

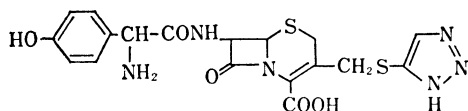
泌尿器科領域における Cefatrizine の基礎と臨床

三田俊彦・杉本正行・石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

Cephaloridine, Cephalothin に始まって Cephalixin, Cephaloglycin, Cefazolin, Cephadrine, Cephapirin, Ceftezole と次々に新しい Cephalosporin 系抗生剤が開発され、グラム陽性、陰性菌に広範囲抗菌スペクトルを有することはすでに数多く報告されており、現在までに数多くのすぐれた臨床成績が報告されている。

Fig. 1 Structure formula of cefatrizine



今回米国プリストル社研究所にて開発された Cefatrizine (Fig. 1) は CEX の 2~8 倍の抗菌力を持ち、しかも副作用が少ないと言われる半合成セファロスポリン系抗生剤の 1 つである。私達はこの新しい抗生物質である Cefatrizine を萬有製薬(株)から提供を受け、泌尿器科領域における各種感染症に使用し、その臨床効果を観察するとともに尿路感染症から分離した各種の菌に対する

抗菌力を検討し、あわせて本剤経口投与時の血中濃度、尿中排泄率をも測定したので報告する。

基礎的検討

1. 血中濃度

腎機能の正常な健康成人 4 例に空腹時 1 回 500 mg 経口投与し、血中濃度を測定した。測定方法は体液内濃度測定小委員会の方法に従い、薄層カップ法を用い、検定菌として *Sarcina lutea* ATCC-9341 を用い、pH 6.0, 1/15 M Phosphate buffer を標準液および検体の希釈液とし、血液は 4 倍に希釈し測定した。

結果は Table 1, Fig. 2 に示す。

内服後 30 分で平均 2.2 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後には 3.6 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後には 5.6 $\mu\text{g/ml}$ に達し、ここにピークを認めた。さらに 4 時間後には 3.4 $\mu\text{g/ml}$ 、また 6 時間後にも 1.2 $\mu\text{g/ml}$ 認めた。

2. 尿中排泄率

尿中排泄率は血中濃度測定と同症例の 4 例において測

Table 1 Serum levels of cefatrizine after 500 mg single oral administration

No.	hrs.					
		1/2	1	2	4	6
1		1.6	3.9	6.2	3.4	1.5
2		2.1	4.6	7.4	3.8	1.3
3		3.0	3.3	4.8	3.2	1.0
4		1.9	2.4	4.0	3.1	0.9
average		2.2	3.6	5.6	3.4	1.2

Fig. 2 Serum levels of cefatrizine after 500 mg single oral administration (average)

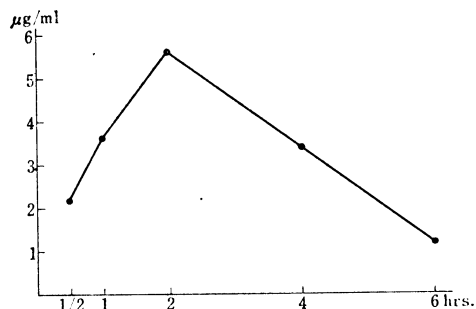
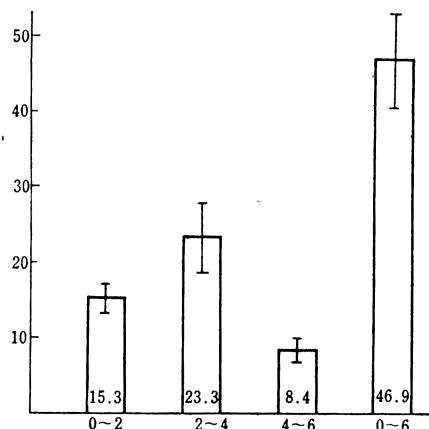


Table 2 Urinary excretion of cefatrizine after 500 mg single oral administration

Case		0~2	2~4	4~6	0~6
1	$\mu\text{g/ml}$	680	650	510	
	ml	10.5	170	95	
	mg	71.4	110.5	48.5	230.4
	%	14.3	22.1	9.7	46.1
2	$\mu\text{g/ml}$	640	2,490	710	
	ml	120	63	79	
	mg	76.8	156.9	56.1	289.8
	%	15.3	31.4	11.2	58.0
3	$\mu\text{g/ml}$	1,010	1,740	660	
	ml	102	81	35	
	mg	103.0	140.9	23.1	267.0
	%	20.6	28.2	4.6	53.4
4	$\mu\text{g/ml}$	290	810	330	
	ml	186	70	120	
	mg	53.9	56.7	39.6	150.2
	%	10.8	11.3	7.9	30.0
Average	mg	76.3	116.3	41.8	234.4
	%	15.3	23.3	8.4	46.9
S. E.	%	2.03	4.43	1.42	6.14

