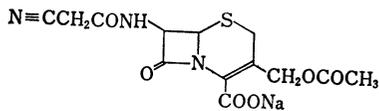


泌尿器科領域における Cephacetrile の使用経験

石神襄次・三田俊彦・片岡頌雄
彦坂幸治・末光 浩・藤井昭男
神戸大学医学部泌尿器科学教室

Cephacetrile (以後 CEC と略す) は、1965年 CIBA-GEIGY 社 (スイス) にて開発された新しい 7-ACA 誘導体の一つで、従来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、特に R 因子を持つ大腸菌に対し、従来の製剤より強い抗菌力を示すことが認められ、さらに *Enterobacter* の β -lactamase に対し、より安定であることが見出されている。また、本剤は筋注、静注後速やかに有効血中濃度に達し、投与量の90%以上が腎を介して尿中に排泄され、高い尿中濃度が得られ、ウサギの腎毒性に関する病理組織学的検討でも CER にみられる様な腎毒性は全く認められなかったと報告されており、スイス、フランス、ドイツでは、すでに市販されており、アメリカ、オランダ、イタリア等各国でもその臨床検討がなされている。

Fig.1 Structure of Cephacetrile



私達も本剤の我国における研究会に参加し、その複雑な尿路感染症に対する臨床成績を検討すると同時に、若干の尿路感染症分離菌に対する本剤の抗菌力をも検討したので報告する。

抗 菌 力

最近、当教室における尿路感染症より分離された *E. coli* 50株、*Proteus mirabilis* 15株、*Proteus vulgaris*

19株、*Staph. aureus* 13株に対する CEC の抗菌力を日本化学療法学会測定法にもとづき測定した。接種菌量は 10^8 /ml で結果は Table 1 に示す。*E. coli* では $6.25\mu\text{g/ml}$ ~ $50\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $6.25\mu\text{g/ml}$ に認めた。*Proteus mirabilis* では $12.5\mu\text{g/ml}$ ~ $\geq 100\mu\text{g/ml}$ に分布し、 $12.5\mu\text{g/ml}$ ~ $25\mu\text{g/ml}$ にピークを認め、*Proteus vulgaris* では $12.5\mu\text{g/ml}$ ~ $\geq 100\mu\text{g/ml}$ に分布し、 $12.5\mu\text{g/ml}$ と $\geq 100\mu\text{g/ml}$ に二相性のピークを認め、*Staph. aureus* では $0.19\mu\text{g/ml}$ ~ $50\mu\text{g/ml}$ に巾広く分布し、また *Klebsiella* では3株と少数ではあるが全株 $6.25\mu\text{g/ml}$ に認めた。

臨 床 成 績

昭和49年1月~昭和50年1月までに当教室を訪れた入院患者を主体として複雑な尿路感染症23例についてその臨床成績を検討した。男19例、女4例で年齢は26歳~79歳で、腎盂腎炎13例、膀胱炎10例であった。投与方法は筋注5例、静注10例、点滴投与8例で、全例1回1g、1日2回投与で、投与期間は1~7日であった。

効果判定基準は従来当教室で使用している次のような基準に従った。

- 著効 (++) : 自覚症状および尿中細菌がともに消失したものの。
有効 (+) : 自覚症状あるいは尿中細菌のいずれかに改善を認めたものの。
無効 (-) : 自覚症状および他覚的所見がともに改善を認めなかったものの。

結果は Table 2 に示す如く23例中著効3例、有効9例、無効10例、副作用による中止例1例で有効率54.5%

Table 1 MIC of CEC

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

| Microorganism | No. of strains | 0.19 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | ≥ 100 |
|--------------------------|----------------|------|------|------|------|------|------|------|----|----|------------|
| <i>E. coli</i> | 50 | | | | | | 31 | 15 | 3 | 1 | |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 15 | | | | | | | 5 | 7 | 2 | 1 |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 19 | | | | | | | 9 | 1 | 1 | 8 |
| <i>Staph. aureus</i> | 13 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 2 | 6 | | 1 | |
| <i>Klebsiella</i> | 3 | | | | | | 3 | | | | |

