

尿路感染症に対する Cefatrizine (S-640 P) の基礎的、臨床的検討

近藤 捷嘉*・平野 学
鎌田 日出男・新島 端夫

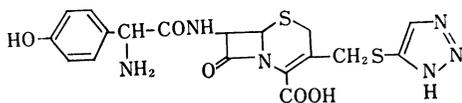
岡山大学医学部泌尿器科 (主任: 新島端夫教授)

新しい半合成 Cephalosporin 系抗生物質である Cefatrizine (S-640 P, 以下 CFT と略す) を尿路感染症に使用したので, その臨床成績とともに若干の基礎的検討結果もあわせ報告する。

I. 薬 剤

CFT は Cephalosporin C 系抗生物質で, 分子式 $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2 \cdot C_8H_8O_2$, 分子量 538.6, 白色~淡黄色の結晶性粉末である。構造式は Fig. 1 に示す。本剤は水

Fig. 1 Structure of CFT



にやや溶けにくく, メタノール, エタノール, エーテルなどにはほとんど溶けない。水溶液では $37^{\circ}C$ で pH 6.0 以下の酸性側では比較的安定であり, アルカリ性側では不安定である¹⁾。

II. 抗 菌 力

尿路感染症から分離し保存したグラム陰性桿菌 67 株, グラム陽性球菌 6 株について CFT の抗菌力を測定した。方法は日本化学療法学会標準法に従い, 寒天平板希釈法で行なった。接種菌量は 10^8 コである。また, 同時に Cephalexin (以下 CEX と略す) の抗菌力を測定し CFT との感受性相関についても検討した。CFT の抗菌力をみると (Table 1), *E. coli* 30 株では 15 株が $6.25 \mu g/ml$ 以下に分布しており強い抗菌力を示している。Pro-

Table 1 Susceptibility of organisms isolated from urinary tract infections to CFT

Organisms	No. of strains	($\mu g/ml$)								
		≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>E. coli</i>	30			4	7	4	5	4	4	2
<i>Proteus mir.</i>	18					10	1	4	1	1
<i>Proteus vul.</i>	9									9
<i>Pseudomonas</i>	10									10
<i>Staph. aureus</i>	6	1	3	2						
<i>Staph. aureus</i> 209-P	1		1							
<i>E. coli</i> NIHJ	1			1						

Table 2 Cross sensitivity of *E. coli* to CFT and CEX

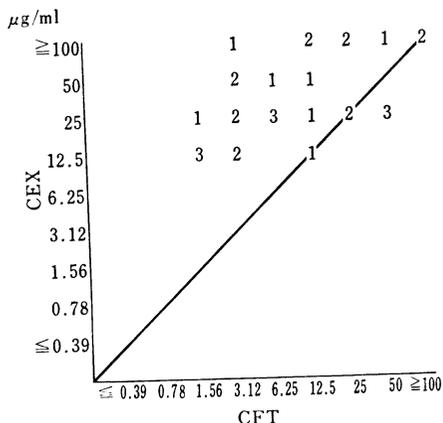
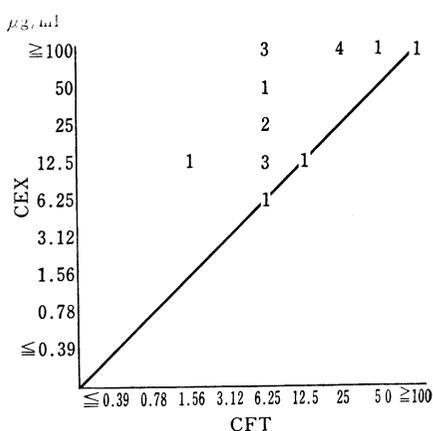


Table 3 Cross sensitivity of *Proteus mirabilis* to CFT and CEX



* 現神戸市立西市民病院泌尿器科

teus mirabilis でも 18 株中 10 株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ にある。しかし, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas* ではすべて $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性となっている。*Staphylococcus aureus* 6 株はすべて $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布している。

CFT と CEX との感受性相関についてみると, *E. coli* 30 株では CFT のほうが 2~3 段階程度良い成績である (Table 2)。*Proteus mirabilis* でも CFT のほうが強い抗菌力を示しており, CEX に $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株 9 株中 3 株が CFT では $6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布している (Table 3)。*Proteus vulgaris*, *Pseudomonas* はすべて $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であり, *Staphylococcus aureus* は株数が少いため, その相関についてはいずれとも判定できない。

