

Cephaloglycin の体液中濃度の検討と尿路感染症に対する治験

西村洋司・宮村隆三・田原達雄
寺脇良郎・河田幸道・足立卓三
西浦常雄

東京大学医学部泌尿器科 (主任: 高安久雄教授)

Cephalosporin C より半合成された Cephaloglycin (CEG) は、経口投与により吸収可能な抗生剤である。抗菌スペクトルは Cephalothin 及び Cephaloridine とほぼ同じである。

今回、我々は、この薬剤の正常人及び腎機能障害者の血中、尿中濃度と腎組織内濃度を測定した。これに少数例ではあるが尿路感染症に本剤を使用した治験を加えて報告する。

I. 薬剤の化学構造

7(D- α -aminophenylacetamido) cephalosporanic acid の dipolar ion である。

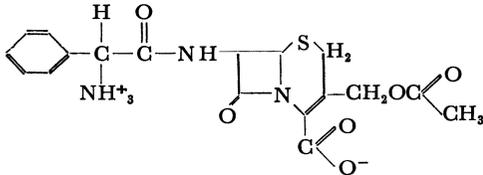
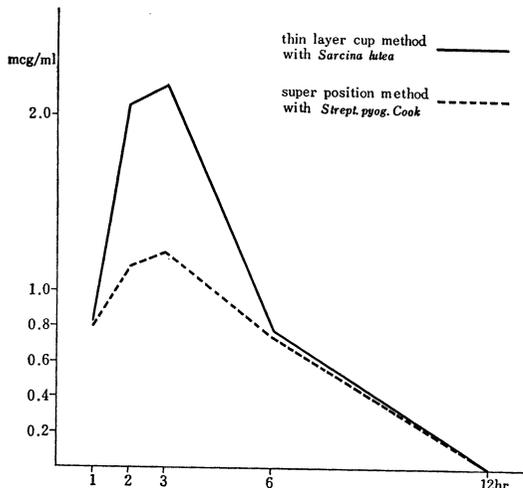


Fig. I Concentrations of CEG in the serum after a single oral dose of 500 mg (Means of five normal adults)



構造は左式の様である。

白色結晶で、25°C滅菌水に約0.8mg/mlを溶解する。

II. CEG 内服後の血中、尿中濃度

測定方法は、*Sarcina lutea* PCI-1001 によるカップ法と、*Streptococcus pyogenes* Cook による重層法で、同一検体につき両者で測定した。カップ法は24時間ブイヨン培養の *Sarcina lutea* を pH6.6 に調製した普通寒天培地に、約 10^8 /ml の菌数になる様に加えた。判定は、18~20時間後に行なった。

重層法は、1%普通寒天 (pH6.6) に10%の割合に血液を加え、血液寒天を作製し、これに *Streptococcus pyogenes* Cook を約 10^6 /ml になるように加えた。判定は18~20時間培養後に判定した。

正常男子5例に CEG 500 mg を経口投与し、投与後

Table I. Concentrations of CEG in the serum after a single oral dose of 500mg (mcg/ml)

A. Thin layer cup method with *Sarcina lutea*

Case	1 hr	2hrs	3hrs	6hrs	12hrs
I	0	1.5	2.4	0.88	0
II	1.1	2.2	2.9	1.6	0
III	1.3	1.9	2.1	0.5	0
IV	0.1	1.9	1.6	0.3	0
V	1.9	2.8	1.8	0.6	0
Mean	0.85	2.06	2.16	0.78	0

B. Super position method with *Strept. pyog.* Cook

Case	1hrs	2hrs	3hrs	6hrs	12hrs
I	0.5	0.8	1.1	0.8	0
II	1.1	1.25	1.0	0.8	<0.25
III	0.8	1.25	1.25	0.8	0
IV	0.8	1.25	1.25	0.8	0
V	0.8	1.1	1.5	0.5	0
Mean	0.8	1.13	1.22	0.74	0

Table II. Concentrations of CEG excreted in the urine after a single dose of 500mg

