

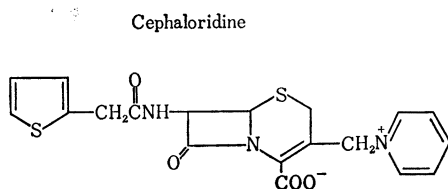
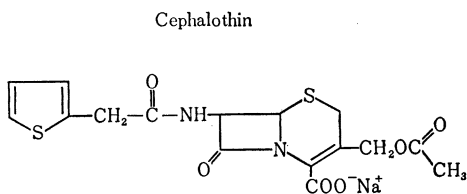
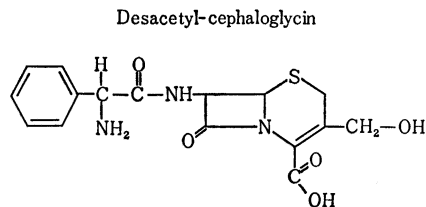
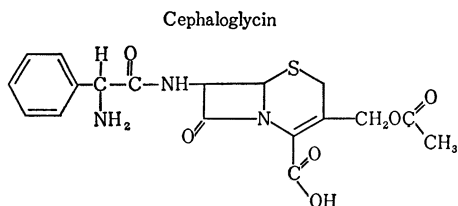
尿路感染症における Cephaloglycin の基礎的, 臨床的検討

大越正秋・名出頼男・川村 猛
鈴木恵三・川上 隆・長久保一朗
慶大泌尿器科

序 説

Cephaloglycin (CEG) は, 合成セファロsporin系の経口投与剤として, 1962年 CHAUVETTE 等¹⁾および BONIECE 等²⁾によつて, 開発された薬剤である。その後

図1 Structural formula of cephalosporin antibiotics



WICK 等³⁾によつて, 臨床応用への基礎的検討が行なわれ, その *in vitro* の MIC は従来のセファロsporin系薬剤とはほぼ同様の Pattern を持つことが承認された。最近では本剤の臨床治験に関する文献も散見される様になった⁴⁾。CEG の構造式は図1にみる如く, Cephalothin (CET) および Cephaloridine (CER) に非常に類似している。本剤は経口投与により, 速やかに腸管より, 吸収される。当初 CEG は生体内代謝されないものと考えられていたが, 本邦において基礎的検討を行なっている段階で, 数々の疑問を生じ, 追求の結果, 本剤の約90%が体内において metabolize され, desacetyl-cephaloglycin (Des-CEG) に変化する事が判明した (図1)。しかしこの Des-CEG は完全に inactivate されたものではなく, CEG に比較し, 試験管で大腸菌に対しては2~3段階抗菌性が劣るものである⁵⁾。こうした薬剤は, 一般臨床家が基礎的事項を検討する際に, 複雑な問題を提供するが, 一方臨床効果に優れ, 副作用に問題がなければ, 治療に供し得る訳である。我々は, 勿論当初はこうした事実を知らずに基礎的実験を行なつた。本論文における基礎的検討は, いわゆる一般論的方法によつた成績である。臨床成績は, 急性炎症, 慢性炎症と区別して検討した。

基礎的検討

1. グラム陰性桿菌 (GNB) に対する感受性 (表1)

当教室において, 尿路感染症より分離, 保存する GNB 42株について感受性をテストした。方法は, 普通寒天 (pH 6.5, 栄研) を用い, 平板上の約 1/8 に画線培養した。CEG と同時に CER, CET についても同様の方法 (但し pH はいずれも 7.0) で検討した。判定は37℃で12時間培養後行なつた。選んだ菌株は主として CER, CET に耐性 (100 mcg/ml 以上) を示したものである。CEG は, CER CET とほぼ同様の感受性の pattern をみ, 両薬剤に耐性の株に対しては, やはり耐性であることが解る。しかし一部の菌株において, CER, CET に耐性であるにもかかわらず, 感受性を示したものをみたが, これはおそらく菌株保存中に, 耐性が落ちたもので

