

Cephacetrile の泌尿器科領域における臨床研究

名出頼男・鈴木恵三*・麻生五月

名古屋保健衛生大学泌尿器科

Cephacetrile は最近相次いで開発された cephalosporin C 誘導体の 1 つで非経口投与用の薬剤である。Cephalothin, Cephalaridine, Cefazolin と相次いで造られて来たこの系統のものは、gram 陰性桿菌が起因菌の主体である尿路感染症においても比較的低毒性である事と、penicillinase 產生菌に対してもかなりの抗菌力を示す事から広く用いられ、夫々に対する評価もほぼ固まった時期にあるといえよう。従ってこの系統のものは、抗菌 spectrum の拡大したものでない限り、これ等既存のものとの比較の上でより優れた点が見出されぬ限り、有用性の高いものであるとはいえない事になる。臨床評価に先立って、試験管内抗菌力の強さ、体内分布の特徴等についての検索が特に必要な所以である。

(1) 細菌学的検討

臨床分離株についての抗菌 spectrum の検討の結果、質的には従来のものと同じ spectrum を示すが、その

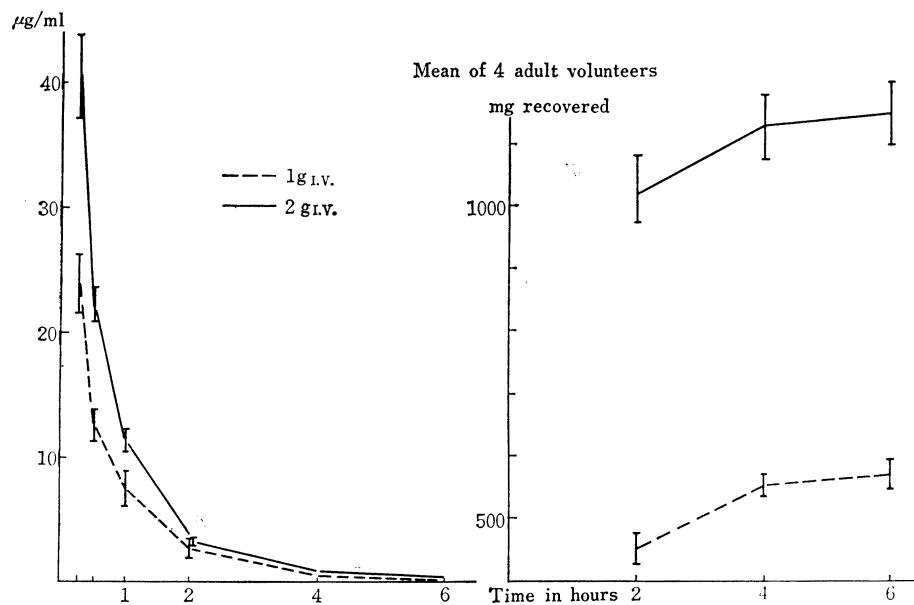
MIC 値は、*E. coli* の様な所謂感受性菌では $6.25\mu\text{g}/\text{ml}$ が最も多く(これらの平均耐性¹⁾は $1.56\mu\text{g}/\text{ml}$ が多い)、*Proteus mirabilis* では、3.13 若しくは $6.25\mu\text{g}/\text{ml}$ にあり、*Klebsiella*, *Enterobacter* の一部にも同様な感受性菌がある。Indole 陽性の *Proteus* group では高度耐性菌以外に中等度耐性のものも見られる。*Pseudomonas* は全株高度耐性を示すのは当然である。

(2) 血中濃度及び尿中回収率

先ず健康成人 4 名に、cross-over で 1g 及び 2g を生食水に溶解、静注し、注射後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間に採血し、0~2 時間、2~4 時間、4~6 時間の 3 回に採尿し、濃度測定用サンプルとした。

