

Cefatrizine (S-640 P) の基礎的・臨床的検討

栗山 学・堀江正宣・塩味陽子

河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科学教室 (主任: 西浦常雄教授)

Cefatrizine (S-640 P) (以下, CFT) は, 米国ブリストル研究所で開発された経口半合成セファロスポリン系抗生物質で, *Cephalosporium acremonium* または *Cephalosporium salmosynnematum* の培養によって得られるセファロスポリンCの化学的誘導体である¹⁾。

CFT の抗菌力は, グラム陽性, 陰性菌に広くおよび, CEX に比して 2~8 倍優れ, 投与後よく腸管から吸収され, 大部分が未変化のまま抗菌力を保って尿中へ排泄される²⁾。

今回我々は, 若干の基礎的検討とともに, 尿路感染症に対する CFT の臨床効果について, 検討を加えたので報告する。

A. 基礎的検討

1. 抗菌力の検討

1) 実験方法

当教室保存の標準株 18 株 (グラム陽性菌 6 株, グラ

ム陰性菌 12 株) と, 各種尿路感染症患者の尿中から分離された *E. coli* 105 株, *Klebsiella* 43 株, *P. mirabilis* 60 株について, CEX を対照薬剤として MIC を測定した。なお, 培地は Heart Infusion Agar (栄研), 接種菌量は 10^8 cells/ml とした。

2) 実験成績

標準株については, CFT, CEX とともに *P. aeruginosa* 2 株以外には, 高い感受性を示したが, 他のいずれの菌株の場合でも, CFT が CEX より 1~2 管程度優れていた (Table 1)。

また, 臨床分離 *E. coli* については, 両剤とも 1 峰性であり, MIC のピークは CFT, CEX で各々 $6.25 \mu\text{g/ml}$, $12.5 \mu\text{g/ml}$ であり, 累積パーセント, 相関図からも, CFT がやや優れた抗菌力を示す傾向が現われたが, 顕著な有意差は認められなかった (Fig. 1, 2, 3)。

次いで, *Klebsiella* についても, 両剤とも 1 峰性で,

Table 1 Antibacterial activity of CFT and CEX against some standard strains

Test strain	CFT	CEX
Gram-positive bacteria		
<i>B. subtilis</i> ATCC-6633	0.39	1.56
<i>S. aureus</i> FDA 209 P	0.39	1.56
<i>S. aureus</i> Terasima	0.78	1.56
<i>S. aureus</i> 226	0.78	1.56
<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001	0.78	1.56
<i>Sarcina lutea</i> ATCC-9341	≤ 0.19	1.56
Gram-negative bacteria		
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	6.25	12.5
<i>E. coli</i> K-12	1.56	6.25
<i>E. coli</i> Kp	3.13	12.5
<i>E. coli</i> 0111	3.13	12.5
<i>E. coli</i> 055	6.25	25
<i>E. coli</i> 014 K-7	6.25	12.5
<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	0.78	3.13
<i>Shigella flexneri</i> 2a 5503	1.56	6.25
<i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	1.56	12.5
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> Shogen	>100	>100
<i>Proteus</i> sp. (MB 838)	0.78	6.25

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

MIC のピークは各々、1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあり、4管ほど CFT が優れていた。累積パーセントで、より明瞭である。しかし、相関を見てみると、CFT に耐性で CEX に感受性を有する株が 2 株認められた (Fig. 4, 5, 6)。

さらに、*P. mirabilis* では、両剤とも鋭い 1 峰性のピークを描くが、CFT は 1 株を除いて 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下

Fig. 1 Sensitivity distribution of *E. coli* isolated from urinary tract (105 strains)

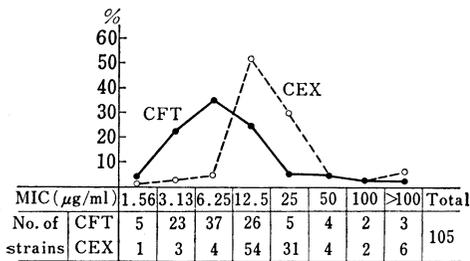


Fig. 2 Cumulative percentage of sensitive strains (*E. coli* 105 strains)

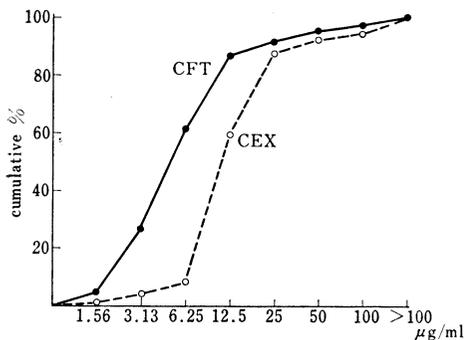
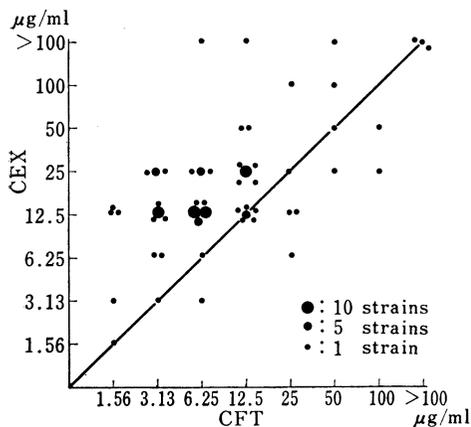


Fig. 3 Correlative susceptibility of sensitive strains (*E. coli* 105 strains)



と、CEX に比してきわだって優れていた。この関係は、累積パーセント、相関図でいっそう明らかである (Fig. 7, 8, 9)。

2. Biophotometer による検計

1) 実験方法

CFT の *E. coli* に対する発育抑制態度を見るために、Biophotometer (Bio-Log II) を用いて検討した。なお、培地は Trypticase-Soy broth (BBL) を、接種菌量は 10^8 cells/ml レベルとした。また、CEX, CET を対照薬剤として用いた。

