

外科領域における Cefatrizine (S-640P) に関する基礎的、臨床的検討

山田良成・斉藤敏明

川崎市立川崎病院外科

Cefatrizine (以下 CFT) は米国プリストル社研究所に於いて開発された新しい半合成セファロスポリン系抗生物質であって、*Cephalosporium acremonium* または *Cephalosporium salmosynnematum* の培養から得られる、セファロスポリンの化学的誘導体である。グラム陽性、陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力は Cephalexin の 4～8 倍であると言われ^{1),2),3)}。臨床治験の機会を得たので、結果を報告する。

臨床分離菌に対する MIC の測定結果、および他 4 剤との抗菌力の比較

本治験期間中に分離保存した 71 株 (Table 1) について、CFT および CEX, CER, ABPC, KM 等、4 剤の最小発育阻止濃度を日本化学療法学会標準法に従い測定し、比較検討した。

結果を Table 2, Fig. 1-a, 1-b に示した。

E. coli 20 株においては Fig. 1-a のように、MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で 35%、1.56 $\mu\text{g/ml}$ では 90% が発育阻止され、全株が 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された。他剤との比較では、Fig. 1-a, 2-a に示すように、KM にやや勝り、CEX, CER, ABPC に比し数段階勝る。

Staph. aureus においては Fig. 1-b のように、MIC 0.78～1.56 $\mu\text{g/ml}$ で 95% が発育を阻止され、他剤との比較では Fig. 2-b のように、CER にやや劣る結果を得たが他剤には数段階勝る。

その他、*Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* には無効と思われるが、*Klebsiella* の一部に対しては有効かに思われる。多数株についての検討が必要である。

体液内濃度 (尿中排泄, 胆汁内濃度) 等

下記のような 3 症例に対し、CFT 500mg 内服後 6 時間の血清中濃度、胆汁中濃度、尿中排泄を、次いで、2g 分 4 内服時の 24 時間内胆汁、および尿中排泄を検討し

Table 1 Species and numbers of test organisms

<i>Staphylococcus aureus</i>	21 strains
<i>Escherichia coli</i>	20 strains
<i>Pseudomonas</i>	12 strains
<i>Klebsiella</i>	11 strains
<i>Proteus mirabilis</i>	7 strains
Total	71 strains

た。

症例 1 Y.K. 55 歳, 女, 胆嚢, 総胆管結石で胆摘術, 総胆管, T-チューブドレナージ施行例で, 胆汁排泄量は 1日 400ml 程度である。

症例 2 Y.K. 63 歳, 女, 胃癌肝門転移による閉塞性黄疸で再入院し, 経皮的胆道造影では, 肝外胆管はほぼ完全閉塞の状態のため, 経皮的胆管ドレナージを行なった。1日 400～600ml の胆汁排泄があり黄疸指数は入院当初 200 から 29 に減少した。

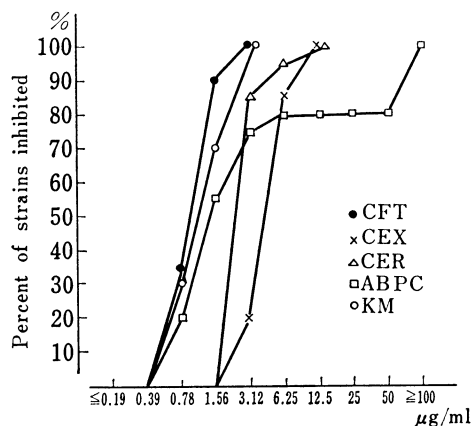
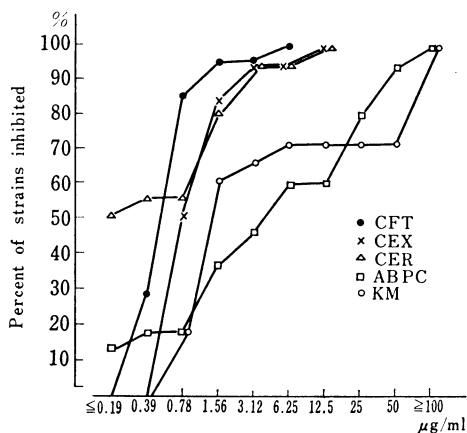
Fig. 1-a Comparative activity of CFT, CEX, CER, ABPC and KM against 20 strains of *E. coli*Fig. 1-b Comparative activity of CFT, CEX, CER, ABPC and KM against 21 strains of *Staphylococcus aureus*

