

Cephacetrile に関する研究

青河寛次・皆川正雄・古田典夫

社会保険神戸中央病院産婦人科

山路邦彦・杉山陽子

近畿母児感染症センター

Cephacetrile (CEC) は、CIBA-GEIGY 研究所が開発した新しい 7-ACA 誘導体であり、これまでの cephalosporin 系物質としての性状に加え、R 因子をもつ大腸菌に対し更に強い抗菌力を示し、また、*Enterobacter* の β -lactamase に対しより安定な特徴を有するといわれる。

そこで、本剤の臨床意義を明らかにするため、体内移行・抗菌作用・臨床成績につき以下の検討を行なった。

I 体内移行

CEC 経皮投与時の人体内移行を検討するため、*B. subtilis* ATCC 6633 株胞子液を被検菌とする cup 法を用い血中濃度 (標準曲線は正常血漿希釈により作製)、尿中排泄 (0.1 M 磷酸緩衝液 pH 7.0 希釈) 並びに胎児側移行を測定した。

a) 健康人における体内濃度

健康婦人 volunteers: 5 例 (年齢 18~24 歳, 体重 47.2

Fig. 1 Blood levels of Cephacetrile in healthy volunteers (Dose: 1g)

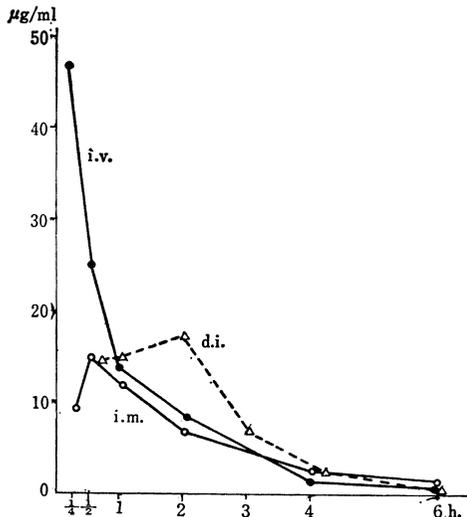
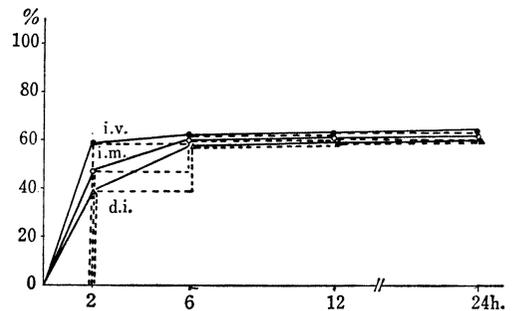


Fig. 2 Urinary recovery of Cephacetrile in healthy volunteers (Dose: 1g)



~56.5 kg) につき、肝・腎機能の正常なことを予め確認したのち、CEC 1.0g ずつ cross over test により経皮投与した。筋肉内投与、静脈内投与 (20% キシリトール 20ml に溶解、約 5 分間にて one shot 投与)、静脈内点滴投与 (10% キシリトール 500ml に溶解、2 時間所要) は、7 日間々隔で single administration を行なった (Fig. 1, 2)。

CEC 1.0g 筋肉内投与時、15 分値: 9.5 µg/ml で、30 分値は早くも peak level を示し 14.6 µg/ml に達し、1, 2 時間値: 12.0, 6.7 µg/ml を維持している。そして、4, 6 時間後には 1.8, 1.2 µg/ml に低下した。

これに対し、one shot 静注時には、直後に急速な血中濃度上昇を来し、15 分値: 47.0 µg/ml であり、30 分、1 時間後には 24.9, 13.7 µg/ml となり、これは 15 分値の 1/2, 1/3 値である。2, 4 時間値は 8.3, 1.5 µg/ml となり、6 時間後には trace となる。

静脈内点滴投与 1.0g では、1/2, 1 時間値: 14.9, 15.6 µg/ml で、2 時間値 18.4 µg/ml となる。点滴終了と共に急速に血中濃度は低下し、3 時間値: 4.2 µg/ml, 4 時間値: 1.9 µg/ml, 6 時間値: trace となる。

この筋注・静注・点滴時における尿中排泄は、0~2 時間尿: 48, 59, 39%, 2~6 時間尿: 13, 4, 22%, 6~12 時間尿: 1.4, 0.9, 1.2%, 12~24 時間尿: 0.3, 0.2, 0.3% である。けっきょく、0~24 時間の尿中回収

