

Cephaloglycin に関する研究

青河寛次・山路邦彦・金尾昌明
奥村次郎

国立舞鶴病院 産婦人科

I. い と ぐ ち

Cephaloglycin は、経口投与で臨床効果が期待される最初の半合成 Cephalosporin 系抗生物質として極めて注目されており、その後、その生体内代謝の特異性が化学療法の研究方法にまで影響するような展開を示した。すなわち、当初 Wick W.E. らによりその基礎実験が行われ、次いで Ronald A. R. らが臨床研究をふくめた primary な trial をこころみた。しかし、その後、本剤は生体内でほとんど Desacetylcephaloglycin に代謝され、しかも後者の一般病原菌に対する抗菌力は前者に比し劣つていくことがわかった。

このため、Cephaloglycin の抗菌作用と体内濃度が、

果してその臨床価値にどのような相関性を示すものかどうか、幾多の問題を生ずるに至つた。そこで、われわれは、本剤の抗菌作用、臨床成績の2者につきこの研究経緯を考慮した若干の検討をこころみた。

II. 抗 菌 作 用

臨床病巣から最近分離した主要菌株の Cephaloglycin (CEG) に対する抗菌力を検討した。

A) 臨床分離株の Cephalosporin C 感受性分布

最近臨床分離した *Staphylococcus aureus*: 100 株および *E. coli* 100 株につき、諸種 Cephalosporin 系薬剤に対する感受性を追求した。接種菌量は 10^8 /ml 1 öse を、pH 6.6 Agar-Plate 法により 37°C、24 時間培養した。

Table 1. Sensitivity of isolated *Staphylococcus* and *Escherichia coli* to cephaloglycin

	No. of Strains	MIC (mcg/ml)												
		≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Staphylococcus aureus</i>	100				1	2	18	41	27	9	2			
<i>E. coli</i>	100			1		1	4	16	33	21	13	3		8

Fig. 1. Sensitivity of isolated organisms to various cephalosporin C derivatives
Staphylococcus aureus *E. coli*

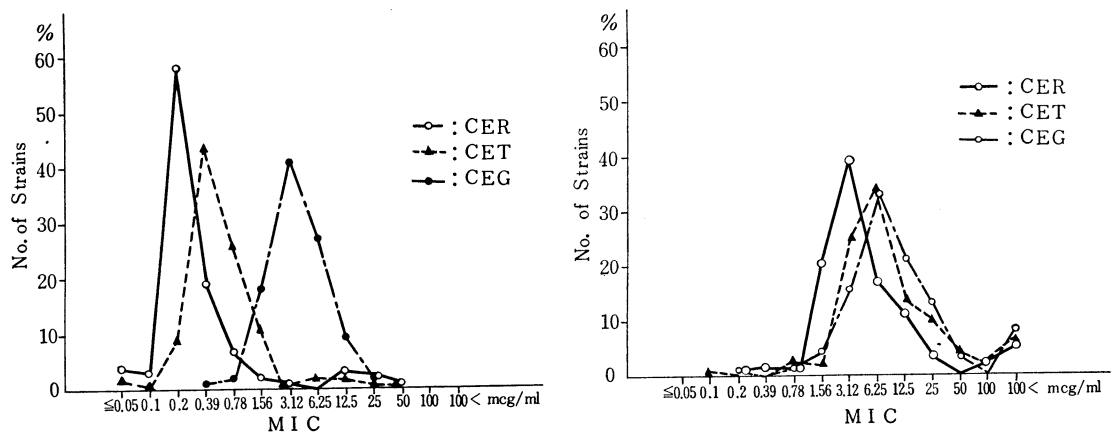


Fig. 14

Drug	Blood	No. of cases	Finding*	
			Before	After
Cephaloglycin Group	RBC	23	14	15
	Hb	23	15	13
	Ht	23	12	12
	WBC	23	22	17
Ampicillin Group	RBC	23	14	12
	Hb	23	16	13
	Ht	23	14	13
	WBC	23	17	21

Normal range
 *; RBC = 380 - 500 ($\times 10^4$)
 Hb = 12 - 16
 Ht = 36 - 47
 WBC = 4000 - 9500


 ; Normal
 ; Abnormal

Fig. 15

Drug	Blood	No. of cases	Finding*		(Note)
			Before	After	
Cephaloglycin Group	St.	7	4	5	(8 → 14) (4 → 8)
	Bas.	7	7	7	
	Lym.	7	7	7	
	Seg.	7	5	6	(42 → 44)
	Eos.	7	7	7	
	Mon.	7	6	6	(5 → 8)
Ampicillin Group	St.	6	2	4	(8 → 13) (6 → 8)
	Bas.	6	6	6	
	Lym.	6	6	6	
	Seg.	6	5	5	(49 → 56)
	Eos.	6	6	6	
	Mon.	6	5	6	

Normal range
 *; St. = 2 ~ 7 Seg. = 45 ~ 55
 Bas. = 0 ~ 1 Eos. = 1 ~ 5
 Lym. = 25 ~ 45 Mon. = 2 ~ 7

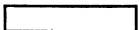

 ; Normal
 ; Abnormal

Table 3. Summary of cephaloglycin clinical investigation-usual method

Card No.	Sex	Age	Diagnosis	Complication	CEG dosage		Bacteriology	MIC to CEG (mcg/ml)		Clinical response	Side effect
					Daily	Days		Undil.	× 100		
1	F	24	Acute cystitis	No	2 g	7	<i>E. coli</i>	3.13	0.78	Good	None
2	F	30	Post-ope. inf. of pelvic peritonitis	No	2 g	52	<i>Pseudomonas</i>	>100	>100	Questionable	None
3	F	27	Post-ope. inf. of cesarean section	No	2 g	11	<i>Staph. aureus</i>	0.20	0.20	Good	None
4	F	30	Subacute cystitis	8 months of pregnancy	2 g	7	<i>E. coli</i>	12.5	3.13	Good	None
5	F	26	Subacute cystitis	No	2 g	7	<i>Pseud. fluorescens</i>	>100	>100	Failure	Anorexia Soft stool
6	F	21	Subacute cystitis	No	2 g	7	<i>E. coli</i>	3.13	1.56	Good	None
7	F	25	Acute pyelonephritis	No	2 g	10	<i>E. coli</i>	6.25	1.56	Excellent	None
8	F	46	Chronic cystitis	Renal stone?	2 g	8	<i>E. coli</i>	12.5	3.13	Failure	None
9	F	27	Subacute cystitis	Hypovaria	2 g	5	<i>Staph. aureus</i>			Good	None
10	F	24	Vulvar abscess	No	2 g	7	Negative	—	—	Fair	Diarrhea
11	F	30	Pelvic peritonitis	No	2 g	7	Negative	—	—	Good	None
12	F	62	Subacute cystitis	Post-ope. inf. of cervical cancer	2 g	7	<i>Pseud. aeruginosa</i>	>100	>100	Failure	Anorexia Soft stool
13	F	49	Chronic cystitis	No	2 g	7	<i>E. coli</i>	>100	>100	Failure	None
14	F	57	Subacute cystitis	No	2 g	7	<i>E. coli</i>	6.25	1.56	Good	None
15	F	49	Subacute cystitis	No	2 g	7	<i>E. coli</i>	>100	>100	Failure	None
16	F	58	Subacute pyelonephritis	Cervical cancer	2 g	7	<i>E. coli</i>	>100	25	Failure	Anorexia?
17	F	19	Acute cystitis	No	2 g	7	<i>E. coli</i>	12.5	3.13	Good	None
18	F	33	Chronic cystitis	No	2 g	10	Negative	—	—	Fair	None
19	F	45	Inf. of the focus of uterine cancer	Uterine cancer	2 g	3	Negative	—	—	Good	None
20	F	25	Chronic cystitis	No	2 g	4	Negative	—	—	Good	None