表1 MIC of cephalosporin antibiotics against gram-negative bacteria

No.	Organism		MIC mcg/ml		
			CEG	CER	CET
1	<i>E. coli</i>	104	2.5	2.5	10
2	"	105	2.5	2.5	10
3	"	107	2.5	2.5	5
4	"	108	2.5	2.5	25
5	"	109	2.5	2.5	10
6	"	117	2.5	2.5	2.5
7	"	119	2.5	2.5	5
8	"	120	2.5	2.5	10
9	<i>Citrobacter</i>	205	50	50	25
10	"	211	>100	>100	>100
11	<i>Klebsiella</i>	76	50	>100	>100
12	"	313	5	5	25
13	"	334	>100	>100	>100
14	"	341	2.5	2.5	25
15	"	342	5	5	10
16	"	343	>100	>100	>100
17	"	344	>100	>100	>100
18	"	345	>100	>100	>100
19	"	346	1	2.5	2.5
20	<i>Cloaca</i>	407	>100	>100	>100
21	<i>Prot. mir.</i>	529	>100	>100	50
22	"	530	>100	5	10
23	<i>Morganella</i>	617	>100	>100	>100
24	"	618	>100	>100	>100
25	"	620	>100	>100	>100
26	"	621	>100	>100	>100
27	"	623	>100	>100	>100
28	<i>Rettingerella</i>	741	>100	>100	>100
29	"	742	>100	>100	>100
30	"	743	1	< 1	1
31	"	744	>100	100	>100
32	"	745	>100	>100	>100
33	<i>Providencia</i>		25	100	100
34	<i>Alkaligenes</i>		>100	>100	>100
35	<i>Pseudomonas</i>	1049	>100	>100	>100
36	"	1050	>100	>100	>100
37	"	1051	>100	>100	>100
38	"	1052	>100	>100	>100
39	"	1053	>100	>100	>100
40	"	1054	>100	>100	>100
41	"	1055	>100	>100	>100
42	"	1056	>100	>100	>100

はないかと考えられる。総じて大腸菌群に対しては、良い感受性を示すが、*Klebsiella* では、感受性の群と耐性の

群に2分され、*Proteus* 群中他剤にもほとんど抵抗性の *Rettingerella*, *Morganella* および *Pseudomonas* ではほとんどすべて 100 mcg/ml 以上の高度耐性である。なお MIC の判定方法については、以下の方法によつた。約 $10^6 \sim 10^7$ /ml の菌浮遊液の1白金耳を、先述した方法で培養後、生じた colony 数が、対照の平板上のものとはほぼ同じと思われるものを(++)とし、明らかに colony 数が減少した場合、(++), (+), (±)とし、(++以下となった濃度をもつて MIC とした。即ち平均 MIC(全 population の90%以上の MIC)をとつた為、通常用いられる表示より、株によつては感受性が高く出たものもある。

2. CEG と Cloxacillin との synergistic action

Cephalosporin 耐性株に対し、我々が従来主張している Methicillin, Cloxacillin との併用療法⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾の有効性を、CEG と Cloxacillin を用い検討した。表2にそ

表2 Sensitivity of the combination to *Klebsiella* 376

Cloxacillin (mcg/ml)		Cephaloglycin (mcg/ml)							
		100	50	25	10	5	2.5	1	0
	100	—	—	—	—	+	++	++	++
	10	—	—	—	±	++	++	++	++
	1	—	—	—	±	++	++	++	++
	0	—	±	++	++	++	++	++	++

の結果を示したが、被検菌は CEG 単独では 50 mcg/ml の感受性を示す耐性株を用いた。方法は我々が従来用いてきた、両薬剤を各種濃度に混和した平板上に、画線培養したものである。Cloxacillin を 1 mcg/ml 加えることにより、CEG は 10 mcg/ml で、菌の発育は阻止される。Cloxacillin 100 mcg/ml では、CEG 5 mcg/ml まで減量して同様の効果が得られる。この結果から、両薬剤の併用により高度耐性菌を中等度耐性域まで引き下げ、臨床的に大量投与によつて治療せしめ得る症例に対し、併用療法により薬剤の減量が可能となり、従つて大量投与によつて惹起される種々の副作用を防止し得ることが示唆される。我々は高度耐性菌による感染症には勿論、他の一般的感染症においても、併用療法を行なうのが妥当であると考えられる。

3. β -Lactamase による分解

3株の GNB を選び、crude enzyme を採り、Cephalosporin group および PC group に対する酵素活性を測定した。この3株は、 β -Lactamase 産生菌として *Citrobacter* 205, *Klebsiella* 376 の2株を、また対照として大腸菌K-12(感受性株)を用いた。各菌を peucassay broth (Difco) に増菌後、sonicate し、20,000G 遠沈上

