

呼吸器感染症に対する Cephacetrile (CEC) の臨床的検討

伊藤 隆司・須藤 守夫・田村 昌士
岩手医科大学医学部第三内科学教室

吉 田 泰 二
国立療養所盛岡病院呼吸器科

吉 田 司・矢 追 博 美
岩手県立中央病院呼吸器科

板 東 武 志
盛岡赤十字病院内科

佐 藤 悦 郎
岩手県立宮古病院内科

中 村 良 雄
中村内科クリニック

(昭和 56 年 3 月 23 日受付)

呼吸器感染症 18 例に Cephacetrile(CEC) を静注、点滴静注、静注と点滴静注にて、1 日投与量 2~4 g, 投与期間 7~47 日投与し、以下の結果を得た。

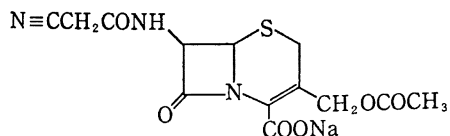
1) 肺炎 16 例、肺化膿症 2 例の 18 例において、臨床効果は著効 4 例 (22.2%), 有効 11 例 (61.1%), やや有効 3 例 (16.7%) で有効率は 83.3% であった。

細菌学的効果は菌消失 8 例 (80%), 不変 1 例 (12.5%), 菌交代 1 例 (12.5%) で菌消失率は 80% であった。

総合的効果は著効 4 例 (22.2%), 有効 11 例 (61.1%), やや有効 3 例 (16.7%) で有効率は 83.3% であった。

2) 副作用は 3 例に発疹がみられたが、いずれも 5 日以内に消失した。臨床検査値の異常所見としては GPT 上昇 2 例, GOT・GPT 上昇 2 例が認められた。

Cephacetrile (以下 CEC と略す) は CIBA-GEIGY 社が研究開発した 7-aminocephalosporanic acid の誘導体の一つである。その構造式は下図のとおりである。



本剤は広範囲抗菌スペクトラムを有し、MIC の濃度で殺菌作用を示し、特に R 因子を有する大腸菌に対し、強い抗菌力を有し、*Enterobacter* の β -lactamase に対し、より安定であるといわれている^{1,2)}。本剤の安全性に関しては、毒性は非常に少なく、特に腎毒性はほとん

ど認められなかったと報告されている³⁾。

今回、われわれは呼吸器感染症に対して、CEC (日本チバガイギー社: celospor[®]) を投与し、臨床的検討を行ったので、その成績について報告する。

I. 対象および方法

呼吸器感染症 18 例に CEC を投与した。疾患別では肺炎 16 例、肺化膿症 2 例であった。年齢分布は 23 歳から 77 歳、平均 47.1 歳であり、性別は男 11 例、女 7 例であった。投与方法は 6 例に静注、10 例に点滴静注、2 例に静注と点滴静注を行い、1 日投与量 2 g が 4 例、3 g が 2 例、4 g が 10 例、4 g から 2 g に減量した例が 2 例であった。

投与日数は 7 日から 47 日、平均 17.2 日、総投与量は 14 g から 134 g、平均 55.4 g であった。

Table 1 Clinical results of CEC in respiratory tract infections

Case No.	Age, Sex	Diagnosis	Complication, Underlying disease	Daily dose x Days, Route	Organism isolated	Clinical symptoms	Chest* X-ray	Clinical course			Responses	
								Fever (°C)	ESR (mm/h)	WBC (/mm ³)	Bacterio logical	Clinical
1	53 M	Pneumonia	—	4g×10 d.i.	<i>H. influenzae</i> (10 ⁶ /ml)	Cough Sputum Dyspnoea Cyanosis Rale ++ + + + +	+ ↓ —	36.7 ↓ 36.4	45 ↓ 9	9,000 ↓ 4,500	Elimi- nated	Excel- lent
2	71 M	Pneumonia	Congestive heart failure, Diabetes mellitus	2g×7 d.i.	Normal flora	Cough Sputum Dyspnoea Cyanosis Rale Cardiac insufficiency Chest pain ++ + + + +	+ ↓ —	37.2 ↓ Subsided	16 ↓ 64	9,400 ↓ 6,300	Unknown	Good <