Card No.	Sex	Age	Diagnosis	Complication	CEG dosage		Bacteriology	MIC to CEG (mcg/ml)		Clinical response	Side effect
					Daily	Days		Undil.	× 100		
21	F	29	Chronic cystitis	No	2g	7	Negative	—	—	Questionable	Skin rash
22	F	38	Subacute cystitis	Uterine myoma	2g	6	<i>E. coli</i>	25	3.13	Failure	None
23	F	29	Subacute cystitis	No	2g	7	<i>E. coli</i>	6.25	1.56	Good	None
24	F	38	Acute cystourethritis	No	2g	7	<i>E. coli</i>	3.13	1.56	Good	None
25	F	46	Subacute cystitis	No	2g	7	<i>E. coli</i>	12.5	3.13	Fair	Diarrhea
26	F	21	Subacute cystitis	Gastro-duodenal ulcer	2g	5	<i>E. coli</i>	12.5	1.56	Failure	Anorexia Soft stool
27	F	53	Acute cystitis	No	2g	7	<i>E. coli</i>	100	12.5	Failure	None
28	F	45	Acute pyelonephritis	No	2g	8	<i>E. coli</i>	12.5	3.13	Fair	None
29	F	63	Subacute cystitis	No	2g	5	<i>E. coli</i>	6.25	3.13	Good	None
30	F	51	Acute cystitis	No	2g	7	<i>E. coli</i>	100	12.5	Failure	None
31	F	42	Acute cystitis	No	2g	7	<i>E. coli</i>	25	3.13	Good	None

消失し、排膿もほとんどみとめなくなつたので、投与11日目まで有効と判定できた。骨盤腹膜炎2例のうち、急性症状のみとめられた1例は、本剤内服により下熱効果をみとめたが、他の1例は、開腹術後であり、腹壁術創の化膿を反復して不安がつたこと、及び、長期投与例の副作用観察のため、52日間内服をつづけた。急性ないし慢性尿路感染症26例に本剤4～10日間投与したところ、著効2例、有効14例、やや有効2例、無効7例、不詳1例であつた。けつきよく、31例中22例70.9%に有効であつた。

これら31症例における副作用としては、食思不振を投与第3、4、6日目より3例にみとめ、軟便を投与第4、5、7日目より3例にみとめ、計4例が軽度の胃腸症状を呈したことになる。このほか、本剤内服後、間もなく発疹をきたした1例がある。

この発疹例は、29才、体重51kgの慢性膀胱炎の婦人であり、既往のPenicillin G投与には格別異常なく、薬剤・食事によるアレルギー歴は無く、又、Cephalosporin系抗生剤の投与を受けたこともない。本例は、Cephaloglycin 500mg 1回内服数時間後から胸部に小さ

な紅疹を散発しはじめた。しかし、患者問診上では異常ないとこの応答のため、1日2.0g内服をつづけていたこのため、投与2日目ごろから、痒痒感が明らかとなり、発疹も拡大してきた。投与第4日目には、バラ疹は顔面・軀幹・上肢・大腿におよび、5日目来院時には痒痒・熱感のため不眠を呈していた。Cephaloglycin投与前に実施したCephaloridineによる皮内反応は陰性であり、Cephaloglycin投与時発疹ののち行なつた皮内反応では、Cephalothin, Cephaloridine, Cephaloglycinにはいずれも陰性であり、Penicillin-Gには陽性であつた。発疹を発見後直ちに本剤内服中止を命じ、デキサメサゾン内服を開始した。中止後4日目から発疹は消退傾向をみせはじめ、10日目にはバラ紅色はほぼ消失した。

なお、上記諸症例の血液所見・肝・腎機能などの臨床検査成績は、本剤を1日2gずつ52日間にわたり長期間投与した例をふくめ、特記すべき異常をみとめていない。

B) 抗療性尿路感染治療における Comparative Study

Cephaloglycin は生体内でほとんど Desacetyl-Ce-

Table 4. Cephaloglycin group : 2g. daily x 7 days

No.	Case	Age	Diagnosis	Complication	Prior drug	Bacteriology	MIC (mcg/ml)			Clinical response	Side effect	Relapse		
							CEG	AB-PC	Undil x 100			3D	1W	2W
1	Y. T.	30	Subacute cystitis	No	TC	<i>Staph. aureus</i>	3.13	3.13	25	Good	None	No	No	No
2	O. H.	38	Chronic pyelonephritis	Post-ope. inf. of cervical cancer	TC→CP	<i>E. coli</i>	12.5	3.13	12.5	Fair	Anorexia Soft stool	No	Yes	Yes
3	H. S.	22	Chronic cystitis	Ovarian tumor	TC→NA→CP	<i>E. coli</i>	3.13	0.78	3.13	Good	None	No	No	No
4	O. A.	34	Subacute cystitis	No	TC→CP	<i>E. coli</i>	3.13	0.78	>100	Excellent	None	No	No	No
5	M. T.	29	Subacute pyelonephritis	Uterine myoma	DOTC	<i>E. coli</i> <i>Staph. aureus</i>	1.56 3.13	0.78 3.13	12.5 >100	Good	None	No	No	Yes
6	H. Y.	33	Subacute cystitis	No	DOTC	<i>E. coli</i>	50	12.5	>100	Failure	None	Yes		
7	M. S.	25	Subacute cystitis	No	DOTC	<i>E. coli</i>	3.13	1.56	12.5	Good	None	No	No	No
8	A. M.	33	Acute pyelonephritis	No	CP	<i>E. coli</i>	3.13	1.56	>100	Good	None	No	No	No
9	H. Q.	47	Acute cystitis	No	TC	<i>Staph. aureus</i>	1.56	1.56	3.13	Good	None	No	No	No
10	K. T.	24	Acute cystitis	No	SGM	<i>E. coli</i> <i>Staph. aureus</i>	>100 6.25	25 6.25	6.25 >100	Failure	None	Yes		
11	I. T.	54	Subacute pyelonephritis	Post-ope. inf. of cervical cancer	TC	<i>E. coli</i> <i>Staph. aureus</i>	12.5 12.5	1.56 3.13	3.13 3.13	Fair	None	Yes	Yes	Yes
12	U. Y.	44	Subacute pyelonephritis	Post-ope. inf. of cervical cancer	CP	<i>E. coli</i>	>100	>100	6.25	Failure	None			
13	O. S.	48	Chronic cystitis	Post-ope. inf. of cervical cancer	CB-PC	<i>E. coli</i>	12.5	1.56	>100	Good	None	No	No	No

