

急性膀胱炎の化学療法

—Cephalexin による治療—

西村洋司・宮村隆三・河田幸道・高安久雄

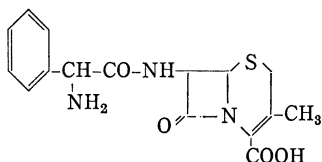
東大医学部泌尿器科教室 (主任：高安久雄教授)

(昭和 44 年 6 月 12 日受付)

緒 言

急性単純性膀胱炎に対して Cephalexin (CEX) の短期間投与を試み、その臨床成績を報告すると共に、その際に用いた化学療法剤効果判定基準について若干の検討を加えた。また尿路分離菌に対する CEX の抗菌力と、経口投与時の吸収および尿中排泄について述べる。

なお、CEX は Cephalosporin C から誘導され、広範囲抗菌スペクトルを有し、また Cephaloglycin (CEG) と同様に経口投与が可能であることが従来の Cephalosporin 系薬剤にない特性を有する薬剤である。CEX の化学構造式は以下のとおりである。



(1) CEX の抗菌力

CEX の抗菌力の測定には日本化学療法学会標準の劃線平板希釈法により、100 倍稀釈菌液を接種に用いた。

各種尿路感染症から分離した保存株について CEX の抗菌力を表 1 に示すと、*E. coli* 55 株は MIC が 12.5 mcg/ml のものが最も多く、6.25 mcg/ml から 25 mcg/ml に分布し、耐性菌は認められない。

Proteus mirabilis は MIC が *E. coli* より高いものが多く、MIC が 12.5 mcg/ml から >100 mcg/ml に至る広い分布を示す。*Pseudomonas aerug.* の 20 株はすべて >100 mcg/ml の耐性であつた。

表 1 各種尿路感染症分離の保存株に対する CEX の抗菌力

菌種 MIC	<i>E. coli</i> (55 株)	<i>Proteus mirabilis</i> (12 株)	<i>Pseudomonas aerug.</i> (20 株)
6.25	22 (40%)		
12.5	30 (54.5%)	1 (8.3%)	
25	3 (15.5%)	8 (66.7%)	
50		1 (8.3%)	
100		1 (8.3%)	
>100		1 (8.3%)	20 (100%)

また今回治験の対象とした症例から最も多く分離された *E. coli* (78.6%) について CEX, Pb (Aminobenzylpenicillin), CP (Chloramphenicol), TC (Tetracycline)

図 1 大腸菌(55株)の薬剤感受性 (急性膀胱炎)(1)

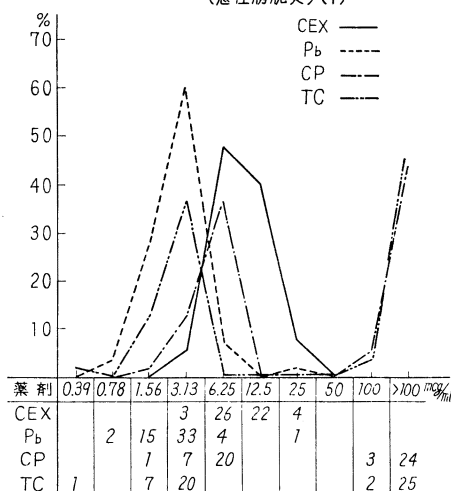


図 2 大腸菌(55株)の薬剤感受性 (急性膀胱炎)(2)