Table 2 Clinical effect of Cephacetrile

| Patient | | | | Diagnosis | Pathogenic microorganisms | | Administration | | | Fever | |
|---------|-------|-----|-----|--|---|-------------------------------------|----------------|------------|-------------|--------|-------|
| No. | Name | Sex | Age | | Before treatment | After treatment | Daily dose(g) | Frequ-ency | No. of days | Before | After |
| 1. | F. K. | m | 74 | Pyelonephritis after prostatectomy | <i>Enterobacter Proteus morgani</i> | <i>Enterobacter</i> | 1 i. v. | 2 | 7 | + | - |
| 2. | S. S. | m | 79 | Cystitis prostatomegaly | <i>Strept. faecalis E. coli</i> | <i>Pseud. aeruginosa</i> | 1 i. m. | 2 | 5 | | |
| 3. | K. Y. | m | 66 | Pyelonephritis after prostatectomy | <i>E. coli</i> | <i>Klebsiella Pseud. aeruginosa</i> | 1 i. m. | 2 | 5 | + | - |
| 4. | S. Y. | m | 78 | Pyelonephritis after prostatectomy | <i>Klebsiella</i> | <i>Klebsiella Pseud. aeruginosa</i> | 1 i. v. | 2 | 5 | + | + |
| 5. | Y. T. | m | 69 | Cystitis after prostatectomy | <i>Flavobacterium</i> | (-) | 1 i. v. | 2 | 5 | | |
| 6. | H. T. | m | 75 | Pyelonephritis after TURP | <i>Klebsiella</i> | <i>Klebsiella</i> | 1 i. v. | 2 | 5 | + | - |
| 7. | C. M. | f | 64 | Pyelonephritis after lithonephrotomy | <i>E. coli</i> | (-) | 1 i. v. | 2 | 7 | + | - |
| 8. | T. I. | m | 63 | Pyelonephritis after lithonephrotomy | <i>Klebsiella Serratia</i> | <i>Serratia</i> | 1 i. m. | 2 | 5 | | |
| 9. | M. K. | m | 43 | Pyelonephritis after lithonephrotomy | (-) | (-) | 1 i. v. | 2 | 5 | + | - |
| 10. | M. M. | m | 59 | Cystitis after nephroureterocystectomy | (-) | (-) | 1 i. m. | 2 | 5 | | |
| 11. | S. F. | f | 74 | Pyelonephritis after nephroureterocystectomy | <i>Pseud. aeruginosa</i> | <i>Pseud. aeruginosa</i> | 1 i. v. | 2 | 5 | + | + |
| 12. | S. K. | m | 70 | Pyelonephritis after prostatectomy | <i>Klebsiella</i> | <i>Proteus morgani</i> | 1 i. m. | 2 | 5 | + | - |
| 13. | J. A. | m | 46 | Pyelonephritis after cystotomy and cystocolotomy | <i>E. coli Serratia</i> | <i>Serratia</i> | 1 i. v. | 2 | 7 | + | - |
| 14. | Y. K. | m | 66 | Pyelonephritis prostatomegaly | <i>Strept. faecalis</i> | <i>Pseud. aeruginosa</i> | 1 i. v. | 2 | 5 | + | - |
| 15. | C. A. | f | 53 | Cystitis cystalgia | <i>E. coli</i> | (-) | 1 i. v. | 2 | 1 | | |
| 16. | G. Y. | m | 67 | Pyelonephritis after cystelcosis | <i>Klebsiella Citrobacter</i> | <i>Serratia Citrobacter</i> | 1 d. i. | 2 | 5 | | |
| 17. | M. K. | f | 43 | Pyelonephritis after lithonephrotomy | <i>Klebsiella</i> | <i>Klebsiella</i> | 1 d. i. | 2 | 5 | + | + |
| 18. | E. K. | m | 28 | Cystitis trauma of the urinary tract | <i>Serratia</i> | <i>Serratia</i> | 1 d. i. | 2 | 5 | | |
| 19. | S. N. | m | 65 | Cystitis after cystelcosis | <i>Flavobacterium Pseud. aeruginosa</i> | <i>Pseud. aeruginosa</i> | 1 d. i. | 2 | 4 | | |
| 20. | S. T. | m | 72 | Cystitis after prostatectomy | <i>Pseud. aeruginosa</i> | <i>Pseud. aeruginosa Serratia</i> | 1 d. i. | 2 | 2 | | |
| 21. | T. K. | f | 48 | Pyelonephritis after left lithonephrotomy | <i>Strept. faecalis Klebsiella</i> | <i>Klebsiella</i> | 1 d. i. | 2 | 5 | + | - |
| 22. | K. H. | m | 67 | Cystitis prostatomegaly | <i>E. coli</i> | <i>E. coli</i> | 1 d. i. | 2 | 5 | | |
| 23. | K. H. | m | 67 | Cystitis after prostatectomy | <i>Strept. faecalis Enterobacter Proteus rettgeri</i> | <i>Klebsiella</i> | 1 d. i. | 2 | 5 | | |