14	H. T.	40	Subacute pyelonephritis	Uterine myoma	CB-PC	<i>E. coli</i>	25	6.25	100	Fair	Anorexia Soft stool	No	Yes
15	A. S.	27	Acute cystitis	No	DOTC	<i>E. coli</i>	6.3	0.75	>100	Good	None	No	No
16	N. Y.	60	Subacute cystitis	No	DOTC	<i>E. coli</i> <i>Pseud. aerug.</i>	25 >100	6.25 >100	100 >100	Fair	None	No	Yes
17	O. Y.	42	Chronic cystitis	Uterine myoma	SGM	<i>E. coli</i>	25	3.13	6.25	Fair	None	No	No
18	M. H.	36	Subacute pyelonephritis	Post-ope. inf. of cervical cancer	DOTC	<i>E. coli</i>	50	6.25	3.12	Failure	None	Yes	
19	K. H.	49	Subacute cystitis	No	DOTC	<i>E. coli</i>	>100	25	100	Drop-out	Anorexia Soft stool		
20	M. S.	29	Subacute cystitis	Uterine myoma	CB-PC	<i>E. coli</i>	12.5	3.13	50	Fair	Soft stool	No	Yes
21	H. T.	51	Chronic cystitis	No	DOTC	<i>E. coli</i>	100	25	12.5	Failure	None	Yes	
22	T. I.	54	Subacute cystitis	No	DOTC	<i>E. coli</i>	12.5	3.12	>100	Good	None	No	No
23	A. T.	41	Acute cystitis	No	DOTC	<i>E. coli</i>	6.25	1.56	12.5	Excellent	None	No	No
24	M. S.	63	Chronic pyelonephritis	Post-ope. inf. of cervical cancer	CP	<i>E. coli</i> <i>Proteus mirab.</i>	100 >100	12.5 >100	25 >100	Failure	None	Yes	
25	T. E.	27	Subacute pyelonephritis	No	CB-PC	<i>E. coli</i>	>100	>100	>100	Failure	None	Yes	
26	O. D.	37	Chronic cystitis	No	CP	<i>Proteus vulg.</i>	>100	>100	>100	Failure	Anorexia	Yes	
27	T. Y.	25	Chronic pyelonephritis	No	CB-PC	<i>E. coli</i>	50	12.5	50	Failure	None	Yes	
28	H. T.	42	Subacute pyelonephritis	Post-ope. inf. of cervical cancer	KM	<i>E. coli</i>	6.25	3.12	>100	Drop-out	Skin rash		
29	O. M.	46	Subacute pyelonephritis	Post-ope. inf. of cervical cancer	DOTC	<i>E. coli</i>	12.5	6.25	12.5	Good	None	No	Yes
30	S. S.	32	Subacute cystitis	No	CB-PC	<i>Staph. aureus</i>	12.5	3.12	25	Good	None	No	No

Table 5. Ampicillin group : 2g. daily x 7 days

No.	Cases	Age	Diagnosis	Complication	Prior drug	Bacteriology	MIC (mcg/ml)			Clinical response	Side effect	Relapse		
							Undil. x 100	CEG	AB-PC			3D	1W	2W
1	M.O.	28	Subacute cystitis	No	TC	<i>E. coli</i>	3.13	1.56	3.13	Good	None	No	No	No
2	I.M.	61	Chronic cystitis	No	TC→CL	<i>E. coli</i> <i>Staph. aureus</i>	12.5 1.56	3.13 1.56	3.13 25	Good	None	No	No	No
3	S.M.	43	Subacute pyelonephritis	10 months of pregnancy	CP	<i>E. coli</i>	12.5	0.78	6.25	Good	None	No	No	No
4	I.M.	33	Chronic cystitis	Uterine myoma	CP	<i>Staph. aureus</i>	3.13	3.13	25	Fair	None	No	No	No
5	T.A.	41	Acute cystitis	No	CP	<i>E. coli</i>	6.25	1.56	0.78	Excellent	None	No	No	No
6	M.S.	64	Acute cystitis	No	DOTC	<i>E. coli</i>	6.25		25	Drop-out	None			
7	S.S.	37	Subacute pyelonephritis	Post-ope. inf. of cervical cancer	CP→CL	<i>E. coli</i> <i>Pseud. aerug.</i>	12.5 >100	6.25	12.5 >100	Failure	None	Yes	Yes	
8	S.A.	31	Acute cystitis	No	TC	<i>E. coli</i>	>100	25	3.13	Excellent	Anorexia	No	No	No
9	T.G.	21	Subacute cystitis	4 months of pregnancy	CP	<i>E. coli</i> <i>Proteus mirab.</i>	6.25 25	1.56 3.13	1.56 3.13	Good	None	No	No	Yes
10	D.R.	57	Acute cystitis	No	SGM	<i>E. coli</i>	50	12.5	>100	Failure	None	Yes		
11	A.S.	40	Chronic pyelonephritis	Post-ope. inf. of cervical cancer	CP	<i>E. coli</i>	25	3.13	6.25	Good	None	No	No	No
12	N.K.	47	Subacute pyelonephritis	Post-ope. inf. of cervical cancer	CP	<i>E. coli</i>	6.25	1.56	>100	Failure	None	Yes		
13	M.H.	51	Acute pyelonephritis	Post-ope. inf. of cervical cancer	CB-PG	<i>E. coli</i>	6.25	1.56	3.12	Good	None	No	No	Yes

14	T. M.	32	Acute pyelonephritis	9 months of pregnancy	CB-PC	<i>E. coli</i>	3.12	0.78	12.5	Good	None	No	Yes
15	K. S.	25	Acute cystitis	No	DOTC	<i>E. coli</i> <i>Staph. aureus</i>	25 3.12	6.25 1.56	12.5 >100	Fair	None	Yes	
16	M. H.	53	Subacute cystitis	No	DOTC	<i>E. coli</i>	12.5	3.12	6.25	Good	None	No	No
17	T. T.	34	Subacute cystitis	Uterine tumor	CP-succ	<i>E. coli</i>	100	12.5	12.5	Fair	Anorexia Skin rash	Yes	Yes
18	K. G.	45	Subacute cystitis	No	CB-PC	<i>Pseud. aerug.</i>	>100	>100	>100	Failure	None	Yes	
19	H. S.	45	Chronic cystitis	Post-ope. inf. of cervical cancer	CB-PC	<i>E. coli</i>	12.5	6.25	6.25	Good	Anorexia	No	No
20	M. K.	47	Subacute cystitis	No	DOTC	<i>E. coli</i>	6.3	1.56	12.5	Excellent	None	No	No
21	Y. K.	37	Subacute pyelonephritis	No	DOTC	<i>E. coli</i>	25	6.25	12.5	Failure	None	Yes	
22	S. M.	58	Subacute pyelonephritis	Post-ope. inf. of cervical cancer	DOTC	<i>E. coli</i>	12.5	3.12	6.25	Good	None	No	Yes
23	O. M.	61	Subacute pyelonephritis	Post-ope. inf. of cervical cancer	DOTC	<i>E. coli</i>	25	12.5	50	Failure	None	Yes	
24	U. I.	24	Subacute pyelonephritis	No	CL	<i>E. coli</i> → <i>Pseud. aerug.</i>	100 >100	12.5 >100	50 >100	Failure	None	Yes	
25	H. S.	52	Subacute cystitis	No	DOTC	<i>E. coli</i>	6.25	1.56	3.12	Good	None	No	No
26	M. M.	34	Chronic cystitis	No	TC→CP	<i>E. coli</i> → <i>Proteus vulg.</i>	3.12 >100	0.78 >100	12.5 100	Failure	None	No	No
27	M. N.	38	Chronic cystitis	No	CP	<i>Staphylococcus</i>	3.12	1.56	0.78	Drop-out	Skin rash		
28	A. S.	34	Acute pyelonephritis	No	DOTC	<i>E. coli</i>	12.5	6.25	3.12	Excellent	None	No	No
29	M. R.	29	Chronic cystitis	No	CP	<i>E. coli</i>	6.25	1.56	6.25	Good	None	No	No
30	W. H.	34	Subacute pyelonephritis	No	DOTC	<i>Klebsiella</i>	>100	>100	100	Failure	Soft stool	Yes	

phalloglycin に代謝され、しかも後者の抗菌作用は一般に前者よりも劣ることが判明している。そこで、抗菌スペクトルや抗菌力が近似し、且つ、ひろく臨床に常用されている既存抗生剤である Aminobenzyl-Penicillin (AB-PC) と、Cephaloglycin の臨床効果を比較検討した。

