

Cephacetrile による尿路感染症治療経験

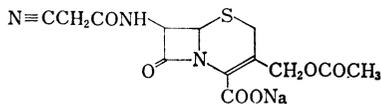
熊沢浄一・中牟田誠一・伊藤秀明・百瀬俊郎
九州大学医学部泌尿器科

合成セファロスポリン製剤が市販されてすでに10年を経過した。注射剤、内服剤ともに各種感染症に有用である事はすでに広く認められている。

Cephacetrile (CEC) は CIBA-GEIGY 社により開発された新抗菌剤であるが、cephalosporin-C から得られる 7-aminocephalosporanic acid 誘導体の一つであり基本的には従来のセファロスポリン製剤と変りはない。しかし基礎的研究の結果、R 因子を有する大腸菌に対してはこれまでの製剤より強い抗菌力を示すとされ、*Enterobacter* の β -lactamase に対してもより安定と報告されている¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。

CEC は Fig. 1 の如き構造式を有している。動物実験により毒性は弱く、筋注、静注により速やかに有効血中濃度に達し各主要臓器によく移行し尿中に高濃度に排泄される事と経口投与では吸収されにくい事が判明している¹⁾²⁾³⁾。

Fig. 1 Chemical structure of Cephacetrile



われわれも武田薬品および日本チバ・ガイギー社を通

じて本剤の提供をうけ、各種尿路感染症に使用してみたのでその成績を報告する。

1. 吸収と排泄

腎機能正常な男子成人 2 例に CEC 1g 筋注後の血中濃度と尿中排泄率を測定した。

検定菌は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を用い、cup 法にて測定した。標準曲線は血清については血清希釈、尿については pH 6.5 の 0.1M リン酸緩衝液希釈にて作製した。

第 1 例は症例 10 の体重 79 kg の 29 歳男子である。投与 30 分後に血中濃度は peak (14.7 μ g/ml) に達し 6 時間目には 0.6 μ g/ml となった。尿には 3 時間目迄に 50.5%，12 時間目迄に 61.3% 排泄されていた。

第 2 例は症例 8 の体重 52 kg の 66 歳男子である。投与 30 分後に血中濃度は peak (28.8 μ g/ml) に達し 6 時間目には 2.0 μ g/ml となった。尿には 3 時間目迄に 56.4%，12 時間目迄に 79.0% 排泄されていた (Fig. 2)。

2. 臨床

1) 投与症例と投与方法

九大泌尿器科外来及び入院症例で尿路感染症を有する男子 16 例女子 6 例合計 22 例に投与した。年齢は 9 歳より

Fig. 2 Blood level and urinary recovery after intramuscular administration of 1g Cephacetrile

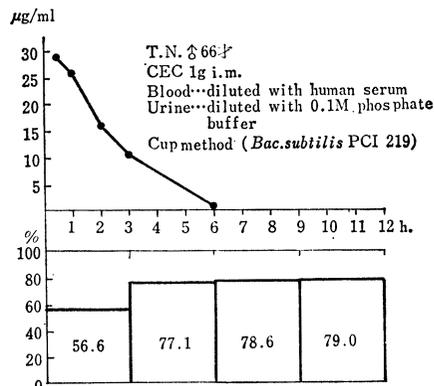
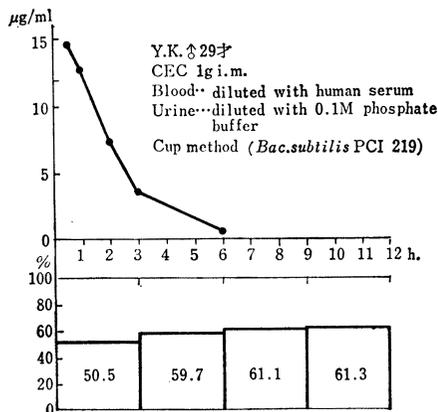


