

泌尿器科領域における Cephacetrile の使用経験

黒川一男・藤村宣夫・福川徳三

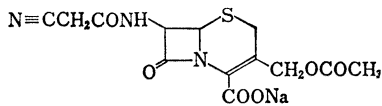
徳島大学泌尿器科

はじめに

CIBA-GEIGY 社 (スイス) で開発された 7-amin-cephalosporanic acid の誘導体のひとつで、従来の cephalosporin 系抗生剤よりも有効で低毒性の cephalosporin 製剤として合成された Cephacetrile (CEC) を泌尿器科領域の感染症および術後感染予防に使用する機会を得た。

本剤は R 因子をもつ大腸菌に対しても現存する cephalosporin 系抗生剤より強い抗菌力をもつといわれており¹⁾、毒性についても Cephloridine にみられるような腎毒性はなく、その安全性が認められている²⁾。

化学構造式は下記の通りである。



Cephacetrile

Sodium 7-(cyanoacetamido)-3-(hydroxymethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4. 2. 0.] oct-2-ene-2-carboxylate acetate (ester)

臨床分離菌に対する抗菌力

尿路から分離した *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* の CEC, CET, CEZ に対する感受性分布を寒天平板希釈法により比較した。

E. coli 30株では CEC の MIC は 6.25 μ g/ml 以上に分布し、12.5~25 μ g/ml が20株 (66.7%) で25 μ g/ml にピークを示し、100 μ g/ml 以上は7株 (23.3%) にみられた。CET は CEC とほぼ同様な感受性分布を示したが、ピークは 50 μ g/ml にみられ、100 μ g/ml 以上の菌も10株 (33.3%) で CEC に比べて1管程度劣っていた。

CEZ は CEC, CET に比べると高感受性で、0.2~>100 μ g/ml に分布し、3.13~12.5 μ g/ml に20株 (66.7%) が集中していた。

Klebsiella 9株では CEC, CET はいずれも 6.25~50 μ g/ml に分布し、ほぼ同様な結果であったが、CEZ は 3.13~50 μ g/ml で、前2者に比べると良好であった。

Proteus sp. 10株の内訳は *Proteus vulgaris* 4株、*Proteus mirabilis* 2株、*Proteus morgani* 4株で、*Proteus vulgaris* は全株 CEC, CET, CEZ に 100 μ g/ml 以上の MIC を示し、*Proteus mirabilis* の1株が

Table 1 CEC sensitivity of various organisms isolated from urinary tract

E. coli

Antibiotics	No. of strains	MIC (μ g/ml)										
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CEC	30						1	11	9	2	1	6
CET	30							2	7	11	1	9
CEZ	30	1		1	1	6	6	8		1	3	3

Klebsiella

Antibiotics	No. of strains	MIC (μ g/ml)										
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CEC	9						3	2	2	2		
CET	9						4		2	3		
CEZ	9				1	4		2	1	1		

Proteus sp.

Antibiotics	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CEC	10							1				9
CET	10								1			9
CEZ	10					1					1	8

Pseudomonas aeruginosa

Antibiotics	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CEC	6											6
CET	6											6
CEZ	6											6

CEC 12.5 $\mu\text{g/ml}$, CET 25 $\mu\text{g/ml}$, CEZ 3.12 $\mu\text{g/ml}$ の感受性を示し, CEZ の 100 $\mu\text{g/ml}$ は *Proteus morganii* であった。

Pseudomonas aeruginosa 6株は CEC, CET, CEZ に対してすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

以上のごとく *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* において CEC は CET に比べて同程度か 1~2 管まさっており, CEZ に比べるとやや劣っていた (Table 1)。