Fig. 3 Urinary excretion of cefatrizine after 500mg single oral administration (average)



定した。測定方法は血中濃度測定と同一方法を用いた。

結果は Table 2, Fig. 3 に示す。

内服後2時間以内に平均 15.3%, 2~4時間に 23.3%, 4~6時間に 8.4% で, 6時間内に計 46.9% の排泄を示した。

3. 抗菌力

尿路感染症分離 *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Serratia marcescens* に対する Cefatrizine の抗菌力を検討した。方法は日本化学療法学会標準法に従い, CEX と比較検討した。

結果は Fig. 4~7 に示す。

E. coli 100 株の Cefatrizine の MIC は 0.39~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。いっぽう, CEX の MIC は 1.56~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。

Proteus mirabilis 24 株に対する Cefatrizine の MIC は 0.78~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にそのピークを認めた。また CEX の MIC は 6.25~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にそのピークを認めた。

Klebsiella 48 株に対する Cefatrizine の MIC は 0.78~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認め, CEX の MIC は 3.12~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ にそのピークを認めた。

Serratia marcescens 82 株に対する Cefatrizine および CEX の MIC はともに全株 ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性株であった。

臨床的検討

1. 対象患者

昭和 49 年 11 月から昭和 51 年 2 月までに神戸大学医学部附属病院泌尿器科を訪れた外来患者および入院患者のうち, 合併症をとまなわれない単純な尿路感染症患