A. Thin layer cup method with *Sarcina lutea*

Case	0-1hr	1-2hr	2-3hr	3-6hr	6-12hr	recovery	
						mg	rate
I	0	16	94	88	24.3	43.5	8.7%
II	17.8	104	136	104	19.8	23.5	4.7
III	64	104	128	82	1.84	39.9	8.0
IV	0.6	16	44	41.6	1.0	13.8	2.8
V	9.8	72	82	40	9	23.0	4.6
mean	18.4	62.4	98.8	71.1	11.2	30.7	5.4

B. Super position method with *Strept. pyog. Cook*

Case	0-1hr	1-2hr	2-3hr	3-6hr	6-12hr	recovery	
						mg	rate
I	27.2	27.2	37.6	40.4	2.0	24.4	4.9%
II	8.0	48.4	40.4	20.0	11.2	9.1	1.8
III	27.2	40.4	37.6	16.4	3.2	12.0	2.4
IV	5.0	20.0	40.4	20.0	2.6	12.3	2.5
V	10.0	32.4	40.0	20.0	5.0	8.8	1.8
mean	15.5	33.7	39.3	23.4	4.8	13.3	2.7

Fig. II. Concentrations of CEG excreted in the urine after a single oral dose of 500mg (means of five normal adults)

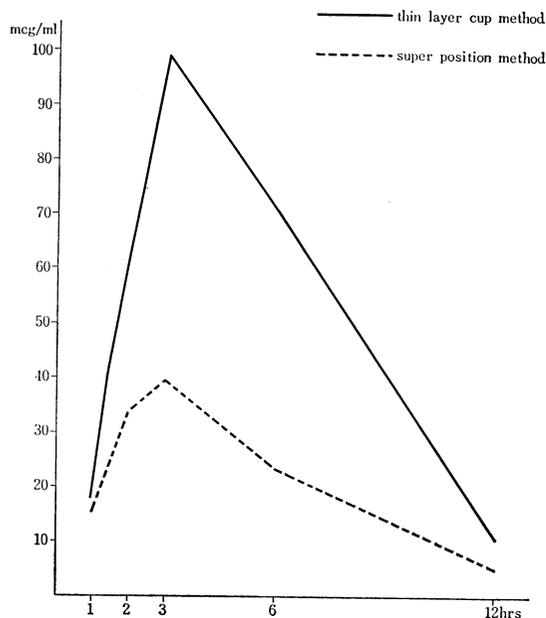
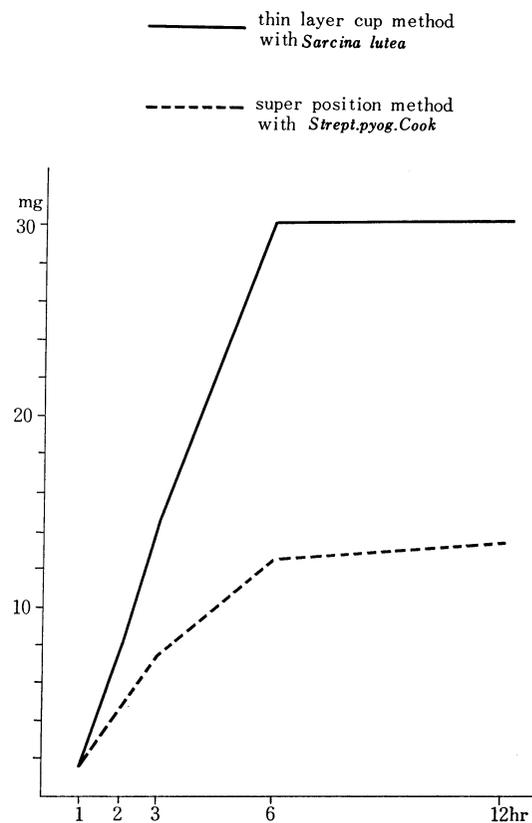


Fig. III. Excretion of CEG after a single oral dose of 500 mg cumulative expression for the means of 5 cases