Fig. 4 Sensitivity distribution of *Klebsiella* isolated from urinary tract (43 strains)

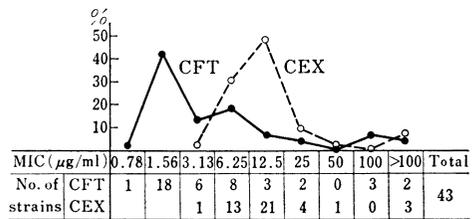


Fig. 5 Cumulative percentage of sensitive strains (*Klebsiella* 43 strains)

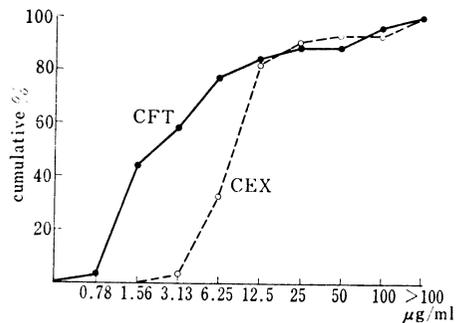
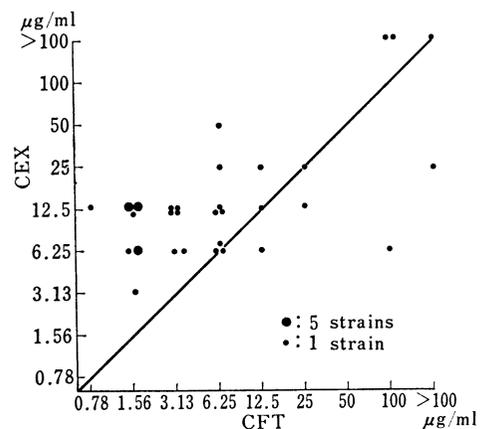


Fig. 6 Correlative susceptibility of sensitive strains (*Klebsiella* 43 strains)



2) 実験成績

まず, CFT, CEX の 1/4 MIC, 1/2 MIC, 1 MIC 添加時の, *E. coli* NIH JC-2 に対する抑制態度をみると, CFT は, 1/4 MIC, 1/2 MIC で各々 14 hrs. 23hrs. の growth inhibition を示し, CEX のそれより優れていた。しかし, 1MIC では CEX のほうが, 逆に長時間の抑制をしていた (Fig. 10)。

次いで, 感性大腸菌の中では比較的 β -lactamase 活性の強い^{3,4)} *E. coli* EC437 株を用いて, 1/4, 1/2, 1MIC における CFT, CEX, CET の抑制能を比較したところ,

Fig. 7 Sensitivity distribution of *P. mirabilis* isolated from urinary tract (60 strains)

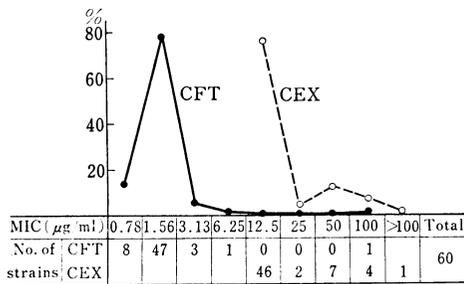


Fig. 8 Cumulative percentage of sensitive strains (*P. mirabilis* 60 strains)

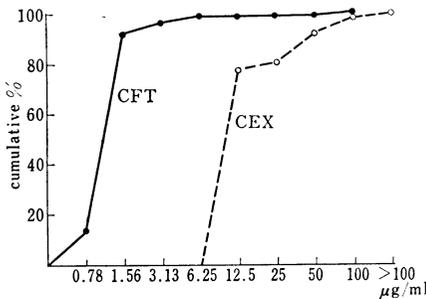
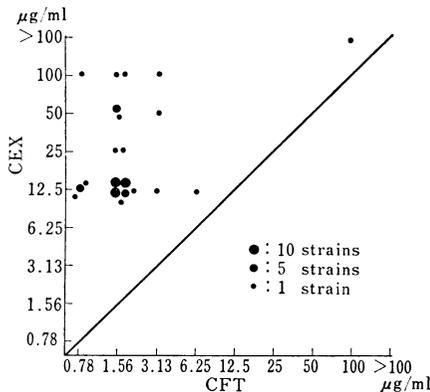


Fig. 9 Correlative susceptibility of sensitive strains (*P. mirabilis* 60 strains)



いずれの MIC においても, CFT の growth inhibition が優れていた。さらに CFT の濃度を高めると, 1MIC で 31 hrs. の抑制であったのが, 2MIC では 48 hrs. 4MIC では菌数計算上でも 0 と, bactericidal であった (Fig. 11)。