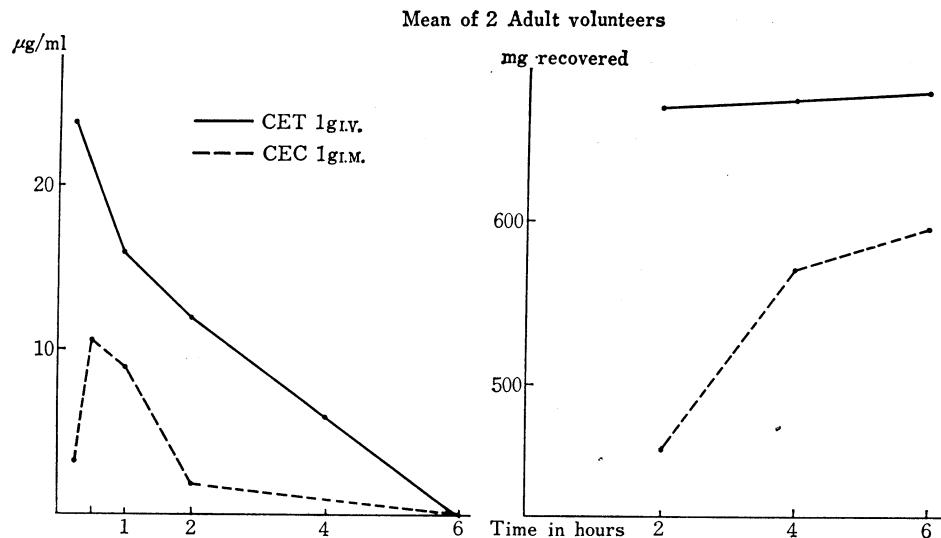
測定は、シリンドー・プレート法を用い、培地は Nutrient agar (Difco) を採用した。標品は、0.1M 磷酸緩衝液に溶解、段階希釈し、尿及び血清中濃度測定の為の標準直線を作製するに用いた。

Fig. 1 Blood level & urinary recovery studies of CEC

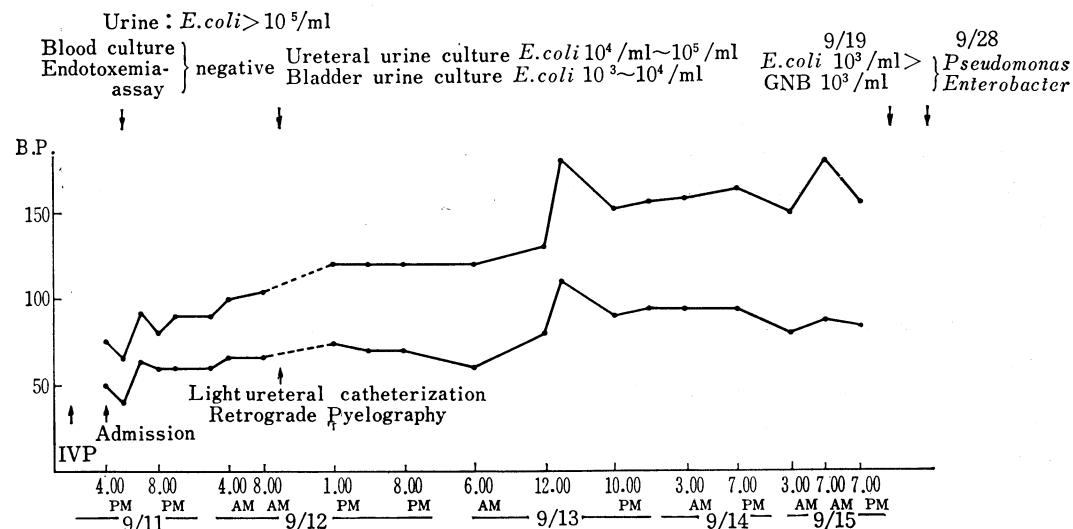


* 現勤務先 手塚市民病院泌尿器科

Fig. 2 Blood level & urintry recovery studies of CEC & CET

Fig. 3 Clinical course of Case 1
C. K. f House wife 62y.

Cephacetrile 1g.i.v.	2g/4h.	2g/8h.	4g/Day			2g/Day
Hydrocortisone	100mg/h.		50mg/h.	25mg/h.	10mg/h.	