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates to cefatrizine and CEX

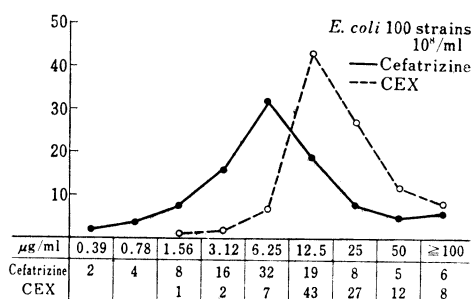


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates to cefatrizine and CEX

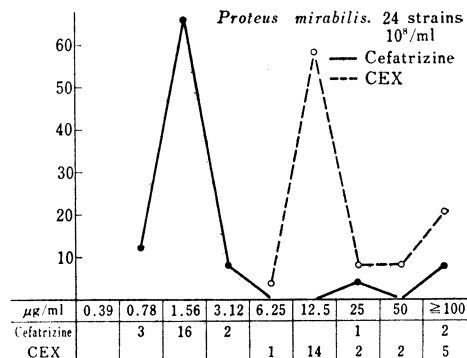


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates to cefatrizine and CEX

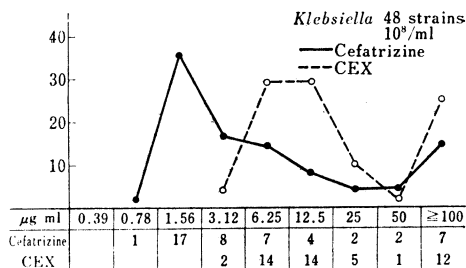


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates to cefatrizine and CEX

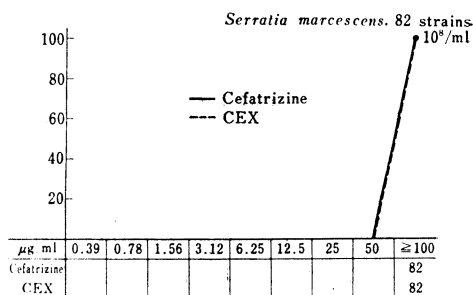


Table 3 Clinical results of cefatrizine

No.	Case	Sex	Age (yr)	Diagnosis	Causal organism		Dose			Subjective	
					Pre. medication	Post medication	Single dose (mg)	Times /day	Days	Pollakisuria	
										Pre.	Post
1	K. O.	F	34	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(—)	250	2	3	+	—
2	K. S.	M	13	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(—)	250	2	3	+	—
3	M. K.	F	22	Acute cystitis	<i>Staph. epidermidis</i>	(—)	250	3	3	+	—
4	S. H.	F	21	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(—)	250	3	7	—	—
5	I. F.	M	54	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(—)	250	3	7	+	—
6	K. K.	F	23	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(—)	250	3	7	+	—
7	T. K.	F	42	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(—)	250	3	3	+	—
8	H. K.	F	51	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(—)	250	4	3	—	—
9	T. N.	F	55	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(—)	250	4	4	+	—
10	T. S.	F	50	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(—)	250	3	3	+	—
11	S. N.	F	50	Acute cystitis	<i>Staph. epidermidis</i>	(—)	250	3	4	+	—
12	Y. K.	F	31	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	<i>Strept. faecalis</i>	250	3	7	+	—
13	M. T.	F	40	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(—)	250	3	4	—	—
14	K. S.	M	13	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(—)	250	2	4	+	—
15	Y. M.	F	36	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(—)	250	3	4	+	—
16	F. I.	F	46	Acute cystitis	<i>Proteus morganii</i>	(—)	250	3	5	—	—
17	K. A.	F	45	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(—)	250	4	7	+	—
18	S. T.	F	47	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(—)	250	3	7	—	—
19	Y. K.	F	31	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(—)	250	3	7	+	—
20	T. S.	F	50	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(—)	250	3	3	+	—
21	Y. Y.	F	26	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(—)	500	3	4	+	—
22	H. I.	F	50	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(—)	500	3	10	+	—
23	S. N.	F	50	Acute cystitis	<i>Staph. epidermidis</i>	(—)	250	3	4	+	—
24	N. T.	F	22	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	(—)	250	4	14	— Pyrexia	— Pyre- tolysis
25	S. H.	F	60	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	(—)	520	4	10	— Pyrexia	— Pyre- tolysis
26	F. S.	F	49	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	(—)	250	3	7	— Pyrexia	— Pyre- tolysis
27	M. O.	M	27	Gonorrheal urethritis	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	(—)	250	3	24	—	—
28	S. S.	M	41	Urethritis	<i>Staph. epidermidis</i>	(—)	250	3	4	—	—
29	N. U.	M	46	Epididymitis (R)			500	3	14	— Pyrexia	— Pyre- tolysis
30	K. Y.	M	29	Epididymitis (L)	<i>E. coli</i>	(—)	500	3	11		

treatment in simple urinary tract infections

symptom				Urine finding						Sensitivity				Side effect	Effect
Miction pain		Residual urine		Turbidity		Red cell		White cell		Disk			M I C		
Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	A K M	C E R	ABPC	C F T		
+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	≡	≡	-	6.25	-	++
+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	≡	≡	≡	3.12	-	++
+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	≡	≡	≡	0.78	-	++
-	-	+	-	+	-	-	-	30~40	-	≡	≡	≡	1.56	-	++
+	-	-	-	+	-	-	-	20~30	-	≡	≡	≡	0.78	-	++
+	-	+	-	+	-	10~15	-	10~15	-	≡	≡	≡	6.25	-	++
-	-	+	-	+	-	-	-	15~20	-	≡	≡ 25	≡ 3.13	3.12	-	++
+	-	-	-	+	-	-	-	20~30	-	≡	≡ 12.5	≡ 3.12	3.12	-	++
+	-	+	-	+	-	6~8	-	5~20	-	≡	≡ 25	≡ 6.25	6.25	-	++
+	-	+	-	+	-	-	-	+	7	≡	≡	≡	1.56	-	++
+	-	+	-	+	-	10	-	+	-	≡	≡	≡	6.25	-	++
+	-	+	-	+	-	-	-	20~30	3~5	≡	≡	≡	3.12	-	+
+	-	-	-	+	-	-	-	20	-	≡	≡	≡	0.39	-	++
+	-	-	-	+	-	+	2~3	+	-	≡	≡	≡	0.78	-	++
+	-	+	-	+	-	10	-	10~15	-	≡	≡	≡	3.12	-	++
-	-	-	-	+	-	10~15	-	+	-	≡	-	-	12.5	-	++
+	-	+	-	+	-	10	-	6~8	-	≡	≡	≡	0.2	-	++
+	-	+	-	+	-	-	-	10	-	≡	≡	≡	0.78	-	++
+	-	+	-	+	-	-	-	5~10	3~4	≡	≡	≡	0.39	-	++
+	-	+	-	+	-	5~6	-	10	10	≡	≡	≡	0.39	-	+
+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	≡	≡	≡	0.78	-	++
-	-	-	-	+	-	-	-	30	-	≡	≡	-	1.56	-	++
+	-	-	-	+	-	10	-	+	-	≡	≡	≡	3.12	-	++
-	-	+	-	+	-	-	-	10~20	-	≡	≡	≡	1.56	-	++
-	-	-	-	+	±	-	-	15	5	≡	≡	≡	12.5	-	+
+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	≡	≡	≡	3.12	-	++
+	-	-	-	+	-	-	-	15~20	-					-	+
+	-	+	-	+	-	-	-	30~40	-	≡	≡	≡	6.25	-	++
														-	++
Operation										≡	≡	≡	1.56	-	-