清を, crude enzyme として使用した。 β -Lactamase の測定方法は PERRET⁹⁾ のヨード滴定を若干変更したものである。その概略を表3に示した。結果は表4にみるごとく, この実験条件の下では CEG は CET と同様に β -Lactamase に対し最も破壊を受けることが少ない。即ち *Citrobacter* 205 の enzyme に対しては, CEG は AB-PC の44.4倍, *Klebsiella* 376 に対しては18倍安定である。CER は, CEG, GET よりやや安定度が落ちるが, やはり PC-group より安定である。

4. 吸収および排泄

序論において既にふれたが, CEG は体内において

表3 Modified PEARET's iodometric assay of β -Lactamase.

1. Substrate solution of 2.5ml in 0.2M phosphate-buffer, (pH 7.0) is pre-warmed at 30°C in a water bath.
2. The enzyme is added after 10 minutes, the solution is gently shaken in a water bath at 30°C.
3. After 30 minutes, the enzyme reaction is arrested by adding 5ml of iodine reagent.
4. Ten minutes later, the solution is titrated with 0.0166N thiosulfate

表4 β -Lactamase activity of crude enzyme extract

Strain 1. *Citrobacter* 205
2. *Klebsiella* 376
3. *E. coli* K-12

Substrate	Enzyme activity (μ mole destruction/hr/mg protein)		
	<i>Citrobacter</i> 205	<i>Klebsiella</i> 376	<i>E. coli</i> K-12
CEG	3.6	15	—
CET	3.5	12	—
CER	37	115	0.3
PC-C	135	270	0.7
AB-PC	160	270	—

metabolize され, 約90%が Des-CEG に変わる。この Des-CEG は, 検定菌によつて感受性が異なるため, 体液内濃度を測定する際には, 大きな差が生じて, 或る場合には測定が不能となる。例えば, 検定菌を *Sarcina lutea*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pyogenes* とした場合 Des-CEG の感受性は, *S. lutea* に最も高く, 次いで *B. subtilis*, *Strept. pyog.* の順となり, 検体によつてはかなりの差が生ずる⁹⁾。

我々は重層法により, 検定菌として *Strept. hemolyticus* Cook, 培地として heart infusion agar に10%血液を加えた後, pH 6.5 とし, 37°C 18時間培養し, 阻止帯を測定した。CEG 標準溶液は, 本剤を 0.1M phosphate buffer (pH 6.5) に溶解したものをを用いた。なお被検材料は, 採取後氷室に1週間冷凍保存している。

成人健康男子2名, 慢性腎盂腎炎患者2名について, 先ず CEG 500mg を経口投与し, 血中, 尿中濃度を測定した。血中濃度は, 1, 2, 3, 4, 6時間後の検体でいずれも測定不能であつた。又尿中濃度は, 測定可能であつたものの, 全般に期待された level よりかなり低く, 従つて回収率も最高で6時間値3.9%と極めて低い(表5)。この事実は, Des-CEG に対する Cook 株の感受性が低いためと思われる。我々の結果は, 一応参考資料として掲げておきたい。CEG 1g についても, cross over を行なつて(成人男子は1例のみ), 同様の検討を行なつたが, やはり血中濃度は測定不能であつた。尿中濃度は当然のことながら500mg投与例より高い値を示すが, 期待された値とは大きなへだたりがあつた(表6)。

臨床成績

1. 急性尿路感染症に対して(表7, 8, 9)

対象疾患は外来患者で全15例共, 急性膀胱炎である。臨床検査項目の概要と投与後の観察過程は次のごとくである。初診時に尿一般検査, 尿培養, 臨床症状の検査を行ない, 投与後3~5日後, 更に3~5日後に同様の検

表5 Urine concentrations and recoveries of CEG 500mg oral administration

Case	(Dose mg)	Urine concentrations (mcg/ml)/Urine recoveries (mg)					Total recoveries		PSP	pH of urine
		Hours after administration								
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-6	(mg)	(%)	15M/2H	
A *	500	0	3.5/0.4	6.4/0.8	44/5.3	24/1.9	8.4	1.7	—	6.2-6.4
B *	500	11/0.4	33/2.3	70/4.9	103/5.2	85/6.8	19.6	3.9	—	6.0-6.4
C**	500	13/0.3	85/2.1	68/2.7	20/2.4	23/2.3	9.8	1.9	15/55	5.6-6.0
D**	500	0	9.0/1.0	6.6/3.0	4.0/0.2	4.8/2.9	7.1	1.4	30/75	6.2-6.4