(a) 実験方法

1. 実験対象：当院ならびにその関連機関における婦人尿路感染症から、本剤投与に先立ち既に他の抗生物質無効の60症例を対象とした。先行の抗生剤としては、Chloramphenicol：2g/日内服×4～10日、Tetracycline：1g/日内服×5～12日、Doxycycline：200mg→100mg/日内服×5～7日、Carboxybenzyl-Penicillin 4g/日筋注×7日投与が、それぞれ無効なものである。

2. 研究方針：来院順無差別割り当て法による Double Blind 法をとり、臨床担当者と薬剤投与者とは別個とした。

3. 投与量及び症例：Cephaloglycin 及び AB-PC は、1日2g ずつ7日間内服させ、それぞれ30例を1群とした。

4. 効果判定の Criteria：前述した両群の投与前・中・後における臨床経過を追求し、所定の Trace card にその所見を記載した。(Table 2)

i) 臨床効果は、投与7日後の時点において判定し、Table 2 の基準に従って著効・有効・やや有効・無効の4段階に分けた。一方、7日間連続して薬剤投与しえなかつたもの、又は、臨床経過の観察が不十分だつたものは、すべて不詳と判定した。

ii) Follow up 尿中細菌・尿所見及び臨床所見は、投与中止後もひきつづき2週間観察した。

(b) 実験成績

前述方法により観察した成績内容を分析検討して、以下の知見をえた。

i) Cephaloglycin 投与群と AB-PC 投与群との Similarity

上述基準に従って完全に臨床経過を追求できたのは、Cephaloglycin 群、AB-PC 群 各々28例ずつであるが、その症例因子の Similarity を比較したところ、Fig. 3 のようである。Cephaloglycin 投与群と AB-PC 投与群の年齢は平均38.3才と40.5才、その体重は平均 51.5 kg と499kg であり、又、尿路における感染部位別・合併症の有無についても両群はほぼ同様である。尿中分離菌は、*E. coli* が共に大部分を占めるが、*Staphylococcus aureus* 検出例は Cephaloglycin 群にやや多かつた。しかし、これら分離菌の投与抗生剤に対する MIC は、両群共にほぼ均一した分布を呈し、又、投与前の臨床症状には、

Fig. 3

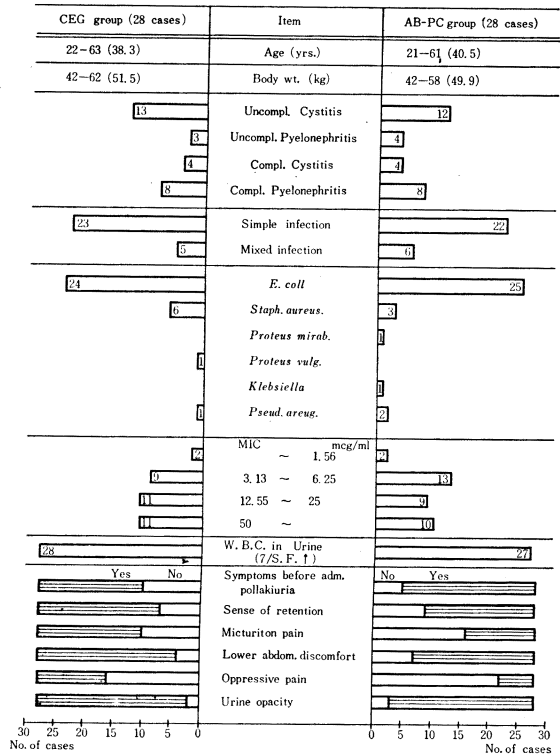
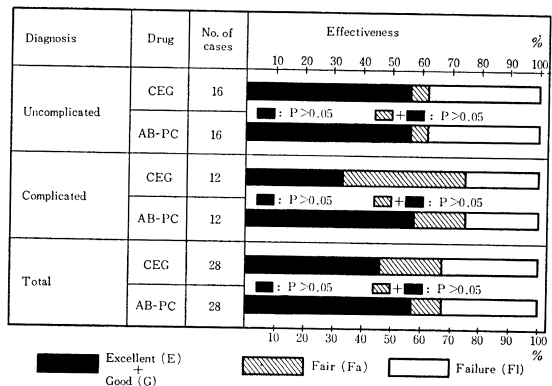


Fig. 4



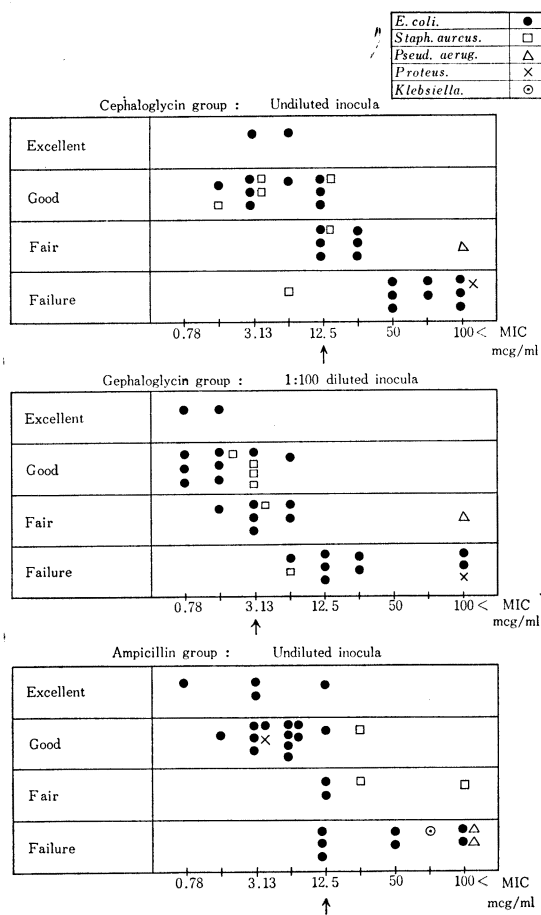
多少の軽重はあつても、両群間に大差ない所見内容であつた。

従つて、これらの症例構成からみて、Cephaloglycin 群と AB-PC 群とは、その投与効果を比較検討するのに極めて妥当な症例であると推定できる。

ii) 抗療性尿路感染に対する Cephaloglycin 群と AB-PC 群の臨床効果

単純性の下部尿路感染及び上部尿路感染、複雑性のこれら諸感染に対する Cephaloglycin・AB-PC 投与の臨床

Fig. 5



効果を、概別集計すると Table 6 の通りである。

両群比較の便宜上、更にこの成績を大まかに uncomplicated, complicated な尿路感染に大別し, Excellent + Good, Fair, Failure の3者に投与効果を分けて観察すると Fig. 4 のようになる。すなわち, uncomplicated な症例では両群16例中 E + G 例:各9例, E + G + Fa:各10例であり, 両群全く同一である。又, complicated な症例では, 両群12例のうち, Cephaloglycin 群よりも AB-PC 群に E + G 例が多かつたが, 統計上有意差はなく, かつ E + G + Fa 例では両群ほぼ同一成績である。