Table 2 Comparative activity of CFT, CEX, CER, ABPC and KM against various bacilli in the total number of 71 strains

Organisms [No. of isolates]	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Drug										
		≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>E. coli</i> [20 strains]	CFT			7 (35)	11 (55)	2 (10)					
	CEX					4 (20)	13 (65)	3 (15)			
	CER					17 (85)	2 (10)	1 (5)			
	ABPC			4 (20)	7 (35)	4 (20)	1 (5)				4 (20)
	KM			6 (30)	8 (40)	6 (30)					
<i>Staph. aur.</i> [21 strains]	CFT		6 (29)	12 (57)	2(9.5)		1(4.8)				
	CEX			11 (52)	7 (33)	2(9.5)		1(4.8)			
	CER	11 (52)	1(4.8)		5 (24)	3 (14)		1(4.8)			
	ABPC	3 (14)	1(4.8)		4 (19)	2(9.5)	3 (14)		4(19)	3(14)	1(4.8)
	KM			3 (14)	10 (48)	1(4.8)	1(4.8)				6 (29)
<i>Klebsiella</i> [11 strains]	CFT			5	2	1					3
	CEX						4	4			1
	CER					6	1		1		3
	ABPC								3	3	5
	KM			3	3	3			1	1	
<i>Proteus mirab.</i> [7 strains]	CFT			5	1						1
	CEX					2	3	1			1
	CER						1	5			1
	ABPC		1								6
	KM					1				4	2
<i>Pseudomonas</i> [12 strains]	CFT										12
MIC-against <i>E. coli</i> JC-1	CFT	1.56									
	CEX	6.25									
	CER	3.12									
	ABPC	1.56									
	KM	0.78									
MIC-against <i>Staph. aureus</i> 209-P JC-1	CFT	0.39									
	CEX	0.78									
	CER	<0.2									
	ABPC	<0.2									
	KM	<0.2									

症例 3 R. F. 60 歳, 男, 胆管癌にて切除不能例。経皮的胆道造影では, 下部総胆管の狭窄著明であるが, 十二指腸へ僅かながら流通をみる。1日 500~900ml の胆汁排泄がある。

各症例の臨床検査成績は Table 3 のようである。血中濃度

症例 1, 2 に対し, 空腹時 CFT 500mg 内服後の経過を, 薄層カップ法で求めた。検定菌は *Sarcina lutea* ATCC 9341 を用いた。結果は Table 4, Fig. 3 のよう peak は 2~4 時間のようである。

胆汁中濃度

胆汁中濃度を健康人について経時的に測定する機会がないので, 前記の 3 症例につき検討した。標準曲線は, CFT 1,000 μg を pH 6.4 磷酸バッファーにて溶解, 被検者胆汁にて, 100, 50, 25 $\mu\text{g/ml}$ ~0.19 $\mu\text{g/ml}$ と段階希釈し作成した。結果は, 症例 2 (総胆管完全閉塞例) においてだけ測定可能であった。結果を Table 4, Fig. 4 に示した。すなわち, CFT 投与量は 17 mg/kg で, 血中濃度は 2 時間値 6.4 $\mu\text{g/ml}$, 以後下降, 胆汁中濃度は 2 時間以後増加し, 4 時間 5.2, 6 時間値, 11 $\mu\text{g/ml}$

に達した。

尿中排泄

500mg 内服後 6 時間までの排泄量および尿量を、Table 4 に示した。症例 1 では、その 13%，症例 2 では、7.4% の排泄を見た。それぞれの Creatinine 値は、0.8, 1.5mg/dl であった。

