

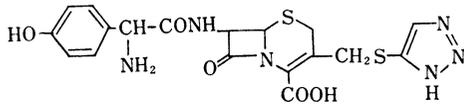
新セファロスポリン系薬剤 Cefatrizine (S-640 P) の泌尿器科領域における研究

宮村隆三・岸 洋一・西村洋司・高安久雄

東京大学医学部泌尿器科学教室

(主任：高安久雄教授)

Cefatrizine は米国 Bristol 社研究所において開発された新しい半合成セファロスポリン系抗生剤である。その化学構造式は下記のとおりである。



化学名は 7-[D-2-amino-2-(*p*-hydroxyphenyl) acetamido]-3-(1,2,3-triazol-5-ylthiomethyl) 3-cephem-4-carboxylic acid. (propylene glycol solvate) である。

今回、われわれはこの Cefatrizine (以下、CFT と略

す) を急性膀胱炎患者に使用し、若干の治験を得、また保存菌株について抗菌力を測定したので、ここに報告する。

I. 抗菌作用

東大泌尿器科において昭和 50 年 1 月から 3 月までに尿路感染症患者の尿から分離された菌に対する、CFT と Cephalexin (CEX) との MIC を日本化学療法学会標準法によって測定した。

結果は Table 1 のとおりである。すなわち、分離菌の内訳は、*E. coli* 50 株、*Klebsiella* 12 株、*Proteus* 17 株、*Citrobacter* 5 株、*Enterobacter* 2 株、*Pseudomonas* 14 株、*Serratia* 10 株、*Staphylococcus* 1 株、

Table 1 MIC of CFT and CEX against organisms isolated from clinical specimens

Organisms	No. of strains	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								
			0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>E. coli</i>	50	CFT		3	16	9	8	2	1	2	9
		CEX			1	6	20	9	2		12
<i>Klebsiella</i>	12	CFT			2	4	1	1			4
		CEX			1	3	2	2			4
<i>Proteus</i>	17	CFT	1	1	2	2	2	1			8
		CEX		1			3	2	3		8
<i>Citrobacter</i>	5	CFT									5
		CEX									5
<i>Enterobacter</i>	2	CFT									2
		CEX									2
<i>Pseudomonas</i>	14	CFT				1					13
		CEX						1			13
<i>Serratia</i>	10	CFT	1		1						8
		CEX		1			1				8
<i>Staphylococcus</i>	1	CFT	1								
		CEX				1					
<i>Enterococcus</i>	7	CFT						2	1	4	
		CEX							1	4	2
Total	118	CFT	3	4	21	16	11	6	2	6	49
		CEX		2	2	10	26	13	7	4	54

Table 2 Results of CFT treatment for acute cystitis (125 mg × 4, 3 days)

Case	Age	Sex	Before		After		Evaluation	Side effect
			W B C	Bacteria	W B C	Bacteria		
1	39	♀	+	<i>E. coli</i>	—	—	Excellent	—
2	59	♀	+	<i>E. coli</i>	—	—	Excellent	—
3	22	♀	≡	<i>E. coli</i>	2—3	—	Excellent	—
4	37	♀	≡	<i>E. coli</i>	4—5	—	Excellent	—
5	28	♀	≡	<i>E. coli</i>	—	—	Excellent	—
6	26	♀	≡	<i>E. coli</i>	10—12	—	Good	—
7	38	♀	+	<i>Klebsiella</i>	—	—	Excellent	—
8	25	♀	≡	<i>E. coli</i>	1—3	—	Excellent	—
9	40	♀	5—7	<i>E. coli</i>	0—2	—	Excellent	—
10	33	♀	+	<i>E. coli</i>	0—1	—	Excellent	—
11	25	♀	≡	<i>E. coli</i>	1—2	—	Excellent	—
12	24	♀	≡	<i>E. coli</i>	—	—	Excellent	—
13	53	♀	≡	<i>E. coli</i>	0—2	—	Excellent	—
14	25	♀	12—20	<i>Staph. aureus</i>	0—1	—	Excellent	—
15	26	♀	+	<i>E. coli</i>	?	?	?	Nausea, Vomiting

Table 3 Results of CFT treatment for acute cystitis (250 mg × 2, 3 days)