Table 1 Summary of clinical investigation

No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Complication	CEC treatment daily dose	CEC treatment days	Pathogens	CET sensitivity (disc)	Symptom	Urine findings	Response	Side effect
1	Y	f	24	46	Acute cystitis	—	2g i. m. ×1	3	<i>E. coli</i> ↓ —	+	++ ↓ —	++ ↓ —	Excellent	Pain at inj. site
2	M	f	30	38	"	—	"	3	<i>E. coli</i> ↓ —	++	++ ↓ —	++ ↓ —	"	"
3	O	f	32	52	"	—	"	4	<i>E. coli</i> ↓ —	+	++ ↓ —	++ ↓ —	"	"
4	A	m	19	46	"	—	"	4	<i>Staph. epidermidis</i> ↓ —	++	++ ↓ —	++ ↓ —	"	—
5	S	f	26	40	"	—	"	3	<i>E. coli</i> ↓ —	+	++ ↓ —	++ ↓ —	"	—
6	M	f	41	38	"	—	"	3	<i>Proteus mirabilis</i> ↓ —	+	++ ↓ —	++ ↓ —	"	—
7	K	m	57	69	Post op. cystitis	Post op. TUR-Bt	3g i. v. 1g i. m. 2g i. m.	3 } 3 }	<i>Pseud. aeruginosa</i> ↓ <i>Pseud. aeruginosa</i>	- -	+ ↓ + + ↓ +	++ ↓ + ++ ↓ +	Failure	—
8	N	m	66	52	"	Post op. prostatectomy Urethral indwelling catheter	3g i. v. 1g i. m. 2g i. m.	7 } 4 }	<i>Alc. faecalis</i> ↓ <i>Serratia</i> <i>Pseud. aeruginosa</i>	- - -	+ ↓ ++ + ↓ ++	++ ↓ ++ ++ ↓ ++	"	—
9	F	m	59	66	"	Post op. left nephro-ureterectomy Urethral indwelling catheter	3g i. v. 1g i. m. 2g i. m.	7 }	<i>Staph. epidermidis</i> ↓ —	++	+ ↓ —	++ ↓ +	Good	—
10	K	m	29	79	"	Post of chyluria After discharge of urethral indwelling catheter	3g i. v. 1g i. m. 2g i. m.	4 } 7 }	<i>E. coli</i> ↓ —	-	++ ↓ +	++ ↓ +	"	—
11	N	m	68	46	"	Post op. prostatectomy Urethral indwelling catheter	3g i. v. 1g i. m.	8 }	Gram (-) bacillus ↓ <i>Pseud. aeruginosa</i>	- -	+ ↓ + + ↓ +	++ ↓ ++ ++ ↓ ++	Failure	—

12	K	m	58	72	"	"	Post op. colocystoplasty Urethral indwelling catheter	3g i. v. 1g i. m. 2g i. m.	5 4	<i>Pseud. aeruginosa</i> ↓ <i>Pseud. aeruginosa</i>	- -	++ ↓ ++	+ ↓ +	"	-
13	Y	m	62	66	"	Post op. prostatectomy Urethral indwelling catheter	3g i. v. 1g i. m.	7	<i>Enterobacter</i> ↓ <i>Enterobacter</i>	- -	++ ↓ ++	++ ↓ ++	Failure	-	
14	S	m	54	68	"	Post op. TUR-Bt	3g i. v. 1g i. m. 2g i. m.	3 3	<i>E. coli</i> ↓ -	++	++ ↓ ++	++ ↓ +	Good	-	
15	O	m	62	46	"	Post op. prostatectomy After discharge of urethral indwelling catheter	2g i. m.	7	<i>Pseud. aeruginosa</i> ↓ -	-	++ ↓ ++	++ ↓ ++	"	-	
16	K	f	25	40	"	Post op. right ureteroli- thotomy	2g i. m.	7	<i>Proteus morgani</i> ↓ <i>Proteus morgani</i>	- -	++ ↓ ++	++ ↓ ++	Failure	-	
17	I	m	64	57	"	Post op. TUR-Bt	2g i. m.	7	<i>Enterobacter</i> ↓ <i>Enterobacter</i>	- -	++ ↓ ++	++ ↓ ++	"	-	
18	M	m	9	49	"	Post op. right archioplexy Urethral indwelling catheter (2 days)	1g i. m.	5	<i>E. coli</i> ↓ -	+	++ ↓ ++	++ ↓ -	Excellent	Pain at inj. site	
19	O	m	62	56	"	Post op. prostatectomy After discharge of urethral indwelling catheter	1g i. m.	8	<i>Proteus rettgeri</i> ↓ -	-	++ ↓ ++	++ ↓ ++	Good	-	
20	A	m	74	61	"	"	2g i. m.	7	<i>Proteus vulgaris</i> ↓ <i>Proteus morgani</i>	- -	++ ↓ ++	++ ↓ ++	Failure	-	
21	Y	m	65	45	"	Post op. TUR-P Urethral indwelling catheter	2g i. m.	7	Gram (-) bacillus ↓ <i>Proteus vulgaris</i>	- -	++ ↓ ++	++ ↓ ++	"	-	
22	Y	m	76	62	"	Post op. prostatectomy After discharge of urethral indwelling catheter	2g i. m.	7	<i>Enterobacter</i> ↓ -	-	++ ↓ ++	++ ↓ +	Good	-	