その結果は、Fig. 1 左に示した如くである。(他施設の成績に比しかなり低目の血中濃度推移を示すが、恐らくスタンダードに緩衝液希釈系列を用いた事が原因であろう。)

尿中回収率測定成績は Fig. 1 右に示した様で 6 時間に内に注射量の 50~60% が尿に回収されている。

これに比し、2名の成人 volunteer で行なった 1g 筋注と Cephalothin で行なっている 1g 静注の成績とを対比させた検討結果が、Fig. 2 の様である。Cephalothin は前に示した Cephacetrile に比し、幾分ゆるやかな血中濃度下降を示し、一方、Cephacetrile 1g 筋注では最高血中濃度は $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 位に過ぎなかった。尿中

Table 1 Minimal inhibitory concentrations of Cephacetrile against gram-negative isolates from urinary tract infections

Strain		MIC/Average resist. (μ g/ml)	Strain	MIC/Average resist. (μ g/ml)
<i>E. coli</i>	KO 1	6.25/1.56	<i>Klebsiella</i>	313
	5	"		334
	7	"		335
	10	3.13/1.56		343
	37	6.25/1.56		344
	61	6.25/1.56	<i>Proteus mirabilis</i>	KO 503
	79	"		529
	101	3.13/0.2		533
	104	6.25/1.56	<i>Nagoya</i>	1112
	105	6.25/3.13		1254
	107	6.25/3.13		2266
	109	"		2557
	117	3.13/1.56		2637
	120	6.25/3.13		2751
<i>Nagoya</i>	1028	3.13/1.56	<i>Proteus morganii</i>	KO 613
NIHJ JC-2		6.25/1.56		619
O-111		3.13/1.56		621
<i>Citrobacter</i>	KO 205	12.5/6.25	<i>Proteus rettgeri</i>	730
	208	50 /25		740
<i>Enterobacter</i>	KO 402	>100		744
	403	3.13/1.56	<i>Pseudomonas</i>	KO 1001
<i>Klebsiella</i>	KO 309	25 /12.5		1007

回収率は Cephalothin で 6 時間で約70%, Cephacetrile 筋注で60%位と静注とさして変わらない成績を示した。

静注時の成績より、血中濃度半減期は約30分前後と推測された。

(3) 臨床成績

この薬剤の有効性を示すには、急性単純性炎は全く不適格な疾患で、それより、ある程度の基礎疾患有し、且起因菌が cephalosporin 感受性菌であるものを選んで用いるのが正しい。*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* 等による感染症でこれに相当するものが多い筈であるが、*Enterobacter*, *Klebsiella* 群では未だに同定上の混乱多く、相互誤認例も少なくないのでこの群も全体を対象に含めて用いた。全部で 7 例の感染症に延10回に汎って用いたが、結果は Table 2 の様であった。

なお効果判定基準は従来より行なっている方法と同様である²⁾。

第1例 Fig.3 は、所謂 Gram-negative shock に相当するもので、近医（内科）で急性腎孟腎炎として治療するも反応弱く来院したもので来院時既に pre-shock 状

態で、IVP での健康腎々盂も描出されず、血圧低下を見たので、hydrocortisone 大量使用により好転した。翌日尿管カテーテリスムで尿流再開させ、尿中殺菌を 1 日 4g の投与で行ない、尿中 *E. coli* 早期消失という良い反応を見た。その後 Cross-infection (*Pseudomonas* & *Enterobacter*) を留置中の尿管カテーテルを介して見る結果となり、腎機能回復期待薄で間もなく腎尿管剔出術を行なった。

他の *E. coli* 感染症も同様いすれも好結果を見た。

第6例 膀胱頸部に肉芽腫様炎あり軽い排尿障害を示した患者であるが、外来で 1 日 1 回 1g の筋注では反応悪く、朝夕 2 回とした所で（1 日 2g 分 2）始めて良い結果を見た。外来通院治療の難かしさである。この症例はその後長時間排尿を我慢した所再発を見たので、経尿導的に肉芽腫の切除を行ない、術後カテーテル留置中より 1 日 2g の投与を行なって完治した。