Case	Age	Sex	Before		After		Evaluation	Side effect
			W B C	Bacteria	W B C	Bacteria		
16	19	♀	≡	<i>E. coli</i>	5—10	—	Good	—
17	20	♀	+	<i>E. coli</i>	+	—	Good	—
18	39	♀	≡	<i>E. coli</i>	—	—	Excellent	—
19	44	♀	+	<i>E. coli</i>	1—2	—	Excellent	—
20	36	♀	20—30	<i>E. coli</i>	1—2	—	Excellent	—
21	27	♀	≡	<i>E. coli</i>	1—2	—	Excellent	—
22	26	♀	17—18	<i>E. coli</i>	1—2	—	Excellent	—
23	29	♀	10—12	<i>Staph. epid.</i>	0—2	—	Excellent	—
24	19	♀	+	<i>E. coli</i>	0—1	—	Excellent	—
25	40	♀	≡	<i>E. coli</i>	1—2	—	Excellent	—
26	27	♀	≡	<i>E. coli</i>	—	—	Excellent	—
27	37	♀	≡	<i>E. coli</i>	—	—	Excellent	—
28	34	♀	≡	<i>E. coli</i>	2—3	—	Excellent	—

Table 4 Susceptibility of organisms isolated from clinical specimens to CFT

Organisms			MIC (μg/ml)									
			0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
<i>E. coli</i>	22	undiluted				2	2	9	7	2		
		diluted (100 ×)			1	2	11	7	1			
<i>Klebsiella</i>	1	undiluted							1			
		diluted (100 ×)							1			
<i>Staph. epid.</i>	1	undiluted						1				
		diluted (100 ×)				1						

Enterococcus 7株で、合計118株である。*E. coli* に対するMICはCFTで3.13 μ g/ml、CEXで12.5 μ g/mlにpeakがあった。*Klebsiella*では3.13~25 μ g/mlの範囲にあり、両薬剤に著明な差は認めなかった。*Proteus*群ではCFTで0.78~25 μ g/mlの範囲と残り約半数は100 μ g/ml以上の耐性菌であった。*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* に対しては、両薬剤とも100 μ g/ml以上の耐性を示した。

II. 臨床効果

a. 対象および薬剤投与方法

三井記念病院および埼玉中央病院泌尿器科外来に受診した女子急性単純性膀胱炎患者を対象とした。Table 2, 3のように、19歳から59歳までの28症例である。薬剤投与方法は症例を2群にわけ、I群(症例1~15)は125mgカプセル1日4回、3日間投与とし、II群(症例16~28)は250mgカプセル、1日2回、3日間投与で、4日目に判定し、効果を比較した。

b. 効果判定基準

効果判定は薬剤投与前後の尿培養、尿所見から判定した。投与後、尿培養が陰性化し、尿所見が正常化したものを著効、尿培養が陰性化し、尿所見が改善したものを有効、尿培養が陰性化しなかったものを無効とした。

c. 効果

125mgカプセル1日4回投与群ではTable 2のように、症例15が投薬2日目から悪心、嘔吐があり投与を中止したため、14例につき効果をみた。

著効13例、有効1例であった。

250mgカプセル1日2回投与群はTable 3のように、13例につき検討した。著効11例、有効2例であった。両群とも有効率は100%であり、両群で臨床効果に差は無かった。今回の症例28例の分離菌は、*E. coli* 25株、*Klebsiella* 1株、*Staphylococcus aureus* 1株、*Staphylococcus epidermidis* 1株であった。分離菌による臨床効果の差は無かった。