また, 他の β -lactam 系抗生物質との相乗作用の発現程度を, CEX のそれと比較する目的で, ABPC との間

Fig. 10 Growth inhibition of CFT and CEX against *E. coli*

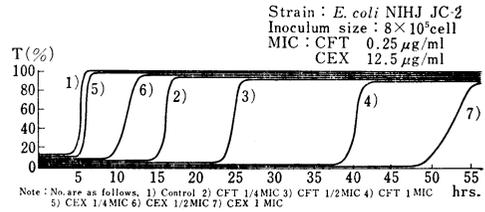


Fig. 11 Growth inhibition of CFT, CEX and CET against *E. coli*

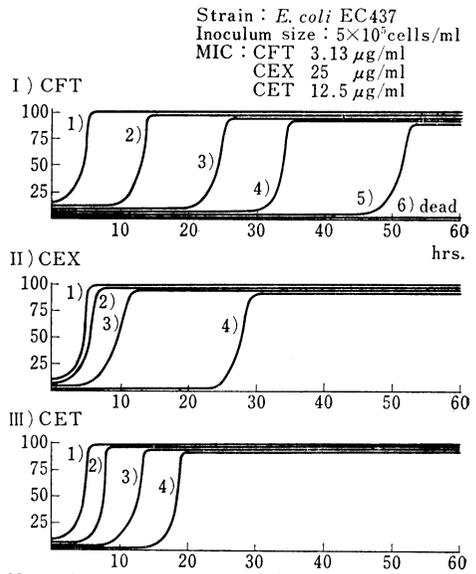
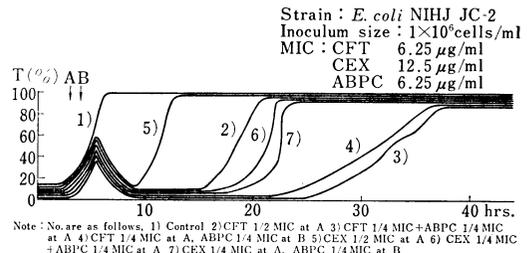


Fig. 12 Synergistic effect of CFT and CEX adding ABPC against *E. coli*



での効果を検討した (Fig. 12)。T=10% (A点) で、CFT, CEX を各々 1/2 MIC 添加すると、抑制時間は 15hrs., 9hrs. であったが、このA点で CFT 1/4 MIC+ABPC 1/4 MIC, CEX 1/4 MIC+ABPC 1/4 MICを添加した場合は、各々 21hrs., 16hrs. まで抑制し、さらに CFT+ABPC のほうが、緩やかな勾配であった。CFT, CEX とともに、ABPC との間に相乗作用を持つが、CFT のほうがより優れていた。また、添加時期をずらせた場合の効果を見るために、A点で CFT, CEX 各々 1/4 MIC 添加後、T=30% (B点) で、ABPC 1/4 MIC を添加してみたが、同時に添加した場合と有意差は生じなかった。

3. 尿中排泄の検討

1) 実験方法

健康成人男子 1 名に、空腹時、CFT 1,000mg (250 mg×4 カプセル) を 1 回服用させ、30分, 1, 2, 3, 4, 5, 6 時間後の尿を採取し、尿中濃度を Cup 法で測定した。検定菌は *B. subtilis* ATCC-6633 株、培地は Heart Infusion Agar (栄研) を用いた。検体は、ミリポアフィルターで滅菌後、体液中濃度小委員会の指示⁵⁾に従って、1/15M, PB の pH 6 と 7 で希釈した。

2) 実験成績

まず、pH 6 の場合の濃度ピークは服用後 2~3hrs. にあり、6,200µg/ml であった。6時間までの回収率は、65% であった。

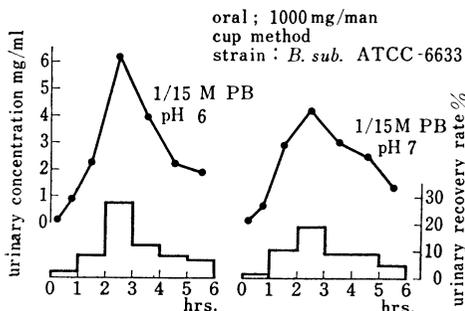
次いで、pH 7 の場合では、濃度ピークは、pH 6 と同じく 2~3hrs. にあり、濃度は 4,200µg/ml であった。6時間回収率は、54% であった。濃度、回収率ともに、pH 6 の時のほうが、若干優れていた (Fig. 13)。

4. 尿中代謝物の検討

1) 実験方法

CFT の尿中代謝物の有無を確認する目的で、以下の検討を行なった。まず、尿中濃度測定に用いた尿を、各 2 時間毎にプールし、透析膜 (18/32, Visking Compa-

Fig. 13 Urinary excretion in man following oral administration of CFT



ny) 中で、polyethylene glycol (キンダ化学, 以下 P. G.) を用い、4°C 下で約 10 倍濃縮して検体とし、thin layer chromatography をあげ、Bioautogram を作製した。Solvent は n-BuOH : EtOH : H₂O=4 : 1 : 5 を、adsorbent には Merck 社の Kieselgel F 254 を、検定菌は *B. subtilis* ATCC-6633, また medium は Heart Infusion Agar (栄研) を用いた。

次いで、個人差の検討を行なう目的で、前回と同様に 1,000mg (250mg×4 カプセル) を、4 名の健康成人男子に投与し、2~4 時間後の尿を採取して、Bioautogram を作製した。

さらに、剤型上の差異、濃縮方法の違いによる差異を検討するため、まず試験管内で ① CFT 原末, ② CFT 250mg カプセル, ③ CFT に用いられたカプセルそのもの(日本エランコ社), ④ CFT 250mg カプセル内容, ⑤ P.G. を溶解させて、Bioautogram を作製するいっぽうで、原末 1,000mg 服用前の尿と、服用後 6 時間までの尿を、① 未濃縮の場合、② 凍結後再融解させた上清を用いた場合、③ 蒸発乾固させた場合、④ Minicon (Amicon Company) で、10 倍濃縮した場合、⑤ P.G. で 10 倍に濃縮した場合で、各々を検体として Bioautogram を作製した。

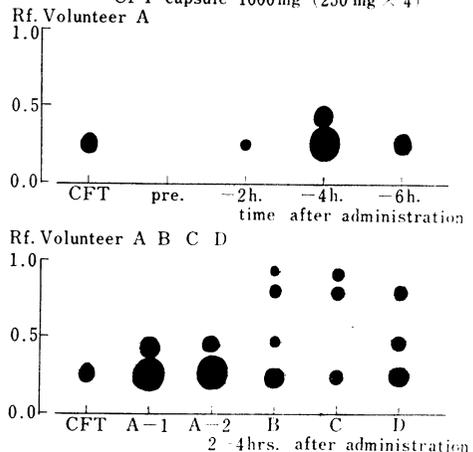
2) 実験成績

まず volunteer A の場合、服用前の尿では抗菌活性を持つ spot はなく、服用後 0~2hrs. 4~6hrs. 尿では、CFT 原末と同じく Rf 値 0.24 に 1spot を認めただけであったが、2~4hrs. 尿ではこの spot の他に、