Table 2 CEC dosis per day

Simple acute cystitis	No. of cases
2g i. m. ×1/day	6
Complicated urinary tract infection	
3g i. v. (a. m.) 1g i. m. (p. m.) } →1g i. m. ×2/day	5
3g i. v. (a. m.) 1g i. m. (p. m.) }	3
1g i. m. ×2/day	6
0.5g i. m. ×2/day	1
1g i. m. ×1/day	1

Table 3 Clinical response of CEC

	Excellent	Good	Failure
Simple acute cystitis	6		
Complicated urinary tract infection	1	6	9
Total	7	6	9

Table 4 Bacteriological results of CEC

Organisms	Disappearance	Persistence	Change to another organism
<i>E. coli</i>	7		
<i>Proteus rettgeri</i>	1		
<i>Enterobacter</i>	1	2	
<i>Proteus mirabilis</i>	1		
<i>Proteus vulgaris</i>			1
<i>Proteus morganii</i>		1	
<i>Alcaligenes faecalis</i>			1
<i>Pseud. aeruginosa</i>	1	2	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2		
Gram(-) bacillus			2
Total	13	5	4

76歳迄であり、投与日数は3～8日間であった。投与方法は単純性尿路感染症(症例1～6)6例にはすべて1日1回2gの筋注投与を行った。複雑性(術後性)尿路感染症(症例7～22)16例は朝3g点滴静注シタ1g筋注投与を数日間行った後に朝夕1gの筋注を行った5例、朝3g点滴静注シタ1g筋注投与した3例、朝夕1g筋注投与した6例、朝夕0.5g、筋注投与した1例、朝1g筋注投与した1例であった(Table 1, 2)。

2) 成績

22症例の結果はTable 1に示しているが、まとめるにTable 3の如く、単純性尿路感染症6例はすべて著

Table 5 MIC of CEC and CER to bacteria isolated from infectious urine

	MIC (μg/ml)	
	CEC	CER
<i>E. coli</i>	100	400
<i>Alcaligenes faecalis</i>	400	400
	>1600	>1600
<i>Enterobacter</i>	800	1600
	1600	1600
	1600	1600
<i>Proteus morganii</i>	400	200
	1600	1600
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>1600	>1600
	>1600	>1600
	>1600	>1600
<i>Bacterium anitratum</i>	200	100
<i>Flavobacterium</i>	>1600	400

効、複雑性(術後性)尿路感染症16例は著効1例、有効6例、無効9例であり有効率は60%であった。

尿分離菌の推移はTable 4に示す如く、大腸菌7株、*Proteus rettgeri* 1株、変形菌(*Proteus mirabilis*) 1株、ブ菌2株はすべて消失したが*Proteus morganii* 1株は存続しており、エンテロバクター3株のうち1株は消失、2株は存続、緑膿菌3株のうち1株は消失、2株は存続していた。変形菌(*Proteus vulgaris*) 1株は*Proteus morganii*へ、アルカリ糞便菌1株はセラチアと緑膿菌へ菌交代していた。

今回分離菌種の一部と教室保存株の一部について日本化学療法学会標準法によりCECとCERのMICを測定した(Table 5)。大腸菌1株、エンテロバクター1株はCECの方が*Proteus morganii* 1株とバクテリウム・アノトラートム1株とフラボバクテリウム1株はCERの方が低いMICを示した。

3) 副作用

筋注4症例(症例1, 2, 3, 18)が注射部局所痛を訴えたが、重篤な副作用は認められなかった。

血液一般(白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値)、肝機能(GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ、ビリルビン総量)、腎機能(BUN)のCEC投与による推移を観察しえたのは12症例のみであった(Table 6)。症例9, 11, 12, 20, 21, 22の赤血球数、ヘモグロビンが低下した以外は著明な変動は認められなかった。なお赤血球数、ヘモグロビンが低下した症例はいずれもCEC投与直前に手術を施行したものである。