10	27 M	Pneumonia	—	4g×7 d.i.	<i>H. influenzae</i>	Cough Sputum	+→— +→—	+↓—	36.7 ↓ 36.4	31 ↓ 16	6,300 ↓ 5,400	Elimi- nated	Excel- lent	Excel- lent
11	39 M	Pneumonia	—	2g×23 d.i.	<i>S. pneumoniae</i> (10 ⁵ /ml) <i>H. influenzae</i> (10 ⁷ /ml) <i>S. pyogenes</i>	Cough Sputum Dyspnoea Chest pain	++→+ +→— +→— +→—	++↓+	37.8 ↓ 37.6	107 ↓ 40	6,600 ↓ 4,500	Elimi- nated	Good	Good
12	64 M	Pneumonia	Congestive heart failure	(2g d.i.)×20 (1 g i.v.)	<i>S. pneumoniae</i> (10 ⁷ /ml)	Cough Sputum Dyspnoea Rate Cardiac insufficiency	+++→— ++→— +→— ++→—	+↓—	38.0 ↓ Subsided	85 ↓ 57	12,800 ↓ 5,200	Elimi- nated	Excel- lent	Excel- lent
13	77 M	Pneumonia	Lung cancer	4g×20 i.v. ↓ 2g×27 i.v.	No sputum	Dyspnoea Rate	+→+ +→+	+↓—	37.8 ↓ Subsided	25 ↓ 30	13,700 ↓ 7,000	Unknown	Good	Good
14	72 M	Pneumonia	Pulmonary tuberculosis	4g×11 i.v.	No sputum	Chest pain Rate	+→— +→—	+↓+	38.2 ↓ Subsided	38 ↓ 41	11,200 ↓ 4,000	Unknown	Fair	Fair
15	58 F	Pneumonia	—	4g×18 d.i.	<i>S. pneumoniae</i> (+)	Dyspnoea Chest pain Rate Cyanosis Cough Sputum	++→— ++→— ++→— ++→— ++→—	+↓—	38.0 ↓ Subsided	52 ↓ 22	7,700 ↓ 3,100	Elimi- nated	Good	Good
16	64 M	Pneumonia	Diabetes mellitus	4g×11 d.i.	<i>S. pneumoniae</i> (++)	Cough Sputum Dyspnoea Rate	++→— ++→— ++→— ++→—	+↓—	36.3 ↓ 36.8	57 ↓ 10	7,800 ↓ 4,600	Elimi- nated	Good	Good
17	54 F	Lung abscess	Diabetes mellitus, Pyelitis	(2g d.i.)×15 (1 g i.v.)	<i>S. aureus</i> (10 ⁶ /ml) <i>E. coli</i>	Cough Sputum Dyspnoea Rate	++→— ++→— ++→— ++→—	+↓—	37.7 ↓ Subsided	50 ↓ 63	5,900 ↓ 4,700	Replaced	Fair	Fair
18	38 F	Lung abscess	—	4g×19 d.i.	<i>H. influenzae</i> (10 ⁵ /ml)	Cough Sputum Dyspnoea Chest pain Cyanosis Rate	+++→— ++→— ++→— ++→— ++→— ++→—	+↓—	38.5 ↓ Subsided	22 ↓ 4	6,100 ↓ 4,400	Elimi- nated	Good	Good

*) [++ : >1 Lung field, + : 1/2~1 Lung field]
[+ : <1/2 Lung field, - : None]