Fig. 14 Bioautogram of human urinary CFT after oral administration

i) Urine concentrated by polyethylene glycol

Solvent : n-BuOH : EtOH : H₂O = 4 : 1 : 5
Adsorbent : Kieselgel F254 (Merck)
Test org. : *B. sub.* ATCC-6633
Medium : H. I. Agar (Eiken)
CFT capsule 1000mg (250 mg × 4)



Rf=0.45 付近に別の spot を認めた。

次いで、volunteer A, B, C, D の 2~4hrs. 尿でのそれを比較すると、抗菌活性を有する spot は、A は 2 回とも Rf=0.24, 0.45 と同一結果であったが、B ではこの 2 つの他に Rf=0.80, 0.90 の 4 つ、C では Rf=0.24, 0.80, 0.90 の 3 つ、さらに D では Rf=0.24, 0.45, 0.80 の 3 つの spot を認めた (Fig. 14)。

さらに、CFT 原末、CFT カプセル、カプセル内容の CFT では、ほぼ同一 Rf を示したが、CFT に用いられたカプセルには原末と同一 Rf 値で軽度の抗菌活性を有する spot があり、また P.G. では Rf=0.73 の部位に spot が存在した。種々の方法による濃縮尿を検体とした比較では、全例とも投与前の尿には spot なく、投与後尿では、P.G. による場合だけ、原末と異なる部位にもう 1 つの spot を認めた (Fig. 15)。

B. 臨床的検討

1. 治療効果

1) 対象および投与方法

各種尿路感染症 53 例に CFT カプセルを投与してその効果を検討した。その中で、脱落症例があり、判定可能例は 34 例であった。

対象疾患は、急性単純性尿道炎 1 例、急性単純性膀胱炎 12 例、急性単純性腎盂腎炎 1 例、慢性複雑性膀胱炎 9 例、慢性複雑性腎盂腎炎 11 例の 34 例で、いずれも昭和 49 年 11 月 18 日から昭和 50 年 6 月 3 日までに、岐阜大学泌尿器科を訪れた外来、入院患者である。

CFT は、急性症では 1 回 250mg を 3 回毎食後、慢性症では 1 回 500mg を 3 回毎食後に服用させるのを原則とした。また、その投与期間は、急性症で 3 または 4 日間、慢性症では 7 日間を原則とした。

臨床効果の判定は、症状・膿尿・細菌尿の 3 者に対する効果で行ない、著効・有効・無効の 3 段階に判定した。

2) 臨床成績

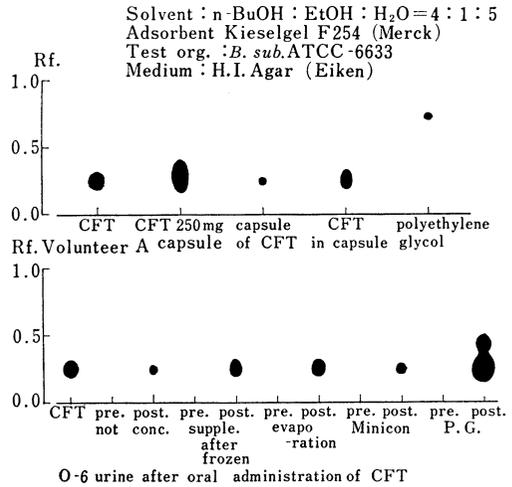
CFT の投与を行なった急性尿路感染症の症例を Table 2, 慢性尿路感染症を Table 3 に、それぞれ一括して示す。

尿路感染症に対する CFT の臨床効果をまとめてみると、まず急性尿路感染症では、14 例中、著効 13 例、有効 1 例と全例に効果が認められている。いっぽう、慢性尿路感染症では、20 例中、著効 9 例、有効 6 例、無効 5 例で、その有効率は 75% と急性症に比して低いが、かなりの効果があった (Table 4)。

次に、細菌学的効果を見ると、急性尿路感染症の原因菌は、14 例中、*E. coli* 11 例、*Klebsiella* 1 例、*S. epidermidis* 2 例であったが、いずれも陰性化している。また、慢性尿路感染症のそれは、20 例中に 21 株あり、陰

Fig. 15 Bioautogram of human urinary CFT after oral administration

ii) Concentrated by various methods



性は 16 例、76% に認めた。菌交代は 1 例 (*E. coli* → *Klebsiella*) であり、この菌交代例を含めて初診時の細菌消失率は 81% であった。なお、4 例 (19%) では、CFT 投与後も、投与前の細菌が存続していた (Table 5)。

この細菌学的効果と MIC との関係は、測定した急性症 9 株、慢性症 16 株の計 25 株においては必ずしも一定ではなく、むしろ MIC の大小より、菌種との関係が深いようであった。すなわち、100 μg/ml 以上の MIC を示した *S. faecalis* 100 μg/ml の *E. coli*, *S. faecalis*, *S. epidermidis* が消失した いっぽうで、3.13 μg/ml の *P. vulgaris*, 感受性を有する腸内細菌以外の G(-) 細菌の 2 例がともに、存続していた (Fig. 16)。

最後に副作用であるが、CFT 投与 53 例中 1 例 (2%) に、全身性の Urticaria が、750mg (250mg カプセル/回で 3 回) 服用時点で出現した。この時点で投薬を中止したところ、約 1 日後に消失した。その他の消化器症状を初めとする自覚的副作用は認めていない。さらに、CFT 投与前後に、肝機能指標として、GOT (8 例), GPT (8 例), LDH (8 例), Al-P (7 例), Ch-E (3