従つて, これら uncomplicated, complicated を含む全ての尿路感染の集計成績では, E + G 例, 又は, E + G + Fa 例のいずれもが, Cephaloglycin 投与群と AB-PC 投与群, 各28例の間に統計上何らの有意差を示さなかつたのである。

iii) 菌の感受性と臨床効果との相関性

Cephaloglycin 投与群のうち, 尿から分離した *E. coli*: 24 株, *Staphylococcus aureus*: 6 株, *Proteus*-group 1 株の MIC を測定した。測定方法は, pH 6.6 の普通寒天平板培地を用い, プイオン培養原液及びその 100 倍稀釈菌量をそれぞれ接種し, 24 時間培養後判定した。そして, 測定できた分離菌の Cephaloglycin に対する感受性値を, その臨床効果別にプロットしたのが Fig. 5 である。これによると, Cephaloglycin 投与群では, 分離菌の原液接種時の MIC が 12.5 mcg/ml 以下に E + G 例が多く, 100 倍稀釈時の MIC では 3.13 mcg/ml 以下に有効な例が多いことがわかる。

一方, AB-PC 投与群について, その分離菌である *E. coli* 25 株, *Staphylococcus aureus* 3 株, *Pseudomonas aeruginosa* 2 株 *Proteus*-group 1 株, *Klebsiella* 1 株の MIC を原

Table 6. Clinical response of cephaloglycin and ampicillin in urinary tract infections having not responded to other oral antibiotics

Diagnosis	Clinical response									
	CEG					AB-PC				
	Tol.	E	G	Fa	Fl	Tol.	E	G	Fa	Fl
Uncomplicated : Cystitis	13	2	6	1	4	12	3	5	1	3
Pylonephritis	3		1		2	4	1			3
Sub-tol.	16	2	7	1	6	16	4	5	1	6
Complicated : Cystitis	4		2	2		4		2	2	
Pylonephritis	8		2	3	3	8		5		3
Sub-tol.	12		4	5	3	12		7	2	3
Total	28	2	11	6	9	28	4	12	3	9

液接種により同様測定した。これによると、AB-PC 群分離菌の MIC が 12.5 mcg/ml 以上に臨床効果 E + G が多く分布していた。

Cephaloglycin は体内で Desacetylcephaloglycin に大部分が変化し、病巣組織における抗菌作用はこの代謝物によると推定される。それゆえ、本剤の体内濃度や感受性測定には Cephaloglycin 自体よりもむしろ Desacetyl 体が臨床上有意義と思われるが、しかし、生合成上の立場からこの考えは実施できないので、便宜上、何らかの条件を付して Cephaloglycin 自体の測定成績に準拠せねばならぬ現状である。一方、Desacetylcephaloglycin の抗菌力は、Cephaloglycin の 1/2~1/4 相当とされており、従つて、このような状況下における Cephaloglycin の MIC を表現するには、100 倍稀釈菌量よりも、むしろ、原液接種時における MIC 値が合理的な数値かと推定される。

iv) 投与中止後の再発

Cephaloglycin 並びに AB-PC を 7 日間投与したのち、E+G+Fa 例における再発の模様を、投与中止 3 日後、1 週間後、2 週間後にわたりひきつづき観察したところ、図の Fig. 6 の通りである。

これによると、uncomplicated な尿路感染：両群 10 例ずつでは、Cephaloglycin 群、AB-PC 群共に各 1 例が投与終了時 Fair な臨床効果を呈し、この症例は中止 3