Table 4 Clinical results of cefatrizine

No.	Case	Sex	Age (yr)	Diagnosis	Causal organism		Dose			Subjective	
					Pre. medication	Post medication	Single dose (mg)	Times /day	Days	Pollakisuria	
										Pre.	Post
1	K. H.	M	68	Chronic cystitis (after prostatic hypertrophy operation)	<i>Enterobacter</i>	<i>Enterobacter</i>	250	4	7	+	—
2	S. K.	M	76	Chronic cystitis (after prostatic hypertrophy operation)	<i>Candida</i>	<i>Candida</i>	500	3	5	+	+
3	M. Y.	M	69	Chronic cystitis (after prostatic hypertrophy operation)	<i>Serratia</i>	<i>Serratia</i>	250	4	7	+	+
4	K. U.	M	76	Chronic cystitis (after prostatic hypertrophy operation)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	250	4	8	+	+
5	T. K.	M	67	Chronic cystitis (after prostatic hypertrophy operation)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(—)	250	4	7	+	—
6	Y. H.	M	56	Chronic cystitis (Prostatic hypertrophy)	<i>Enterobacter Klebsiella</i>	<i>Enterobacter</i> (—)	250	4	7	+	+
7	I. O.	M	58	Chronic cystitis (Vesical tumor)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	250	4	7	+	+
8	J. N.	M	74	Chronic cystitis (after prostatic calculus operation)	<i>E. coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	250	4	14	—	—
9	M. S.	F	23	Pyelonephritis (Nephrolithiasis : left)	<i>Klebsiella</i>	(—)	500	3	7	Pyrexia	Pyretolysis
10	T. T.	F	67	Chronic cystitis (after right vesical ureteral operation)	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus morganii</i>	(—)	250	4	5		
11	H. N.	M	70	Chronic cystitis (Prostatic calculus)	<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter</i>	250	4	7	+	—
12	O. T.	F	67	Chronic cystitis (Cord bladder)	<i>E. coli</i>	(—)	250	4	7	+	—
13	S. T.	F	71	Chronic cystitis (Blasendivertikel, urethral stricture)	<i>Staph. epidermidis</i>	(—)	250	4	7	—	—
14	J. N.	M	74	Chronic cystitis (after urethral stricture operation)	<i>E. coli</i>	(—)	250	4	7	+	—
15	C. S.	F	46	Chronic cystitis (after uterine cancer operation)	<i>Klebsiella</i>	(—)	500	3	4	—	—
16	Y. C.	M	39	Pyelonephritis (Nephrolithiasis : left)	<i>Pseudomonas</i>	<i>Pseudomonas</i>	500	3	4	—	—
17	M. Y.	F	38	Pyelonephritis (Nephrolithiasis:right)	<i>Enterobacter</i>	<i>Enterobacter</i>	250	4	7	—	—
18	T. K.	F	49	Pyelonephritis (after lithonephrotomy operation : left, hydro-nephrosis)	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	500	3	14	—	—
19	T. K.	F	49	Pyelonephritis (after lithonephrotomy operation : left, hydro-nephrosis)	<i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella</i>	500	3	10	—	—
20	T. K.	F	49	Pyelonephritis (after lithonephrotomy operation : left, hydro-nephrosis)	<i>Klebsiella</i>	(—)	500	4	7	—	—