Klebsiella, *Enterobacter* 群では、用いた総ての症例が結果的に cephalosporin 耐性の *Enterobacter* であったので全例無効であった。感受性菌（特に *Klebsiella*）には恵まれなかった（尙表に示さなかったが後で *Pseu-*

Table 2 Summarized clinical courses

Case	Age	Sex	Diagnosis	Before treatment		Dose g×Days	After treatment		Effect	Follow-up
				Bacteriology	WBC		Bacteriology	WBC		
1 C. K.	62	f	Pyonephrosis Bacteremia?	<i>E. coli</i> >10 ⁶	++	4.0×9 (d. i.) 2.0×10(i. m.)	Sterile	+	Good	Super-infect. <i>Enterobact.</i> & <i>Pseudomonas</i>
2 M. W.	76	m	Chronic prostatocystitis PTUR*1	<i>Enterobacter</i> 10 ⁷ (CER-resist.)	1~2	2.0×7(i. m.)	<i>Enterobacter</i> >10 ⁶	0~1	Failure	—
3 K. A.	81	m	Chronic prostatitis. PTUR.	Urine: Sterile (EPS*2 <i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i>)	5~10	2.0×5 (d. i. & i. m.)	<i>Pseudomonas</i> 9×10 ⁶	10~20	Failure	—
4. T. I.	31	f	Acute pyelonephritis C ureteral stone	<i>E. coli</i> >10 ⁶	+	4.0×7 (d. i.)	Sterile	1~2	Good	No follow-up uretero-lithotomy
5 T. I.	31	f	Acute pyelonephritis P ureterolithotomy C catheter	<i>Enterobacter</i> (CEZ-resist.) (<i>E. coli</i> (CEZ sens.) 10 ⁷)	++	4.0×4 (d. i.)	<i>Enterobacter</i> >10 ⁶	20~30	Failure	Cured by Gentamicin
6 M. H.	57	f	Acute pyelonephritis C bilateral calyceal scarring	<i>E. coli</i> 2×10 ⁶ (CEZ-sens., Ampicillin-resist.)	20~30	2.0×7(i. m.)	Sterile	0~1	Good	Relapse during oral Ampicillin
7 I. D.	41	f	Recurrent cystitis C granulomatous cystitis	<i>E. coli</i> 2×10 ⁸	++	1.0×7(i. m.) (one shot)	<i>E. coli</i> 1.7×10 ⁶	0~1	Failure	—
8 I. D.	41	f	As the above	<i>E. coli</i> 1.7×10 ⁶	0~1	2.0×7(i. m.)	Sterile	0~1	Good	Relapse
9 I. D.	41	f	Acute cystitis P TUR	<i>E. coli</i> 4×10 ⁶	10~20	2.0×5(i. m.)	Sterile	0~1	Good	No relapse (2 w)
10 M. K.	67	m	Chronic cystitis P TUR	<i>E. coli</i> >10 ⁶	5~10	2.0×7 (i. v.& i. m.)	<i>Staph.</i> <i>epidermidis</i> <10 ⁶	5~10	Good	No relapse (2 w)

*1. Transurethral resection (prostate in males bladder neck in females)

*2. Expressed prostatic secretion

Table 3 Summary of clinical results

	Total No. of cases	Good	Failure
Upper urinary tract infection	4	3	1
Lower urinary tract infection	6	3	3

Table 4 Summary of bacteriological response

	Total No. cases	Good	Failure (Super-infec.) ^{*1}
<i>E. coli</i>	8	6	2
<i>Enterobacter</i>	2	0	2 (1)
<i>Klebsiella</i>	1 ^{*2}	0	1
<i>Pseudomonas</i>	1 ^{*2}	0	1 (1)

*1. No. strains isolated in super-infection cases.