Fig. 16 Bacteriological response in relation to MIC

Diag.	Organism	MIC (μg/ml)								
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Acute UTI	<i>E. coli</i>		○		○	○	○			
	<i>Klebsiella</i>									
	<i>S. epider.</i>		○							
Chronic UTI	<i>E. coli</i>			○	○			○		
	<i>Klebsiella</i>									○
	<i>P. mirab.</i>			○	○					
	<i>P. vulg.</i>			●						
	GNB except EB						●	●		
	<i>S. faecalis</i> <i>S. epider.</i>						○	○		○

○: Eliminated ●: Persisted

Table 2 Clinical cases

I. Acute urinary tract infection

No.	Age & Sex	Dose (g/d) × days	Diag.	Organism			Effect		Clinical effect	Side effect
				strain	counts	MIC	pyuria	bacteriuria		
1	45 f.	0.75×4	ASU	<i>E. coli</i>	64×10 ⁸		Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
2	20 f.	0.75×3	ASC	<i>S. epider.</i>	5×10 ⁵	0.78	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
3	19 f.	0.75×3	ASC	<i>S. epider.</i>	9×10 ³		Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
4	31 f.	0.75×3	ASC	<i>E. coli</i>	89×10 ⁸		Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
5	60 f.	0.75×3	ASC	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	6.25	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
6	20 f.	0.75×3	ASC	<i>E. coli</i>	5×10 ⁵	12.5	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
7	59 f.	0.75×3	ASC	<i>E. coli</i>	49×10 ³	12.5	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
8	63 f.	0.75×3	ASC	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	6.25	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
9	72 f.	0.75×3	ASC	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	6.25	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
10	20 f.	0.75×3	ASC	<i>E. coli</i>	>10 ⁷		Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
11	49 f.	0.75×4	ASC	<i>Klebsiella</i>	>10 ⁷	25	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
12	20 f.	1.5×3	ASC	<i>E. coli</i>	19×10 ⁸	1.56	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
13	72 f.	1.5×3	ASC	<i>E. coli</i>	4×10 ⁵		Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
14	48 f.	1.5×3	ASPN	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	25	Decreased	Eliminated	Good	(-)

ASU : Acute simple urethritis

ASC : Acute simple cystitis

ASPN : Acute simple pyelonephritis

Table 3 Clinical cases

II. Chronic urinary tract infection

No.	Age & Sex	Dose (g/d) × days	Diag.	Organism			Effect		Critical effect	Side effect
				strain	counts	MIC	pyuria	bacteriuria		
15	59 m.	1.5×3	CCC	<i>P. mirab.</i>	2×10 ⁵	3.13	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
16	59 m.	1.5×5	CCC	<i>P. mirab.</i>	2×10 ⁵	3.13	Disappeared	Eliminated	Excellent	GOT↑ GPT↑
17	75 f.	1.5×7	CCC	<i>S. faecalis</i>	90×10 ⁵	12.5	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
18	66 f.	1.5×7	CCC	<i>E. coli</i>	53×10 ⁵	6.25	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
19	40 m.	1.5×7	CCC	<i>E. coli</i>	3×10 ⁵	3.13	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
20	80 m.	1.5×7	CCC	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	50	Decreased	Eliminated	Good	(-)
21	72 m.	1.5×7	CCC	<i>S. faecalis</i>	>10 ⁷	>100	Decreased	Eliminated	Good	(-)
22	35 m.	1.5×7	CCC	GNB except EB	22×10 ⁸	25	Persisted	Persisted	Poor	(-)
23	55 m.	1.5×7	CCC	<i>P. vulg.</i>	6×10 ⁸		Decreased	persisted	Poor	(-)
24	55 m.	0.375×7	CCPN	<i>E. coli</i>	5×10 ⁵		Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
25	8 m.	1.0×3	CCPN	<i>P. mirab.</i>	9×10 ⁵	6.25	Disappeared	Eliminated	Excellent	GOT↑
26	8 m.	1.0×4	CCPN	<i>P. vulg.</i>	>10 ⁷		Persisted	Eliminated	Good	(-)
27	22 f.	1.5×7	CCPN	<i>Klebsiella</i>	3×10 ⁵	100	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
28	76 m.	1.5×7	CCPN	<i>S. epider.</i>	74×10 ³	100	Decreased	Eliminated	Good	(-)
29	31 f.	1.5×7	CCPN	<i>S. faecalis</i>	5×10 ³	12.5	Decreased	Eliminated	Good	(-)
30	52 m.	1.5×7	CCPN	1) <i>P. aerug.</i> 2) <i>S. faecalis</i>	3×10 ⁵		Persisted	1) Persisted 2) Eliminated	Poor	(-)
31	63 m.	1.5×7	CCPN	GNB except EB	<10 ³	12.5	Disappeared	Persisted	Poor	(-)
32	55 m.	1.5×7	CCPN	<i>E. coli</i>	49×10 ⁵		Disappeared	Altered	Poor	(-)
33	71 m.	1.5×9	CCPN	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	6.25	Decreased	Eliminated	Good	(-)
34	45 f.	2.0×4	CCPN	<i>S. faecalis</i>	>10 ⁷	100	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)

CCC : Chronic complicated cystitis

CCPN : Chronic complicated pyelonephritis

Table 4 Effect of CFT treatment on UTI

Diagnosis		No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficiency rate (%)
Acute	Simple urethritis	1	1	0	0	100
	Simple cystitis	12	12	0	0	
	Simple pyelonephritis	1	0	1	0	
Chronic	Complicated cystitis	9	5	2	2	75
	Complicated pyelonephritis	11	4	4	3	
Total		34	22	7	5	85