3. 考 案

合成セファロスポリン製剤は、広域性スペクトラムを

Table 6 Results of laboratory examination

No.	WBC (/mm ³)		RBC (10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		GOT (mu/ml)		GPT (mu/ml)		Al-P (mu/ml)		Total bilirubin(mg/dl)		BUN (mg/dl)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
7	5,600	5,600	451	469	14.3	14.7										
8	5,500	8,100	426	391	14.5	12.5	40	10	25	25	75	80	0.9	0.8	18	18
9	8,100	6,700	483	352	15.0	11.0	24	40	30	40	55	65	0.8	0.5	15	14
10	7,500	8,100	478	421	12.1	13.2	40	45	40	45	60	75	0.8	0.8	12	8
11	4,800	8,100	370	242	12.5	8.2	35	30	30	50	90	100	0.4	0.4	18	15
12	7,100	9,200	456	387	14.2	12.0	25	18	30	25	75	70	0.8	0.7	16	15
15	9,100	8,700	403	389	14.3	11.8	30	17	10	14	77	75	0.6	0.7	16	15
17	9,400	11,300	566	544	16.4	15.8										
19	6,100	6,900	474	440	16.6	14.9	45	40	45	40	75	70	0.8	0.5	20	18
20	10,800	4,900	441	381	14.0	11.8	32	37	70	46					18	17
21	6,000	5,700	430	347	14.3	11.5	25	18	15	15	60	66	1.1	0.5	11	8
22	12,300	9,300	389	321	12.2	10.1	30	30	40	16	100	100			18	14

有しアレルギー反応を除くと副作用が少なく、吸収排泄がよい事と経口剤、注射剤いずれもが開発されている事により臨床例に多く用いられている。更に我国においては数多くの薬品会社より市販されている事も関与して使用頻度は更に上昇してきている。このような時期に CEC が登場してきたわけである。基礎的研究により従来のセファロスポリンに比すとやや異なった点もあるとされている。われわれは、基礎的段階で副作用が少ない事が判明しており、かつ何等かの特徴を有するものであれば臨床的検討を行なってきており、本剤も同様な観点よりの検討を行なった次第である。

血中濃度と尿中排泄率をみると 1g 筋注投与で血中濃度は30分で peak に達し6時間目には trace となっている事、尿中にも最初の3時間目迄に大半が排泄される事より有効血中濃度を常に保つには1日2回以上の投与が必要と考えられる。

単純性尿路感染症6例はすべて外来症例であり1日数回の注射は不可能であったので、1日1回2gの筋注を行った。臨床効果は6例共著効であった。有効血中濃度、尿中排泄率の点からは理想的な方法ではない。また急性単純性尿路感染症とくに膀胱炎に注射剤を使用する事は余り多くない。しかし、今回の検討で1日1回の投与でも著効を示しているし、如何なる内服等でも胃腸障害を来す症例もあるので、そのような所に使用する薬剤の1つとしての価値は十分に認められる。

複雑性(術後性)尿路感染症16例はすべて入院症例で

あり、1例に著効、6例に有効、9例に無効の結果であった。著効例は症例18の右臍丸固定術後に尿道留置カテーテルを施行したところ大腸菌による膀胱炎を来した9歳男子例である。尿道留置カテーテルを CEC 投与開始後3日目に抜去している。

尚、今回検討症例で尿道留置カテーテルを行なったものはすべて半閉鎖式採尿バッグを用いており、臨床効果判定は、従来よりわれわれが用いてきた方法、すなわち自覚症が改善し尿所見が正常化し、尿中細菌が消失したものを著効、上記1~2条件を満足するものを有効、自覚症、尿所見、尿中細菌ともに無変化あるいは増悪したものを無効とする方法を用いている。

尿道留置カテーテルを行っているにもかかわらず尿分離菌が消失したのは症例9の1例のみであるが、尿分離菌がブ菌であったのが関与しているかも判らない。

尿道留置カテーテル抜去直後より CEC を投与した4例(症例10, 15, 19, 20)はすべて尿分離菌の消失を認めていた。しかし自覚症、尿所見の改善は認められなかったので有効と判定されている。中でも症例15は MIC 1,600 µg/ml 以上の緑膿菌が消失していたのは注目に値する。

尿流通過障害を来す各種の合併症を有する複雑性尿路感染症は、いかなる優秀な抗菌剤を用いても臨床効果はあまり期待出来ないものであり⁴⁾、このような場合は出来るだけ早期にこれら合併症を除去すべきである。しかし実際には合併症の除去が、すなわちその多くは泌尿器