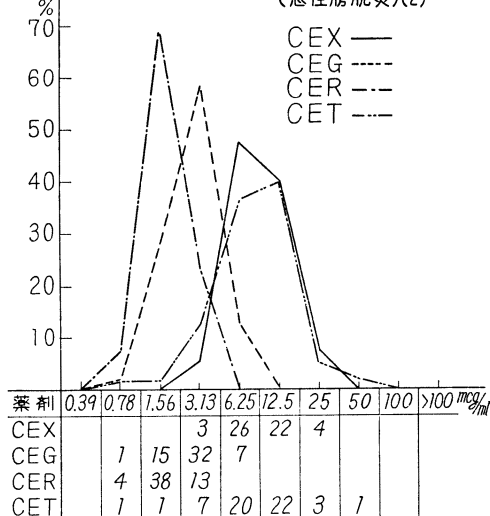
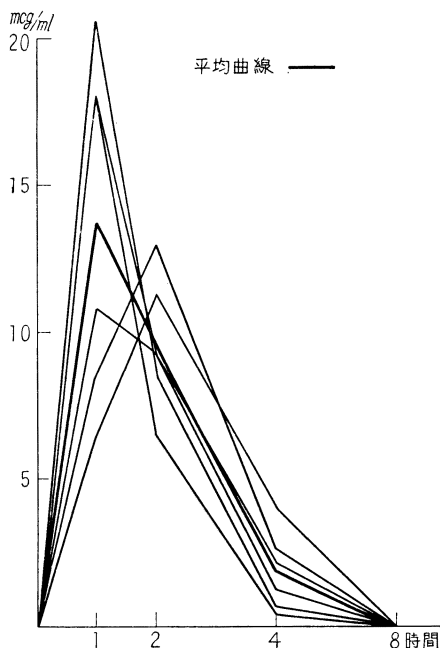


表 2 CEX 500 mg 1 回内服時の血中濃度 (mcg/ml)

時間 症例	1	2	4	8
1	18.0	9.3	1.31	0
2	20.5	8.5	0.7	0
3	6.5	11.3	4.0	0
4	8.5	13.0	2.7	0
5	18.0	6.5	0.54	0
6	10.0	9.3	2.18	0
平均	13.7	9.65	1.91	0

図 3 CEX 500mg 1回内服による血中濃度



の感受性分布 (図 1) と、同じ Cephalosporin 系薬剤に属する CEX, CEG, CER (Cephaloridine), CET (Cephalthin) の分布 (図 2) について比較検討した。

E. coli 55 株の CEX 感受性は 3.13~25 mcg/ml に

分布し、6.25 mcg/ml に頂点 (47.3%) を示す分布曲線を有し、Pb 感受性は 0.78~25 mcg/ml に分布し、3.13 mcg/ml に頂点 (60.0%) がみられる。

いずれも 1 峰性の分布曲線である。いつぼう、CP, TC ではそれぞれ 6.25 mcg/ml と 3.13 mcg/ml に頂点 (36.4%) を有する感性群と >100 mcg/ml の耐性群が認められる 2 峰性感受性分布曲線を示す。

同じ Cephalosporin 系薬剤間では、それぞれ頂点を CEX 6.25 mcg/ml (47.3%), CEG 3.13 mcg/ml (58.2%), CER 1.56 mcg/ml (69.1%), CET 12.5 mcg/ml (40.0%) に有する 1 峰性分布曲線を示し、耐性群は認められない。各薬剤間の抗菌力を比較すると CER > CEG > CET であると考えられる。

(2) CEX 内服時の吸収および尿中排泄

健康男子 6 人について、CEX 500 mg 1 回空腹時内服による血中濃度および尿中排泄量について測定した (表 2, 3) (図 3)。

測定方法は *Streptococcus hemolyticus D* を検定菌とする重層法である。

血中濃度の最高値は 1~2 時間目に認められ、20.5~10.8 mcg/ml である。8 時間後の血中濃度は全例に認められない。また平均血中濃度の最高値は 1 時間目にみられ、13.7 mcg/ml である。

尿中濃度は最高値が 8,500 mcg/ml に達し、平均尿中排泄量は 0~1 時間尿で 288.7 mg, 1~2 時間尿で 162.7 mg であり、内服後 2 時間には、すでに 90.2% が排泄される。8 時間尿中総排泄量は 495.8 mg であり、その総排泄率は 99.2% である。