Table 5 Bacteriological response

Diagnosis	Organism	Eliminated	Altered	Persisted	Total
Acute UTI	<i>E. coli</i>	11	0	0	11
	<i>Klebsiella</i>	1	0	0	1
	<i>S. epider.</i>	2	0	0	2
	Subtotal	14	0	0	14
Chronic UTI	<i>E. coli</i>	5	1	0	6
	<i>Klebsiella</i>	1	0	0	1
	<i>P. mirab.</i>	3	0	0	3
	<i>P. vulg.</i>	1	0	1	2
	<i>P. aerug.</i>	0	0	1	1
	GNB except EB	0	0	2	2
	<i>S. faecalis</i>	5	0	0	5
	<i>S. epider.</i>	1	0	0	1
	Subtotal	16	1	4	21
Total		30	1	4	35

例), また腎機能指標として, Na (10例), K (10例), Cl (10例), BUN (10例), S-Creatinine (4例) が測定してあるが, この中で, 1例 (症例 No. 25) で GOT (前 20, 中 44, 後 70) の上昇, さらに別の1例 (No. 16) で GOT (前 30, 後 181), GPT (前 26, 後 197) 両者の上昇を認めている。両例ともに, LDH, Al-P, Ch

-E などには異常なく, とともに手術直後ということもあって, 明らかな薬剤による影響とは断定しにくい。投与終了後, とくに治療することなく両例ともに, 正常値に復した。この2例以外では, 全ての検査項目で正常内変動であった (Fig. 17, 18)。

Fig. 17 Influence on the liver function due to CFT treatment

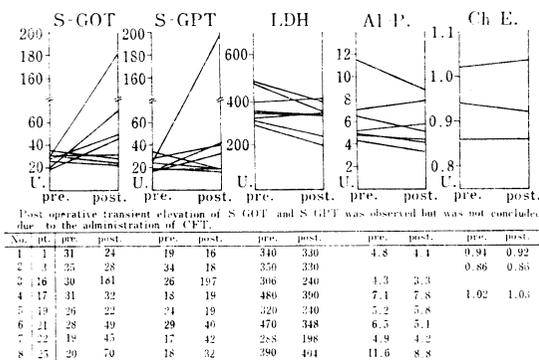


Fig. 18 Influence on the renal function due to CFT treatment

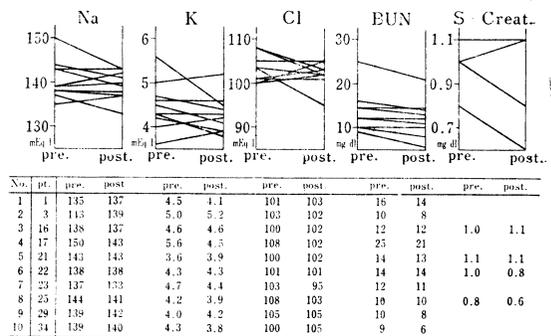


Table 6 Suppressive effect of CFT to recurrent UTI

No.	Age & Sex	Diag.	Organism	Pre-used antibiotic	7 days			14 days			Clinical effect	Side effect
					symp.	pyuria	bacteriuria	symp.	pyuria	bacteriuria		
1	25 f.	ASC	<i>S. epider.</i> >10 ⁷	FL-1039 150 mg 5 d	free	none	none	free	none	none	Excellent	(-)
2	26 f.	ASC	<i>E. coli</i> >10 ⁷	FL-1039 150 mg 7 d	free	none	none	free	none	none	Excellent	(-)
3	43 f.	CCC	<i>E. coli</i> >10 ⁷	FL-1039 150 mg 7 d	free	none	none	free	none	none	Excellent	(-)
4	59 m.	CCC	<i>Citrobacter</i> >10 ⁷	FL-1039 150 mg 7 d	free	persisted	none	free	none	none	Good	(-)
5	55 m.	CCPN	<i>E. coli</i> 5×10 ⁵	CFT 375 mg 7 d	free	none	none				Excellent	(-)

CFT : 375 mg/day 7~14 days

ASC, CCC, CCPN : same as clinical cases

2. 再発抑制効果

1) 対象および投与方法

尿路感染症治療後の患者に対する CFT の再発抑制効果を検討した。

対象患者は、昭和 50 年 5 月 22 日から、昭和 50 年 6 月 10 日までに岐阜大学泌尿器科外来を訪れたものであり、その原疾患は、急性単純性膀胱炎 2 例、慢性複雑性膀胱炎 2 例、慢性複雑性腎盂腎炎 1 例であった。治療目的に使用した抗生物質は、4 例が FL-1039, 1 例が CFT であった。

再発抑制のためには、CFT を 1 回 125 mg カプセルを毎食後、7~14 日間投与した。

効果は、症状・膿尿・細菌尿の有無で判定し、著効・有効・無効の 3 段階に分けた。

2) 臨床効果

再発抑制効果をみた症例を Table 6 に一括して示す。急性症 2 例、慢性症 3 例に、著効 4 例、有効 1 例と、全例 CFT 投与期間中は、再発抑制に成功している。また、この間、何らかの自覚的副作用は 1 例も認めていない。

C. 考 按

1. 抗菌力について

尿路感染症原因菌として頻度の高い *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* に対する MIC は、CEX のそれと比較して同程度もしくはそれ以上の成績であった。とくに *P. mirabilis* 60 株では、1 株を除いて 6.25 μg/ml 以下と注目される場所である。この点は、五島の集計⁶⁾、LEITNER ら⁷⁾、さらに WATANAKUNAKORN ら⁸⁾の論文でも同様であり、近年このような菌種による尿路感染症が増加している点からも、CFT の抗菌力の出色の点であると思われる。しかし、いっぽうでは、*P. aeruginosa* には無効である点も、経口セファロスポリン剤であるため当然ではあるが、やはり確認しておかねばならない。

2. Biophotometer による検討について

CFT, CEX 添加培地内での *E. coli* NIHJ JC-2 の発育は、1/4, 1/2 MIC では CFT のほうが抑制能が強いが、1 MIC ではこの関係が逆転している。この原因は、必ずしも明らかではないが、CFT が MIC 濃度のより低いところから filament 形成をおこさせること⁹⁾と関係があるのかも知れない。いっぽう、CFT は、*E. coli* EC 437 株に対しては、CEX, CET に比して全ての MIC でより長く発育を抑制しており、これら 2 剤より、β-lactamase に抵抗することが示唆された。