Table 2 Clinical improvement

Clinical symptoms	Degree of improvement				No. of pts (out of 18 pts)	Improvement rate (%)*
	Disappeared	Alleviated	Unchanged	Aggravated		
Fever	12		1		13**	92.3
Cough	12	3			15	100.0
Sputum	11	1			12	100.0
Dyspnoea	7		1		8	87.5
Chest pain	6				6	100.0
Rale	10	1	1		12	91.7
Cardiac insufficiency	2				2	100.0
Cyanosis	4				4	100.0
Chest X-ray	15	2	1		18	94.4
WBC	6				6***	100.0
ESR	5	4	7	2	18****	50.0

*) Improvement rate (%) = $\frac{\text{Number of patients with symptoms disappeared and alleviated}}{\text{Number of patients with symptoms}} \times 100$

**) 13 patients $\geq 37^{\circ}\text{C}$

***) 5 patients $\geq 8,000/\text{mm}^3$

****) 17 patients $\begin{cases} M \geq 10 \text{ mm/h} \\ F \geq 15 \text{ mm/h} \end{cases}$

II. 効果判定

臨床効果は臨床所見（咳嗽，喀痰，発熱，胸痛，胸部ラ音，呼吸困難等）および臨床検査成績（白血球数，赤沈，胸部X線等）の改善度から主治医の判断によって，著効，有効，やや有効，無効の4段階で判定した。

細菌学的効果については，薬剤投与前後における喀痰中の細菌学的検査により，菌消失，菌減少，菌不変，菌交代などの判定を行った。ただし，分離菌について原因菌と思われるものについてだけ効果判定を行った。なお，原因菌判定例で喀痰の喀出がなくなり，臨床治癒と判定したものについては菌消失として取り扱った。

以上，臨床効果，細菌学的効果により総合的検討を加え，総合的效果を主治医の判断によって4段階で判定した。

本剤による臨床検査値に対する影響をみるため，投与前後において，末梢血の白血球数，血色素量，血小板数，白血球数および血清の GOT，GPT，Al-P，BUN，クレアチニン，尿などについて検査を行った。

III. 成績

呼吸器感染症 18 例の臨床結果を Table 1 に示した。これらの症例はいずれも他の抗菌剤は併用しておらず，CEC 単独投与例である。

Table 2 に臨床所見改善度，Table 3 に症状消失平均日数を示した。すなわち，解熱 13 例中 12 例（92.3%），咳嗽の消失および軽減 15 例中 15 例（100%），喀痰の消失および減少 12 例中 12 例（100%），呼吸困難改善 8 例

Table 3 Mean No. of days to disappearance of symptoms

	symptoms		
	Fever	Cough	Sputum
No. of pts	12	12	11
Mean No. of days	6.8	10	10

中 7 例（87.5%），胸痛消失 6 例中 6 例（100%），ラ音の消失および軽減 12 例中 11 例（91.7%），心不全徴候の改善 2 例中 2 例（100%），チアノーゼ消失 4 例中 4 例（100%），胸部X線写真で肺野の陰影消失および減少 18 例中 17 例（94.4%），白血球数の改善 6 例中 6 例（100%），赤沈値の改善 18 例中 9 例（50.0%）であり，とくに解熱，咳嗽の消失，喀痰の消失に要した平均日数はそれぞれ 6.8 日，10 日，10 日であった。

臨床および総合効果を Table 4，細菌学的効果を Table 5 に示した。

臨床効果は著効 4 例，有効 11 例，やや有効 3 例で有効率は 83.3% であった。

総合的效果は著効 4 例，有効 11 例，やや有効 3 例で有効率は 83.3% であった。

細菌学的効果は菌消失 8 例，不変 1 例，菌交代 1 例，不明 8 例で菌消失率 80.0%（8/10）であった。

以下，代表的な症例について記す。

症例 No. 12：64 歳，男

Table 4 Clinical response

	Excellent	Good	Fair	Poor	Response rate* (%)
Clinical response	4	11	3	0	15/18 (83.3)
Overall response	4	11	3	0	15/18 (83.3)

*) Response rate (%) = $\frac{\text{Number of patients with excellent and good response}}{\text{All patients evaluated}} \times 100$