CFT の抗菌力を先に報告した同様な内服剤である Cephadrine (以下 CED と略す) の成績²⁾と比較すると, *E. coli*, *Proteus mirabilis* ではやはり CFT のほうが良好な成績である。諸家の報告でも同様に CFT の抗菌力が強いことを示している^{3),4)}。これらの成績から考えて, 本剤は類似の Cephalosporin C 系抗生剤に比してさらに良好な臨床成績が期待できるものと思われる。

III. 血中濃度, 尿中排泄

健康成人 1 名に CFT 250 mg, 1 回, 空腹時に内服させ 6 時間目までの血中濃度を測定した。測定方法は *Sarcina lutea* ATCC 9341 を指示菌とした薄層カップ法で, 標準曲線は pH 6.0 Phosphate Buffer で作成し, 検体はそのまま測定に供した。血中濃度の peak は内服後 1 時間目にあり $5.1 \mu\text{g/ml}$ で, その後漸減し内服後 6 時間目では $0.43 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 2)。

同一人において内服後 6 時間までの尿中排泄を測定した。測定方法は血中濃度と同様の方法で行ない, 検体は pH 6.0 Phosphate Buffer で希釈した。尿中濃度は 0~4 時間までは $310\sim 412 \mu\text{g/ml}$ と高く, 尿中排泄量も 4 時間までで 115.6 mg である。6 時間までで 135.4 mg

Fig. 2 Serum level of CFT

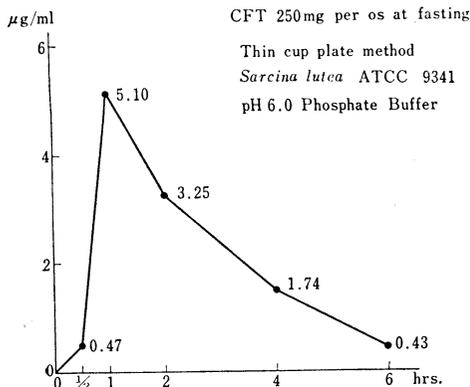


Fig. 3 Urinary recovery of CFT

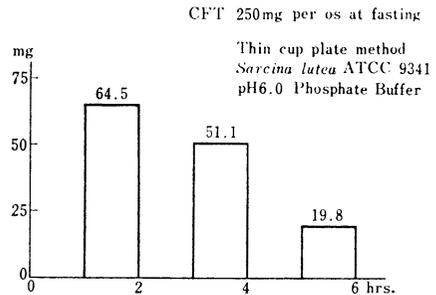


Table 4 Urinary recovery of CFT

hrs.	0~2	2~4	4~6	0~6
Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)	310	412	135	
Urine volume (ml)	208	124	147	479
Urinary recovery (mg)	64.5	51.1	19.8	135.4
Recovery rate (%)	25.8	20.4	8.0	54.2

の排泄を認め, 回収率は 54.2% であった (Fig. 3, Table 4)。尿中排泄量を CED²⁾と比較すると, CED 1.0 g 内服後 6 時間で 89.4% の回収率であり, CFT のほうが低い回収率である。しかし, この成績は cross over でなく, 投与量も異なるので正確な比較ではない。

IV. 臨床成績

岡山大学泌尿器科の外来および入院患者で尿路感染症を有する 21 名に CFT を投与した。対象とした患者は男 7 名, 女 14 名, 年齢は 21 歳から 72 歳, 平均 48.6 歳である。尿路感染症の種類は単純感染症 11 例 (急性膀胱炎 8 例, 急性腎盂腎炎+膀胱炎, 慢性膀胱炎, 急性淋菌性尿道炎各々 1 例), 複雑感染症 10 例 (急性膀胱炎 3 例, 慢性膀胱炎 6 例, 慢性腎盂腎炎 1 例) である。CFT の投与は 1 日量 750 mg を原則としたが, 1 日 1,500 mg が 2 例, 2,000 mg 投与されたものが 1 例ある。投与期間は 4 日から 14 日で, 平均 7.4 日であり, いずれも連日投与である。臨床成績は一括して Table 5, 6 に示す。

臨床効果の判定は以下の基準に従って行なった。

著効: 1) 臨床症状の消失, 2) 尿所見, とくに尿中白血球の消失, 3) 尿培養成績の陰転化, 以上 3 条件を満たすもの。

有効: 上記 3 条件のうち 2 つを満たすか, いずれにも改善を認めたもの。

無効: 著効, 有効以外のもの。

上述の判定基準に従って臨床効果をみると (Table 7), 単純感染症 11 例ではいずれにも効果を認めており, とくに急性膀胱炎 8 例では著効 6 例, 有効 2 例であった。複雑感染症 10 例では著効 3 例, 有効 4 例, 無効 3 例で