1, 2, 3, 6, 12時間後に採血, 採尿し, 各々につき測定した。

i) 血中濃度

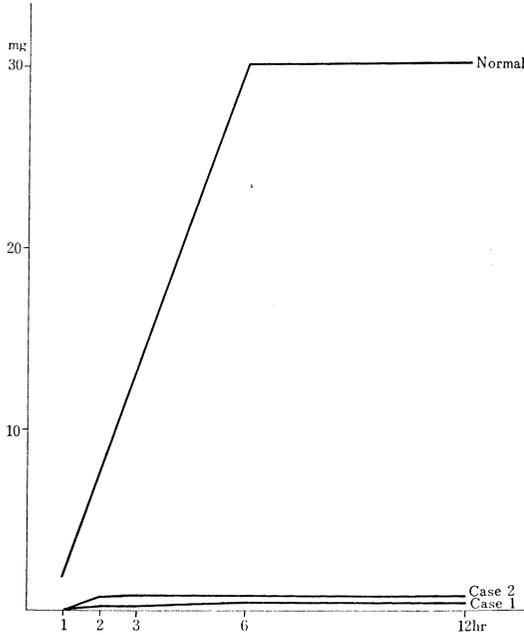
Table I のAはカップ法, Bは重層法による測定値である。最高濃度は投与後2~3時間値で, 5例平均では, カップ法によると 2.16 mcg/ml, 重層法では, 1.22 mcg/ml であつた。2, 3の測定値で, 重層法の方が高く出ているものもあるが, その他はカップ法による測定値の方が高い。Fig. I は, 5例平均の血中濃度を図示したものである。

ii) 尿中濃度

Table II は, 血中濃度と同様, カップ法, 重層法の両測定値を示す。尿中最高濃度は, 2~3時間尿にあり, カップ法によると, 第II例の 136 mcg/ml, 重層法によると, やはり同様に第II例の 48.4 mcg/ml であつた。

一般に, 2, 3の測定値を除いて, *Sarcina lutea* による測定値の方が, *Streptococcus pyogenes* Cook による測定値より高値を示している。Fig. IIは尿中濃度の5例平

Fig. IV. Excretion of CEG after a single oral dose of 500 mg cumulative expression for the means of 5 cases with normal renal function and for 2 cases with impaired renal function (thin layer cup method with *Sarcina lutea*)



均を図に示したものである。

iii) 尿中排泄量

5例の平均尿中排泄量は、Fig. IIIのように、カップ法による測定値の方の値が高くなっている。12時間の尿中排泄量は、カップ法で、30.7 mg (回収率5.4%)、重層法では、13.3 mg (回収率2.7%)であつた。

III. 腎機能障害者の血中、尿中濃度

腎機能障害者の2例に、CEG 500mgを経口投与し、1, 2, 3, 6, 12時間後に採血、採尿した。測定法は、*Sarcina lutea*によるカップ法のみで行なつた。Case 1は、27才、男子で両側腎結核で、左腎は機能無く、右腎は強度の水腎症がある。P.S.P. 15分値 20%, BUN 20 mg/dlであつた。血中濃度は3時間値が2.6 mcg/mlで最高値を示した。尿中濃度も、3時間値が最高で、2.22 mcg/mlを示した。12時間後の尿中回収量は、0.43 mg (回収率0.09%)であつた。Case 2は22才、男子で両側腎結核で、左腎は2年前に腎摘が行なわれている。右腎は水腎症があり、腎瘻術を施行されている。P.S.P. 15分値10%, 2時間値合計50%, B.U.N.は21mg/dlであつた。血中濃度は、Case 1と同様に3時間値が、2.03 mcg/mlで最高を示した。最高尿中濃度は3時間値、12.9 mcg/mlで、正常男子5例平均と比較すると約1/7と非常に低値を示す。12時間尿中回収量は、0.99mg(回

Table III. Concentrations of CEG in the serum and the urine after a single oral dose of 500mg (mcg/ml) (on two adults with impaired renal function)

Case	diagnosis	PSP	BUN	hrs.						recovery
					0-1	2	3	6	12	
I. K. 27 ♂	r-renal tuberculosis	15': 20%	20mg/dl	serum	0.54	1.58	2.6	1.72	0	/
	hydronephrosis	2': 63%		urine	0	0.68	2.22	2.19	0	
M. S. 22 ♂	r-renal tuberculosis	15': 10%	21mg/dl	serum	0.11	1.57	2.03	1.44	0	/
	stat. nephrectomus sin.	2': 50%		urine	0.3	6.7	12.9	0	0	