in complicated urinary tract infections

| Subjective symptoms | | | | | | Urinary findings | | | | | | Sensitivity Disc | | | Side effect | Effective-ness | |
|----------------------------|-------|-------------------|-------|--------------------|-------|------------------|-------|----------|-------|----------|-------|------------------|-----|------|--------------------|----------------|---|
| Pollakiuria | | Painful urination | | Residual sensation | | Nebulous | | R. B. C. | | W. B. C. | | KM | CER | ABPC | | | |
| Before | After | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After | - | - | - | - | - | |
|inlying catheter..... | | | | | | + | + | + | + | + | + | - | - | - | - | + | |
|inlying catheter..... | | | | | | + | + | + | - | + | + | + | + | - | - | - | - |
|inlying catheter..... | | | | | | + | + | + | - | + | + | - | + | - | - | - | + |
|inlying catheter..... | | | | | | + | + | + | + | + | + | + | + | - | - | - | - |
| + | - | + | - | + | - | + | - | - | - | + | - | - | - | - | - | + | |
|inlying catheter..... | | | | | | + | + | + | + | + | + | - | - | - | - | + | |
| + | - | - | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | + | - | - | + | |
|inlying catheter..... | | | | | | + | + | - | - | + | + | + | + | - | - | + | |
| - | - | - | - | + | - | + | + | - | - | + | - | | | | - | + | |
| + | - | + | - | + | - | + | - | - | - | + | - | | | | - | + | |
|inlying catheter..... | | | | | | + | + | + | + | + | + | - | - | - | - | - | |
|inlying catheter..... | | | | | | + | - | - | - | + | - | + | + | - | + | - | + |
|inlying catheter..... | | | | | | + | + | - | - | + | + | + | + | - | - | - | - |
|inlying catheter..... | | | | | | + | - | - | - | + | - | - | + | - | - | - | + |
| + | | + | | + | | | | | | | | + | + | + | onset of skin rash | | |
|inlying catheter..... | | | | | | + | + | + | + | + | + | + | + | - | - | - | - |
| + | + | - | - | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | - | - | |
|inlying catheter..... | | | | | | + | + | 10 | 10 | + | + | - | - | - | - | - | |
|inlying catheter..... | | | | | | + | + | + | + | + | + | + | + | - | - | - | - |
|inlying catheter..... | | | | | | + | + | + | + | + | + | + | + | - | - | - | - |
|inlying catheter..... | | | | | | + | + | + | + | + | + | + | + | - | - | - | - |
| - | - | - | - | + | - | + | + | + | + | + | 10~15 | + | + | + | - | + | |
| + | + | - | - | + | + | + | + | 5~6 | 5~6 | + | + | + | + | + | - | - | |
|inlying catheter..... | | | | | | + | + | + | 10~20 | + | 5~6 | + | + | + | - | + | |

Fig. 2 Pyelonephritis after prostatectomy

Case No.1 (♂, 74y.)