Table 5 Clinical cases with simple urinary tract infections

No.	Age, Sex	Diagnosis	CFT Dose (mg) × Days	Symptom		Urinalysis		Urine culture Organisms & Colony count		Response	Side effect	
				Before	After	Before	After	Before	After			
1	36 F	Acute cystitis	750×7	##	—	WBC Bac.	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁵ CER (H)	(—)	Excellent	—
2	33 F	Acute cystitis	750×4	++	—	WBC Bac.	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁵ CER (H)	(—)	Excellent	Exanthema
3	53 F	Acute cystitis	750×7	##	—	WBC Bac.	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵ CER (—)	(—)	Excellent	—
4	41 F	Acute cystitis	750×5	##	—	WBC Bac.	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁴ CER (—)	(—)	Excellent	—
5	34 F	Acute cystitis	750×7	##	—	WBC Bac.	+	+	<i>E. coli</i> 10 ² CER (H)	/	Good	—
6	35 F	Acute cystitis	750×7	##	±	WBC Bac.	##	##	<i>E. coli</i> 4×10 ¹ CER (H)	(—)	Good	—
7	39 M	Acute pyelonephritis & cystitis	750×7	##	—	WBC Bac.	+	+	<i>Proteus</i> sp. CEX (H) 10 ³ CER (—)	(—)	Good	—
8	64 F	Acute cystitis	750×7	##	—	WBC Bac.	##	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵ CER (H)	(—)	Excellent	—
9	47 F	Acute cystitis	750×7	++	—	WBC Bac.	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵ CER (H)	(—)	Excellent	—
10	25 F	Chronic cystitis	750×7	##	—	WBC Bac.	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵ CER (H)	<i>E. coli</i> 3×10 ¹	Good	—
11	21 M	Acute gonococcal urethritis	2,000×10	##	—	WBC Bac.	##	+	<i>N. gonorrhoeae</i>	/	Good	—

Table 6 Clinical cases with complicated urinary tract infections

No.	Age, Sex	Diagnosis (Underlying disease)	CFT Dose (mg) × Days	Symptom		Urinalysis		Urine culture Organisms & Colony count		Response	Side effect		
				Before	After	Before	After	Before	After				
12	67 M	Acute cystitis (BPH)	750×7	+	—	WBC Bac.	+	—	<i>E. coli</i> 10 ⁶	CEX (H) CER (H)	(—)	Excellent	—
13	59 M	Acute cystitis (BPH)	750×7	+	—	WBC Bac.	+	—	<i>E. coli</i> >10 ⁵	CEX (+) CER (H)	<i>E. coli</i> 10 ²	Good	—
14	65 M	Acute cystitis (BPH)	1,500×7	+	+	WBC Bac.	+	+	<i>Pseudomonas</i> >10 ⁵	CEX (—)	<i>Pseudomonas</i> >10 ⁵	Poor	—
15	60 F	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	750×7	+	—	WBC Bac.	+	—	<i>Streptococcus</i> 4×10 ⁴	CEX (H)	(—)	Excellent	—
16	38 F	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	750×7	+	+	WBC Bac.	+	—	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵	CEX (—) CER (—)	(—)	Good	—
17	58 F	Chronic cystitis (Neurogenic bladder, Bil. VUR)	750×7	+	—	WBC Bac.	+	—	<i>Proteus</i> sp. 3×10 ²	CEX (—) CER (—)	(—)	Excellent	—
18	68 F	Chronic cystitis (Bladder tumor)	750×7	+	+	WBC Bac.	+	—	<i>E. coli</i> 10 ⁵	CEX (+) CER (H)	(—)	Good	—
19	68 M	Chronic cystitis (rt. renal pelvic tumor post-ope.)	750×14	—	—	WBC Bac.	+	—	<i>Pseudomonas</i> >10 ⁵	CEX (—) CER (—)	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵	Poor	—
20	72 M	Chronic cystitis (lt. renal pelvic tumor post-ope.)	1,500×11	—	—	WBC Bac.	+	+	<i>Cloaca</i> >10 ⁵	CER (—)	<i>Cloaca</i> 10 ⁵	Poor	—
21	38 F	Chronic pyelonephritis (rt. renal & lt. urete- ral calculi)	750×7	+	—	WBC Bac.	+	—	<i>E. coli</i> 10 ⁶	CEX (—) CER (—)	<i>E. coli</i> 10 ²	Good	—

