

Cephacetrile の整形外科領域における感染症に対する吟味および 2, 3 の考案について

近藤 茂

大阪医科大学整形外科

安井完二

丹後中央病院外科

いとぐち

Cephacetrile (CEC) は、CIBA-GEIGY 社 (スイス) で合成された 7-aminocephalosporanic acid 誘導体であり、Table 1 の如き構造式を有している。またその化学

Table 1 Various kinds of cephalosporanic derivates

Names	Chemical structures
Cephacetrile (CEC)	
Cephalexin (CET)	
Cephalexidine (CER)	
Cefazolin (CEZ)	
Cephalexoglycin (CEG)	
Cephalexin (CEX)	

名は Sodium 7-(cyanoacetamido)-3-(hydroxymethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4, 2, 0]oct-2-ene-2-carboxylate acetate (ester) であり、分子式は $C_{13}H_{12}N_3NaO_6S$ で、分子量は 361.31 である。

本抗生物質は白色ないし、淡黄白色の粉末で水に溶けやすく、他のセファロスポリン系製剤と同様に、広範囲抗菌スペクトラムを有しているが、MIC において殺菌作用を示し、特に R 因子を有する大腸菌に対し、他のセファロスポリン系抗生物質より強い抗菌力を持ち、かつ、毒性は弱いと言われている。更に、*Enterobacter* の β -lactamase に対し、より安定であると報告されている。本剤は経口投与では吸収されにくいとため、筋肉内注射、または静脈内注射によって投与されるが、投与後は速かに有効血中濃度に達し、その後90%以上が腎を介して尿中に排出され、高い尿中濃度が得られるとされている。

今回、著者は本抗生物質を整形外科領域の感染症に使用する機会を得たので、2, 3 の考案とともに発表する。

症 例

Table 2, 3 および 4 に示した如き, 整形外科領域の感染症 26 症例 (男 22 症例, 女 4 症例) に本抗生物質を投与した。即ち, 化膿性骨髄炎 22 症例 (内, hematogenous osteomyelitis 2 例, 開放骨折や, 骨手術後にみられた術後感染等による exogenous osteomyelitis 20 症例), 挫創感染 2 症例, 熱傷 (第 2 ないし第 3 度) 2 症例である。

なお、本抗生物質の使用に先立って、各患者より、本剤投与に関する承諾を得ている。

檢 出 菌

全症例において菌を検出し得た。即ち Table 2 および 5 に示した如く、黄色ブドウ球菌を24症例より、変形菌を2症例より検出した。ただし、此等が感染原因菌であるとの確認は出来なかった。

また、此等の検出菌の各種抗生物質に対する感受性は、3濃度ディスク法により、本剤の投与前、および投与終了後において検討した。その成績は Table 6 に示せる如くである。