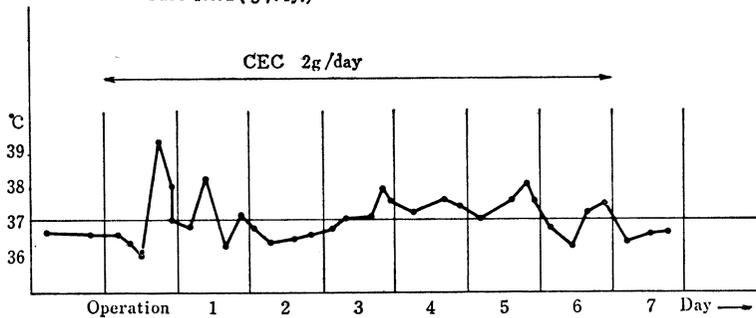


Fig. 3 Pyelonephritis after prostatectomy

Case No.3 (♂, 66y.)

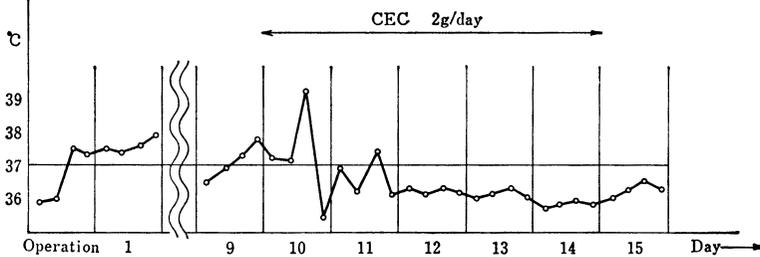


Table 3 Clinical results in treatment of urological infections

| | No. of cases | Marked effect | Effect | No effect | Effective rate (%) |
|----------------|--------------|---------------|--------|-----------|--------------------|
| Cystitis | 9 | 2 | 1 | 6 | 33.3 |
| Pyelonephritis | 13 | 1 | 8 | 4 | 69.2 |
| Total | 22 | 3 | 9 | 10 | 54.5 |

Table 4 Clinical results against various pathogenic organisms

| | No. of cases | Marked effect | Effect | No effect | Effective rate (%) | Disappearance of bacteria (%) |
|--------------------------|--------------|---------------|--------|-----------|--------------------|-------------------------------|
| <i>E. coli</i> | 3 | 1 | 1 | 1 | 66.7 | 33.3 |
| <i>Klebsiella</i> | 4 | | 2 | 2 | 50 | 0 |
| <i>Pseud. aeruginosa</i> | 2 | | | 2 | 0 | 0 |
| <i>Serratia</i> | 1 | | | 1 | 0 | 0 |
| <i>Strept. faecalis</i> | 1 | | 1 | | 100 | 0 |
| <i>Flavobacterium</i> | 1 | 1 | | | 100 | 100 |
| Superinfection | 8 | | 4 | 4 | 50 | 0 |
| Unknown | 2 | 1 | 1 | | 100 | |
| Total | 22 | 3 | 9 | 10 | 54.5 | 10.0 |

であった。

No.1 は Table 2, Fig. 2 に示す如く, 74歳男で, 前立腺肥大症術前より *Enterobacter cloacae*, *Proteus morgani* を $>10^8$ /ml 認めた為, 手術後直ちに本剤を1g 朝夕7日投与し, 投与終了後の尿培養でも *Enterobacter cloacae* を $>10^8$ /ml 認めたが, 術後すぐの高熱は2日目より下降傾向を示し有効かと思われた症例である。

No.3 は Table 2, Fig. 3 に示す如く, 66歳男で, 前立腺全摘前より尿中に *E. coli* を認め, 術後 CB-PC 投与中に発熱有り尿培養にて *E. coli* $>10^8$ /ml 検出された為, 術後10日目より CEC 2g を朝夕に分割筋注投与5日間にて, 投与2日目より下熱したが尿中分離菌では *Pseudomonas*, *Klebsiella* を $>10^8$ /ml 認め, 下熱効果を重視し有効と認めた症例である。

副作用

23例中1例に CET テスト陰性でありながら投与3回目に全身に蕁麻疹様の発疹を認め中止した。肝機能, 一般検血では全例異常を認めなかった。

考案

現在までに CER, CET, CEX, CEG, CEZ と数多くの cepharosporin 系抗生剤が市販され日常診療に供されている。今回新しく開発された CEC の基礎的, 臨床的成績は1970年シカゴ, 1971, 1972年アトランティック市での Interscience Conference および1971年ブラハ, 1973年アテネでの国際化学療法学会において発表され, β -lactamase に対し, 比較的安定であり, *in vivo* での感染防禦効果は大部分の感染菌に対し, CET よりすぐれている事等の長が明らかにされている。本邦でも1973年9月以来 CEC 研究会により基礎的, 臨床的検討がなされ, 第22回日本化学療法学会西日本支部総会で, ラウンド・テーブル・ディスカッションとして, また東日本支部総会では一般演題としてとり上げられ検討された。