対象患者および投与方法

対象患者は当科入院中の 23 名で急性腎盂腎炎 10 例, 慢性腎盂腎炎の急性発症 7 例, 急性前立腺炎 2 例, 術後感染予防 4 例である。

投与量は小児の 1 例 (1g, 朝夕 2 回) をのぞいて成人は 1 回 2~3g を朝夕 2 回 (1 日量 4~6g), 点滴静注法にて投与した。

投与日数は 4~12 日で, 投与総量は 7~48g であった。

効果判定基準

効果判定はつぎの基準に従った。

急性腎盂腎炎, 慢性腎盂腎炎の急性発症, 急性前立腺炎では

著効: 起炎菌の陰性化, 尿所見の正常化 (4~5/視以下), 発熱および自覚症状の消失をみたもの

有効: 起炎菌の陰性化または $10^8/\text{ml}$ 以下の減少, 尿所見, 発熱, その他の自覚症状の改善のうち 2 項目をみたすもの

無効: 上記以外のもの

術後感染予防では

著効: 術後感染による発熱がなく, 尿中細菌の消失したものの

有効: 術後感染による発熱のないもの

無効: 術後明らかに感染による発熱をみたもの

臨床成績

急性腎盂腎炎:

急性腎盂腎炎 10 例中, 1 日 6g 投与したものが 6 例, 4g 投与したものが 4 例で, 単純性は 1 例, 複雑性は 9 例で, 複雑性では手術をしていないもの 2 例, 術後が 7 例である。

臨床効果は著効 5 例, 有効 3 例, 無効 2 例で有効率は 80% であった。

起炎菌別では *E. coli* の 3 例はすべて著効を示し, *Klebsiella* は 4 例中, 著効 1, 有効 2, 無効 1, *Proteus mirabilis* は著効 1, *Enterobacter* は有効 1, *Proteus vulgaris* は無効 1 であった (Table 2)。

慢性腎盂腎炎 (急性発症):

7 例とも尿路に基礎疾患があり, 腎結石術前が 3 例, 膀胱腫瘍, 腎結石, 神経因性膀胱の術後が 4 例である。

臨床効果は著効 3 例, 有効 2 例, 無効 2 例で有効率は 71.4% で, 起炎菌別では *E. coli* の 4 例は著効 3, 有効 1, *Proteus vulgaris* は有効 1, 無効 1, *Pseudomonas* の 1 例は無効であった (Table 3)。

急性前立腺炎:

前立腺癌の前立腺生検後, 膀胱癌の膀胱部分切除術後の 2 例で, 前者は起炎菌の *Klebsiella* は消失しなかったが, 尿所見の改善, 下熱効果がみられた有効例で, 後者は, CEC 6g, 4 日間の投与で臨床効果がみられないため 5 日目より Tobramycin に変更した無効例である (Table 4)。

術後感染予防:

全例 1 日 4g を投与した。

Table 2 Clinical responses in acute pyelonephritis

Case No.	Age & Sex	Dosage & daily dose (g) duration (days)	Organism		Urinary finding (WBC)		Fever		Subjective symptom		Clinical response	Remark	Side effect
			Before	After	Before	After	Before	After	Before	After			
1	41 m	2g×2 (12)	<i>Kleb.</i> , 10 ⁵ /ml	—	40~50	4~5	+	—	+	—	Excellent	Renal tumor	—
2	23 f	3g×2 (5)	<i>E. coli</i> , 10 ⁶ /ml	—	>100	3~4	+	—	+	—	Excellent		—
3	69 m	3g×2 (7)	<i>E. coli</i> , 10 ⁶ /ml	—	40~50	2~3	+	—	+	—	Excellent	Post TUC of bladder tumor	—
4	49 f	3g×2 (7)	<i>E. coli</i> , 10 ⁷ /ml	—	>100	4~5	+	—	+	—	Excellent	Post TUC of bladder tumor	—
5	38 f	3g×2 (6)	<i>Proteus mirabilis</i> 10 ⁵ /ml	—	15~20	1~2	+	—	+	—	Excellent	Post TUC of bladder tumor	—
6	70 m	2g×2 (7)	<i>Kleb.</i> , 10 ⁷ /ml	<i>Kleb.</i> , 10 ⁸ /ml	>100	20~30	+	—	+	—	Good	After the operation of BPH (catheter)	—
7	38 f	2g×2 (5)	<i>Ent.</i> , 10 ⁵ /ml	—	>100	40~50	+	—	+	—	Good	Chronic renal insufficiency	—
8	64 m	3g×2 (7)	<i>Kleb.</i> , 10 ⁶ /ml	—	>100	60~70	+	—	+	—	Good	After the operation of bladder tumor (Ileal-conduit)	—
9	68 m	2g×2 (4)	<i>Kleb.</i> , 10 ⁶ /ml	<i>Kleb.</i> , 10 ⁷ /ml <i>Ent.</i> , 10 ⁸ /ml	>100	30~40	+	+	+	±	Poor	After the operation of BPH (catheter)	—
10	68 f	3g×2 (5)	<i>Proteus vulgaris</i> 10 ⁷ /ml	<i>Proteus vulgaris</i> 10 ⁸ /ml	30~40	>100	+	+	+	+	Poor	After the operation of bladder tumor (U. V. neostomy)	—