さらに、近年抗生物質相互間の相乗作用に関する文献が散見されるが、いっぽうをセファロスポリン系抗生物質に求めたのは少ないようである。HYAMS⁹⁾ らは、アミノ配糖体系抗生物質 (GM, TOB) と、CET または CEZ の併用で *Providencia*, *Proteus* の MIC, MBC の低下を認め、これらの 2 つの系統の抗生物質間に相乗効果が認められると述べている。いっぽう、GREENWOOD と O'GRADY¹⁰⁾ は、β-lactam 系抗生物質相互の相乗作用について一連の研究を行ない、この相互作用の機作について 3 つの type があることを述べている。すなわち、① Methicillin のペニシリナーゼ安定化作用を利用するもの、② CEX と FL-1060 の併用で、個々の薬剤単独では不可能な spheroblast 形成を行ないうる作用、③ CEX が広い濃度幅で filament を作る能力¹¹⁾ を利用して、他剤の溶菌力を助長する作用である。今回のわれわれの実験では、この第 3 の type を想定して検討したところ、一定の条件下ではあるが、CFT のほうが CEX より優れていることを確認した。しかし、GREENWOOD らの論文¹⁰⁾にあるような、添加時期のずれによる効果の差異は認められなかった。しかしながら、添加薬剤濃度、パートナーとなる薬剤の種類、添加時期、MIC によらず絶対量での比較などの検討の余地が残されているよう

に思われる。

3. 尿中排泄について

尿中濃度のピークは、服用後 2~3 時間にあり、6 時間回収率は、希釈液の pH が 6 のとき 65%、7 では 54% であった。CEX に関する他報告^{1,5,12,13)} と比較すると、ピーク時間は遅く、また回収率が CEX で 80% 以上であるのに比して劣っている。また、pH があがるほど、力価の低下を生じやすい点は、とくに尿路感染症を扱うわれわれには、實際上、いくぶんかの問題が残るようである。

4. 尿中代謝物について

萬有研究所の実験^{11,14)}では、CFT 服用後のヒト尿中で抗菌活性を有する物質は、元々の CFT だけであり、出現するかも知れぬ M₃ には、抗菌力はないとされており、東大医科研内科のデータ¹⁴⁾も、これを裏付けている。

しかし、われわれの実験では、4名の男子尿中に、CFT 原物質と同じ Rf 値を示す spot の他に、Rf=0.45, 0.80, 0.90 付近に種々の spot を認め、さらには被検者各々で、必ずしもこの 4つが出現しないという結果になった。われわれの方法が、前 2者と異なる点は、① 1,000 mg という多量の服用であり、かつ ② P.G. による濃縮を施行したことである。このため、尿中に微量に存在する物質を detect しえた可能性を否定できない。いっばう、薬剤剤型の差、P.G. による濃縮過程で原物質の破壊、他物質の混入などの人為的要素も否定できぬため、原末の他に、カプセル剤、カプセルそのもの、カプセル内容、P.G. を溶解して Bioautogram を作製すると、薬剤を十分に洗浄したにも拘わらず、カプセルそのものにも、Rf=0.25 の spot を認め、P.G. は Rf=0.73 に spot を作った。今回の検討では、カプセルの spot と原末のそれとは、Rf 値がほぼ同じため混乱はないが、P.G. が透析膜内へ混入すると（膜の構造上、考えにくい）、先ほどの Rf=0.80 付近に spot を作った被検者 B.C.D. の結果が、必ずしも CFT の代謝物とは言にくくなる。また、種々の濃縮を施行した場合、P.G. によった時だけ複数 spot になり、他の場合では原末と同一部位だけであった。

以上の結果から、P.G. 濃縮による Bioautogram に出来た複数 spot は、濃縮過程に生じた何らかの人為的な所為と考えざるをえないが、全てをこの点に帰するには、まだ不明のことが多いと言わざるをえない。

5. 臨床効果について

急性尿路感染症では、14 例全例に効果を見ていて、全例単純性であり、また原因菌の大部分が *E. coli* であること、さらにその MIC も 25 μg/ml 以下であり、当然の結果であろう。投与量は、750 mg/day を原則とし

たが、さらに少量でも十分に効果が期待できるであろうと思われた。

いっばう、慢性尿路感染症は、20 例中 15 例、75% の有効率であった。全例ともに尿路に何らかの原疾患を有していることからみて、この成績は満足すべきものと考えられる。ただし、細菌学的には、MIC と効果の間に gap があり、*P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, 腸内細菌以外の G(-) 細菌には、MIC と関係なく無効例が多かった。これは、大越の集計¹⁵⁾にも現われており、上記菌種に対して CFT を投与する際には注意が必要であろう。

副作用は、自覚的には 1 例に全身の Urticaria を認めたが、嘔気などの胃腸症状は 1 例も認めなかった。また、2 名に GOT, GPT の上昇が認められたが、投与終了後、速やかに元に復した。この 2 例とも、手術直後のため、CFT 投与だけが原因であるとは断定できない。

さらに、急性症に対する投与量の半量 (375 mg/day) を、7~14 日間投与して、再発抑制効果をみた症例では、5 例と少数例ではあるが全例に効果を認めた。このうち 3 例は、再発傾向を強く持つ慢性複雑性尿路感染症であるので、この成績は優れたものであろう。