Table 7 Clinical results

Diagnosis		Excellent	Good	Poor	Total
Uncomplicated	Acute cystitis	6	2		8
	Chronic cystitis		1		1
	Acute pyelonephritis & cystitis		1		1
	Acute gonococcal urethritis		1		1
Complicated	Acute cystitis	1	1	1	3
	Chronic cystitis	2	2	2	6
	Chronic pyelonephritis		1		1
Total		9	9	3	21

あり、全 21 例では著効 9 例、有効 9 例、無効 3 例であった。症例 5, 11 では患者の都合もあり、本剤投与後の尿培養を行ないえなかったが、臨床症状の消失、尿中白血球の消失あるいは著明な改善、鏡検で細菌の消失があり、それぞれ有効と判定した。この成績を先に報告した CED²⁾、CEX⁵⁾ の臨床成績と比較してみると、CED では単純感染例 18 例中 17 例が著効あるいは有効であり、複雑感染例 6 例中 3 例が著効、有効であった。また、CEX では単純感染例 22 例中著効、有効は 11 例、複雑感染例 8 例では 5 例が有効であった。CFT の臨床成績は前述したとおりであり、CED、CEX に比してやや良好な成績である。また今回の検討では CEX、CED が 1 日 1.5g の投与を行なっているのに対し、本剤は 1 日 750mg 投与がほとんどである。しかし、これらの臨床的検討では対象疾患に差があり、また実施時期が異なるため正確な比較にはならない。

CFT 投与前に尿中から検出した分離菌は 21 株であり、*E. coli* が最も多く 13 株、*Proteus* sp., *Pseudomonas* 各々 2 株、以下 *Klebsiella*, *Cloaca*, *Streptococcus*, *N. gonorrhoeae* 各々 1 株である。これら分離菌と臨床効果との関係を見ると (Table 8), *E. coli* 13 株では 7 株が著効、6 株が有効であり全株に効果を認めている。*Proteus* sp., *Klebsiella*, *Streptococcus*, *N. gonorrhoeae* は全株著効もしくは有効であるが、*Pseudomonas*, *Cloaca* はいずれも無効である。*E. coli* の消長をみると、13 株中 9 株は消失しており、3 株は存続、不明 1 株である。存続した 3 株も投与前 10^5 コあったものが、投与後には 10^2 あるいは 10^1 に著明に減少しており細菌学的にもかなり効果があったものと考えられる。これら菌株のディスク感受性をみると症例 10 では CER(+) から CER(-) と耐性になっている。症例 13 では CER(+), CEX(+) から CER(+), CEX(+), 症例 21 では投与前後とも CER, CEX に耐性であった。

副作用についてみると、21 例中 1 例に内服 2 日目から全身に発疹を認め 4 日目で内服を中止している。その

Table 8 Correlation of isolated organisms and clinical results

Organisms	Response			
	Excellent	Good	Poor	Total
<i>E. coli</i>	7	6		13
<i>Proteus</i> sp.	1	1		2
<i>Klebsiella</i>		1		1
<i>Cloaca</i>			1	1
<i>Pseudomonas</i>			2	2
<i>Streptococcus</i>	1			1
<i>N. gonorrhoeae</i>		1		1
Total	9	9	3	21

他、胃腸症状、食思不振、発熱、ショックなどのアレルギー症状などを認めた例はない。また、本剤投与前後に血液像、BUN、GOT、GPT について検査したが (Table 9)、対象患者が主として外来患者であったため十分な例に検査は行ないえていない。検査された症例では血液像では白血球数、ヘモグロビン、血小板数とも異常なく、白血球数が投与後減少した例は、投与前の異常高値が正常範囲内に下降したものである。GOT、GPT では投与後やや高値を示しているものが 2 例あるが、1 例は投与前に検査できていないため本剤の影響かどうか不明である。他の 1 例は投与前すでに GOT 123u、GPT 210u と高値を示しており、むしろ投与後に GOT 103u、GPT 169u と下降したものである。この例では投与前に肝障害があったものと思われ、本剤によるものとは考えられない。