Table 1 Foetal levels of Cephacetrile on normal labour following single 1.0g intravenous administration

Object	Hours after administ.	Drug concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
		Maternal blood	Umbilical blood	U/M*	Umbilical cord**	Foetal urine	Amniotic fluid
Case 1	0:55	15.6	3.1	1/5	1.3	720	trace
2	1:10	13.7	6.5	1/2	1.5		3.3
3	1:30	10.4	7.6	1/1.5	2.2		trace
4	1:40	9.0	2.7	1/3			7.2
5	1:40	7.8	3.2	1/2	1.0		
6	2:10	8.5	2.7	1/3			2.1
7	2:35	7.5	3.9	1/2	0.9		
8	3:25	2.3	1.8	1/1.3			1.1
9	4:10	1.8	1.1	1/2			

*: Umbilical blood/Maternal blood

**: $\mu\text{g/mg}$

Table 2 Susceptibility of clinical isolates to Cephacetrile

Isolated Strains	No. of tested	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
		≤ 0.1	0.2	0.4	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5	4	1										
<i>Streptococcus faecalis</i>	5								1	3	1		
<i>Staphylococcus aureus</i>	100			4	49	29	6	3	5	2	2		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4		2	2									
<i>Klebsiella</i> sp.	23							3	7	3	2		8
<i>Serratia</i>	6										3	1	2
<i>E. coli</i>	100					2	7	29	21	18	8	5	10
<i>Proteus</i> gr. Indole (+)	11							2		2		3	4
<i>Proteus</i> gr. Indole (-)	23						1	9	7	3		1	2
<i>Pseudomonas</i> sp.	10												10
<i>Trichomonas vaginalis</i>	5												5

率は、筋注：62.7%，静注：64.1%，点静：63.5%となる。

b) 胎児側移行

経膈分娩9例に対し、CEC 1.0g 静脈内投与したさいの胎児側移行を追求した。

臍帯血中濃度は、投与100分前後で母体血の1/5~1/1.5の範囲にわたり不定であるが、それ以後には1/3~1/2前後に安定した。

また、胎児尿にはかなり高い移行を呈し、羊水には70分値：3.3 $\mu\text{g/ml}$ 、100分後の症例で7.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し、夫々臍帯血の1/2、3倍を示した (Table 1)。

これを要するに、CECは胎児側移行が他のcephalosporin C系物質よりも比較的良好な可能性があると推定されるが、ヒトにおける上述成績は産科諸因子のため一定傾向を決めがたく、今後、動物実験をふくめ、更に

ひきつづき究明されるべきである。

II 抗菌作用

最近臨床分離した諸種細菌：287株、原虫：5株のCECに対する感受性をMICにより測定した。すなわち、一般細菌は化療標準法に準じ、原虫は10%血清加SYS-Bouillon 37°C、48時間培養を用いた。

a) 感受性分布の概況

Streptococcus pyogenes：5株は $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$ であり、*Streptococcus faecalis*は12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ の範囲に存した。*Staphylococcus aureus*は0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に78%が存し、*Streptococcus pneumoniae*のMICは0.2~0.4 $\mu\text{g/ml}$ である。

一方、*Klebsiella* sp.は6.25~>100 $\mu\text{g/ml}$ にひろく存し、特に>100 $\mu\text{g/ml}$ が23株中8株存した。

Serratia は $\geq 50\mu\text{g/ml}$ であるが, *E. coli* は $6.25\sim 25\mu\text{g/ml}$ に68%が分布した。*Proteus gr.* は $3.12\sim >100\mu\text{g/ml}$ に散布しているが, このうち, Indole(-) 株:23株は $6.25\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ に16株が相当した。*Pseudomonas aeruginosa*, *Trichomonas vaginalis* は全て $>100\mu\text{g/ml}$ である (Table 2)。

b) 他の cephalosporin 系物質との比較

Staphylococcus aureus: 100株, *E. coli*: 88株に対する CEC 感受性を, 同時に測定した他の cephalosporin 系物質との感受性分布を比較すると, Fig. 3 の通りになる。即ち, *Staph. aureus* は CET にほぼ等しい分布を

