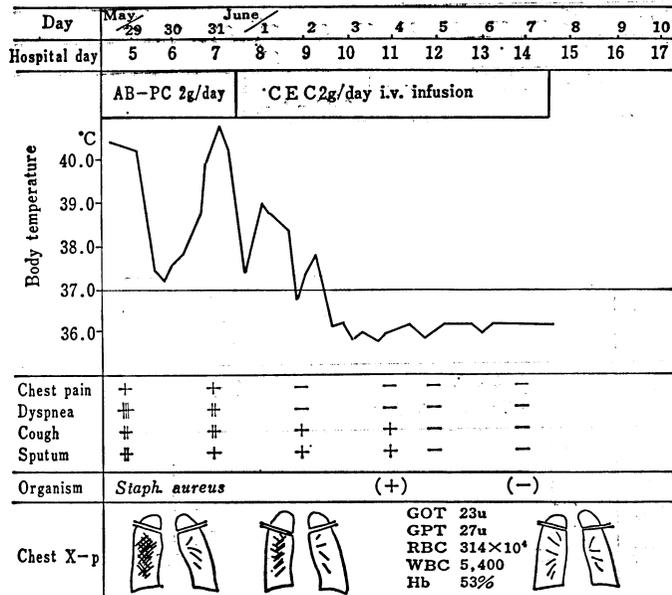
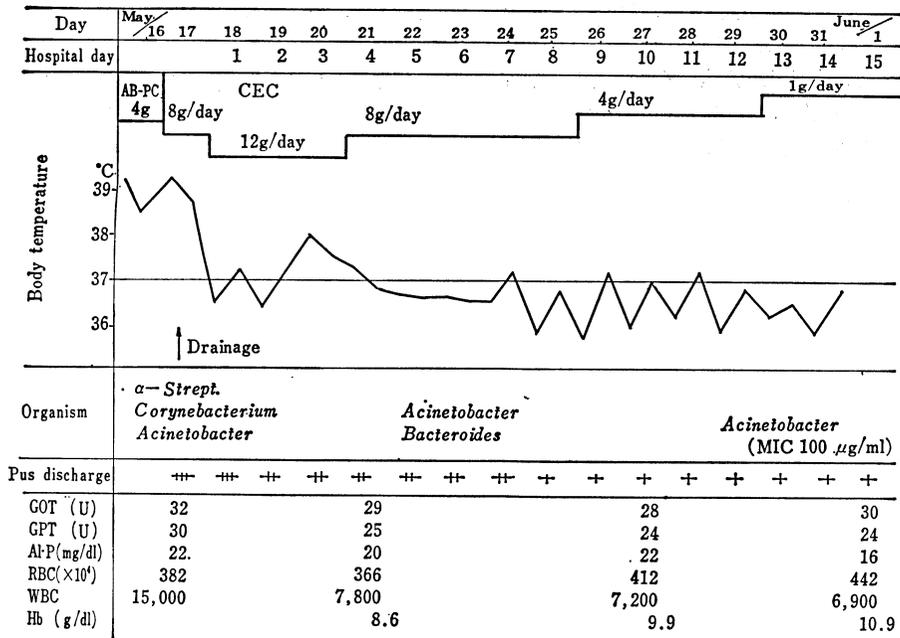


Fig.6 Liver abscess, 53y. female

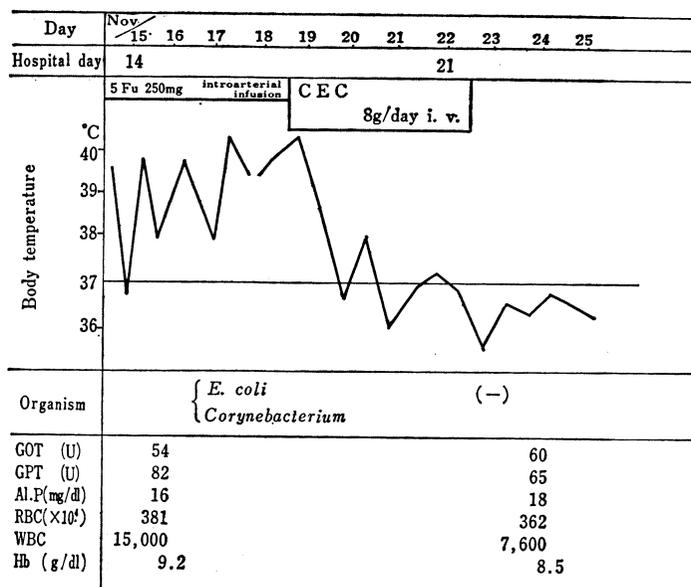


作用もみとめられなかった (Fig.6)。

症例21 60歳, 男。肝癌で開腹されたが, 切除不能のため, 肝動脈内にポリエチレンチューブを挿入されて, 制癌剤の動脈内投与をつづけていた。ところが2週目頃

から高熱を発生し, 血液培養の結果, 大腸菌と *Corynebacterium* が検出された。それで, CEC 1日 8g の投与を開始したところ, 翌日から平熱となり, 4日目の血液培養では菌陰性となっていた (Fig.7)。

Fig.7 Sepsis (hepatoma) 60y. male



おわりに

CEC 1g 点滴静注後の血清中濃度は、15分後にピーク値 $34.0 \mu\text{g/ml}$ を示し、30分後 $23.85 \mu\text{g/ml}$ 、1時間後 $9.43 \mu\text{g/ml}$ 、2時間後 $4.4 \mu\text{g/ml}$ 、4時間後 $0.75 \mu\text{g/ml}$ 、6時間後 $0.38 \mu\text{g/ml}$ 、8時間後 $0.23 \mu\text{g/ml}$ と急速に減少した。また、尿中への排泄は2時間までに55.7

%が、8時間までに65.2%がみとめられた。

CEC を臨床例25症例に使用したところ、著効2例、有効8例、やや有効5例、無効8例、不明2例で、有効率は65.2%となった。

副作用として3例に発疹がみとめられた。しかし、造血臓器、肝機能、腎機能には重篤な障害を来たしたものは無い。

A CLINICAL STUDY ON CEPHACETRILE IN SURGICAL FIELD

MIKIO FUJIMOTO, TAKAMI UEDA, SATORU HIRAO

KATSUJI SAKAI and YAEMON SHIRAHA

The second Division, Department of Surgery, Osaka City University Medical School

NORIYUKI KAWABATA

Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

AKIRA SAWADA

Department of Surgery, Osaka City Momoyama Hospital

TAKEYA SASAKI and SADAKUNI MAEDA

Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

Cephacetrile (CEC), a new antibiotic derived from cephalosporin-C, was investigated on serum level, urinary excretion, clinical effectiveness and untoward side effects.

1) Following a single intravenous infusion of 1g Cephacetrile in 3 healthy adult volunteers the mean serum concentration showed a peak of 34.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 15 minutes after administration.

2) In the same subjects, the urinary excretion of Cephacetrile was 652.2 mg (65.22%) within 8 hours.

3) Cephacetrile was administered to 25 patients with infections in the field of surgery, and the result was excellent on 2 cases, good 7, fair 5, poor 8 and unknown 2, the effectiveness rate accounting for 65.2%.

4) Among untoward side effects, only eruption was observed in 3 of the 25 patients (12.0%).