科の手術であるが、施行されても尿路感染症は仲々自然に消褪はしない。特に術後暫くは尿道にカテーテルを留置しなくてはならない症例も多く、悪くすると高度薬剤耐性菌が、いわゆる院内感染菌として迷入してくる事もある。このような事を防止する目的で、抗菌剤としてはかなり大量に使用しても副作用が少なく、血中、尿中濃度を高くしうるものが好んで用いられる。

CEC の MIC は CER よりも高いものや低いものがあったが差を縮めると言ってもいずれも $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の値であった (Table 5)。理論的にはこのような高い MIC 値を示す細菌でも、この値以上の濃度の薬剤が到達すれば殺菌或いは静菌されるはずである。

CEC の朝 3g 点滴静注、夕 1g 筋注投与 8 例はこのような考え方で使用された。尿分離菌の消失をみたのは 3 例であったが、明らかな菌交代を来したのは症例 8 (アルカリ糞便菌よりセラチアと緑膿菌に交代) のみであった。このような目的をもった比較的大量投与は CEC でも今後行なわれてしかるべきと考える。

最後に副作用であるが、筋注投与 4 例に注射部疼痛を認めたが、投与を中止せざるを得ないような重篤な症状は認めなかった。臨床検査値の推移を検討した症例では症例 9, 11, 12, 21, 22 で赤血球数およびヘモグロビンの減少を認めたが、これは手術による失血が関係していると思われる。その他の症例は著明な変動を示していない。

4. 総 括

1) 成人男子 2 例に Cephacetrile (CEC) 1g を筋注し血中濃度と尿中排泄率を測定した。血中濃度は 30 分 peak に達し、6 時間目には trace となっていた。尿

中には 3 時間目迄に 50% 以上排泄されていた。

2) 九大泌尿器科外来入院症例のうち尿路感染症を有する 22 例に CEC を投与した。

3) 急性単純性尿路感染症 (膀胱炎) 6 例には 1 日 1 回 2g の筋注投与を行なった。3~4 日間で全例著効を示した。

4) 複雑性 (術後性) 尿路感染症 16 例には朝 3g 点滴静注、夕 1g 筋注投与 8 例と朝夕 1g 筋注投与 6 例、朝夕 0.5g 筋注投与 1 例、朝 1g 筋注投与 1 例を行なった。著効 1 例、有効 6 例、無効 9 例の結果であった。

5) 注射部疼痛 4 例以外は重篤な副作用は認めなかった。

文 献

- 1) KNÜSEL, F. *et al.*: Antimicrobial studies *in vitro* with CIBA 36, 278—Ba, a new cephalosporin derivative. *Antimicrob. Agents & Chemother.*—1970: 140~148, 1971
- 2) KRADOLFER, F. *et al.*: CIBA 36, 278—Ba: Chemotherapy and toxicology in laboratory animals. *Antimicrob. Agents & Chemother.*—1970: 150~155, 1971
- 3) RUSSELL, A. D.: Interaction of a new cephalosporin, 7-cyanacetamidocephalosporanic acid, with some gram-negative and gram-positive β -lactamase producing bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 2: 225~260, 1972
- 4) 百瀬俊郎, 熊沢浄一: 尿路感染症の臨床 (第 3 版)。金原出版, 東京 1974

CLINICAL EFFECTIVENESS OF CEPHACETRILE IN THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS

JOICHI KUMAZAWA, SEIICHI NAKAMUTA, HIDEAKI ITO and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

1) Cephacetrile (CEC) in a single dose of one gram i. m. was administered to 2 adult men and serum levels and the urine excretion rate were determined. The peak serum concentration was reached in 30 minutes and only a trace of CEC was observed at 6 hours. More than 50% of the drug was excreted in the urine within 3 hours.

2) CEC was administered to 22 patients, some hospitalised, with urinary tract infections at the Urological Clinic of Kyushu University.

a) Six out of 22 patients had acute simple urinary tract infections (cystitis), and received CEC, 2 g i. m. daily for 3~4 days. Good effects were observed in all the cases.

b) Sixteen out of 22 patients with complicated post-operative urinary tract infections received CEC for the duration of 3 to 8 day in a dose regime as follows :

8 cases : 3 g i. v. infusion morning

1 g i. m. evening

6 cases : 1 g i. m. b. d.

one case : 0.5 g i. m. b. d.

one case : 1 g i. m. o. d.

The results were described as markedly effective in one, effective in 6, and ineffective in 9 cases. Four of these 9 cases had resistant *Pseudomonas* infections.

c) No severe adverse reactions were observed but pain at the injection site was remarked upon by 4 patients.