1 日 2g 分 4 内服においては、結果は Table 5 のように、症例 1, 2 に関しては必ずしも、Creatinine 値とは相関しない結果を得た。また、胆汁中濃度および排泄量は、症例 2 においてだけ、微量であるが測定可能であった。

臨床成績

Table 6, 7 のように、表在性感染症を中心に検討した。

投与量；成人例 1 日 2g を分 4 投与し、投与日数は、最短 2 日、最長 21 日（7 日以内、15 例、8～13 日 8 例、21 日 1 例）である。

外科的処置、併施行例、13 例。

効果判定

効果判定基準

1) 著効 (Table 中(++))

i) 初診時、本来なれば減張切開の適応とも思われる症例で、局所所見顕著、しかし膿瘍形成明らかでなく、全身反応をも伴っているが、期待的に本剤投与し、経過中 3～5 日で主要症状の改善があり、7～8 日間で、外科処置なく、治癒傾向強く、その後症状再燃を見ない。

ii) i) よりやや深在性、あるいは小膿瘍腔形成があり、補助的外科処置（穿刺、小切開）を加えた後、炎症所見の改善、細菌の早期消失を認め、外科処置に比し、薬剤使用がより有意義と判断され、7～8 日で治癒傾向

が強い。

2) 有効 (Table 中 (+))

i) 1), i) ほど局所的、また全身反応が重篤でなく、外科的処置なく、薬剤だけで治癒したもの。

ii) 1), i) また ii) に十分な外科処置が行なわれ、細菌の早期消失、巣周囲の炎症所見の改善が急速で、7

Table 3 Laboratory findings of the 3 cases

Labo. data	Case, Sex Age, kg	1) Y. K. ♀ 55, 43 kg	2) Y. K. ♀ 63, 29 kg	3) R. F. ♂ 60, 53 kg
	Meule		4	29
Al-P		5.8	4.0	2.7
LDH		340	390	390
ZTT		11.0	8.2	
TTT		4.6	2.7	12.8
GOT		70	28	40
GPT		70	23	38
A/G		1.38	1.28	0.49
Creat.		0.8	1.5	1.0
BUN		9.7	14.4	30
CRP		—	+	+～+++
LFT		—	—	+～—
BSG/hr			62	125
RBC×10 ⁴		369	321	305
Hb g/dl		12.5	12.0	11.8
PCV %		38.8	36.4	34.7
WBC		4,700	5,400	6,900
Retic. ‰		3	1	5
Plts×10 ⁴		29.4	21	34.1
Culture test of bile		<i>E. coli</i>	G(-)B <i>Achromobacter Flavobact.</i>	<i>Kleb.</i>

Table 4 cf Fig. 3 & 4

Subject. No.	mg/kg	Plasma concentration (μg/ml)					Urinary excretion	
		Time after dosing (hrs)						
		0.5	1	2	4	6	during 1st 4hrs (mg/Ur. vol)	
Dose of CFT	1	11.6	0.4	1.5	4.8	4.8	3.0	67/600
500mg	2	17.2	0.5	1.5	6.4	4.8	3.0	
Subj. No.		Bile concentration (μg/ml)						
		Time after dosing (hrs)						
		0.5	1	2	4	6		
Dose of CFT	2		0	0.2	1.1	5.2	11	not detected
500mg	1							

Fig. 2-a Comparative activity of CFT, CEX, CER, ABPC and KM against 20 strains of *E. coli*