Table 2 Clinical results with CEC

Pt. No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Daily dosage	Period	Organisms, detected	Results
1.	T. K.	31	m.	Infected contused wound at toe	2g (i. v.)	10 days	<i>Staph. aureus</i>	Excellent(+8)
2.	H. T.	40	m.	Hematogenous osteomyelitis at lower leg	2g(drip)	7 days	<i>Proteus vulgaris</i>	Fair(+3)
3.	K. T.	34	m.	Exogenous osteomyelitis at forearm	2g (i. v.)	12 days	<i>Staph. aureus</i>	Good(+6)
4.	Y. M.	43	m.	Exogenous osteomyelitis at femur	2g(drip)	14 days	<i>Staph. aureus</i>	Excellent(+8)
5.	T. K.	51	f.	Exogenous osteomyelitis at femur	2g(drip)	14 days	<i>Staph. aureus</i>	Good(+6)
6.	K. S.	36	f.	Exogenous osteomyelitis at femur	2g(drip)	21 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair(+1)
7.	T. S.	27	m.	Hematogenous osteomyelitis at humerus	2g (i. v.)	14 days	<i>Staph. aureus</i>	Poor(+0)
8.	K. Y.	44	m.	Exogenous osteomyelitis at clavicle	2g (i. v.)	12 days	<i>Staph. aureus</i>	Excellent(+9)
9.	N. K.	28	m.	Post-op. infection after amputation of lower leg	2g(drip)	5 days	<i>Staph. aureus</i>	Poor(+0)
10.	K. J.	72	m.	Exogenous osteomyelitis at lower leg	2g(drip)	14 days	<i>Staph. aureus</i>	Excellent(+9)
11.	M. T.	35	f.	Exogenous osteomyelitis at femur	2g(drip)	14 days	<i>Staph. aureus</i>	Excellent(+9)
12.	I. S.	18	m.	Exogenous osteomyelitis at lower leg	2g(drip)	14 days	<i>Staph. aureus</i>	Good(+6)
13.	F. Y.	8	m.	Exogenous osteomyelitis at femur	1g (i. v.)	7 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair(+2)
14.	K. B.	26	m.	Exogenous osteomyelitis at femur	2g (i. v.)	14 days	<i>Staph. aureus</i>	Good(+4)
15.	F. T.	15	m.	Exogenous osteomyelitis at humerus	2g (i. v.)	14 days	<i>Staph. aureus</i>	Good(+4)
16.	M. M.	26	m.	Exogenous osteomyelitis at femur	2g (i. v.)	14 days	<i>Staph. aureus</i>	Good(+6)
17.	N. T.	17	m.	Exogenous osteomyelitis at clavicle	2g (i. v.)	14 days	<i>Staph. aureus</i>	Good(+6)
18.	N. S.	73	m.	Exogenous osteomyelitis at femoral neck	2g (i. v.)	21 days	<i>Staph. aureus</i>	Poor(+0)
19.	F. T.	16	m.	Burn (2 nd to 3 rd grades)	2g (i. v.)	21 days	<i>Staph. aureus</i>	Poor(+0)
20.	K. Y.	72	m.	Exogenous osteomyelitis at femur	2g(drip)	21 days	<i>Staph. aureus</i>	Poor(+0)
21.	U. K.	20	m.	Exogenous osteomyelitis at lower leg	2g(drip)	14 days	<i>Staph. aureus</i>	Excellent(+9)
22.	K. E.	72	m.	Exogenous osteomyelitis at lower leg	2g(drip)	14 days	<i>Staph. aureus</i>	Good(+5)
23.	M. N.	14	m.	Exogenous osteomyelitis at lower leg	2g (i. v.)	8 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair(+2)
24.	H. S.	51	m.	Exogenous osteomyelitis at lower leg	2g(drip)	14 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair(+3)
25.	N. H.	74	f.	Exogenous osteomyelitis at femoral neck	2g (i. v.)	7 days	<i>Staph. aureus</i>	Fair(+3)
26.	I. K.	20	f.	Burn (2 nd to 3 rd grades)	2g(drip)	45 days	<i>Proteus vulgaris</i>	Excellent(+8)

Table 3 Classification of Pts., treated with CEC

Yrs.	m.	f.	Total
0~9	1	0	1
10~19	5	0	5
20~29	5	1	6
30~39	2	2	4
40~49	3	0	3
50~59	1	1	2
60~69	0	0	0
70~	4	1	5
Total	21	5	26 pts.

Table 4 Classification of Dis., treated with CEC

Diseases	
Infected wound (soft part)	2
Osteomyelitis	
hematogenous osteomyelitis	2
exogenous osteomyelitis	20
Burn (2 nd and 3 rd grade)	2
Total	26 foci

Table 5 Isolated organisms

Organisms, detected	
<i>Staphylococcus aureus</i>	in 24
<i>Proteus vulgaris</i>	in 2
Total	in 26 foci

投与量, および投与方法

Routine として, 1 日量 2 グラムを, 生理的食塩水に溶解し, 静脈内注射 (one shot), または静脈内点滴注射として投与したが, また小児等においては適宜, 加減して投与した。

投与期間は, 最短 7 日から, 最長 45 日にわたっている。また本剤投与中は, 他の抗生物質の使用を中止した。

効果判定基準

効果判定基準については, 著者は次の如き方法をもって効果判定を行なっている。何となれば, 整形外科的疾患の特異性を考慮する時, 重々の条件が重なって一定の基準を得ることが, 屢々, 困難であった故である。