Table 3 Clinical response in acute exacerbation of chronic pyelonephritis

Case No.	Age & Sex	Dosage daily dose (g) duration (days)	Organism		Urinary finding (WBC)		Fever		Subjective symptom		Clinical response	Remark	Side effect
			Before	After	Before	After	Before	After	Before	After			
1	56 f	2g×2 (5)	<i>E. coli</i> , 10 ⁷ /ml	-	>100	10~20	+	-	+	-	Excellent	Renal stone	-
2	49 m	2g×2 (7)	<i>E. coli</i> , 10 ⁶ /ml	-	>100	4~5	+	-	+	-	Excellent	After the operation of renal stone	-
3	50 f	3g×2 (7)	<i>E. coli</i> , 10 ⁷ /ml	-	>100	8~10	+	-	+	-	Excellent	Renal stone	-
4	12 f	1g×2 (7)	<i>E. coli</i> , 10 ⁵ /ml <i>Kleb.</i> , 10 ² /ml	<i>Proteus mirgani</i> , 10 ³ /ml	>100	40~50	+	-	+	-	Good	Post TUR of neurogenic-bladder (catheter)	-
5	65 m	2g×2 (7)	<i>Proteus vulgaris</i> , 10 ⁶ /ml	<i>Proteus vulgaris</i> , 10 ⁶ /ml	>100	40~50	+	-	+	-	Good	Post nephrostomy of bladder tumor	-
6	65 f	2g×2 (4)	<i>Proteus vulgaris</i> , 10 ⁶ /ml	<i>Proteus vulgaris</i> , 10 ⁶ /ml	>100	>100	+	+	+	±	Poor	Renal stone	-
7	74 m	3g×2 (7)	<i>Pseud.</i> , 10 ⁸ /ml	<i>Pseud.</i> , 10 ⁶ /ml	>100	>100	+	+	+	+	Poor	Post nephrostomy of bladder tumor	-

Table 4 Clinical responses in acute prostatitis

Case No.	Age	Dosage daily dose (g) duration (days)	Organism		Urinary finding (WBC)		Fever		Subjective symptom		Clinical response	Remark	Side effect
			Before	After	Before	After	Before	After	Before	After			
1	63	3g×2 (7)	<i>Kleb.</i> , 10 ⁸ /ml <i>E. coli</i> , 10 ⁸ /ml <i>P. mirabilis</i> , 10 ² /ml	<i>Kleb.</i> , 10 ⁴ /ml	>100	4~5	+	-	+	-	Good	Post prost. biopsy (prost. ca)	-
2	47	3g×2 (4)	<i>Proteus vulgaris</i> , 10 ⁷ /ml	<i>Proteus vulgaris</i> , 10 ⁶ /ml	>100	20~40	+	+	+	+	Good	After the operation of bladder tumor	-

症例1は腎盂切石術後で術前から *E. coli* による慢性腎盂腎炎を認めたが術後の経過は良好で、*E. coli* も 10^2 /ml 以下に減少した著効例である。症例2, 3は腎摘除術後、感染による発熱もなく経過した。