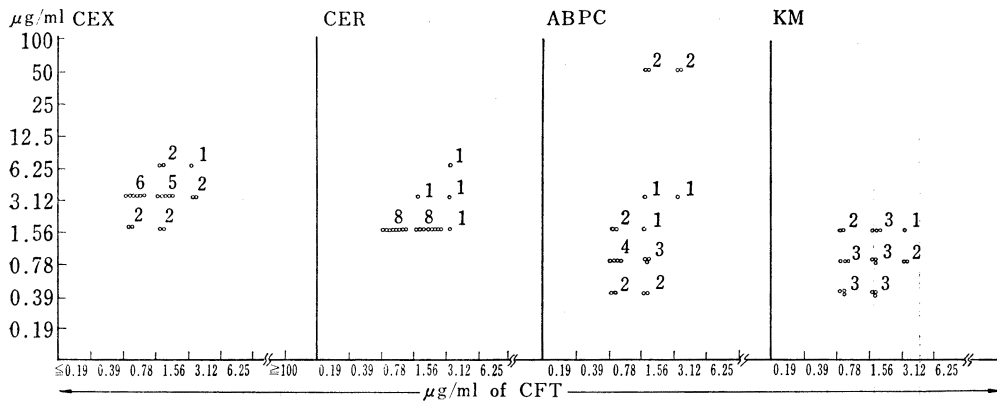


Fig. 2-b Comparative activity of CFT, CEX, CER, ABPC and KM against 21 strains of *Staph. aureus*

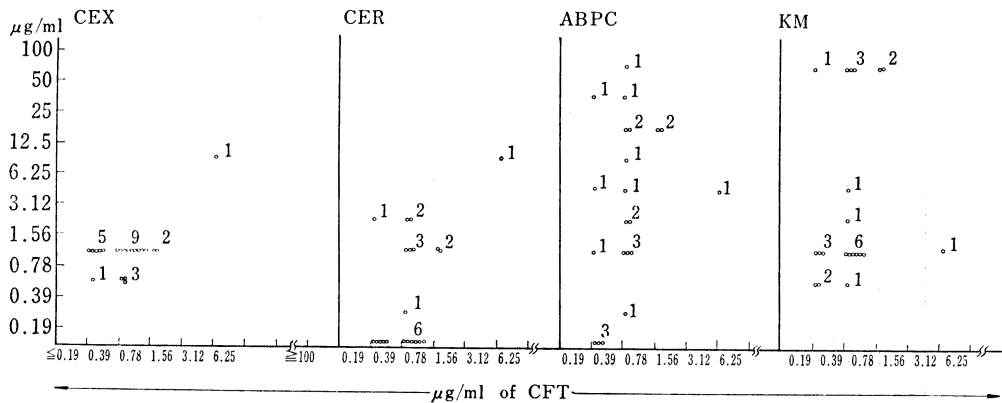


Fig. 3 Serum level after dosing of 500 mg of CFT (oral use)

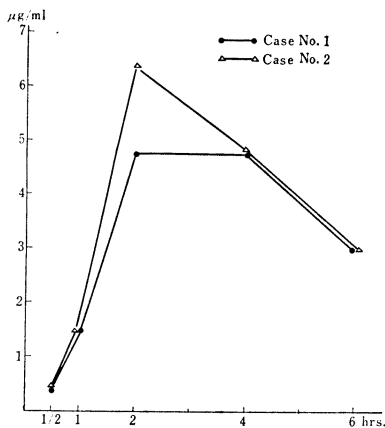


Fig. 4 Concentration of CFT in serum and bile in the case of Y.K. after oral administration of 500 mg (17 mg/kg) of the drug