* Normal adult volunteers

** Cases of chronic pyelonephritis

表6 Urine concentrations and recoveries of CEG 1,000mg oral administration

Case	(Dose mg)	Urine concentrations (mcg/ml) / Urine recoveries (mg)				Total recoveries		PSP	pH of urine
		Hours after administration							
		0-1	1-2	2-4	4-6	(mg)	(%)	15M/2H	
A *	1,000	108/4.0	220/6.6	520/20.8	108/2.2	33.6	3.4	—	6.2-6.4
C**	1,000	15/0.1	90/2.3	23/1.2	400/40	43.6	4.4	15/55	5.6-6.0
D**	1,000	0	102/13.3	440/70.4	106/5.3	89.0	8.9	30/75	6.4-6.6

* Normal adult volunteer

** Cases of chronic pyelonephritis

査を行ない、投与中止後2週間目に再び来院せしめ、再発の有無をチェックした。効果判定は、急性炎症とい

うことから、原則として1週間後の検査で、以上の項目が全て陰性で、かつ後に再発を認めなかった症例を、Clinical response: satisfactory とした。検査では全て陰性ではあつたが、再発がみられた症例はquestionableとした。

起炎菌は *E. coli* 13, *Klebsiella* 1, *Proteus mirabilis* 1であつた。投与量は1例を除いて1日1gを4回分服とし、臨床症状の軽快と共に、多くは1週間以内の投与で中止した。Bacteriological response は全例において良い成績をみ、1週間以内の検査で全て陰性化し、同時に尿所見の改善、これと平行して臨床症状も全例完全に消失した。しかし2例において再発を認め、効果判定は15例中13例 satisfactory という事になった。自覚的副作用は全例に認められなかつた(表7)。

次に臨床効果を Amino-benzyl penicillin (AB-PC) と比較してみた。CEG を投与している期間とほぼ同じ期間内に、外来において急性膀胱炎に対し、1日1g経口投与した症例を集計した。全例で僅か8例ではあるが、表8にみるごとく、大体CEGと同様の良好な成績をみている。この中2例は、follow up 不完全の為 indeterminate とした。この結果、最終的な結論は、症例の数からみて引出せないが、CEG は AB-PC とほぼ同様の臨床効果を急性膀胱炎において期待できると推察できる。

周知のごとく、急性膀胱炎はかなりの症例が自然治癒するとされている。従つて薬剤の効果判定には、対象疾患として不適当だとする意見も多い。我々は、1966年 nitrofurantoin 誘導体の一薬剤を、急性膀胱炎12例に対し、治療の目的で投与したが、たまたま本剤が体内において metabolize され、不活性化され、全く効果のないことを後に知つた。本剤による治療成績は表9に示したが、明らかに効果を認めたのは僅かに1例で、残る11例は細菌学的にも臨床的にも全く無効と考えられた。これを placebo として考えると、自然治癒は1/12という極めて少ない頻度であつたといえる。

以上3つの資料を総合すると、少なくとも我々の臨床

表7 CEG summary of acute cases

No of patients	13	Females
	2	Males
Diagnosis	15	Acute cystitis
Bacteriology	13	<i>E. coli</i>
	1	<i>Klebsiella</i>
	1	<i>Prot. mir.</i>
Dose	14	1,000(mg/day)
	1	1,500 (/)
Period	2	3(days)
	2	4 (/)
	3	5 (/)
	8	6-14 (/)
Bacteriological response	13	Good
	2	Relapse
Clinical response	13	Satisfactory
	2	Questionable
Side effect		None of all cases

表8 AB-PC case report summary

No of patients	8	Females
Diagnosis	8	Acute cystitis
Bacteriology	6	<i>E. coli</i>
	2	<i>Prot. mir.</i>
Dose	8	1,000(mg/day)
Period	1	2(days)
	1	3 (/)
	6	7-12 (/)
Bacteriological response	5	Good
	1	Relapse
	2	Indeterminate
Clinical response	5	Satisfactory
	1	Questionable
	2	Indeterminate
Side effect	1	Skin eruption