ちなみに、吸収および尿中排泄について、内服可能な同系の薬剤である CEG と比較すると、CEG は内服後に抗菌力が異なる Desacetyl-CEG に変化し、その体液中濃度は測定にもちいる検定菌の種類によつて異なつた成績を得たが、CEX ではこのようなことは認められない。

表 3 CEX 500 mg 1 回内服時の尿中排泄量

時間 症例	0~1		1~2		2~4		4~8		合 計	
	排泄量 (mg)	尿 量 (ml)	排泄量 (mg)	尿 量 (ml)	排泄量 (mg)	尿 量 (ml)	排泄量 (mg)	尿 量 (ml)	排泄量 (mg)	排泄率 (%)
1	357.5	225	146.4	240	44.18	190	6.18	130	554.3	110.9
2	380.0	200	128.8	280	20.43	190	2.54	390	531.8	106.4
3	165.5	100	236.0	80	75.2	160	4.29	220	481.0	96.02
4	210.7	70	240.0	60	48.1	130	5.8	250	504.6	100.9
5	382.5	45	83.3	50	27.0	150	5.04	120	497.8	99.56
6	236.0	40	141.8	45	25.0	125	2.24	560	405.0	80.1
平均	288.7		162.7		39.99		4.35		495.8	99.2

血中濃度では持続時間は両剤ともほぼ同様な傾向を示すが、CEG の最高値は2時間目にみとめられ、その平均最高値は CEX より遙かに低く、1.13 mcg/ml に過ぎない。すなわち、CEX は吸収が速やかであり、吸収率もひじように高いと言える。

また尿中濃度あるいは尿中排泄量も CEG は Desacetyl 化の問題もあつてひじように低く、12 時間尿中排泄量はわずか 2.7% にすぎないが、いつぼう CEX では活性のままで尿中に大量に排泄される。したがつて、この薬剤の吸収および尿中排泄の態度から見て CEX が尿路感染症の治療により有利であると考えられる。

(3) 急性単純性膀胱炎に対する化学療法剤の効果判定基準

CEX の効果判定のために資料とした主な項目は、自覚症状については頻尿、排尿痛、排尿後不快感、残尿感であり、他覚所見では膿尿と尿中細菌である。

しかし、薬剤投与期間を3日間としたために、この短期間に炎症が完全に治癒するとは考えられないために感染症治癒判定基準よりむしろ治療効果判定基準(表4)のほうを選んだこと、また表5に示すように自覚症状が全く不変か、あるいはわずかに改善を示すにすぎない症例でも尿所見は正常化ないし著明改善を示す症例が6例(10.3%)もあつた。この理由で膿尿と尿中細菌の推移の判定だけで充分と考え、これに基づく効果判定基準に関する試案を作り、これにしたがつて CEX の臨床効果の判定を行なつた。表4はこの判定基準を示す。

(4) 急性単純性膀胱炎に対する CEX の臨床効果

投与法は double blind 法により、CEX 2g/日と 4g/日および placebo(乳糖)の3群の薬剤を無作為割付けし、その番号順に投与した。また薬剤の投与期間は3日間とし、4日目にその効果を前述の基準にしたがつて判定した。

ただし、この実験に用いた投与法は、いちおう大量短期投与法の範疇に属すると考えられるが、尿路感染症に対する化学療法剤の治療効果判定の手段の1つの試みであり、著者らはこの投与期間で急性膀胱炎が治癒するに充分であるとは考えていない。ちなみに今回の治験例について検討すると、尿中細菌が消失したにも拘わらず膿尿は不変ないし改善に止まるものが60例中19例(31.7%)も認められる(表6)。この事実は3日間の投与期間では尿中細菌は薬剤によつて一時的に消失するが炎症がなお残存している症例があることを示唆するものである。