分離菌のうち、*E. coli* 22株、*Klebsiella* 1株、*Staphylococcus epidermidis* 1株に対し、CFTのMICを測定したが、結果はTable 4のように、*E. coli* に対しては0.78~12.5 μ g/ml(24時間培養液原液)の範囲にありpeakは3.13 μ g/mlにあった。*Klebsiella*は6.25 μ g/ml、*Staphylococcus epidermidis*は3.13 μ g/mlであった。

d. 副作用

28例中1例(症例15)に悪心、嘔吐があったが、投薬中止により症状は消失した。その他の副作用は認められなかった。

III. 考案

すでにセファロsporin系薬剤が多数臨床的に使用されているが、今回のCFTは他剤と比較してどのような特徴があるかを考えてみる。まず試験管内での抗菌力に関してはわれわれの実験では、*E. coli* に対するMICをCEXと比較したが、CFTは3.13 μ g/mlに対し、CEXでは12.5 μ g/mlにpeakがあり、CFTのほうが低値を示していた。これと同じようなデータをE. YOURASOWSKYら¹⁾も報告している。すなわち、*E. coli* に対しCET 1.56 μ g/ml、CEX 3.12 μ g/mlであるのに対し、CFTでは0.39 μ g/mlにpeakがあったという。また、C. WATANAKUNAKORNら²⁾もCFTとABPC、CET、CEZ、CEXと比較しているが、*E. coli* に対しては、CFTとCEZは同じような抗菌力であり、他剤よりすぐれていると報告している。

Proteus 群に対し、われわれの実験ではCFTとCEXではそれほど抗菌力に差は無かったが、F. LEITNERら³⁾の報告によると、*Enterobacter*, *Proteus morgani*, *Proteus rettgeri* は一般にはCER、CEZ、CET、CEXに対しては抵抗性であるといわれているが、CFTはこれらの菌に対しても抗菌力を有すると報告している。次にわれわれは急性膀胱炎に対してCFTを、1日500mg3日間投与で充分な臨床効果を得たが、この投与量は従来のセファロsporin系薬剤の投与量より少ない。このことは、F. LEITNERら⁴⁾のCFTの血中濃度に関する報告でも、CET、CER、CEZに比べて、高濃度が長時間持続するという事実と一致すると思う。

以上のべたとおり、CFTは今までのセファロsporin系薬剤よりすぐれた点があるように思われる。

IV. 結語

1. 女子急性単純性膀胱炎患者28例にCFTを1日500mg、3日間投与し、著効24例、有効3例という結果を得た。1例は副作用のため投薬を中止したため効果は不明であった。

2. CFTを125mgカプセル1日4回の投与方法と、250mgカプセル1日2回投与方法とでは、投与方法による臨床効果の差は無かった。

3. 東大泌尿器科学教室での昭和50年1月から3月までの尿路感染症患者の尿から分離した菌株に対するCFTとCEXのMICを測定した結果、*E. coli* に対してはCFTは3.13 μ g/ml、CEXは12.5 μ g/mlにpeakがあった。*Klebsiella* に対しては3.13~25 μ g/mlの間にあり、両薬剤で差は無かった。

Citrobacter, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* に対しては両薬剤とも100 μ g/ml以上の耐性を示した。

なお本研究に用いた Cefatrizine は萬有製薬(株)から提供された。

文 献

- 1) YOURASSOWSKY, E.; E. SCHOUTENS & M. P. VANDERLINDEN: Comparative inhibitory activity of BL-S640 and two other cephalosporins. *J. Antibiotics* 28: 590~593, 1975
- 2) WATANAKUNAKORN, C.; T. BANNISTER & C. GLOTZBECKER: Susceptibility of clinical isolates of *Enterobacteriaceae* to BL-S640, a new oral cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7: 381~385, 1975
- 3) 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
- 4) LEITNER, F.; D. R. CHISHOLM, Y. H. TSAI, G. E. WRIGHT, R. G. DEREGIS & K. E. PRICE: BL-S640, a cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity: Bioavailability and therapeutic properties in rodents. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7: 306~310, 1975

CLINICAL INVESTIGATION OF CEFATRIZINE (S-640 P) IN THE FIELD OF UROLOGY

RYUZO MIYAMURA, YOICHI KISHI, YOZI NISHIMURA and HISAO TAKAYASU
Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
(Chief: Prof. H. TAKAYASU)

A new semisynthetic cephalosporin antibiotic, cefatrizine (S-640 P) was used for 28 patients with acute cystitis. Cefatrizine was administered orally for 3 days at a daily dose of 500 mg. The therapeutic results were as follows, 24 cases were excellent, 3 cases good. In one case, nausea and vomiting were observed. Most strains of *E. coli* were inhibited by cefatrizine at a concentration of 3.13 $\mu\text{g/ml}$.