treatment in complicated urinary tract infection

symptom				Urine finding						Sensitivity				Side effect	Effect
Miction pain		Residual urine		Turbidity		Red cell		White cell		Disk			M I C		
Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	A K M	C E R	ABPC	C F T		
—	—	+	+	+	+	7~10	5~6	30~40	40~50	—	—	—	>100 >100	—	—
+	—	+	+	+	+	+	+	+	20~30				>100 >100	—	—
—	—	+	+	+	+	—	+	30~40	+	+	—	—	>100 >100	—	—
—	—	—	—	+	+	—	—	20~30	10~20	≡ ≡	—	—	>100 >100	—	—
—	—	+	—	+	—	—	—	+	—	+	—	—	>100	—	≡
—	—	+	—	+	+	—	5~6	30~50	15~20	+	—	—	>100 >100 >100	—	—
—	—	+	+	+	+	—	—	+	+	+	—	—	>100 >100	—	—
—	—	+	—	+	—	—	—	20~30	5~6	≡ ≡	≡ —	—	12.5 >100	—	+
—	—	—	—	+	—	—	—	+	2~3	≡	≡	—	12.5	—	≡
Catheter				+	—	—	—	+	—	≡ ≡	— ≡	— ≡	>100 25	—	≡
—	—	+	—	+	+	—	—	20~30	10	≡ —	— —	— —	1.56 >100	—	+
—	—	—	—	+	—	—	—	+	5~6	≡	≡	≡	6.25	—	≡
—	—	+	—	+	—	—	—	+	5~6	≡	≡	≡	12.5	—	≡
+	—	+	—	+	—	—	—	20~30	—	≡	≡	—	3.12	—	≡
+	—	—	—	+	—	+	—	+	—	≡	≡	—	25	—	≡
—	—	—	—	+	+	10	—	+	+	≡ ≡	— —	— —	>100 >100	—	—
—	—	—	—	+	+	—	20	+	+	≡ ≡	— —	— —	>100 >100	—	—
—	—	—	—	+	—	—	—	+	10~15	≡ —	— —	— —	>100 >100 >100	—	+
—	—	—	—	+	+	5~6	—	20~30	20~30	≡ ≡	≡ —	— —	50 >100	—	—
—	—	—	—	+	±	—	—	+	2~3	≡	—	—	25	—	≡

者 30 例, および合併症をともなった複雑な尿路感染症患者 20 例の計 50 例について検討した。

年齢は 13 歳から 76 歳で, 男 18 例, 女 32 例であった。

2. 投与方法

1 日 0.5g~2g を 2~4 回に分割し経口投与した。投与日数は 3~24 日で総投与量は 1.5g~21g であった。

3. 臨床成績

効果判定基準は従来当教室で使用している下記の基準に従った。

著効(++) : 自覚症状および他覚的所見がともに消失したものの。

有効(+) : 自覚症状あるいは他覚的所見のいずれかに改善を認めたものの。

無効(-) : 自覚症状および他覚的所見がともに改善を認めなかったものの。

臨床使用成績は Table 3, 4 に示す。

50 例中著効 33 例, 有効 7 例, 無効 10 例で, 有効率 80.0% であった。そのうち単純な尿路感染症 30 例では著効 25 例, 有効 4 例, 無効 1 例で有効率 96.7%, また複雑な尿路感染症 20 例では著効 8 例, 有効 3 例, 無効 9 例で有効率 55.0% の結果を得た。

4. 副作用

50 例に使用し注意深く観察したが特記すべきものを認めなかった。また複雑な尿路感染症例 20 例中 10 例に投与前後の肝機能, 腎機能, 一般検血について検討し得たが異常を認めなかった。

考 按

CER, CET に始まって次々と新しいセファロsporin 系抗生剤が開発され, 多くの臨床家に応用されている。しかし, その多くは経口投与では非吸収性で, 経口可能な Cephalosporin 系抗生剤としては CEG, CEX, CED があるが, いろいろな点から現在主として使用されている経口 Cephalosporin 系抗生剤は CEX だけである。今回新しく開発された Cefatrizine は経口投与によって消化管からよく吸収され, 体内でほとんど代謝されず, 大部分が未変化で抗菌力保有のまま主に尿中へ排泄されると言われており, 抗菌力は CEX に比較して, グラム陽性菌で 2~4 倍, グラム陰性菌で 4~8 倍の抗菌力があると言われている。すでに国内においても広く検討され, 臨床例では 1,000 例を越える報告がある。第 22 回日本化学療法学会東日本支部総会においてもとり上げられ, Cefatrizine 研究会報告にて検討されているが, その席上, 全国研究機関の成績をまとめ, 清水が本剤の吸収, 排泄, 真下が代謝, 五島, 中沢が細菌学的検討を,