私達も23例の合併症を伴った複雑な尿路感染症に本剤を投与し, 有効率54.5%の結果を得ている。これを疾患別にみると (Table 3), 膀胱炎9例で著効2例, 有効1例, 無効6例で有効率33.3%であった。また腎盂腎炎13例では著効1例, 有効8例, 無効4例で有効率69.2%であった。

柴田らは全国数カ所の研究機関から集めた77例の複雑な尿路感染症で著効7例, 有効38例, 稍効1例, 無効28例, 不明3例で有効率60.8%とのべているが, ほぼ当教室の成績と一致する。

次に起炎菌別にみると (Table 4), *E. coli* 3例で有効率66.7%, *Klebsiella* 2例で50%また, *Pseud. aeruginosa* 2例, *Serratia marcescense* 1例は全例無効, *Strept. faecalis*, *Flavobacterium* 各1例では各々有効, 著効であった。また混合感染8例では4例が有効であった。しかし菌消失率を検討してみると, 20例中2例で10%と低い成績であった。この点については, 全症例が何らかの合併症を有する複雑な尿路感染症で, また22例中カテーテル留置症例が15例68.2%にも及んでいる点に原因があるのではないかと思われた。

抗菌力は, 大槻, 三橋らの集計から, *E. coli* では CER と CET の中間程度, *Klebsiella*, *Proteus* では CER と同程度, *Staph. aureus* では CEZ, CET より1~2管劣る成績で, 私達の臨床分離菌に対する抗菌力でも同じ様な結果を得ている。

副作用については23例中1例に CET テストでは陰性でありながら投与3日目に蕁麻疹様の発疹を認め投与を中止している。また肝機能, 一般検血では全例異常を認めていない。

結語

1. 抗菌力
グラム陰性, 陽性両群にすぐれた抗菌力を有し, CER とほぼ類似している。
2. 臨床成績
22例の複雑な尿路感染症に使用し, 著効3例, 有効9例, 無効10例 有効率54.5%の成績を得た。また22例中15例はカテーテル留置中の症例であった。
3. 副作用
23例中1例に蕁麻疹様発疹を認めた。また肝機能, 一般検血等では全例異常を認めなかった。

文 献

1. 石神襄次 他: 尿路感染症に対する Cefazolin の応用。Chemotherapy 18: 749, 1970
2. 石神襄次 他: 尿路感染症における Cephaloridine の応用。泌尿紀要 11: 800, 1965
3. 石神襄次 他: 尿路感染症に対する Cephalexin の応用。泌尿紀要 15: 7, 1969
4. 石神襄次 他: 尿路感染症に対する Cephapirin の使用経験。chemotherapy 22: 1339, 1974
5. 第22回日本化学療法学会西日本支部総会 ラウンド・テーブル・ディスカッション: Cephacetrile (CEC) 講演要旨 1974

CLINICAL EXPERIENCE WITH CEPHACETRILE
IN THE UROLOGICAL FIELD

JOJI ISHIGAMI, TOSHIHIKO MITA, NOBUO KATAOKA,
KOJI HIKOSAKA, HIROSHI SUEMITSU and AKIO FUJII
Urological Department, Kobe University School of Medicine

1. Antibacterial activity.

Excellent bacteriological results were obtained against gram positive and negative bacteria, and the drug's potency was observed to be similar to CER.

2. Clinical results.

22 patients with complicated urinary tract infections, including 15 patients of inlying catheter, were administered CEC. Marked therapeutic results were observed in 3 patients, good results in 9 and no effect in 10, overall effectiveness being 54.5%.

3. Side effect.

Of 23 cases, only one case was observed to produce skin eruption, but no other abnormalities were noticed in the laboratory data.