Fig. 6

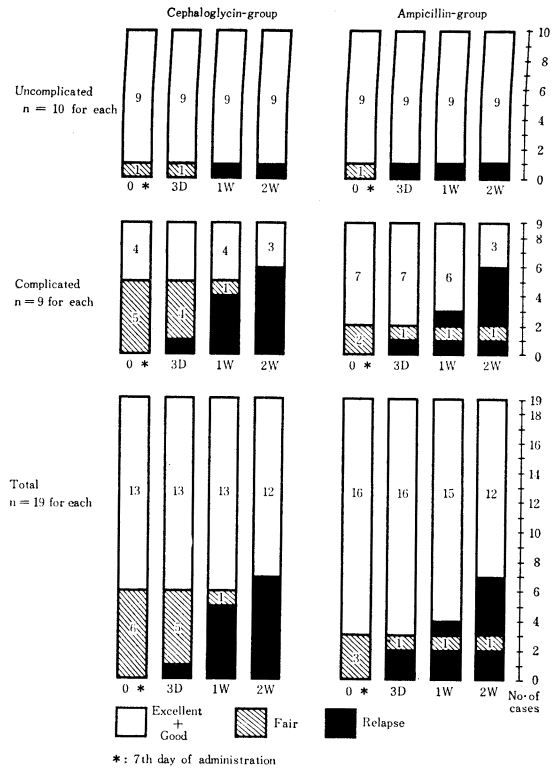


Fig. 7

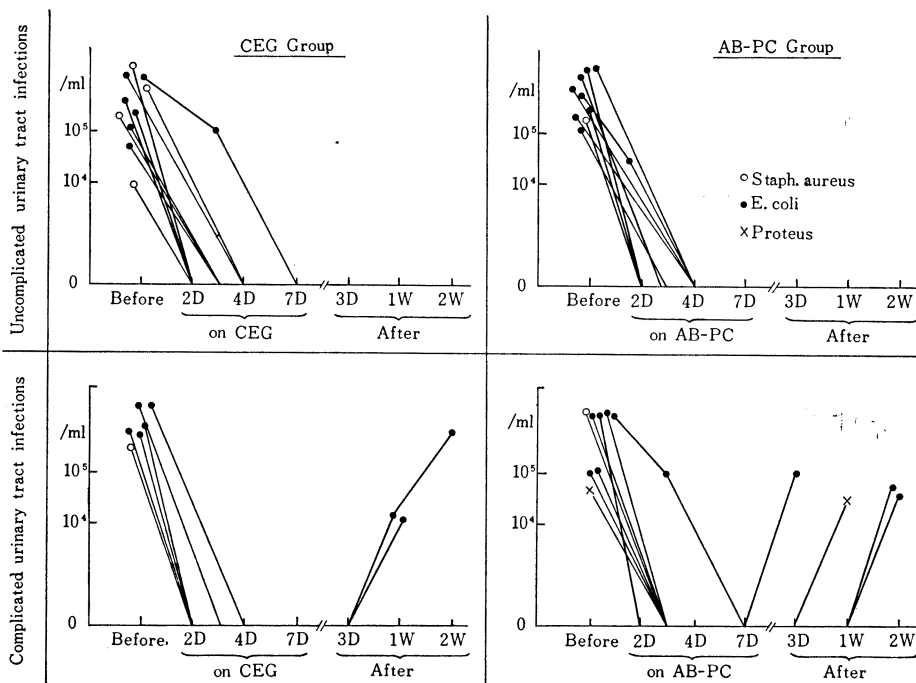


Fig. 8

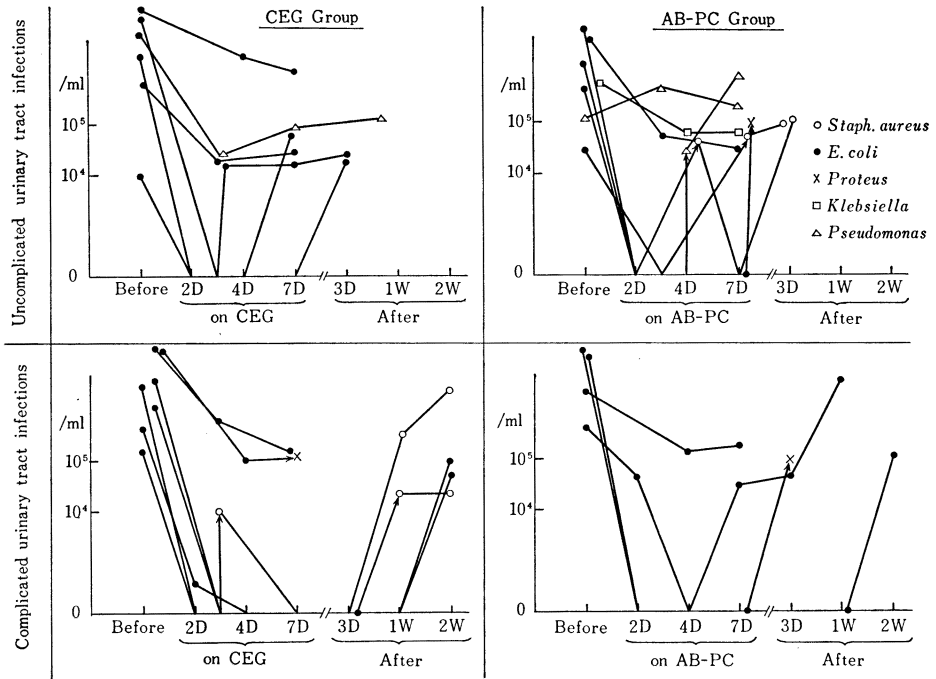
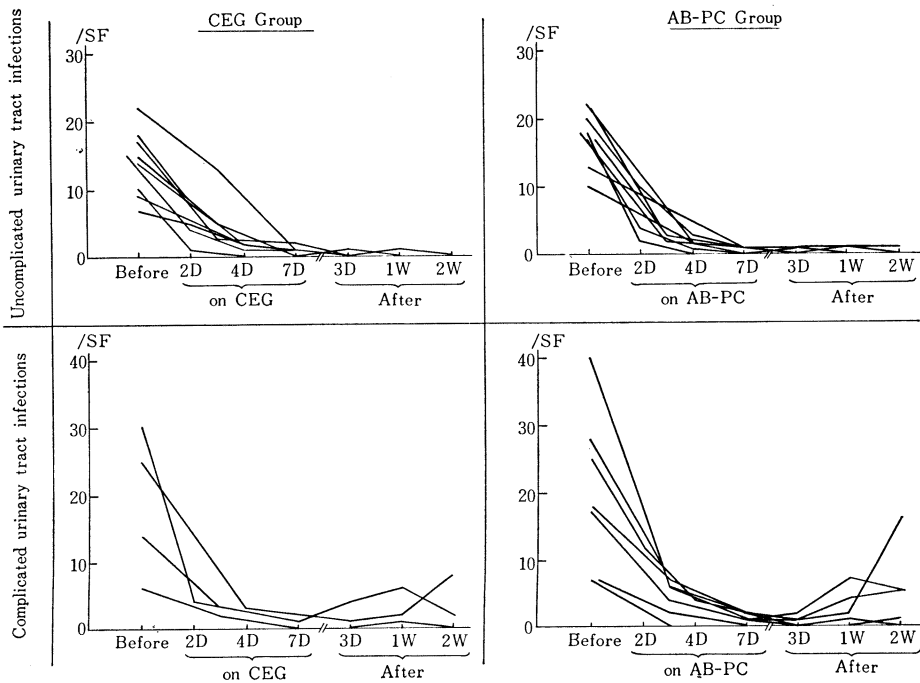