結 語

1) 尿路感染症から分離した 73 株について CFT の抗菌力を測定した。*E. coli*, *Proteus mirabilis* では 50% 以上が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布しており、強い抗菌力を示している。*Proteus vulgaris*, *Pseudomonas* はすべて $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であった。すなわち抗菌力の面では CEX に比してやや良好な成績であった。

2) 健康成人 1 名に CFT 250mg、1 回、空腹時に内服させ、内服後 6 時間までの血中濃度を測定した。ピー

Table 9 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Hb (g/dl)		Thr. ($\times 10^4$)		BUN (mg/dl)		GOT (u.)		GPT (u.)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	402	362	13,800	3,700	13.3	12.1	13.7	27.5						
2	488	450	5,500	6,200	12.5	12.4	25.9	58.6						
3	442	426	6,100	5,100	13.3	13.3	36.2	19.6						
4	423	472	5,800	5,600	13.2	15.2	28.6	29.3						
5	475	467	5,500	4,600	13.7	13.2		24.3						
6	454	459	8,700	6,500	14.3	14.3	15.4	40.4						
7	541	522	7,400	7,100	16.9	16.3	50.9	58.5						
10	405	412	5,000	3,100	12.9	13.0	21.9	24.7						
11		477		6,600		14.6		26.2			44			98
12	444	459	6,300	5,500	13.5	14.2		36.7						
13	422	403	9,300	12,300	14.2	13.7	27.9	70.9			38		31	
14	489	455	13,800	6,700	15.3	13.9	44.0	49.1	24					
15	392	402	6,300	5,900	13.2	13.5	25.1	30.6			123		210	169
17	441	435	5,200	4,700	13.1	12.8	42.3	27.8						
18	322	313	4,700	4,900	10.2	10.4	22.5	22.5			17		8	12
19	482	400	10,800	7,200	13.6	11.7	44.3	25.6			17		22	12
20	358	383	7,500	7,000	10.9	11.6					19		15	14
21	417	402	5,200	4,300	12.0	11.7	57.5		12		19		34	16

クは内服後1時間にあり5.1 μ g/mlであった。内服後6時間までの尿中排泄量は135.4mgで、回収率は54.2%であった。

3) 尿路感染症21例にCFTを投与した。単純感染例11例では著効6例、有効5例であり、複雑感染例10例では著効3例、有効4例、無効3例であった。

4) 副作用では21例中1例にだけ発疹を認め4日目に内服を中止させた。血液像などの臨床検査では異常を認めた例はない。

なお、本剤は萬有製薬株式会社から提供を受けたものであることを付記する。

文 献

- 1) S-640 P : 萬有製薬株式会社
- 2) 近藤捷嘉, 高本 均, 新島端夫 : 尿路感染症に対する Cephadrine の検討。Chemotherapy 23 : 386~393, 1975
- 3) YOURASSOWSKY, E.; E. SCHOUTENS & M. P. VANDERLINDEN : Comparative inhibitory activity of BL-S 640 and two other cephalosporins. J. Antibiotics 28 : 590~593, 1975
- 4) LEITNER, F.; R. E. BUCK, M. MISIEK, T. A. PURSIANO & K. E. PRICE : BL-S 640, a cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity : Properties *in vitro*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7 : 298~305, 1975
- 5) 新島端夫 : 泌尿器科におけるセファレキシンの使用経験。中国・四国地区セファレキシリン臨床検討会。倉敷市, 1970

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFATRIZINE (S-640 P) IN URINARY TRACT INFECTIONS

KATSUYOSHI KONDO, MANABU HIRANO, HIDEO KAMATA
and TADA0 NIIJIMA

Department of Urology, Okayama University Medical School, Okayama
(Director : Prof. T. NIIJIMA)

1) Minimal inhibitory concentration of cefatrizine was determined by the plate dilution method on 73 strains isolated from urinary tract infections. A half of strains of *E. coli* and *Proteus mirabilis* were inhibited at the concentration of 6.25 μ g/ml or less. All strains of *Proteus vulgaris* and *Pseudomonas* were resistant to 100 μ g/ml of cefatrizine. All strains of *Staphylococcus aureus* were inhibited at the concentration of 1.56 μ g/ml or less.

2) In a case with normal renal function, the blood level reached at the maximum level of 5.1 μ g/ml. The urinary recovery rate was 54.2% during 6 hours after administration of cefatrizine 250mg per os at fasting time.

3) Twenty-one cases with urinary tract infections were treated with cefatrizine. Excellent and good results were obtained in 18 cases.

4) In this series, exanthema was observed in one of 21 cases as side effect.