すなわち, 臨床所見 (発熱, 腫脹, 発赤, 疼痛, 更に分泌液ないし膿汁の増減, およびその粘稠度など), 検査室一般検査成績 (血沈, C.R.P., 白血球数など), お

Table 6 Susceptibility of the organisms

Case No.	CER	CET	CEZ	AB-PC	PC-G
1. before after	+3 —	+2 —	+3 —	+1 —	+1 —
2. before after	+2 +2	+2 +2	+3 +2	+0 +0	+0 +0
3. before after	+3 +3	+3 +3	+3 +3	+1 +1	+1 +1
4. before after	+3 —	+2 —	+3 —	+1 —	+1 —
5. before after	+3 +3	+3 +3	+3 +3	+1 +1	+1 +1
6. before after	+3 +3	+2 +2	+3 +2	+1 +1	+1 +1
7. before after	+2 +2	+1 +1	+2 +2	+0 +0	+0 +0
8. before after	+3 +3	+3 +3	+3 +3	+1 +1	+1 +1
9. before after	+3 +3	+3 +3	+3 +3	+1 +1	+1 +1
10. before after	+3 +2	+3 +3	+3 +2	+1 +1	+1 +1
11. before after	+3 +3	+2 +2	+3 +3	+1 +1	+1 +1
12. before after	+3 +3	+2 +2	? ?	+1 +1	+1 +1
13. before after	+3 +2	+2 +2	+3 +3	+1 +1	+1 +1
14. before after	+2 +2	+3 +3	+3 +3	+2 +1	+2 +1
15. before after	+2 +2	+2 +2	+3 +3	+1 +1	+1 +1
16. before after	+3 +3	+2 +2	+3 +2	+1 +1	+1 +0
17. before after	+3 +3	+2 +2	+3 +3	+1 +1	+1 +1
18. before after	+2 +2	+2 +2	+3 +3	+0 +0	+0 +0
19. before after	+2 +2	+2 +3	+3 +3	+1 +1	+1 +1
20. before after	+2 +2	+2 +2	+3 +3	+1 +1	+1 +1
21. before after	+2 +2	+2 +2	+3 +3	+2 +2	+1 +1
22. before after	+2 +2	+2 +2	+3 +2	+1 +1	+1 +1
23. before after	+3 +3	+2 +2	+3 +3	+2 +2	+2 +2
24. before after	+2 +2	+2 +2	+3 +2	+0 +0	+0 +0
25. before after	+3 +3	+2 +2	+3 +3	+1 +1	+1 +1
26. before after	+3 +3	+3 +2	+3 +3	+1 +1	+1 +1

よび菌検査結果の消長の 3 項目について検討し, 各項目において所見や, 検査成績がまったく正常となったもの, および著しく改善せるものを (+3), 相等度に改善

せるものを (+2), 改善が軽度に留ったものを (+1), 全く改善をみなかったものを (+0) とした。

次いで, 各項目における点数を合計し, (+9) より (+7) を著効 (excellent), (+6) より (+4) を有効 (good), (+3) より (+1) をやや効 (fair), (+0) を無効 (poor) とした (Table 7)。

また, 本抗生物質の投与中に, 前述の各項目において

Table 7 Criteria

Physical exam.	+3	+2	+1	+0
Labo. exam.	+3	+2	+1	+0
Bac. exam.	+3	+2	+1	+0
Total :				
+9 to +7 : Excellent				
+6 to +4 : Good				
+3 to +1 : Fair				
+0 : Poor				

悪化をみた場合には, 各々, その程度に応じ (-1), (-2), (-3) と判定して, 各項目の点数合計時に加算した。

効 果

以上の結果, 前述26症例における整形外科的感染症に対する本抗生物質の治療成績は, 著効 7, 有効 8, やや効 6, 無効 5 なる結果を得た (Table 8)。

Table 8 Results of CEC therapy

Excellent	7
Good	8
Fair	6
Poor	5
Total	26 cases

Table 9 Renal function and blood examination (CEC)