Table IV. Concentrations of CEG in the renal tissues : three hours after a single oral dose of 500mg (mcg/g) (thin layer cup method with *Sarcina lutea*)

Case	Sex	Age	diagnosis	renal function		serum level (mcg/ml)	tissue level (mcg/g)	tissue level/serum level
				total	tested			
Case 1 R. W.	♂	21	nephrophthisis cystitis tuberculosis	PSP 15': 25% BUN : 16	IV	1.91	3.81	2.0
Case 2 F. Y.	♀	51	nephrophthisis sin.	35% 37.4	I	3.3	15.6	4.7
Case 3 T. A.	♀	21	renal stone	45% 8	normal	1.05	6.9	6.3
Case 4 T. O.	♀	41	renal cyst pyelonephritis	35% 24.5	normal	3.3	5.2	1.6

Table V. Clinical responses of CEG on 15 females with acute cystitis (daily doses : 1.0 g, for 3 days)

Case	Age	before treatment						after treatment						Clinical response	Side effect				
		Symptoms		Urine findings		Culture of urine		Symptoms		Urine findings		Culture of urine							
		Urin freq.	Pain	tender ness	Protein	red cell	white cell	Bacter	No. of bacteria	Urin freq.	Pain	tender ness	Protein			red cell	white cell	Bacter	No. of bacteria
1	24	+	+	+	##	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Cocci	-	++	-
2	34	++	+	+	+	-	5-10	+	+	±	-	-	-	-	-	-	-	++	-
3	29	++	+	+	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
4	23	+	+	+	+	-	##	+	+	-	-	-	-	1-2	-	-	-	++	-
5	22	+	+	+	±	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
6	27	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
7	27	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
8	54	++	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
9	40	++	+	+	+	##	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
10	52	+	+	+	+	-	##	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
11	35	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
12	59	+	+	+	±	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
13	35	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
14	20	±	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
15	7	++	+	+	##	-	##	-	-	-	-	-	1-2	-	-	-	-	++	-

++ : excellent, + : good, - : not effective

Table VI. Clinical responses of CEG on 7 females with chronic cystitis (daily doses : 1.0 g, for 3days)

Case	Age	before treatment						after treatment						Clinical response	Side effect				
		Symptoms		Urine findings		Culture of urine		Symptoms		Urine findings		Culture of urine							
		Urin freq.	Pain	tender ness	Protein	red cell	white cell	Bacter	No. of bacteria	Urin freq.	Pain	tender ness	Protein			red cell	white cell	Bacter	No. of bacteria
1	68	±	+	±	+	+	+	+	+	±	-	+	-	1-2	rods	10 ⁵	-	+	-
2	33	±	-	-	##	-	##	+	+	-	-	-	-	-	-	rods	> 10 ⁵	++	-
3	38	+	+	±	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	rods	> 10 ⁵	++	-
4	70	++	±	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	##	rods	> 10 ⁵	-	+	-
5	26	+	±	-	##	+	##	+	+	-	-	-	-	-	rods	> 10 ⁵	-	++	-
6	34	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	3-5	-	-	-	+	-
7	37	++	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	1-2	3-5	-	-	-	+	-

++ : excellent, + : good, - : not effective

収率0.2%)であつた。Fig. IV は、正常男子5例の尿中累積排泄量と、上記2症例とを比較したものである。あきらかに後者において低く、大きな差を示している。

IV 腎組織内濃度

腎の手術を必要とする患者に、CEG 500 mg を経口投与し、投与後3時間に、腎摘、又は腎の部分切除を行ない、その腎組織を、ホモジナイザーにかけ、遠沈し、その上清につき、カップ法により測定した。症例は、Table IVのごとく、腎結核2例、腎結石1例、嚢胞腎1例の計4例で、血中濃度も同時に測定した。組織内濃度の方が血中よりも、1.6~6.3倍と高く、Case 2が15.6 mcg/gと最高を示した。なお、排泄性腎盂撮影による腎機能は、I, II, III, IVと4段階にわけ判定した。