Table 5 Bacteriological response

Eliminated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown	Elimination rate* (%)
8	0	1	1	8	8/10 (80.0)

*) Except unknown

主訴：呼吸困難，喀痰，咳嗽，発熱

現病歴：昭和54年12月10日頃より感冒気味で，呼吸困難を訴えていた。発熱，咳嗽，喀痰もみられ，喀痰は黄色膿性で茶褐色または血性のこともあった。12月18日に受診し，呼吸器感染症を疑われて直ちに入院した。

入院時現症および検査所見：体温38℃，呼吸困難を訴え，胸部の聴診では右側背部下部に湿性ラ音を聴取した。赤沈値は1時間値85mm，白血球数12,800/mm³，CRPが6+で胸部X線写真では右中下肺野に浸潤性陰影が心臓の右縁に沿って認められた（Fig.1）。喀痰からは *Streptococcus pneumoniae* が検出された。

診断：上記の所見により，*Streptococcus pneumoniae* による細菌性肺炎と診断した。

治療および経過：入院後 CEC を午前1gを静注，午後2gを200mlの生理食塩液に溶解し点滴静注にて治療開始した。

治療開始日より体温の下降と咳嗽の軽減がみられ，2

日目には前日まで続いていた喘鳴と呼吸困難および胸部ラ音が消失した。7日目には白血球数が7,900/mm³と減少し，胸部X線写真上で右下肺野の陰影も大幅に縮小した。喀痰の喀出もなくなり，喀痰での細菌検査が不可能となった。赤沈値は1時間値73mmと改善された。8日目には咳嗽をはじめとする自覚症状は全く消失した。16日目の胸部X線写真上の陰影はほぼ消失し（Fig.2），20日目では赤沈値は1時間値57mmとなった。入院時に検出された *Streptococcus pneumoniae* の CEC に対する MIC は 10⁸ cells/ml，10⁸ cells/ml ともに 0.2 μg/ml であった。

IV. 副作用および臨床検査値の変動

臨床症状として，症例 No.2，No.5 および No.14 の3例に発疹がみられた。これらはいずれも中等度の症状であった。症例 No.2 は本剤投与7日目に出現し，投薬中止によって5日後に消失した。症例 No.5 は投与12日目に出現し，本剤中止後，強力ミノファゲン投与3

Fig. 1 (Case 12)
Before administration
(S.54.12.18)

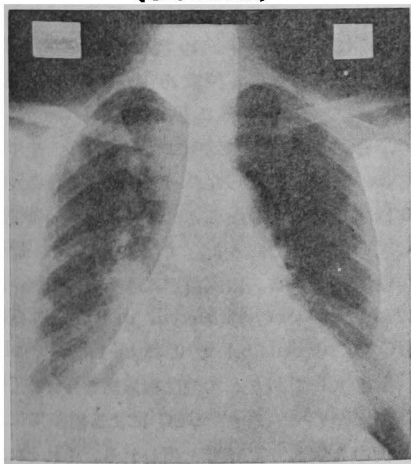


Fig. 2 (Case 12)
16 days after administration
(S.55.1.4)