Case No.	Albuminuria		Sediment		BUN(mg/dl)		Erythrocyte(10 ⁴)		Hb (g/dl)		Leucocyte	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1.	(-)	(-)	nor.	nor.	12.7	13.0	393	384	15.5	16.0	10,800	7,600
2.	(-)	(-)	nor.	nor.	15.5	14.8	412	422	14.4	14.8	9,900	9,100
3.	(-)	(-)	nor.	nor.	14.0	14.4	376	377	13.1	13.1	11,500	8,200
4.	(-)	(-)	nor.	nor.	16.4	16.7	399	403	15.5	15.6	10,900	8,000
5.	(-)	(-)	nor.	nor.	18.7	18.9	366	343	12.8	12.8	9,700	7,400
6.	(-)	(-)	nor.	nor.	14.7	15.5	410	404	13.3	13.2	11,300	10,800
7.	(-)	(-)	nor.	nor.	15.6	15.5	476	470	16.9	16.6	9,900	10,100
8.	(-)	(-)	nor.	nor.	17.7	17.9	440	432	15.0	14.9	9,800	6,800
9.	(-)	(-)	nor.	nor.	15.8	16.0	398	400	13.3	13.3	9,900	10,100
10.	(-)	(-)	nor.	nor.	12.8	13.3	424	438	14.5	14.6	10,900	7,800
11.	(-)	(-)	nor.	nor.	17.0	17.4	448	453	16.3	15.6	9,800	5,600
12.	(-)	(-)	nor.	nor.	17.9	18.3	398	410	14.0	14.0	11,600	7,700
13.	(-)	(-)	nor.	nor.	15.5	16.7	433	420	14.4	14.2	11,200	11,000
14.	(-)	(-)	nor.	nor.	12.1	12.0	459	455	15.5	15.4	9,500	9,100
15.	(-)	(-)	nor.	nor.	10.9	12.0	466	470	16.4	16.4	10,200	7,900
16.	(-)	(-)	nor.	nor.	14.2	14.1	—	—	—	—	10,600	7,800
17.	(-)	(-)	nor.	nor.	12.0	11.8	435	433	15.5	15.5	9,600	6,500
18.	(-)	(-)	nor.	nor.	19.8	21.4	—	—	—	—	9,800	10,200
19.	(+)	(-)	nor.	nor.	19.9	16.0	510	488	18.4	17.7	9,900	9,900
20.	(-)	(-)	nor.	nor.	21.1	22.0	375	378	13.8	13.8	9,800	9,900
21.	(-)	(-)	nor.	nor.	17.5	18.0	466	476	15.6	15.7	12,200	7,100
22.	(-)	(-)	nor.	nor.	11.0	13.3	357	355	12.4	12.4	9,800	6,800
23.	(-)	(-)	nor.	nor.	15.4	15.5	—	—	—	—	10,200	8,700
24.	(-)	(-)	nor.	nor.	16.6	17.0	411	403	13.5	13.4	9,400	7,300
25.	(-)	(-)	nor.	nor.	21.6	22.5	344	343	14.6	14.6	8,900	7,400
26.	(+)	(-)	cylinder (+)	nor.	23.0	18.7	598	446	20.9	17.7	12,100	7,300

Table 10 Liver function test (CEC)