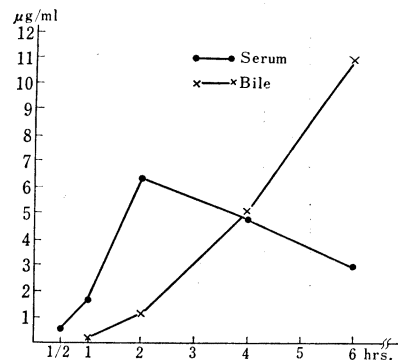


Table 7 (i) Clinical evaluation

No.	Name	Age	Sex	Clinical diag. (& Underlying dis.)	Medical note from the onset			Causative organisms sensitivity					
					Onset	1 st. visit		Date		PC	G	ABPC	CBPC
1	H. M.	22	♀	Phlegm. on abdom. wall	2/VI	4/VI		4/VI	Culture neg.				
								8/	<i>Staph. aur.</i> +	—	—	—	—
								10/	<i>Staph. aur.</i> ‡	—	—	—	—
2	I. S.	33	♂	Phlegm. on back	24/VI	28/VI		28/VI	G(+) <i>diplo.</i> a little				
								2/VI	<i>Staph. aur.</i> +	—	—	—	—
3	M. U.	31	♂	Phlegm. on hip	4/VI	11/VI		14/VI	<i>Staph. aur.</i> ‡	‡	‡	‡	‡
4	S. I.	27	♀	Phlegm. on knee	18/V	21/V		21/V	<i>Staph. aur.</i> ‡	—	‡	—	—
								23/	<i>Staph. aur.</i>	+	+	—	—
								26/	Cult. neg.	—	—	—	—
								9/VI	<i>Staph. aur.</i> +	‡	—	—	—
5	K. W.	37	♂	Phlegm. on ankle (Polyarthritis)	20/V	4/VI	ABPC 2.0 ×5 days	4/VI	Cult. neg.				
								6/VI	β- <i>Strept.</i>	‡	‡	‡	‡
								13/VI	Cult. neg.	—	—	—	—
								20/VI	<i>Staph. aur.</i> a little	—	—	—	—
										⊖	⊖	—	—
6	T. F.	23	♀	Panaritium unguate	30/VI	5/VI	ABPC 1.0 ×1 day	7/VI	<i>Staph. aur.</i> +	—	—	—	—
7	A. Y.	18	♂	Panaritium unguate	14/VI	21/		21/VI	G(+) <i>diplo.</i> c. ‡	‡	‡	‡	‡
								23/	<i>Staph. aur.</i>	—	—	—	—
8	S. H.	60	♂	Infected atheroma	10/VI	14/VI		14/VI	G(+) <i>diplo.</i> 17/⊖	‡	‡	‡	‡
								16/	21/⊖	—	—	—	—
9	Y. O.	31	♀	Mastitis	5/VI	11/VI							
10	K. H.	26	♀	Mastitis (Abscess on ateoler region)	E/V	12/VI		12/VI	<i>Staph. aur.</i> ‡	—	—	—	—
								13/VI	cult. neg.	—	—	—	—
11	T. U.	26	♀	SCHLOFFER's tumor	23/V	30/V							
12	T. T.	40	♂	SCHLOFFER's tumor	4/VI	14/VI		4/VI	<i>Peptostrept. cocc.</i> ‡	‡	‡	‡	‡
								17/VI	<i>Peptostrept. cocc.</i> ‡	‡	‡	‡	‡
13	T. N.	62	♀	Acute lymphadenitis (Neck)	31/V	7/VI							
14	Y. T.	12	♀	Acute lymphadenitis	E/VI	4/VI	CRP 6+ B. T > 37° ↓						
15	S. I.	19	♀	Acute lymphadenitis parotid region	3/VI	3/VI							
16	S. M.	23	♀	Acute lymphadenitis cervical & axillar region	20/VI	27/VI		11/VI	<i>Cryptococcus</i> ?				

of CFT in surgical patients

test for antibiotics												Dosage			Additional or combined treatment	Outcome				Side effect				
C E R	C P	T C	K M	S M	G M	E M	N B	F R M	D K B	L M	M I C of C F T	daily	from/~ (days)	sum.		clinical			bac- teriolog.					
																++	+	-	?		++	+	-	?
#	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	0.78	2.0	(11) 4/VI~14/	22	Incision, on the 7th day	○				○				
+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+		2.0	28/VI~(7)	14	Incision, on the 5th day			○				○		
#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	0.39	2.0	11/VI~(4)	8	Incision, prior to medication	○								
+	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	0.78	2.0	5/VI~(3)	6	Incision, prior to medication	○						○		
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6.25													
#	-	-	-	-	-	+	#	-	-	-		2.0	9/VI~(8)	16	ABPC 2.0 4/VI~8/VI Incision, 6/VI. (prior to med.)	○						○		Diarrhea (keep on) med.
+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-		2.0	5/VI~(6)	12	nail excision. on the 3rd. day			○				○		
#	+	+	+	+	+	-	#	+	+	-	0.78	2.0	21/~(6)	12	nail excision, prior to med.			○				○		
+	-	-	-	-	-	-	#	+	+	-	1.56													
#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	0.39	2.0	14/~(5)	10	Incision, prior to med.	○						○		
												2.0	11/~(10)	20		○							○	
+	#	+	+	+	+	#	#	#	#	#		2.0	12/~(5)	10	Incision, prior to med.	○						○		
												2.0	30/~(7)	14		○							○	
#	#	#	-	-	#	#	+	+	+	+		2.0	14/~(10)	20	Resection of localized abscess & curettage			○				○		
#	#	#	-	-	#	#	+	+	+	+														
												2.0	7/VI~(4)	8		○							○	
												2.0	7/VI~(2)	4				○				○		G. I. (Med.) stop
												2.0	5/VI~(4)	8		○							○	
												2.0	27/VI~ (10)	20				○					○	