D. 結 論

新しい経口半合成セファロsporin系抗生物質 CFT について、基礎的ならびに臨床的検討を加えた結果、次のような結論を得た。

1. 標準株 18 株、尿路由来 *E. coli* 105 株、同 *Klebsiella* 43 株、同 *P. mirabilis* 60 株に対する抗菌力は、CEX に比して優れていた。とくに *P. mirabilis* については、1 例以外 6.25 μg/ml 以下であった。
2. 比較的 β-lactamase 活性の強い *E. coli* EC 437 株に対しては、CEX, CET より発育抑制能において優れており、4MIC では bactericidal であった。
3. *E. coli* NIHJ JC 2 に対する ABPC との相乗作用の検討では、CEX より優れていた。
4. 尿中濃度は投与後 2~3 時間でピークに達し、6 時間までに約 60% が回収された。しかし、希釈液の pH によって、測定値の変動が認められた。
5. 尿中代謝物を polyethylene glycol 濃縮による Bioautogram で検討したところ、CFT 以外の spot が認められたが、種々の検討の結果、現時点では、尿中に CFT 以外の代謝物が存在するとは考えにくい。
6. 臨床効果では、急性尿路感染症 14 例には全例に有効、慢性尿路感染症 20 例では 75% の有効率であった。
7. 副作用として、全投与例 53 例中 1 例に、Urticaria の出現をみ、1 例に GOT の、また別の 1 例に GOT, GPT の上昇をみた。
8. 5 例に再発抑制効果をみ、全例に有効であった。

終わりにあたり、CFT 原末・カプセル・培地・菌株の供与、ならびに本検討に多大の協力をいただいた、萬有製薬株式会社に深謝します。

文 献

- 1) S-640 P プロシヤ：萬有製薬株式会社編，1974
- 2) 上田 泰：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
- 3) 塩味陽子，坂 義人，河田幸道，西浦常雄：いわゆる感性大腸菌による Cephalosporin 系薬剤の不活化について。Chemotherapy 22 : 294, 1974
- 4) 塩味陽子，坂 義人，河田幸道，西浦常雄：いわゆる感性大腸菌による Cephalosporin 系薬剤の不活化について，第 2 報。Chemotherapy 22 : 1613, 1974
- 5) 清水喜八郎：Cefatrizine 研究会報告—吸収・排泄。第 22 回日本化学療法学会東日本支部総会，1975
- 6) 五島瑛智子：Cefatrizine 研究会報告—細菌学的検討。第 22 回日本化学療法学会東日本支部総会，1975
- 7) LEITNER, F. ; D. R. CHISHOLM, Y. H. TSAI, G. E. WRIGHT, R. G. DEREGIS & K. E. PRICE : BL-S 640, a cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity : Bioavailability and therapeutic properties in rodents. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7 : 306~310, 1975
- 8) WATANAKUNAKORN, C. ; T. BANNISTER & C. GLOTZBECKER : Susceptibility of clinical isolates of *Enterobacteriaceae* to BL-S 640, a new oral cephalosporin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7 : 381~385, 1975
- 9) HYAMS, P. J. ; M. S. SIMBERKOFF & J. J. RAHAL, Jr. : Synergy between cephalosporin and aminoglycoside antibiotics against *Providencia* and *Proteus*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 5 : 571~577, 1974
- 10) GREENWOOD, D. & F. O'GRADY : Lysis enhancement : A novel form of interaction between β -lactam antibiotics. J. Med. Microbiol. 8 : 205~208, 1975
- 11) FUJII, R. ; M. KONNO & K. UBUKATA : The filamentous shape of *Escherichia coli* treated with cephalixin in higher concentration than the minimum inhibitory concentration and its clinical significance. In Progress in antimicrobial and anticancer chemotherapy, Vol. 1, edited by H. UMEZAWA, Baltimore & Manchester, p. 374, 1970
- 12) 西村治雄，磯野 淳，金沢喜代治：Cephalosporin C 系新抗生物質 Cephalixin (Lilly) に関する実験的評価，その 2，生物学的定量法と吸収排泄について。最新医学 24 : 1983~1989, 1969
- 13) 伊藤文雄，塩味陽子，坂 義人，河田幸道，西浦常雄：泌尿器科領域における Larixin の基礎的ならびに臨床的検討。診療と新薬 11 : 455~468, 1974
- 14) 真下啓明：Cefatrizine 研究会報告—代謝。第 22 回日本化学療法学会東日本支部総会，1975
- 15) 大越正秋：Cefatrizine 研究会報告—臨床，外科系。第 22 回日本化学療法学会東日本支部総会，1975

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFATRIZINE (S-640P)

MANABU KURIYAMA, MASANOBU HORIE, YOKO SHIOMI,
YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine
(Director : Prof. T. NISHIURA)

A new antibiotic, cefatrizine (CFT), was studied both bacteriologically and clinically in the urological field, and following conclusions were obtained.

1) MIC of CFT for 18-standard strains, 105-urinary *E. coli*, 43-urinary *Klebsiella*, and 60-urinary *P. mirabilis* were superior to those of CEX.

Especially, *P. mirabilis* strains were inhibited by concentration of 6.25 μ g/ml or less except one.

2) Ability of growth inhibition of CFT against *E. coli* EC-437, which produces a large quantity of β -lactamase, was better than that of CEX or CET.

3) CFT had superior synergetic ability to ABPC than CEX against *E. coli* NIHJ JC-2.

4) Urinary concentration of CFT reached the peak at 2~3 hours after oral administration and urinary recovery rate for 6 hours was about 60%.

But this data was changed by the pH of diluent buffer.

5) By the result of various studies, there were no antibacterial substances in urine except CFT

after oral administration.

6) All of 14 patients with acute urinary tract infections exhibited excellent or good response to CFT treatment, and 75% of 20 patients with chronic UTI did same effect.

7) General urticaria was observed in 1 out of 53 cases who were administrated CFT in this trial, and transient increase of S-GOT, S-GPT and S-GOT was noted in 2 out of 8 cases.

8) All of 5 patients, who were treated UTI with any antibiotic, could exhibit suppressive effect to recurrence by CFT 375 mg/day.