表9 Placebo summary of acute cases

No of patients	10 Females 2 Males
Diagnosis	10 Acute cystitis 2 Acute pyelonephritis
Bacteriology	11 <i>E. coli</i> 1 <i>Klebsiella</i>
Period of administration (days)	3-14 (days)
Bacteriological response	1 Good 11 Failure
Clinical response	1 Good 11 Failure

治験の範囲内では、CEG, AB-PC は非常に良好な臨床効果をもたらしたと言える。

2. 慢性尿路感染症に対して (表10)。

入院および外来の慢性尿路疾患 14 例に対し 1 日 2 g・(3 例), 1 g・(11 例) に対し投与した。この中 4 例は投与前より尿中細菌陰性であり、予防的効果と、副作用を知る目的で投与した。全例とも何らかの基礎疾患を有し、起炎菌も 1 つに限らない場合がある。表10にみるごとく

表10 CEG summary of chronic cases

No of patients	8 Females 6 Males
Diagnosis	7 Chronic pyelonephritis 1 Chronic pyelocystitis 6 Chronic cystitis
Bacteriology	5 <i>Pseudomonas</i> 3 <i>Klebsiella</i> 3 <i>E. coli</i> 1 <i>Morganella</i> 4 Negative
Dose	3 2,000 (mg/day) 11 1,000 (/)
Period	1 3(days) 2 4 (/) 11 7 (/)
Bacteriological response	1 Good 4 Failure 5 Questionable (Substitution) 4 Unknown
Clinical response	1 Satisfactory 4 Fair 4 Failure 5 Indeterminate
Side effect	1 Severe diarrhea 1 Skin rash

難治性の起炎菌ばかりで、従って細菌学的に効果を認めたものは *Klebsiella* による腎盂腎炎 1 例で、他剤は無効もしくは使用中に菌種交代をみた。しかし投与後臨床症状が 4 例において軽快したので、臨床効果を fair とした。なお先述した投与前菌陰性の症例は、投与後も陰性であったが、効果判定を indeterminate とし、その他に 1 例、精神障害のため判定不能の例を、この範疇に加えた。この結果は基礎疾患の複雑さもさることながら、難治な起炎菌特に *Pseudomonas* による疾患が多いことを考えると当然のようであるが、本年の化学療法学会総会において発表された Carbenicillin (CB-PC) の治療成績と比較するとかなり劣るようである。

副作用として、CEG 2g 投与後 1 例で、2 日後より軀幹、四肢に瀰漫性の蕁麻疹様の、掻痒の強い発疹を生じ、投与中止をせざるを得なかつた。投与中止と抗ヒスタミン剤内服で速やかに消失した。又同じく 2g 投与で 1 例に、1 日 12~13 回の激しい下痢を訴えたが、本例も投与中止と、止瀉剤により直ちに正常に復した。この 2 例を含めて、数例で末梢血、血液化学による腎機能、肝機能を検したが、いずれも著変はみられなかつた。

総括並びに考按

1) CEG は、グラム陰性桿菌に対し、*in vitro* における抗菌性の pattern は、CER, CET とほぼ同様である。すなわち大腸菌群に対しては高い感受性、*Klebsiella* 群では、感受性群と抵抗群とに 2 分され、*Proteus* 群特に *Retigerella*, *Morganella* および *Pseudomonas* に対しては、極めて感受性が低い。

2) グラム陰性桿菌の産生する β -Lactamase に対しては、PC-G, AB-PC に比し、CET と同様に分解されかたがおそい。CER は、CET, CEG に比しやや不安定である。

3) 一耐性菌について、平板希釈法により、Cloxacillin との synergistic action について検索したが、併用効果が認められた。このことは臨床例においても、併用療法が高度耐性菌の MIC を中等度感受性の域に下げ、単独大量療法による弊害を救い得る点で、有用であることが示唆された。

4) 血中濃度および尿中濃度を測定したが、血中濃度は測定不能、尿中濃度は極めて低い濃度しか測定し得なかつた。この事は、CEG が体内で約 90% Des-CEG に変化し、我々の用いた検定菌 Cook に感受性が低い為であつたと考えられる。

5) 急性膀胱炎に対しては、AB-PC による治療成績とはほぼ同様の良好な結果をみた。この結果は、先に我々が placebo を用いた治療成績とも比較検討したもので