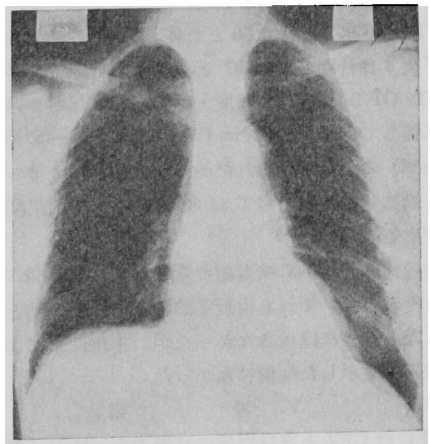


Table 6 Laboratory findings before and after CEC administration

Case No.	Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (K. U.)		GPT (K. U.)		Al-P (K. A. U.)		BUN (mg/dl)		S-creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1		15.2		543		19		23		25		8		10.5		
2	12.1	10.9	349	331		19.9	31	18	6	8	3.3	5.7	35.2	41.0	2.7	2.9
3	9.2	10.4	304	304	8.8	5.4	15	27	9	14		5.2	6.9	13.9	0.7	0.8
4	12.1	13.0	455	516	27.3		14		11		10.4		17.9			
5	14.9	14.9	519	490			16	23	17	37	5.7	9.3	14.7	12.4		
6	13.4	12.5	464	438	19.1	17.7	9.5	9.0	5.0	6.0	4.6	5.7	7.5	7.8	0.8	0.7
7	14.5	13.7	470	476	23.5	16.6	22	24	11	26	5.4	5.3	14.5	13.3	0.7	0.9
8	12.8	12.2	416	397	17.9		16		10		8.2		17.0		1.1	
9	13.7	12.5	456	423	26.9	21.6	17	29	13	23	5.3	5.0	11.0	13.9	0.7	0.8
10	15.3	15.4	499	506	27.0	33.0	89*	97*	119*	157*	58*	56*	19	17	1.0	0.9
11	11.7	12.8	371	407	22.0	21.8	133*	30*	172*	45*	345*	172*	17	12	1.0	1.0
12	13.5	15.3	435	493	22.8	20.5	40	37	24	43	83*	93*	22	20	1.5	1.6
13	12.5	11.7	372	337	21.0	24.3	23	24	13	17	3.5	2.6	26.4	22.1	1.2	1.1
14	14.5	13.7	417	450	15.0	34.7	28	31	16	22	7.2	9.1	20.8	19.1	1.4	1.2
15	9.0	8.8	361	345	13.5	17.3	28.0	21.0	17.5	12.5	8.4		8.9	11.9	0.8	0.7
16	15.0	14.2	481	456	19.7	28.1	12.3	8.0	13.0	6.5	8.5	7.0	12.3	14.5	0.8	1.0
17	10.9	12.8	368	427	22.8	23.3	32	52	27	42	92*	100*	27	28	1.2	0.9
18	10.7	14.9	372	496	22	35	11.0	46.5	5.0	38.0	4.1	4.9	13.8	18.3	0.8	1.2

B : Before A : After

* unit : mU/ml

日目に消失した。症例 No. 14 については投与 11 日目に出現し、本剤を中止し、レスタミン投与により 2 日後に消失した。

臨床検査所見として本剤の使用前後に血液学的あるいは生化学的検査を行った症例について検討を加えたところ、Table 6 に示すように、症例 No. 5 において投与終了時に GPT の軽度上昇 (17→37) がみられたが、投与終了後 13 日目に 12 と正常に復した。症例 No. 12 は GPT, GOT 同時上昇例であって、GPT は投与 7 日目で 77 に上昇したが、終了時では 43 と低下し、一方、GOT は投与 7 日目で 66 と上昇したが、終了時および終了後 9 日目にともに 37 と低下した。症例 No. 17 で GOT, GPT, Al-P の軽度上昇がみられたが 2 週後に正常に復している。症例 No. 18 に GOT (11→46.5), GPT (5→38) の上昇がみられたが、この症例は大量の咯血に対し輸血等の処置をしており、CEC との因果関係は不明である。

その他、わずかに検査値の変動を示す例もみられたが、それらはいずれも生理学的範囲内での変動と思われる。なお、表には示さなかったが、本剤使用により尿検査で異常を示した症例はなかった。

V. 考 察

CEC は CEZ とほぼ同等の抗菌力を示すが、腎に対す

る毒性は少なく³⁾、とくに老人など腎機能の低下している症例にも投与しやすい。一方、CEC は血中からの排泄が早く、早期に血中濃度が低下するので尿路感染以外の疾患には不利と考えられる⁴⁾。したがって、尿路感染以外の疾患には点滴静注法による投与がよいとされている⁴⁾。