Table 7 (ii) Clinical evaluation

No.	Name	Age	Sex	Clinical diag. (& Underlying dis.)	Medical note from the onset			Causative organisms sensitivity				
					Onset	1 st. visit		Date		PC G	ABPC	CBPC
17	K. W.	37	♂	Anorectal abscess	3/VI	8/		9/VI 15/	<i>Strept. cocc.</i> ++ Cult. neg.	##	##	
18	H. K.	36	♀	Anorectal abscess	13/VI	16/	Neomycin 6 cap. 1 d.					
19	Y. Y.	50	♀	Anorectal abscess	E/IV	24/V	ABPC 2.0 2 days	26/ 28	Cult. neg.		++	++
20	H. N.	44	♂	Anorectal abscess			22/ Spontaneous rupture					
21	M. S.	19	♀	Acute appendicitis? (Ileocealgia)	1/VI	4/						
22	H. K.	55	♀	Cholangitis (Cholelithiasis)	14/V 7/II		MPIPC, Post ope. 5 d. Drainage & T-tube	11/VI 16/ 18/	<i>E. coli</i> <i>Enterobact. G(-)B</i> <i>Hafnia</i> <i>E. liqueformis</i>	##	##	++
23	Y. K.	63	♀	Metastasis on hilum of liver (Gastric ca.)			PTCD	9/VI 11/ 17/ 19/ 20/	G(-) B <i>Achromobact. (G-)B</i> <i>Flavobact.</i> ++ G(-) B G(-) B G(-) B	++	++	--- --- --
24	R. F.	61	♂	Cholangio ca.			ABPC CBPC PTCD	5/VI 9/ 12/ 13/ 19/ 23/ 10/VI	<i>Klebsiella</i> ++ <i>E. coli</i> & <i>Kleb.</i> ++ <i>E. coli</i> & <i>Kleb.</i> ## <i>E. coli</i> & <i>Kleb.</i> ++ <i>E. coli</i> ## <i>E. coli</i> ## <i>E. coli</i> & <i>Kleb.</i> ##	---	---	## ## ## ## ## --

Table 5 Excretion of CFT during 24hrs after oral administration of 2.0g of the drug 4 times a day

Case	Urinary excretion	Biliary excretion
	g/Urine vol. (ml)	μ g/Bile vol. (ml)
1	0.72/1,120	0/470
2	1.56/990	280/350
3	1.25/1,000	0/1,000

Table 6 Clinical cases treated with CFT

Infection in subcutaneous soft tissue	5
panaritium	2
infected atheroma	1
Acute mastitis (purulent)	2
SCHLOFFER's tumor	2
Acute purulent lymphadenitis	4
Anorectal abscess	4
Ileocecalgia (susp. of appendicitis)	1
Cholangitis	3
Total	24

～8日で全治, またそれに近い状態となったもので, 薬剤が充分に関与したと思われるもの。

3) 無効 (Table 中 (—))

いわゆる, やや有効以下, または治癒傾向を認めないもの。

4) 不能 (Table 中 (?))