また大越, 藤井が臨床成績を報告している。

私達も腎機能正常な健康成人 4 例に空腹時 Cefatrizine 500mg を経口投与し, 血中濃度, 尿中排泄率を測定した。

血中濃度は内服後 30 分で平均 2.2 μ g/ml, 1 時間後に 3.6 μ g/ml, 2 時間後に 5.6 μ g/ml に達し, ここにピークを認め, 4 時間後には 3.4 μ g/ml また 6 時間後でも 1.2 μ g/ml 認めており, 清水らの 10 施設 32 例の平均値とほぼ一致した値を示した。また既存の CEX と比較してみると, 第 17 回日本化学療法学会総会シンポジウムでの上田らの成績で CEX 500mg 経口投与時のピークは 1 時間後にあり, 12.3 μ g/ml とほぼ本剤の 2 倍のピーク値を示している。これはわれわれの CEX 500mg 投与時のピーク値 16.2 μ g/ml とほぼ同様に, 清水らの報告の本剤との cross over による成績でも同様の傾向を示している。このように血中濃度のピークはいずれも CEX のほうが本剤の 2 倍の値を示しているが, CEX は急速に下降し, 2 時間以後の血中濃度は逆転し, 本剤のほうが 6 時間まで高い濃度を示している。われわれの CEX の成績も, cross over はしていないが, 4 時間値 0.16 μ g/ml に対し本剤は 3.4 μ g/ml, また本剤の 6 時間値でも 1.2 μ g/ml と CEX の 4 時間値より高濃度で, CEX に比較しピーク値は低いが高時間高濃度で維持される傾向にあり, この点が本剤の特徴と考えられ, 以下に述べる抗菌力の良さと一緒になり臨床成績の面で以前にないすぐれた結果が出たものと推察される。

尿中排泄率は 500mg 経口投与後 6 時間までに 4 例平均で 46.9% の成績を得ている。清水らの報告でも 500mg 経口投与時の平均で 48.8% と報告されており, われわれの成績と一致した値である。CEX と比較するとやや CEX の排泄率のほうが良好な成績が報告されており, われわれの成績でも cross over はしていないが CEX 1g 投与時の 6 時間までの回収率が 80% 以上で本剤はその約 1/2 程度であった。しかし本剤の尿中濃度のピーク値で 2,490 μ g/ml も測定されており, また 4~6 時間の尿中濃度のピークも 710 μ g/ml とかなり長時間高濃度に維持される点は急速に排泄されてしまう CEX と比較して本剤の特徴と考えられる。

次に抗菌力については, 尿路感染症分離 *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Serratia marcescens* に対する本剤および CEX の MIC を測定した。

E. coli 100 株に対する Cefatrizine の MIC は 0.39~ $\geq$ 100 μ g/ml に分布し, 6.25 μ g/ml にピークを認め, CEX と比較しほぼ 1~2 管程度本剤のほうが優れた成績であった。五島らの *E. coli* 890 株の本剤に対する

Table 5 Clinical results classified by diagnosis

	Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)
Simple urinary tract infections	Acute cystitis	23	21	2		100
	Pyelonephritis	3	2	1		100
	Gonorrheal urethritis	1		1		100
	Simple urethritis	1	1			100
	Epididymitis	2	1		1	50.0
	Total	30	25	4	1	96.7
Complicated urinary tract infections	Cystitis	14	6	2	6	57.1
	Pyelonephritis	6	2	1	3	50.0
	Total	20	8	3	9	55.0
Sum total		50	33	7	10	80.0

Table 6 Clinical results classified by causative organisms

Organisms	Simple urinary tract infections					Complicated urinary tract infections				
	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)
<i>E. coli</i>	23	19	3	1	95.7	5	2	3		100
<i>Klebsiella</i>						4	3		1	75.0
<i>Proteus morganii</i>	1	1			100					
<i>Enterobacter</i>						2			2	0
<i>Pseudomonas</i>						4	1		3	25.0
<i>Serratia</i>						1			1	0
<i>N. gonorrhoeae</i>	1		1		100					
<i>Staph. epidermidis</i>	4	4			100	1	1			100
<i>Candida</i>						1			1	0
<i>Proteus mirabilis</i>						1	1			100
<i>Proteus morganii</i>						1				
<i>Enterobacter</i>						1			1	0
<i>Klebsiella</i>										
?	1	1			100					

Table 7 Clinical results classified by doses

Doses	Simple urinary tract infections					Complicated urinary tract infections				
	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)
250×2	3	3			100					
250×3	18	15	3		100					
250×4	5	4	1		100	13	5	2	6	53.8
500×3	4	3		1	75.0	6	2	1	3	50.0
500×4						1	1			100
Total	30	25	4	1	96.7	20	8	3	9	55.0

MIC のピークも 6.25 µg/ml に認めており一致した成績であった。

Proteus mirabilis 24 株に対する本剤の MIC は 0.78 ~ ≥100 µg/ml に分布し, 1.56 µg/ml にそのピークを

認め CEX と比較して 3 管ほど優れた成績であった。

Klebsiella 48 株に対する本剤の MIC は 0.78 ~ ≥100 µg/ml に幅広く分布し 1.56~3.12 µg/ml にそのピークを認め, CEX のピーク 6.25~12.5 µg/ml に比し 1

Table 8 Clinical results classified by MIC.

		MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100	
Clinical results	Excellent	○	○○	○○○○○ ○	○○○○○	○○○○○ ○○	○○○○○ ○	○				<i>E. coli</i> 19 <i>Staph. epidermidis</i> 4 <i>Proteus morganii</i> 1 <i>E. coli</i> 2 <i>Staph. epidermidis</i> 1 <i>Klebsiella</i> 3 <i>Pseudomonas</i> 1 <i>Proteus mirabilis</i> } <i>Proteus morganii</i> } 1
	Good		○		△	○		○				<i>E. coli</i> 3 <i>E. coli</i> 3
	Poor				○					▲	▲▲▲▲ ▲▲▲▲ ▲	<i>E. coli</i> 1 <i>Klebsiella</i> 1 <i>Enterobacter</i> 2 <i>Pseudomonas</i> 3 <i>Serratia</i> 1 <i>Candida</i> 1 <i>Enterobacter</i> } <i>Klebsiella</i> } 1

○ Simple urinary tract infections (organism was disappeared)

△ Complicated urinary tract infections (organism was disappeared)

▲ Complicated urinary tract infections (organism was persisted)

～3管本剤のほうが優れた成績であった。

Serratia marcescens 82 株については本剤, CEX とともに $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の耐性株であった。

これらいずれの MIC についても五島らの報告とほぼ一致した成績で、いずれも CEX に比較し 1～3 管、すなわち 2～8 倍本剤のほうが優れた成績であった。

臨床成績については、すでに各機関からの成績を一括して大越、藤井が報告している。それによると 230 例の尿路感染症に使用し、著効 116 例、有効 47 例、無効 22 例、判定保留 45 例で有効率 88.1% の成績であった。

私達の尿路感染症に対する治療効果は 50 例中著効 33 例、有効 7 例、無効 10 例で有効率 80.0% と各機関からの集計成績とほぼ一致している。

次に疾患別治療効果は Table 5 に示す。

合併症を伴わない単純な尿路感染症では 30 例中著効 25 例、有効 4 例、無効 1 例で有効率 96.7% であった。そのうち急性膀胱炎は 23 例中著効 21 例、有効 2 例、腎盂腎炎 3 例では著効 2 例、有効 1 例、淋菌性尿道炎 1 例では完治し得たが 24 日間の投薬を要したため有効にとどめた。非淋菌性尿道炎 1 例は著効、副睾丸炎 2 例は著効 1 例、無効 1 例であった。いっぽう、合併症を

伴った複雑な尿路感染症 20 例では著効 8 例、有効 3 例、無効 9 例で有効率 55.0% で、従来の多くの抗生剤の本疾患に対する有効率が 40% 程度であるのに対しかなりすぐれた成績であった。このうち膀胱炎 14 例では著効 6 例、有効 2 例、無効 6 例で、また腎盂腎炎 6 例では著効 2 例、有効 1 例、無効 3 例であった。

起炎菌別治療効果は Table 6 に示す。

E. coli では 28 例中 24 例 85.7% に菌消失を認めており、そのうち単純性の菌消失率は 23 例中 95.7% であり、複雑性は 5 例と少数例であるが 40% であった。*Klebsiella* は 4 例全例複雑性で 3 例に菌消失を認め 1 例存続している。

投与量別治療効果は Table 7 に示す。

1 日投与量と治療効果の関係は単純な尿路感染症では 1 日 0.5g～1.5g 試みたが、1 日 0.5g でも 0.75g でも 1g でも有効率は 100% であり、1 日 0.5～0.75g 程度が適当かと思われた。いっぽう、複雑な尿路感染症では 1 日 1g～2g 試みたが、1g 投与に症例が片寄ったため明確なことは述べられないが、1.5g～2g 程度が適当かと思われた。

次に起炎菌の MIC と臨床効果は Table 8 に示す。

単純な尿路感染症では起炎菌の MIC は 0.2~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に全株分布し、無効を示した症例は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の副睾丸炎 1 例であった。

いっぽう、複雑な尿路感染症の起炎菌は 1.56~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、著効例の大部分は 3.13~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布しているが、 ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ で著効を示した株が 2 株認められた。この点は尿中濃度を考慮すれば有りうる結果と思われる。また無効例のほとんどは 50~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