Fig. 9



日後に再発しているけれども、これ以外の症例には全く再発をみとめなかった。

Complicated な尿路感染は両群9例ずつであったが、投与終了時に Cephaloglycin 群では5例がやや有効で

Fig. 10

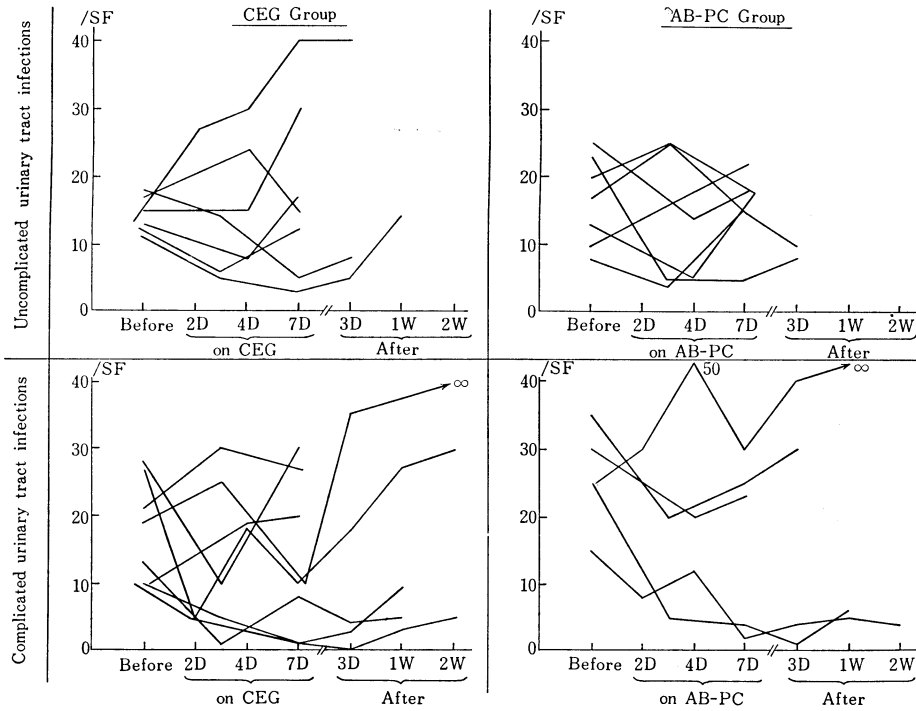


Fig. 11

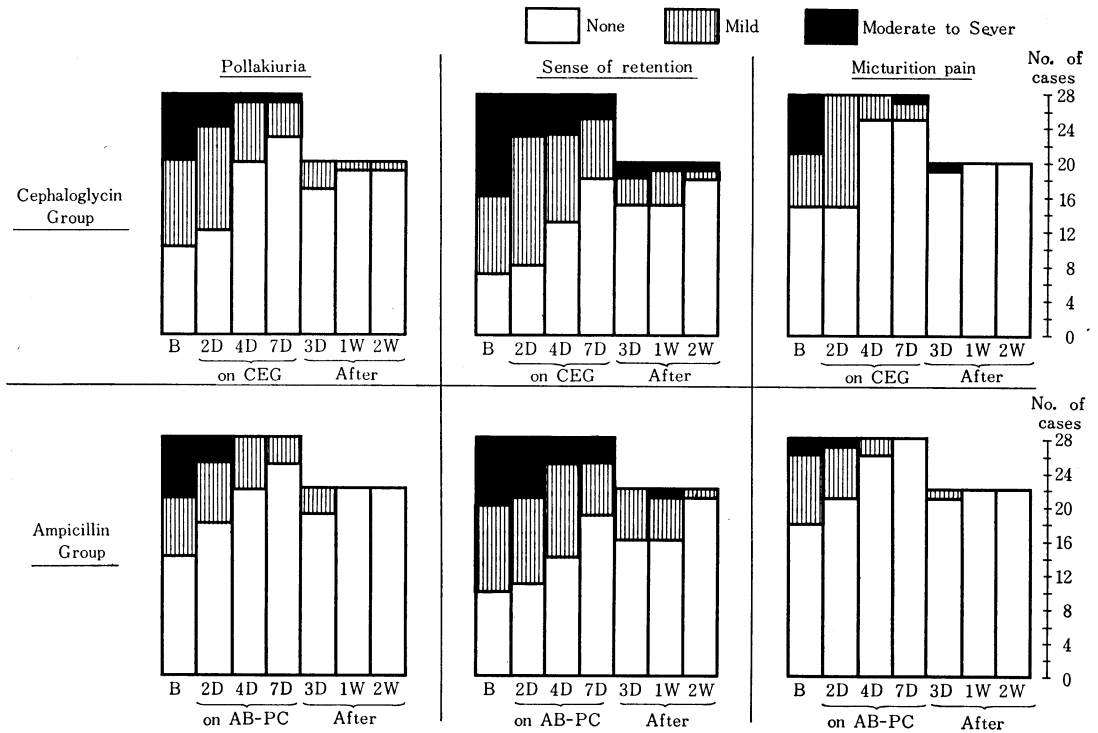


Fig. 12

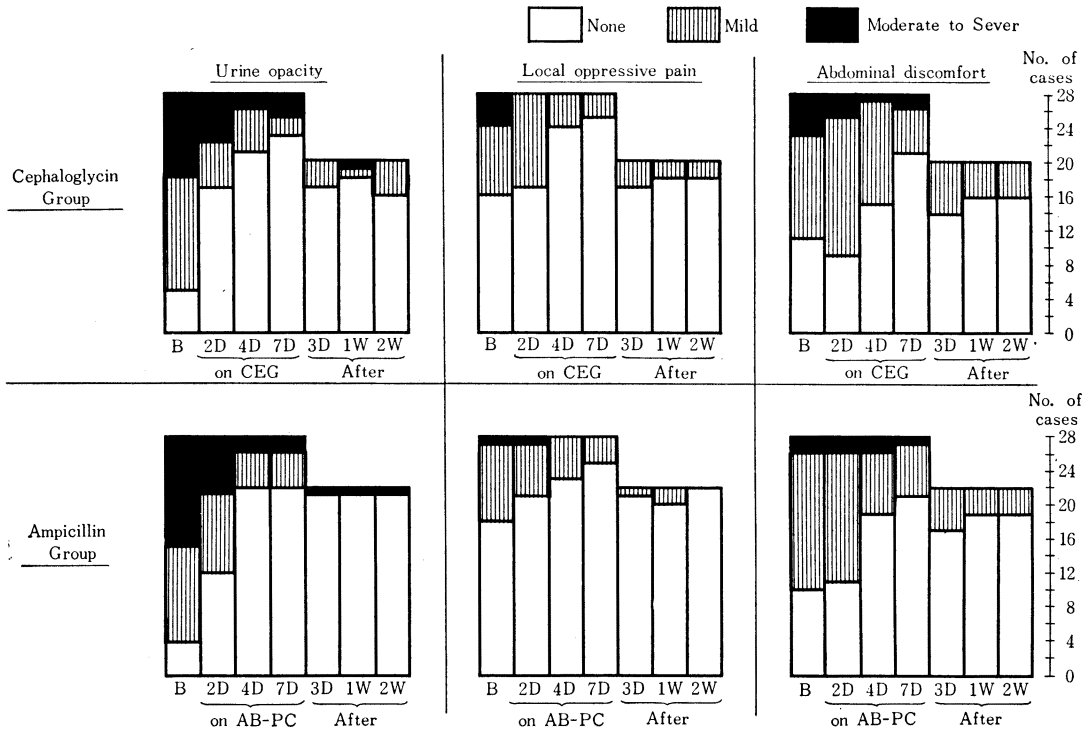


Fig. 13

Drug	Blood Chemistry	No. of cases	Finding *		(Note)
			Before	After	
Cephaloglycin Group	GOT	23	23	23	
	GPT	23	23	23	
	Alk-ase	23	23	23	
	BUN	23	21	19	19→25, 13→21, 12→21, 25→22
Ampicillin Group	GOT	23	21	21	52→60, 38→44
	GPT	23	21	22	47→51
	Alk-ase	23	23	23	
	BUN	23	17	18	24→28, 21→24, 19→23, 12→24, 25→22

Normal range
 * : GOT = 8-40
 GPT = 5-35
 Alk-ase = 7-27
 BUN = 8-20

□ ; Normal
 ■ ; Abnormal

Fig. 14

Drug	Blood	No. of cases	Finding*	
			Before	After
Cephaloglycin Group	RBC	23	14	15
	Hb	23	15	13
	Ht	23	12	12
	WBC	23	22	17
Ampicillin Group	RBC	23	14	12
	Hb	23	16	13
	Ht	23	14	13
	WBC	23	17	21



Normal range
 *; RBC = 380 - 500 ($\times 10^4$)
 Hb = 12 - 16
 Ht = 36 - 47
 WBC = 4000 - 9500

 ; Normal
 ; Abnormal

Fig. 15

Drug	Blood	No. of cases	Finding*		(Note)
			Before	After	
Cephaloglycin Group	St.	7	4	5	(8 → 14) (4 → 8)
	Bas.	7	7	7	
	Lym.	7	7	7	
	Seg.	7	5	6	(42 → 44)
	Eos.	7	7	7	
	Mon.	7	6	6	(5 → 8)
Ampicillin Group	St.	6	2	4	(8 → 13) (6 → 8)
	Bas.	6	6	6	
	Lym.	6	6	6	
	Seg.	6	5	5	(49 → 56)
	Eos.	6	6	6	
	Mon.	6	5	6	

Normal range
 *; St. = 2 ~ 7 Seg. = 45 ~ 55
 Bas. = 0 ~ 1 Eos. = 1 ~ 5
 Lym. = 25 ~ 45 Mon. = 2 ~ 7

 ; Normal
 ; Abnormal

あり、3日後1例、1週後3例が再発しており、2週間後には計5例に達した。一方、AB-PC群では、投与終了時にやや有効例は2例であり、3日後1例が再発した。しかし、その後は、投与時に著効・有効だった症例にも再発がみとめられ、1週間後・2例、2週間後には計6例の再発を来した。