Case No.	Evelyn-Malloy (mg/dl)		Meulengracht		G. O. T.		G. P. T.		Alkaline P-ase (King-Armstrong)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1.	0.3	0.3	4	4	27	29	21	24	5.3	5.0
2.	0.4	0.5	5	6	23	25	17	20	11.0	12.3
3.	0.5	0.7	5	6	22	25	19	23	9.8	10.8
4.	0.4	0.6	4	5	25	28	17	20	10.6	11.4
5.	0.6	0.8	5	6	24	27	21	24	12.2	9.8
6.	0.5	0.7	4	5	18	21	18	22	11.6	10.5
7.	0.4	0.6	4	5	20	23	16	19	12.0	9.8
8.	0.6	0.7	5	5	23	26	20	22	9.8	9.9
9.	0.3	0.4	4	4	19	22	16	19	5.5	5.6
10.	0.7	0.8	6	6	32	36	23	26	13.3	12.7
11.	0.5	0.6	4	4	26	29	21	25	12.2	11.9
12.	0.3	0.3	4	4	18	20	22	24	9.8	9.8
13.	0.4	0.4	4	4	16	17	12	15	15.5	16.9
14.	0.6	0.6	5	5	22	26	19	23	12.5	12.4
15.	0.4	0.4	4	4	19	22	16	18	13.7	13.5
16.	0.4	0.5	4	4	20	23	14	17	14.0	13.3
17.	0.4	0.4	4	4	17	20	15	19	12.2	12.0
18.	0.8	0.8	6	6	33	38	31	34	10.1	10.7
19.	0.3	0.4	5	6	27	29	23	26	6.7	7.0
20.	0.7	0.8	6	6	37	39	30	33	11.4	12.8
21.	0.4	0.4	4	4	20	23	15	18	12.3	9.7
22.	0.5	0.5	4	5	22	25	19	21	11.9	10.7
23.	0.6	0.7	5	5	19	22	15	17	14.4	13.8
24.	0.6	0.7	5	6	28	32	24	26	12.6	12.5
25.	0.7	0.7	6	6	33	38	28	32	12.0	12.4
26.	0.8	0.5	6	4	43	32	38	27	7.7	7.8

副 作 用

上述26症例において、本抗生物質投与中に認むべき副作用の発現をみなかった。また発疹、発熱、ショック等のアレルギー性反応も認められなかった。

その他、血液検査、尿検査、肝機能検査をも行なっているが、有意義と思われる変化を示した症例はみられなかった (Table 9, および10)。アルカリフォスファターゼ価が、やや高い症例が多いのは、骨折に関係のある疾患が多い故と考えられる。

考 案

さて、以上の成績について、種々の条件から検討を加えることとする。

著効の7症例中、exogenous osteomyelitis の4例は、すべて病巣内に骨片固定用の金属材料を留めていないものであり、熱傷の1例は、比較的血行の良好な頭部から

顔面にかけて生じたものであった。また検出菌の感受性検査の結果からみるに、セファロリジン、セファゾリンに感受性の高いものに、良好な成績を得ることが出来たという傾向がみられている。

有効の8症例は、すべて exogenous osteomyelitis の症例であるが、殆どすべてにおいて、金属材料の残存のなかったものであった。また、検出菌はセファロリジン、ないしセファゾリン (または、その両者) に感受性のたかいものが多いという傾向がみられた。

やや効、および無効の症例について検討するに、exogenous osteomyelitis では金属材料が残存しているものが多く、hematogenous osteomyelitis においては、2症例とも、学童期に発病したものの再発例であり、レントゲン所見にて病巣周辺の骨硬化や、腐骨の存在がみられ、CEC に限らず、他の抗生物質を使用したとしても、病巣内への移行の不良なることが推察できた。また、やや効、ないし無効の症例では一般的にみて、CEC

の投与期間が短かったことも、かかる治療成績となった一因と考えられる。

ただ、21日もの間、CEC を投与したにも拘らず、無効であった3例(第18, 第19, および第20症例)については、内2症例が高年者であったこと、また1症例はCEC 投与中に、*Pseudomonas* の混合感染を生じたためと思われ、この症例は他の抗生物質に切りかえている。

ま と め

セファロスポリン系の新抗生物質 Cephacetrile(CEC) を、整形外科領域の感染症患者26例に使用し、著効7, 有効8, やや効6, 無効5症例なる成績を得、これに、2, 3の考案を加えた。