基礎疾患治療に際し, 本剤が附随的に使用されたもの, 外科処置, 他剤併用等により, 本剤による治療効果の比重を判じ難いもの, 副作用で投薬中止したもの, 等。

症 例 総 括

著効例について;

症例 9 は, 鬱滞性乳腺炎でなく, 化膿性乳腺炎と診断した例で, 初診時, 直径約 10 cm の発赤を伴う表在性の硬結を認めた。投薬開始後 4 日目から, 自覚症状の改善があり, 10 日間本剤投与により全治した。症例 15, 17, 19, 計 4 例, は上記規準から著効とした。

有効例, および判定不能例について;

症例 6, 7, は, 抜爪を併施行したが, 本剤による効

果もあったと思われる。しかし, 本症治療の主体は抜爪にあるので, 不能例に入れた。症例 12 は, 約胡桃大の限局性膿瘍を切除した。手術途中, 少量の膿汁汚染があったが一次的に治癒した。本剤の感染防止効果があったと思われるが, 治療効果は論じ難いので不能とした。

結局, 対象 24 例中, 判定不能 8 例, 著効 4, 有効 10, 無効 2 例, の結果を得た。

副 作 用

一般的に, 副作用の少ない薬剤と考えられる。症例 14, は心窩部不快感のため投与中止したが, 発症時高熱, および前医から解熱剤および抗生剤投与を受けており, いずれが起因したか不明であるが, 本剤にも 1 因あるかと見做した。

症例 20 は, 投与後 4 日, GOT, GPT 値の上昇を認めた。直ちに投与中止し経過追求 1 カ月後も改善を見ず, 精査の結果, 無症候性の胆石症を発見した。本剤の影響とするには, 投与期間は短く, 肝機能異常が長過ぎることからむしろ, 胆石症によるものと考えられる。

ま と め

1) 臨床分離株, *E. coli*, *Staph. aureus* に対する最小発育阻止濃度は, 低濃度で, 他の CER, CEX, ABPC, KM に勝るものがある。

2) 副作用は, 短期使用例では認めがたい。

3) 胆汁中排泄は概して極く微量である。

4) 臨床効果は細菌学的効果に平行した。

謝 辞

本臨床治験に際し, 御協力を賜った中央検査科細菌部門 宮崎亮之助氏はじめ諸氏に深甚な謝意を捧げる。

なお, 本治験に用いた Cefatrizine は萬有製薬(株)から提供された。

文 献

- LEITNER, F.; R. E. BUCK, M. MISIEK, T. A. PURSIANO & K. E. PRICE: BL-S640, a cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity: Properties *in vitro*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7: 298~305, 1975
- OVERTURF, G. D.; R. L. RESSLER, P. B. MARENGO & J. WILKINS: *In vitro* evaluation of BL-S640, a new oral cephalosporin antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemoth. 8: 305~310, 1975
- Cefatrizine 研究会報告, 第 22 回日本化学療法学会東日本支部総会, 1975 (新潟)

PRELIMINARY CLINICAL TRIALS WITH CEFATRIZINE (S-640 P)

YOSHINARI YAMADA and TOSHIAKI SAITO

Surgery, Kawasaki City Hospital, Kawasaki City, Kanagawa, Japan

This study was designed to evaluate the *in vitro* efficacy of CFT and to get further informations on its clinical utilization in surgery.

Brief summaries were given as follows :

1) Serum levels of CFT in the case of 1) and 2) were shown in Table 4 and Fig. 3. Peak drug concentration of 6.4 $\mu\text{g/ml}$ was achieved in Case No. 2.

2) MICs of 20 strains of *E. coli* were ranged between 0.78~3.12 $\mu\text{g/ml}$ of the drug. Ninety % of the strains were inhibited the growth by the concentration of 1.56 $\mu\text{g/ml}$.

For 21 strains of *Staph. aureus*, 95% of the strains was inhibited the growth by the concentration lower than 1.56 $\mu\text{g/ml}$.

3) Twenty-four patients were treated with CFT. A summary of clinical results is shown in Tables 6 and 7.