症例4は腎盂尿管移行部の狭窄、水腎症に対して腎盂形成術を施行したもので、術前より *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* が証明され、術後4日目より 39°C の発熱をきたした。尿培養で *Pseudomonas aeruginosa* が

Table 5 Prophylactic effects of postoperative infection

Case No.	Age & Sex	Diagnosis Operation	Dosage daily dose (g) duration (days)	Progress							Clinical response	Side-effect
				OP.	1	2	3	4	5	6		
1	21 m	Renal stone I-Pyelolithotomy	2 g × 2 (5)								Excellent	—
2	65 f	Renal tumor r-Nephrectomy	2 g × 2 (7)								Good	—
3	73 m	Renal tumor r-Nephrectomy	2 g × 2 (9)								Good	—
4	41 m	Hydronephrosis I-Pyeloplastic	2 g × 2 (4)								Poor	—

Table 6 Clinical results

	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effective rate
Acute pyelonephritis	10	5	3	2	80.0%
Chronic pyelonephritis	7	3	2	2	71.4
Acute prostatitis	2		1	1	50.0
Prophylaxis of postoperative infection	4	1	2	1	75.0
Total	23	9	8	6	73.9

Table 7 Bacteriological results

	No. of strains	Disappeared	Decreased	Unchangeable	Colonized
<i>E. coli</i>	10	8	1		1
<i>Klebsiella</i>	6	2	2	1	1
<i>Proteus vulgaris</i>	4		2	2	
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2			
<i>Pseudomonas</i>	2			2	
<i>Enterobacter</i>	1	1			
Total (%)	25	13(52.0)	5(20.0)	5(20.0)	2(8.0)

10⁶ /ml みとめられたので Tobramycin に変更した無効例である (Table 5)。

以上、臨床効果をまとめると23例中、著効9例 (39.1%)、有効8例 (34.8%)、無効6例 (26.1%) で有効率は、73.9%であった (Table 6)。

細菌学的効果は25株中、*E. coli* が10株で最も多く、消失8、減少1、菌交代1、*Klebsiella* は6株中、消失2、減少2、不変1、菌交代1、*Proteus sp.* では *Proteus vulgaris* が *Proteus mirabilis* に比べると効果が劣っていた。全25株では消失したもの13株 (52%)、減少5株 (20%)、不変5株 (20%)、菌交代2株 (8%) であった (Table 7)。

副作用および肝・腎機能に対する影響

投与中に本剤の影響と思われるようなトラブルは1例もみられなかった。

投与前後に検査しえた BUN, S-GOT, S-GPT, ALK については、BUN には全例異常な変動はみられ

ず、S-GOT, S-GPT は23例中3例に投与終了時に上昇をみたが、7日目には3例とも正常値に復していた。

ALK は15例中すべて有意の変化はみられなかった。なお尿の着色は1例も観察されなかった。

考 案

23例の泌尿器科領域の感染症および術後感染予防に CEC を1日量 4~6g (小児の1例は 2g) 投与した。投与量による臨床効果では 4g 投与群は12例中、著効4例、有効5例、無効3例で有効率は75%、6g 投与群は10例中、著効5例、有効2例、無効3例で有効率は70%で対象疾患のばらつきはあるが投与量による差はみられなかった。

起炎菌別にみると投与前に菌が分離されなかった感染予防症例の2例をのぞく21例中、著効は9例 (*E. coli* 7例、*Klebsiella* 1例、*Proteus mirabilis* 1例)、有効6例 (*Klebsiella* 3例、*E. coli* 1例、*Proteus vulgaris* 1例、*Enterobacter* 1例)、無効6例 (*Proteus vulgaris*