*2. Isolates from expressed prostatic secretion

domonas 感染と判明した 2 例の慢性膀胱炎及び、慢性前立腺炎、前立腺結石合併には全く無効であった。

(4) 考 察

近時 Ampicillin 耐性大腸菌の増加が漸時表面化しつつあり、術後感染防止に用いる非経口投与薬剤を何にすべきかは重要な問題となりつつある。*Serratia*, *Pseudomonas* 等の選択的増加を防ぐ意味で術後 routine に抗菌薬剤を用いる場合 penicillin-cephalosporin 系のものは避けるべきであるとする意見も有力である。当大学では幸い開院後間もない故か、*Serratia* 感染には未だ遭遇せず、感受性菌群の占める割合が術後感染でも多く感染症の管理は現在の所さほど難渋してはいない。しかしこの前述の問題は、都市化が進んだ地域では抗生素質繁用に伴って必要と考えられ、単なる感染防止の意味でこの系の薬剤を乱用する事は避けるべきで、感受性菌感染に際し適当な時期を選んで適量を用いる事に意をそそぐべきである。目安としては、耐性検査結果及び同定が不確実な時期に用いる場合、少なくとも *E. coli* 及び *Klebsiella*, *Enterobacter* (両者の鑑別は一般検査室の

場合必ずしも確実ではなく、*Serratia* がこれに加わって益々問題となっている)と思われる菌が分離された時、短期間用いて反応を見、それによって以後継続の当否を決定し、漫然と長期間用いる愚は避けねばならない。日常よく遭遇する *Enterobacteriaceae* 群の R 因子感染による多剤耐性菌の場合 penicillinase 産生能が与えられて penicillin 高度耐性とはなっても cephalosporin 耐性は低レベルに止まる事が大部分である。しかし *Enterobacter* には cephalosporinase 産生株が多く総ての cephalosporin C 誘導体に耐性を示すことになる。我々の場合もこの菌の感染には全例無効であった (1 例は *Pseudomonas* と共に重感染として出現)。

結局この薬剤の価値は、有効性の面から見ればどの程度の基礎疾患のあるものに (無論感受性菌感染で) 迄有効性を期待出来るかであるが、この少数例に用いた結果では、一時的カテーテル留置、結石嵌頓位に伴った感染には充分有効で、適当な時期に用いて感染を制圧し得る事が多いと思われる。無論重感染の可能性多い長期留置カテーテルを置いた症例では耐性菌交替現象を避ける為 routine には用いてはならない。尙この際どの位の量が所謂適量となるかは、更に減量して用いた上決定すべきで、基礎疾患によっては 1 日 1 g 分 2 位が適当な場合も少なくないであろう。

副作用面から考えた場合、臨床例ではこの薬剤による特別な訴えはなく、使用後の血液学的検査、肝腎機能異常例も見られなかったが volunteer に血中濃度・尿中回収量測定の為 cross over で 2 g を静注した時 1 例に冷感、手足のしびれ、目まいを数分間生じ、pre-shock 状態と思われたが、直ぐ回復し、血中濃度推移、尿中排泄等の成績には何等異常を見なかった。この例では施行前皮内反応陰性、1 g 静注時全く異常なく、その後 3 日置いての 2 g 静注であり、感作によるものとは考えられない。また著者の 1 人も 1 g 静注を行なった所、軽い目まいとかなり強い咽頭部絞厄感を生じた、同時に静注を行なった他の 1 名も同様の軽い感覚があったと述べている。いずれの者も従来他の cephalosporin C 系薬剤を

Table 5 Side-effect exploration by laboratory data

Case	BUN		Creatinine		GOT		GPT		RBC(×10 ⁴)		Hb		WBC(×1,000)	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
2	16	13	0.8	0.9	13	14	13	9	486	397	14.6	13.1	5.3	11.0
3	13	8	1.0	1.1	16	16	6	9	490	492	13.1	12.3	18.5	6.5
4	6	7	0.7	0.7	9	/	6	/	485	423	10.2	11.6	6.3	4.6
1	42	9	2.8	0.7	13	14	7	9	369	338	11.5	10.4	5.7	4.3
10	8	20	0.8	0.8	13	15	9	9	388	433	13.3	15.1	12.0	7.0

治療に用いた時には全く異常を感じていなく、爾後の皮内反応も陰性である。従ってこれらの現象が免疫反応によるものとは考えられず、何等かの薬理作用によるものと考えた方がよい様に思われ、更に検討を要しよう。