50 株中 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の症例では副睾丸炎の 1 例を除いて全例著効~有効で、この辺の MIC が臨床効果の上で境となっているように思われる。

副作用についてはわれわれの臨床例 50 例においては自覚的にも他覚的にも異常を認めた症例は認めなかったが、全国集計では 1,092 例中発疹、蕁麻疹等の皮膚症状が 12 例 1.1%，消化器症状が 42 例 3.9% その他 2 例の計 56 例 5.1% に副作用が認められており、副作用出現率としては少く重篤な副作用も少ないが、Cephalosporin 系抗生剤であり、いちおうアレルギー様症状等に注意を払う必要はあると思われる。

結 語

1) 血中濃度

健康成人 4 例に Cefatrizine 500 mg 1 回空腹時経口投与後の血中濃度のピークは 2 時間後にあり、平均 5.6 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間後でも 1.2 $\mu\text{g/ml}$ 認めた。

2) 尿中排泄率

血中濃度測定と同症例で 500 mg 経口投与後 6 時間までに平均 46.9% の回収率を得た。

3) 抗菌力

E. coli, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* に対する抗菌力は CEX に比較して良く 2~8 倍程度であった。*Serratia marcescens* に対する抗菌力は本剤および CEX ともに ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性であった。

4) 臨床使用成績

50 例の尿路感染症に使用し著効 33 例、有効 7 例、無効 10 例で有効率 80.0% であった。そのうち単純な尿路感染症 30 例では有効率 96.7%，複雑な尿路感染症

20 例では 55.0% の有効率であった。

5) 副作用

50 例に使用したが、1 例も自覚的、他覚的ともに特記すべき所見は認めなかった。

文 献

- 1) LEITNER, F.; R. E. BUCK, M. MISIEK, T. A. PURSIANO & K. E. PRICE: BL-640, a cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity: Properties *in vitro*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7: 298~305, 1975
- 2) LEITNER, F.; D. R. CHISHOLM, Y. H. TSAL, 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
- 3) 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
- 4) YOURASSOWSKY, E.; E. SCHOUTENTS & M. P. VANDERLINDER: Comparative inhibitory activity of BL-S640 and two other cephalosporins. J. Antibiotics 28: 590~593, 1975
- 5) 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
- 6) 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
- 7) シンポジウムⅢセファレキシン, 第 17 回日本化学療法学会総会, 1969
- 8) 石神襄次, 原 信二, 三田俊彦: 尿路感染症に対する Cephalexin の応用. 泌尿器科紀要 15 (7): 522~530, 1969
- 9) 石神襄次, 原 信二, 三田俊彦: 尿路感染症に対する Cefazolin の応用. Chemotherapy 18 (5): 749~756, 1970
- 10) 三田俊彦, 彦坂幸治, 石神襄次: 尿路感染症に対する Cephadrine の応用. Chemotherapy 23(1): 379~385, 1975

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CEFATRIZINE IN THE FIELD OF UROLOGY

TOSHIHIKO MITA, MASAYUKI SUGIMOTO and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

(Director : Prof. JOJI ISHIGAMI)

Fundamental and clinical studies were carried out on a new semisynthetic cephalosporin antibiotic, cefatrizine. The results obtained were as follows.

1) Serum level

Cefatrizine was administered orally once at dose of 500mg in 4 healthy human male adults and the peak of serum concentration was attained 2 hours after dosing, value being 5.6 μ g/ml on an average. The value of 1.2 μ g/ml was noticed even after 6 hours.

2) Urinary recovery rate

Five hundreds mg of cefatrizine were administered to the same healthy adults who were measured the serum level, and urinary recovery rate obtained within 6 hours was 46.9% on an average.

3) Antibacterial activity

The MIC distribution of cefatrizine was 4 to 8 times more potent than CEX against *E. coli*, *Proteus mirabilis* and *Klebsiella*. *Serratia marcescens* was resistant to cefatrizine and CEX and their MIC was not less than 100 μ g/ml.

4) Clinical results

Cefatrizine was applied clinically in 50 cases of urinary tract infections, and the results obtained were excellent in 33 cases, good in 7 cases and poor in 10 cases, effective ratio being 80%. Thirty cases of simple urinary tract infections resulted in effective ratio of 96.7%, 20 cases of complicated urinary tract infections in effective ratio of 55.0%.

5) Side effect

Cefatrizine was administered to 50 patients, but no noteworthy side effect was noted subjectively in any of the cases.