けつきよく、Complicatedな尿路感染では、効果判定上、Cephaloglycin群にFairな症例が多く、これらが再発傾向を示した半面、AB-PC群ではFairな症例は少なかつたが、投与中止2週間後までにはCephaloglycin群に等しい再発例をみとめた。このように、complicatedな尿路感染でも、2週間後における再発率は、Cephaloglycin群、AB-PC群共に同じであつたのは、薬剤の影響よりむしろ臨床病的にHost側の因子が密接に相関性を示したためと解せられる。

従つて、follow upした全症例19例ずつについては、Cephaloglycin群AB-PC群間に再発傾向では差異を示さなかつたのである。

v) 臨床経過の推移

臨床効果がExcellent, Goodな症例では、細菌尿は4日以内に大部分消失を来したが、complicatedな尿路感染例では、中止後3日以降より若干の細菌尿再現を呈した(Fig. 7)。一方、臨床効果がFair・Failureな症例では、尿中菌消失に到らない場合が相当みとめられ、Pseudomonas, Proteus-group, Klebsiellaなどにおいてこの傾向は目立つた(Fig. 8)。

次に、膿尿の推移は、Excellent, Goodな効果例では、いずれもきれいな消退を示したが、Fair, Failureな効果例では極めて不定な経過をたどっている(Fig. 9, 10)。

そして、尿路感染の全症例に28例ずつにおいて、前述した細菌尿、膿尿の外に、頻尿、残尿感、排尿痛、尿混濁、局部圧痛などの臨床症状は、Cephaloglycin群とABPC群との間に、大差のない症状の推移を呈した(Fig. 11, 12)。

vi) 投与時随伴現象

副作用発現は、Cephaloglycin投与群では30例中6例、AB-PC投与群では30例中5例にそれぞれみとめられ、副作用による投与中断例は2例と1例である。その内容は、食思不振・軟便・皮膚発疹である(Table 7)。

投与前後における諸種臨床検査成績のうち、GOT, GPTはSIGMA-FRANKEL法(正常値: GOT 8~40u, GPT 5~35u), alkaliphosphataseはKIND-KING法(正常値: 7~27u), 血中尿素窒素はDiacetyl-monoxime法(正常値: 8~20mg/dl)により測定したところ、両投与群共に正常値の範囲内であるか、又は、異常値でも

Table 7. Side effects of cephaloglycin and ampicillin

Drug		Cephaloglycin group	Ampicillin group
No. of cases treated		30	30
Cases of side effect		6	5
Side effect	Anorexia	4	3
	Soft stool	4	1
	Skin rash	1	2
No. of withdrawal due to side effects		2	1

投与前後に特記すべき変動をみとめなかつた。又、赤血球数、白血球数、血色素、ヘマトクリット、血球分画像は、炎症反応の推移にもとづくと思われる変化以外には、何らの異常を経験しなかつた(Fig. 13, 14, 15)。

IV む す び

Cephaloglycinの臨床価値を明らかにするため、その抗菌作用並びに臨床試用成績を追求した。

本剤は、 10^8 /ml接種菌量で、Staphylococcus aureusには1.56~6.25 (3.12) mcg/ml, E. coliには3.12~12.5 (6.25) mcg/mlに多くの菌株が分布した。この感受性分布は、Staphylococcusに対するCephaloridine, CephalothinのMICより高値であり、又、E. coliに対するCephaloridineのMICよりも若干高値で、Cephalothinに等しい成績である。

一方、Cephaloglycin感受性測定は 10^6 /ml菌量接種時には 10^8 /mlよりも優れた値を示すけれども、後者の菌量をとるほうが臨床上当妥と考えられる。

本剤を通常の産婦人科感染(31例中22例に有効)に用い、更に、抗療性尿路感染60例に対しDouble Blind法を用いCephaloglycinとAminobenzyl-penicillinを同一条件下で経口投与して比較した(Table 4, 5)。われわれの投与例数の範囲では、Cephaloglycinには46.4%、AB-PCには、57.1%の一次効果を示し、両者間には有意差がなく、又その再発傾向もほぼ同様であつた。従つて、従来の自験からすれば、尿路感染に対しCephaloglycinはAminobenzyl-penicillinにほぼ等しい有効性を示し、中等症の感染に使用すべきであると考えられる。

Cephalosporin C系抗生物質のなかで、初めて経口投与で有効な薬剤としてCephaloglycinが意味づけられたことは、今後の発展の上に大きな意義を有するものと思われる。

本論文の要旨の一部は、第16回日本化学療法学会中日

本支部総会（昭和43年11月）で発表した。

参 考 文 献

- 1) WICK, W.E., and W.S. BONIECE : *In vivo* and *in vitro* laboratory evaluation of cephaloglycin and cephaloridine. *Appld. Microbiology*. 13 : 248, 1965.
- 2) RONALD, A.R., and TURCK, M. : Factors influencing *in vitro* susceptibility to the cephalosporins and clinical trial of an oral cephalosporin, cephaloglycin. *Antimicro. Agents and Chemotherapy*, 82, 1967.
- 3) RONALD, A. R. : Cephaloglycin in infections of the urinary tract., *Arch. Intern. Med.*, 121 : 39, 1968.
- 4) 日本における Cephaloglycin 討論, No. 1 ~ 5, 1967-1968 (未発表)
- 5) SEIGA, K. : Double blind clinical studies of cephaloglycin and ampicillin in urinary tract infections having not responded to other antibiotics (unpublished).

STUDIES ON CEPHALOGLYCIN

KANJI SEIGA, KUNIHICO YAMAJI, MASAACKI KANEO and JIRO OKUMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, National Maizuru Hospital

Cephaloglycin was evaluated in respect to its antibacterial activity and clinical effectiveness.

The MIC values of cephaloglycin with inocula of 10^8 /ml of the undiluted culture broth were 1.56 to 6.25 (peak : 3.12) mcg/ml to *Staphylococcus aureus* and 3.12 to 12.5 (peak : 6.25); mcg/ml to *Escherichia coli*.

The MIC values of cephaloglycin obtained to *Staphylococcus aureus* were higher than those of cephaloridine and cephalothin, and the values to *Escherichia coli* were a little higher than those of cephaloridine and almost same with those of cephalothin.

The sensitivity to cephaloglycin shall be tested with inocula of 10^8 /ml of the undiluted culture broth, the results of which seem reflect more properly the correlation with clinical response than those of the inocula of 10^6 /ml, although the latter gives a better sensitive result.

Cephaloglycin was administered to 31 cases of obstetric and gynecological infections, and it was effective in 15 cases.

In addition to the above clinical experience in 31 cases, double blind comparative clinical studies of cephaloglycin and aminobenzyl-penicillin were conducted in 60 cases of urinary tract infections having not responded to other antibiotics.

The clinical effectiveness of cephaloglycin and aminobenzylpenicillin was 46.4% and 57.1% respectively in regard to the primary clinical response with no statistical significance between the two drugs.

The tendency of relapse after treatment was almost same between them.

Thus, in view of our clinical experiences with other oral antibiotics that we have been so far, cephaloglycin seems to be equally effective as aminobenzyl-penicillin in urinary tract infections and cephaloglycin seems to be the drug to be indicated to the infections of moderate severity.

Cephaloglycin was confirmed to be an effective antibiotic by oral administration as the first oral cephalosporin C, the significance of which will contribute to exploit other new oral derivatives of the cephalosporin C antibiotics.