V. 臨床効果

臨床成績は、女子急性膀胱炎15例、慢性膀胱炎7例の計、22例につき検討した。薬剤の投与方法は、CEGを1日1.0gを4回に分け、3日間投与した。投与前後の尿所見、尿培養所見、自覚症状を検討したが、効果判定は、自覚症状の推移は参考程度にとどめ、尿所見の変化に重点を置いた。即ち CEG 投与後の尿所見が、

- 膿尿及び細菌が培養上消失したもの——(++)著効
- 尿中白血球及び細菌数の著減又は両者いずれかが消失したもの——(+)有効
- 両者ともに不変又は増悪したもの——(-)無効とした。

この判定規準によると、Table V に示すごとく、急性膀胱炎では15例全例が著効を示した。なお起炎菌は、大腸菌が12例、黄色ブドウ菌が1例であつた。2例において、尿培養で菌が証明されなかつた。慢性膀胱炎7例については、Table VIのごとく、著効3例、有効3例、無効1例であつた。起炎菌は大腸菌4例、残り3例は尿培養で菌は証明出来なかつた。22例全例に特記すべき副作用は認められなかつた。

考 按

我々の測定した血中濃度は、CEG 500mg 投与後3時間値が5例平均で最高2.16 mcg/ml (カップ法)、1.22 mcg/ml (重層法)を示した。

Cephalosporin C 系薬剤は、細菌感染に対し、有効な抗生物質である。しかし Cephalothin, Cephaloridine は消化管からは、あまり吸収されない。これに対し、Cephaloglycin は経口的に良く吸収されるようである。

しかし、血中濃度としては、あまり高い値ではない。特に MIC を見ると *E. coli*, 黄色ブドウ菌等は、3.12 mcg/

ml 以上の菌株が多い様である³⁾。したがって、臨床上、1日1gでは、多少、量が少ないのではないかと思われる。我々は同一検体を、カップ法と重層法の2方法で測定したが、両者にかなりの測定値の差がある。これは、CEG が体内に入ると大部分が Desacetylcephaloglycin に変化する¹⁾。そして、この Desacetylcephaloglycin に対する検定菌の感受性が異なるために、測定値に差を生ずる。すなわち、*Sarcina lutea* は Desacetylcephaloglycin に対してもかなり感受性を示すが、*Streptococcus pyogenes* Cook は、Desacetylcephaloglycin に対しては感受性が低い。したがって、*Sarcina lutea* によるカップ法の方が値が高く出るものと思われる。

尿中濃度は、我々の測定値では、5例平均で3時間値が最高で、98.8 mcg/ml (カップ法)であつた。したがって尿中には、かなり高濃度に排泄されるので、CEG は尿路感染には、特に有効な薬剤と思われる。

我々は腎機能障害者の血中、尿中濃度を測定したが、正常人と比較すると、血中濃度の Peak は遅くなつて蓄積の傾向が多少とも認められ、尿中への排泄が非常に悪い。このことより他の抗生物質と同様、臨床的に本剤を使用する際には注意を要することと思われる。又我々が測定した腎組織内濃度は腎機能の正常であつた症例では血中濃度の6.3倍に達したが、腎機能障害が大きくなるにしたがつて、血中濃度：組織内濃度の比が小さくなることが認められた。

RONALD 等³⁾によると膀胱のみに炎症のある患者15例中13例は、CEG が有効であつたが、上部尿路に感染のある場合は、17例中3例しか有効でなかつたとのべている。腎に感染のある場合、特に慢性症の場合には治療が困難であるが、この原因は、いろいろな因子が加わつているのであろうが、一因として、腎組織内濃度も関係すると思われる。

この薬剤の抗菌スペクトルは、Cephalothin, Cephaloridine と同じように、グラム陰性桿菌、グラム陽性球菌等、広範囲であるが、*Pseudomonas*, *Proteus* (indol positive) には、無効のようである。WARREN 等⁴⁾によると *Proteus* (indol positive) 5株、*Pseudomonas* 13株全株に、30 mcg/ml の濃度では、発育をおさえられなかつたと報告している。又 RONALD 等²⁾は *Pseudomonas* は 100 mcg/ml でも抵抗性を示したと報告している。