文 献

- 1) KONDO, S.: An experimental study on the prophylactic treatment for suppurative infection in the case of open fracture. 16 th Biennial International Congress, International College of Surgeons, Tokyo, Oct. 8, 1968
- 2) KONDO, S.: Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 1). The distribution of kanendomycin (2'-amino-2'-deoxy-kanamycin) concentrations in the blood and in the bone marrow. Bull. Osaka Med. Sch. 15 (2): 114~126, 1969
- 3) KONDO, S.: Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 2). The distribution of kanendomycin (2'-amino-2'-deoxy-kanamycin) concentrations in the blood and in the fracture hematoma. Bull. Osaka Med. Sch. 15 (2): 127~136, 1969.
- 4) KONDO, S.: The concentrations of antibiotic drugs in the bone marrow and in the fracture hematoma. An experimental study on the primary closure of compound fractures. Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy 1: 864~870, University of Tokyo Press, Tokyo, 1970
- 5) KONDO, S.: Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 3). The concentration of Kanendomycin (2'-amino-2'-deoxy-kanamycin) locally administered into the bone fracture hematoma. Bull. Osaka Med. Sch. 17 (1): 60~64, 1971
- 6) KONDO, S.: Antibiotic concentrations in bone and joint infections. Formal Lecture at the Orthopaedic Society of New York, Nov. 3, 1971
- 7) KONDO, S.: Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 4). Experimental studies on the distribution of the aminoglycosidic antibiotic concentrations in the bone marrow and fracture hematoma. Bull. Osaka Med. Sch. 18 (1): 74~97, 1972
- 8) KONDO, S.: Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 5). Clinical studies on the distribution of aminoglycosidic antibiotic concentration in the bone marrow and fracture hematoma. Bull. Osaka Med. Sch. 18 (1): 98~114, 1972
- 9) KONDO, S.; M. MARUMO, K. TAKEDA, S. KOJIMA & I. KUNISHIMA, : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 6). Experimental studies on the distribution of erythromycin, chloramphenicol, oxytetracycline, and lincomycin concentrations into bone marrow and fracture hematoma. Bull. Osaka Med. Sch. 18 (2): 159~189, 1972
- 10) KONDO, S.; M. MARUMO, S. KOJIMA, K. TAKEDA & I. KUNISHIMA : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 7). Clinical studies on the distribution of erythromycin, chloramphenicol, oxy-tetracycline, and lincomycin concentrations into human bone marrow and bone marrow bleeding. Bull. Osaka Med. Sch. 18 (2): 190~202, 1972
- 11) KONDO, S.; M. MARUMO, K. TAKEDA, S. KOJIMA, and I. KUNISHIMA, : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 8). Clinical studies on the concentrations of erythromycin, chloramphenicol, oxy-tetracycline, and lincomycin locally administered into human bone marrow hematomas. Bull. Osaka Med. Sch. 18 (2): 203~207, 1972
- 12) KONDO, S.; M. MARUMO, K. TAKEDA, S. KOJIMA & I. KUNISHIMA, : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 9). Clinical studies on the distribution of cephalosporin C antibiotics and penicillin G concentrations into human bone marrow bleeding. Bull. Osaka Med. Sch. 19 (1): in pre-

- paration. 32~44, 1973
- 13) KONDO, S.; M. MARUMO, K. TAKEDA, S. KOJIMA & I. KUNISHIMA : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 10). Clinical studies on the concentrations of cephalosporin C antibiotics and penicillin G, locally administered into human bone marrow hematomas. Bull. Osaka Med. Sch. 19 (1) : in preparation. 45~53, 1973
- 14) KONDO, S. : Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 11). Experimental studies on cephalosporin C antibiotics and penicillin G concentration in the bone marrow and in the fracture hematomas, after intramuscular and local administration. Bull. Osaka Med. Sch. 19 (2) : 90~131, 1973

A CLINICAL STUDY OF CEPHACETRILE IN THE TREATMENT FOR ORTHOPAEDIC INFECTIONS

SHIGERU KONDO

Department of Orthopaedic Surgery, Osaka Medical College, Takatsuki, Osaka

KANJI YASUI

Department of Surgery, Tango Central Hospital

Cephacetrile (CEC), a new derivative of cephalosporin C was given to twenty-six patients of orthopaedics who had bone and joint infections.

CEC was administered by means of intravenous injection or drip infusion, the routine daily dosage was two grams.

The results were excellent in seven, good in eight, fair in six, and poor in five.
Some discussion was made in these results.