ある。

6) 慢性尿路感染症に対しては、基礎疾患の複雑さと高度耐性な起炎菌によることなどで、僅かに10例中1例が有効であった。この結果を1968年化学療法学会総会で発表された Carbenicillin の慢性尿路感染症に対する治療成績と比較すると、かなり劣るようである。

7) 副作用として1例に蕁麻疹様発疹1例に激しい下痢を認めたが、投与中止により速やかに消退した。

文 献

- 1) CHAUVETTE, R.R., *et al.* : Chemistry of cephalosporin antibiotics. Preparation of a new class of antibiotics and the relation of structure to activity. J. Amer. Chem. Soc., 84, 3401, 1962.
- 2) BONIECE, W. S., *et al.* : *In vitro* and *in vivo* laboratory evaluation of cephalothin, a new broad spectrum antibiotic. J. Bacteriol., 84, 1292, 1962.
- 3) WICK, W.E., *et al.* : *In vitro* and *in vivo* laboratory evaluation of cephaloglycin and cephaloridine. Appl. Microbiol., 13, 248, 1965.
- 4) RONALD, A.R., *et al.* : Cephaloglycin in infections of the urinary tract. Arch. Intern. Med., 121, 39, 1968.
- 5) SHIMIZU, K., NISHIMURA, H., WICK, W.E., MIKULASHEK, M.W. : Presented at III-V Cephaloglycin Conferences in Japan, 1967-1968.
- 6) OHKOSHI, M., *et al.* : Synergistic action of cephaloridine and dimethoxyphenyl-penicillin against gram negative bacteria. Chemotherapy, Tokyo 14, 641, 1966.
- 7) SUZUKI, K., *et al.* : Laboratory and clinical evaluations of synergistic action of cephaloridine and methicillin in urinary tract infections. Vth International Congress of Chemotherapy (Wien) Vol. 1/2, 553, 1967.
- 8) OHKOSHI, M., *et al.* : Laboratory and clinical studies of cephaloridine and methicillin in synergistic combination in urinary tract infections : Postgraduate Medical J., 43, Supplement-76, 1967.
- 9) PERRET, J.C. : Iodometric assay of penicillinase: Nature, 174, 1012, 1954.

LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATIONS OF CEPHALOGLYCIN IN GENITO-URINARY TRACT INFECTIONS

MASAAKI OHKOSHI, YORIO NAIDE, TAKESHI KAWAMURA, KEIZO SUZUKI,
TAKASHI KAWAKAMI and ICHIRO NAGAKUBO

Department of Urology, School of Medicine Keio University, Tokyo

This study presents investigations of cephaloglycin-a new cephalosporin antibiotic which is obtained good oral absorption. Laboratory studies and clinical evaluations in genito-urinary tract infections.

(1). *In vitro* studies indicated that cephaloglycin had approximately same spectrum against gram-negative strains isolated from urinary tract infections as two other cephalosporin antibiotics-cephalothin, and cephaloridine. This agent is sensitive to the strains of *E. coli* group, but resistant to *Klebsiella*, *Proteus* group and highly to *Pseudomonas*.

(2). Cephaloglycin is far resistant to the action of β -Lactamase produced by gram negative bacteria as cephalothin and cephaloridine, compared with penicillin-G and amino-benzyl penicillin.

(3). Synergistic action of cephaloglycin and cloxacillin was obtained by simultaneous serial dilution tests. This result suggests that combination therapy of cephaloglycin and cloxacillin or methicillin should be effective in the treatment of urinary tract infections which were caused by highly resistant bacteria.

(4). Serum levels were too low to assayable. Urine concentrations were achieved less than 100 mcg/ml following the 0.5 gm oral administration, and total recoveries in 6 hours only 2% in average. This results was due to the fact that this drug was metabolize in the body to about 90% of desacetyl-cephaloglycin, which was poor sensitive against *Streptococcus hemolyticus* Cook, we employing as an indicator strain.

(5). Clinical results in 15 cases of acute cystitis given 1 g cephaloglycin daily were satisfactory except 2 relapses after discontinuance of the drug. While in 10 chronic urinary tract infections, which were complicated some serious diseases, only one case was bacteriologically and clinically cured, in the other results were bacteriologically failure.

(6). Side effect was experienced in two patients. One case was necessitated stopping the drug for skin rashes on the extremities and trunk, occurring 2 days later administrating the drug. Another one was a complaint of severe diarrhea. In both cases, complaints were diminished as soon as discontinuance of the drug.