また動物実験からは臓器毒性が低い群に属すると想定される成績が示されてはいるが³⁾、この点に関しては、更に数多くの症例で検討して見た上で結論を待つべきであろう。

尙注射部位疼痛（筋注時）は局麻剤である溶解液を用いても極めて強く患者が拒否したいと申し出た例もあった。この点はこの薬剤の欠点の一つといい得よう。

(5) 結 語

Cephacetrile の試験管内抗菌力検査の結果、大腸菌、*Klebsiella*、*Enterobacter* 群の一部、*Proteus mirabilis* が、感受性 group で、他は耐性菌とすべき結果で、従来の cephalosporin C 誘導体と全く同じ抗菌 spectrum である。感受性菌に対する抗菌力の強さは Cefhazolin, Cephalaridine に次ぐと考えられた。

静注時、血中濃度半減期は、約30分位で、1g 静注時 15分後血中濃度約 25 μ g/ml、2g 静注時同じく約 40 μ g/ml であった。尿中回収は 6 時間迄で約60%に達した。1g 筋注時の最高血中濃度は30分後に得られ約 10 μ g/ml

であった（以上磷酸緩衝液スタンダードによる）。

臨床投与例は延10例でいずれも基礎疾患あるもので、大腸菌によるものは尿管狭窄、結石、留置カテーテル等があつても有効であり、比較的耐性菌の多い *Enterobacter* 感染にはいずれも無効であった。volunteer で 1 名軽い pre-shock 症状を示した。他に重篤な副作用は見なかつたが、筋注時の疼痛はかなり強いものに属する。

文 献

- 1) NAIDE Y.; T. KAWAMURA, K. MAKINO, H. TAMURA & T. WATANABE : Prevalence of transferable drug resistance in drug-resistance bacteria isolated from urinary tract infections in Japan. J. Microbiol. 11(2) : 87~94, 1967
- 2) 鈴木恵三、名出頼男、大越正秋：泌尿器科領域における Amoxicillin の基礎的、臨床的検討。 Chemotherapy 21 : 1671~1677, 1973
- 3) KRADOLFER, F; W. SACKMANN, O. ZAK, BRUNNER, R. HESS, H. E. A. KONOPKA & J. GELZER : CIBA 36, 278-Ba : Chemotherapy and toxicology in laboratory animals. Antimicr. Agents & Chemoth. -1970 : 150~155. 1971

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF CEPHACETRILE

YORIO NAIDE, KEIZO SUZUKI* and SATSUKI Aso

Department of Urology, School of Medicine, Nagoya Hoken Eisei University, Toyoake

Cephacetrile, a newly synthesized cephalosporin derivative, has been evaluated by bacteriological, pharmacological and clinical studies. Cephacetrile was active against *E. coli*, *Proteus mirabilis* species and also against some of other coli-forms. Minimal inhibitory concentrations of this drug on sensitive strains were 3.13 or 6.25 μ g/ml on nutrient agar (Difco) plates.

Blood level and urinary recovery studies in healthy adult volunteers showed 1) 2 g of drug given intravenously gave blood level of 40 μ g/ml, at 15 min. and 1 g gave about 25 μ g/ml, 2) 1 g of Cephacetrile given by intramuscular injection gave maximal blood level of 10 μ g/ml, 30 min. after injection, and 3) urinary recovery in these occasions was almost 60% of administered dose in each case.

Clinical efficacy was evaluated in 7 patients in ten occasions. When cultured organism were *E. coli*, the drug was effective though stones, catheters and calyceal scar were intervening the urinary systems. In one case, superinfection by a *Pseudomonas* and an *Enterobacter* species was noticed during prolonged catheter drainage in the ureter following erradication of offending *E. coli* was done. The drug was ineffective against *Enterobacter* infections. No side effect was seen except severe pain on injection site even employing xylocaine solution as solvent. However in a volunteer case pre-shock state (dizziness, sensation of fainting, sweating) was induced by 2g intravenous administration (none by previous 1g).

* Present Adress : Department of Urology. Hiratsuka City Hosp. Hiratsuka.