Fig. 3 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to cephalosporins

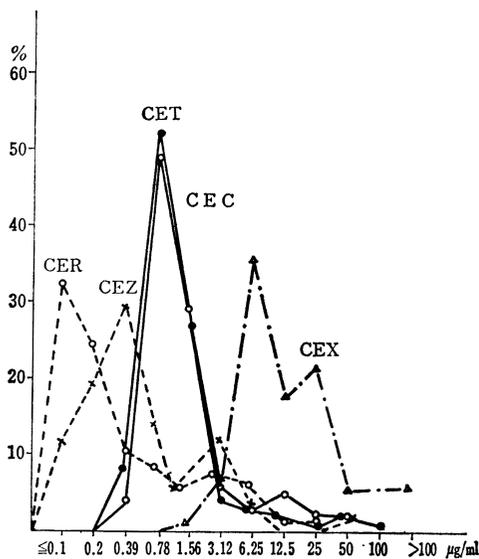
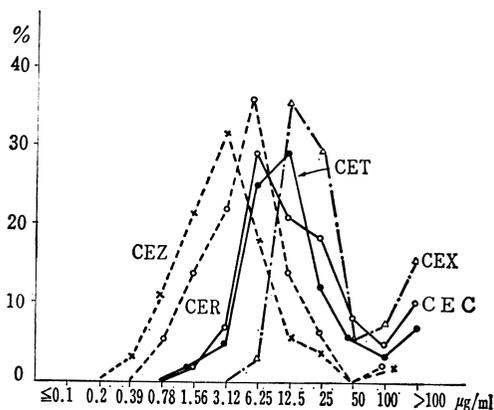


Fig. 4 Susceptibility of *E. coli* to cephalosporins



呈し, その MIC は, $\text{CER} < \text{CEZ} < \text{CEC} = \text{CET} < \text{CEX}$ の順である。また, *E. coli* に対しては $6.25\mu\text{g/ml}$ に分布の山があり, CET の peak は $12.5\mu\text{g/ml}$ となる。そして, $\text{CEZ} < \text{CER} < \text{CEC} < \text{CET} < \text{CEX}$ の順に MIC の山をえた。

いま, CEC と CET の感受性相関をみると, 黄ブ菌, 大腸菌では Fig. 5, 6 の通り 2 剤間にかかなり密接なことがわかる。

Fig. 5 Correlogram of *Staphylococcus aureus* 100 strains to Cephacetrile and Cephalothin

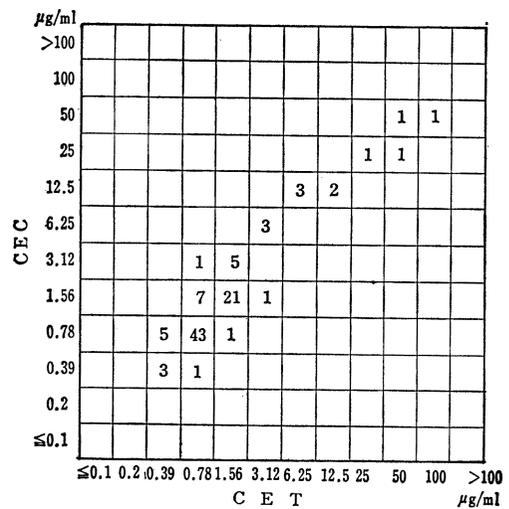


Fig. 6 Correlogram of *E. coli* 88 strains to Cephacetrile and Cephalothin

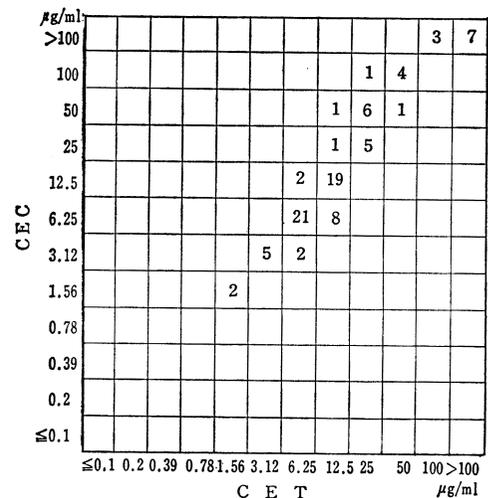


Table 3 Clinical effects of Cephacetrile in gynecological fields

Diagnosis	No. of cases	Cephacetrile Th.		Results				
		Daily dosage	Days	+	+	±	-	?
Pelvic peritonitis	2	2.0g×2	7~10		1	1		
Puerperal fever	1	5.0g×2→1.0g×2	5→7		1			
Postoperative pelvic infection	3	5.0g~1g×2	4~10	1	1		1	
Postoperative inf. (prophylaxis)	3	2.0g×2	5		2			1
Upper UTI	1	2.0g×2→1.0g×2	5→4		1			
Lower UTI	3	2.0g×2	3~6		1		1	1
Total	13			1	7	1	2	2