次に臨床治験についてみると、我々の女子急性膀胱炎15例すべてに著効を示した。これは症例数も少なく、又先に述べたごとく、起炎菌に、*Pseudomonas*, *Proteus* がなく、ほとんどが、薬剤感受性の高い *E. coli* のため良い結果が出たのではなからうかと考えられる。慢性膀胱

炎についても今回は比較的良好な成績が示されている。RONALD 等²⁾は、43例の慢性尿路感染患者に対し、本剤を54回にわたり、1日2.0gを、1～6週間投与した結果、細菌が完全に消失したものの11例、初めの起炎菌は消失したが他の菌におきかわつたものの11例、投与中は菌の消失を見たが、投与中止により同じ菌の出現したものの15例、細菌が消失しなかつたものの17例と報告している。又RONALD 等²⁾は、32例の慢性尿路感染症患者に対し、本剤を投与し27人は菌が消失、5人は菌が消失しなかつたと報告している。

本剤の副作用に関しては、下痢、悪心、発疹等が報告されている。やはり他の内服抗生物質と同じように消化器系の副作用が一番多いようである。RONALD 等は、ヘマトクリット、白血球数、BUN、GOT 等にあまり影響しないと報告している。

我々の22例の症例では、副作用は1例も見られなかつた。

結 語

- 1) 正常男子5例に経口的に CEG 500 mg を投与し、最高血中濃度は3時間値、5例平均で、2.16 mcg/ml (カップ法)、1.22 mcg/ml (重層法) を得た。
- 2) 最高尿中濃度は5例平均で2～3時間値の 98.8

mcg/ml (カップ法)、39.3 mcg/ml (重層法) であつた。

3) 腎組織内濃度は最高 15.6 mcg/ml (カップ法) (Case IV) であつた。

4) CEG を 1日 1.0g 3日間投与により、急性膀胱炎15例は、すべて著効を示し、慢性膀胱炎7例では、著効3例、有効3例、無効1例であつた。22例において、特に副作用はみられなかつた。

参 考 文 献

- 1) Cephaloglycin 研究会記録 (シオノギ) (1967年10月8日)。
- 2) A. R. RONALD and M. TURK : Factors influencing *in vitro* susceptibility to the cephalosporins and clinical trial of an oral cephalosporin, cephaloglycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* : 82~87, 1966.
- 3) A. R. RONALD, A. C. KIND and M. TURK : Cephaloglycin in infections of urinary tract. *Arch. Intern. Med.* 121 : 39~44, 1968.
- 4) WARREN E. WICK, and WILLIAM S. BONIECE : *In vitro* and *in vivo* laboratory evaluation of cephaloglycin and cephaloridine. *Applied Microbiology* 13(2) : 248~253, 1965.

CONCENTRATION OF CEPHALOGLYCIN IN THE BODY FLUID, AND ITS EFFECTS ON THE URINARY TRACT INFECTIONS

YOJI NISHIMURA, RYUZO MIYAMURA, MICHIO TAHARA, YOSHIRO TERAWAKI,
YUKIMICHI KAWADA, TAKUZO ADACHI and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
(Director : Prof. HISAO TAKAYASU)

The serum levels, urine levels and renal tissue concentration after a single oral administration of 500 mg of cephaloglycin (CEG) were determined by thin layer cup method and by super-position method.

And then, 1.0 gm of CEG was administered to patients with acute and chronic cystitis for 3 days and the clinical effect was discussed.

1. The maximum serum level of CEG was obtained 3 hours after oral administration. Mean value of five normal adults was 2.16 mcg/ml (by cup method) and 1.22 mcg/ml (by super-position method).

The maximum level of CEG in the urine was 98.8 mcg/ml (by cup method) and 39.3 mcg/ml (by super-position method).

2. Renal tissue concentrations of CEG in 4 cases (two renal tuberculosis, one renal stone and one renal cystitis) were determined; the highest concentration was 15.6 mcg/gm (in case IV).

3. 15 cases of acute cystitis and 7 cases of chronic cystitis were treated with CEG.

In all cases of acute cystitis after the above treatment with CEG patients were found to be in excellent condition; and in chronic cystitis, the results were excellent in 3 cases, good in 3 cases and had no effect in one case.

No side effects were observed.