われわれの症例をみると、点滴静注法が 10 例で有効以上の症例数は 9 例、静注法+点滴静注法が 2 例で有効以上が 1 例、静注法が 6 例で有効以上が 5 例であった。

1 日投与量は症例の重症度によって決定されることが多い。今回は 4g/日投与が 10 例で有効以上が 8 例、2g/日投与が 4 例で有効例 4 例であり、この成績から dose response について論じることがむずかしい。

次に、今回の成績で無効例はなかったが、やや有効と判定され、有効例に入らなかった症例が 3 例あった。これら 3 例に共通していたことは、なんらかの基礎疾患を合併していたことであった。すなわち、2 例が肺結核、1 例が糖尿病である。原因菌別にみると、2 例が原因菌不明で、1 例が *Staphylococcus aureus* で本剤に対する MIC は 10^8 cells/ml で $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、 10^8 cells/ml、で $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、本例は糖尿病を合併していた。

副作用についてみると、CEC による副作用は、発疹が 18 例中 3 例あり高頻度と思われる。それぞれ、投与

開始より7日目, 11日目, 12日目に出現し, 投与の中止により消失した。肝機能は GOT, GPT および AI-P の軽度上昇した症例があったが, いずれも CEC 投与の中止に至ったものではなく, 投与中もしくは投与終了後に軽快しているので, この系統の薬剤としては軽微なものと思われる。他の報告³⁾にあるように腎への副作用は少なく, われわれの症例でも血清 BUN, 血清クレアチニンの異常上昇や尿所見の異常, 末梢血の異常を示した症例はなく, 肝障害と合わせて安全性の優れた薬剤といえる。

文 献

1) KNÜSEL, F. *et al.*: Antimicrobial studies in

vitro with CIBA 36,278-Ba, a new cephalosporin derivative. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1970: 140~149, 1971

- 2) HAROLD, C. NEU, *et al.*: *In vitro* evaluation of Cephacetrile, a new cephalosporin antibiotic. *J. Antibiotics* 25: 400~404, 1972
- 3) KRADOLFER, F. *et al.*: CIBA 36,278 -Ba: Chemotherapy and toxicology in laboratory animals. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1970: 150~155, 1971
- 4) 松本慶蔵, 他 (7施設): Cephacetrile の基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 24: 141~152, 1976

CLINICAL STUDIES OF CEPHACETRILE (CEC) IN THE PULMONARY INFECTIONS

TAKASHI ITOH, MORIO SUDO and MASAO TAMURA

The Third Department of Internal Medicine,
Iwate Medical University

TAIJI YOSHIDA

Department of Respiratory Diseases,
National Morioka Hospital

TSUKASA YOSHIDA and HIROMI YAOI

Department of Respiratory Diseases,
Iwate Prefectural Central Hospital

TAKESHI BANDO

Department of Internal Medicine,
Morioka Red Cross Hospital

ETSURO SATO

Department of Internal Medicine,
Iwate Prefectural Miyako Hospital

YOSHIO NAKAMURA

Nakamura Clinic of Internal Medicine

Cephacetrile (CEC) was intravenously administered to 18 patients with pulmonary infections at a daily dose of 2~4g for 7~47 days, and the following results were obtained:

1) 18 patients treated were 16 with pneumonia and 2 with lung abscess.

Clinical responses were excellent in 4 patients, good in 11 and fair in 3, with a response rate of 83.3% (15 of 18 patients).

As for bacteriological responses, the organisms were eliminated in 8 patients, unchanged in 1 and replaced in 1, with an elimination rate of 80.0% (8 of 10 patients).

Overall responses were excellent in 4 patients (22.2%), good in 11 (61.1%) and fair in 3 (16.7%), with a response rate of 83.3%.

2) As for side effect, skin eruption occurred in 3 patients. Abnormal laboratory findings were observed in 2 patients with elevation of serum GPT and in other 2 patients with elevation of serum GOT and GPT.