Table 4 Laboratory findings of CEC treatment

	No. of cases	Before treatment→After treatment			
		Normal →Normal	Abnormal →Normal	Normal →Abnormal	Abnormal →Abnormal
Hemoglobin	12	10			2
Hematocrit	12	10			2
Erythrocyte	12	10			2
Reticulocyte	10	10			
Leukocyte	12	4	5		3
Thrombocyte	11	11			
Serum protein	11	11			
A/G	11	11			
Icterus index	11	11			
Bilirubin	12	12			
Direct bilirubin	12	12			
Indirect bilirubin	12	12			
LDH	12	12			
CCF	12	12			
TTT	12	12			
Al-P	12	12			
S-GPT	12	12			
S-GOT	12	12			
BUN	12	12			
S-Fe	12	12			
S-Na	12	12			
S-K	12	12			
S-Creatinine	12	12			
Creatinine clearance	10	10			
PSP (15')	11	11			
Urine protein	12	9	2		1
Urine sugar	12	12			
Pyuria	12	9	2		1
Hematuria	12	10			2
Direct Coombs' test	12	12			
Indirect Coombs' test	12	12			

III 臨床成績

産婦人科領域における諸種感染：10例の治療、並びに、3例の感染予防に CEC を投与し、以下の臨床効果及び薬剤投与による生体への影響を追求した。

a) 臨床効果

骨盤内性器感染：6例、尿路感染：4例の治療、産婦人科術後感染：3例の予防に CEC を投与したところ、著効：1例、有効：7例、やや有効：1例、無効：2例、不詳：2例の化学療法効果をえた。

子宮頸癌術後に DKB 200mg/day×4 日間筋注無効のため、6日目より体温 38.2°C に上昇し、膣断端より血性膿性分泌を呈した骨盤死腔炎は、CEC 10g/day 点静 2日後に 37°C に下熱し著効をみとめた。本例は5日目より 2.0g/day に減量し4日間静注した。この著効例をふくめ、卵管溜膿腫術後発熱には、2.0g×2/day 静注5日間で有効であり、一方、子宮筋腫術後には同量6日間で無効だった。

骨盤腹膜炎：2例のうち、ダグラス氏窩穿刺膿から *E. coli* (MIC: 12.5μg/ml), *Staphylococcus aureus* (0.78μg/ml) を検出した 38°C 発熱例は、本剤 2.0g×2/day 静注5日間で下熱した。しかし、他の1例は、CEC を同量10日間投与でも下熱効果が不十分だった。

羊水感染を伴う帝切分娩：2例、子宮筋腫術後：1例に対し、感染予防の目的で、本剤 2.0g×2/day 静注5日間投与で2例に有効だったが、1例は他剤併用のため効果不詳である。

産褥子宮内感染で 40°C 発熱を呈した *Bacteroides* (MIC: 50μg/ml) 分離例は、CEC 5.0g×2/day 点静5日間で下熱し、念のため 1.0g×2/day 7日間追加投与した。

亜急性腎盂膀胱炎で、尿から *Proteus sp.* Indole (-) 株 (MIC: 6.25μg/ml) 検出例は、CEC 2.0g×2/day 静注5日間で細菌尿・膿尿共に消失したので、1.0g×2/day 投与に減量し、4日間で中止したが、化療中止2週後の follow up では再発をみとめなかった。

亜急性膀胱炎で *Proteus sp.* Indole (-) 株 (MIC: 25μg/ml) 分離例は、CEC 2.0g×2/day 静注6日間で全ての尿所見が好転した。これに比べ、*Klebsiella sp.* (MIC: 100μg/ml) 検出例と、菌分離不能例の慢性膀胱炎では、同量を 5, 3 日間それぞれ投与したが、無効及び効果不詳にだった。

b) 生体機能に及ぼす影響

CEC を静脈内投与した13例のうち、慢性膀胱炎で、2.0g×2 静注3日後に、胸部・背部にじんま疹様発疹を来したので投与中止した1例があるが、これ以外は何ら

の副作用を経験しなかった。

また、12例につき、CEC 投与前後に血液・血液生化学・尿などの諸種の臨床検査を実施した。炎症反応としての白血球増多や貧血などの血液所見をみとめた例をふくめ、薬剤投与によると思われる異常値への変動は全くみとめなかった。