Table 8 Influence of CEC on liver and renal function

	No.	BUN (6~17 mg/dl)		S-GOT (9.1~31.5 KU)		S-GPT (1.5~27.5 KU)		ALK (3.3~0.65 BU)	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Acute pyelonephritis	1	14	13	31	60(21)	42	68(22)	7.4	7.8
	2	14	6	28	46(23)	13	38(14)	3.2	4.0
	3	24	18	21	37(20)	18	27(19)	5.1	5.2
	4	15	13	19	18	6	8	3.0	3.3
	5	7	10	22	21	10	11		
	6	25	18	23	17	12	12	2.5	3.8
	7	72	42	27	23	12	7		
	8	14	15	28	25	20	20	1.0	2.1
	9	21	20	65	60	58	52	3.2	3.8
	10	22	13	111	138	53	60		
Chronic pyelonephritis	1	17	16	53	57	26	26		
	2	21	18	44	39	26	24	3.0	3.2
	3	24	19	68	34	24	26		
	4	23	16	24	25	8	10		
	5	16	14	27	29	15	19		
	6	15	14	48	44	21	24	2.6	2.7
	7	14	16	19	20	10	12	4.6	4.2
Acute prostatitis	1	20	15	38	26	34	16		
	2	18	19	27	29	26	26	3.7	3.9
Prophylaxis of postoperative infection	1	18	16	15	18	17	20	1.9	2.1
	2	11	18	20	20	12	9	3.2	2.6
	3	30	33	31	33	15	18	4.3	4.2
	4	10	12	17	12	15	8	5.6	4.9

3例, *Pseudomonas aeruginosa* 2例, *Klebsiella* 1例)で *E. coli* は8例のすべてが良好な効果を得た。

Klebsiella は4例中, 著効1例, 有効2例, 無効1例で, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* は僅か1例ずつであるが効果がみられた。しかし *Proteus vulgaris* は4例中無効3例, *Pseudomonas* は2例とも無効であった。

腎機能で BUN は投与後に異常値を示したものはなく, 投与前に 72mg/dl であった急性腎盂腎炎(慢性腎不全)の1例も5日間の投与後には 42mg/dl に低下していた。

S-GOT, S-GPT の1過性の上昇がみられた3例中2例は手術直後であり, CEC によるものかどうかは不明であるが, 急性腎盂腎炎の症例2は単純性腎盂腎炎であり, CEC 以外に他剤を併用していないため, CEC の影響と考えられる。しかしながらこれら3例とも投与中止後には正常値に復した。

諸研究機関から報告されている尿の赤着色については1例も経験しなかったが今後慎重に観察する必要がある

と考える。

結 語

泌尿器科領域の感染症および術後感染予防23例に Cephacetrile (CEC) を点滴静注法にて投与し,

1) 著効9例 (39.1%), 有効8例 (34.8%), 無効6例 (26.1%) で有効率は73.9%であった。

2) 副作用では BUN には異常を示さず, S-GOT, S-GPT で3例(疑2例を含む)に上昇を認めたが投与中止7日目には正常に復した。

文 献

- 1) KNÜSEL, F. *et al.*: Antimicrobial studies *in vitro* with CIBA 36,278-Ba, a new cephalosporin derivative. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*—1970: 140~148, 1971
- 2) 柴田清人, 他: 第22回日本化学療法学会, 西日本支部総会。1974

CLINICAL STUDIES ON CEPHACETRILE
IN THE FIELD OF UROLOGY

KAZUO KUROKAWA, NOBUO FUJIMURA and TOKUZOO FUKUKAWA

Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University

Nine-teen cases with urogenital infections and 4 cases for prophylaxis of postoperative infections were given Cephacetrile (CEC) at a daily dose of 4~6g except one case of child given 2g daily for 4 to 7 days intravenously by dripinfusion.

Of 10 cases with acute pyelonephritis, excellent responses were seen in 5 cases, good in 3 cases and poor in 2 cases.

Of 7 cases with chronic pyelonephritis, 3 were excellent, 2 were good, 2 were poor. Of 2 cases with acute prostatitis, one was good and one was poor. Of 4 cases for prophylaxis of postoperative infection, 1 was excellent, 2 were good, and one was poor.

The antibacterial activity of CEC against *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* was almost the same as that of Cephalothin, but lower than Cefazolin.

Side-effect was experienced with CEC in one case in whom S-GOT and S-GPT elevated slightly.