IV むすび

Cephalosporin 系抗生物質である Cephacetrile の臨床価値を評価するため若干の検討を加えたところ、以下の所見をえた。

1. 健康婦人における CEC 1.0g 投与時の血中濃度は、筋注時30分値：14.6μg/ml の peak level を示し6時間後も検出し、静注時：15分値：47.0μg/ml で4時間後までみとめた。点静時はこの中間の経過をたどった。また、尿中回収率は、60%以上である。

2. 本剤の胎児側移行は、他の cephalosporin 系物質よりも比較的良好的な可能性が推定される。

3. 臨床分離株に対する感受性分布は、黄ブ菌は 0.78~1.56μg/ml に78%、大腸菌は 6.25~25μg/ml に68% が存在した。*Klebsiella sp.*, *Proteus sp.* には幅広い分布をえたが、*Proteus sp.* 中 Indole (-) 株では 6.25~12.5μg/ml MIC 株を相当数みとめた。

4. CEC は、黄ブ菌に対し CET と等しい、大腸菌には CET より若干するどい感受性分布を示したが、両者の感受性相関はかなり密接である。そして、黄ブ菌の MIC は、CER<CEZ<CEC=CET<CEX、大腸菌は CEZ<CER<CEC<CET<CEX の順に peak を示した。

5. 産婦人科領域感染：13例に本剤 2~10g/day、3~10日間静脈内投与したところ、術後骨盤死腔炎をふくむ9例に化学療法効果をみとめた。このうち、1例に発疹を呈したが、これ以外何らの副作用はなく、また、腎・肝機能その他の臨床検査成績にも異常なかった。

本論文の要旨は、昭和49年12月、徳島市における第22回日本化学療法学会西日本支部総会で発表した。

文 献

- 1) KNÜSEL, F. et al.: Antimicrobial studies in vitro with CIBA 36, 278-Ba, a new cephalosporin derivative. Antimicrob. Agents & Chemother. —1970: 140~149, 1971
- 2) RUSSELL, A. D.: Interaction of a new cephalosporin, 7-cyanacetamidocephalosporanic acid

- with some gram negative & gram positive β -lactamase-producing bacteria *ibid.* 2 : 255~260, 1972
- 3) HAROLD C. NEU, *et al.* : *In vitro* evaluation of Cephacetrile, a new cephalosporin antibiotic. *J. Antibiotics* 25 (7) : 400~404, July, 1972
- 4) GLENN, R. HODGES, *et al.* : Cephacetrile : Clinical evaluation in 27 patients. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3 : 228~234, 1973

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEPHACETRILE

KANJI SEIGA, MASAO MINAGAWA and NORIO FURUTA

Kobe Health Insurance Central Hospital

KUNIHICO YAMAJI and YOKO SUGIYAMA

Kinki Mother's and Children's Infectious Disease Center

Antibacterial activity and clinical effectiveness have been studied on Cephacetrile (CEC), a new cephalosporin derivative, and the following results were obtained.

1. The peak blood level of 14.6 μ g/ml was obtained 30 minutes after intramuscular administration of CEC 1.0g to healthy women, and presence of CEC in blood was detected even after 6 hours from administration.

Intravenous administration of CEC 1.0g achieved the peak of 47.0 μ g/ml 15 minutes after administration, and the concentration was observed after 4 hours.

By drip infusion the results were about the middle of two forms of administrations.

CEC was excreted in urine more than 60%.

2. The transfer of this compound into fetus was considered to be relatively better than those of other cephalosporin antibiotics.

3. The distributions of sensitivity to clinical isolates were examined and 78% of *Staph. aureus* were inhibited by CEC at 0.78~1.56 μ g/ml, 68% of *E. coli* at 6.25~25 μ g/ml.

MICs of CEC against *Klebsiella* sp., *Proteus* sp. were distributed in a wide range, and some strains of *Proteus* sp. resistant to indole (-) were inhibited by 6.25~12.5 μ g/ml of CEC.

4. Against *Staph. aureus* CEC demonstrated a similar antibacterial activity to that of CET, but against *E. coli* CEC showed a sharper sensitivity distribution than that of CET.

However, there observed closer correlation of sensitivity distribution between the two.

MICs of cephalosporins against *Staph. aureus* in the order of peak values were CER<CEZ<CEC=CET<CEX, and against *E. coli*, CEZ<CER<CEC<CET<CEX.

5. Clinical results in the treatment of gynecologic-obstetric infections.

CEC was administered to 13 patients including 2 cases of pelvic peritonitis at dose 2~10g/day for 3 to 10 days intravenously and chemotherapeutic levels were achieved in 9 patients. One patient had a skin eruption but no adverse reaction was observed. Laboratory findings showed no abnormality.