したがつて、この判定基準で著効と判定された症例でも再発が十分に予想されるので、治験例全例に4日後から分離菌の薬剤感受性に適合した薬剤を投与した。

表4 化学療法剤効果判定規準

臨床成績	膿尿	細菌尿
著効	消失	消失
有効	改善 消失	改善 消失
やや有効	改善 消失または改善 不変	改善 不変 消失または改善
無効	不変	不変

表5 急性単純性膀胱炎における CEX 3日間内服による効果

尿所見	自覚症状	消失または 著明改善	不変または 軽度改善
消失または著明改善		52	6
不変または軽度改善		6	5

表6 急性単純性膀胱炎における CEX 3日間内服による膿尿の改善と細菌尿の改善との関係

細菌尿	膿尿	消失	改善	不変
消失	消失	41	16	3
改善	改善	1	1	1
不変	不変		3	3

対象とした症例は急性単純性膀胱炎 134 例であり、CEX 投与群は 2g/日投与群 38 例、4g/日投与群 31 例であり、計 69 例である。

CEX 投与群の年齢構成は 9~61 才であり、平均年齢は 35 才である。

以下、CEX 内服による臨床成績について述べる。

CEX* 2g/日投与群は著効 22 例(57.9%)、有効7例(18.4%)、やや有効6例(15.8%)、無効3例(7.9%)である。有効率は 76.4%(95% 信頼区間: 56.6~84.5%)である。

また CEX** 4g/日投与群は著効 19 例(61.3%)、有効 10 例(32.3%)、やや有効2例(6.5%)、無効例はなく、有効率は 93.6%(95% 信頼区間: 66.4~96.2%)である。

したがつて両群の有効率を比較すると、4g/日投与群において高く(推計学上有意と考えられる)、3日間の短期投与法では4g/日投与法が有利であると考えられる。しかし實際上、この両群は菌株構成が異なつていて、すなわち、それぞれ細菌学的性質あるいは CEX 感受性の異なる菌株による構成群であるので統計学的にたんに両

* CEX-S(シオノギ)

** CEX-T(鳥居)

群の有効率を比較して、その結果に対して安易な推断をしてならないことは当然であり、また前述のようにこの短期間投与法は化学療法剤治療効果判定のためのものであつて、疾患の完全治癒を目的としたものでないで、この投与法による成績が直ちにその薬剤の治療効果の優劣を暗示するものではない。なお CEX による副作用と考えられるものはひじょうに少なく、69 例中 4 例に胃腸障害が認められた。

(5) 化学療法剤の効果判定と急性単純性膀胱炎の自然治癒傾向

尿路感染症においては投与薬剤に対して全く感受性をもたない起炎菌による症例、すなわち不適合薬剤投与例でもかなり多くの有効例が認められる。このことは尿中の高い薬剤活性濃度によることもさることながら、尿路の強い自然治癒力によるものと考えられる。

したがって、感染症に対する化学療法剤の真の治療効果は常にこの自然治癒によるものを差引いて評価されねばならない。

著者らはこのような意味で自然治癒力による見掛上の有効例を可及的に少なくするために短期間投与による効果判定法を採用したわけであるが、さらに各症例について起炎菌の培養同定と薬剤感受性検査に要する 3 日間を利用して、Placebo と CEX とを無作為割付け投与し、その間における急性単純性膀胱炎の自然治癒傾向を検討した。

Placebo 投与群 65 例について前述の判定基準を応用すると、自然治癒傾向を認めるもの、すなわち尿所見の正常化ないし著明改善をみとめたものは 14 例であり、自然治癒率は 21.5% (95% 信頼区間: 13.5~33.2%) である。

もし急性単純性膀胱炎に対して CEX が有効であると言うには、CEX の有効率がこの自然治癒率と比較して有意水準をもつて差が認められねばならない。したがってこのような立場から今回の治験について CEX の臨床効果を評価すると、明らかに CEX は急性膀胱炎に対して有効であると言える。

なお、急性単純性膀胱炎の自然治癒傾向についてはあらためて詳細な報告をする予定である。

(6) 分離菌種別による CEX の臨床効果

CEX 2g/日投与群 38 例の分離菌は *E. coli* 26 株 (64.4%), *Staphylococcus* 8 株 (21.1%), *Proteus mirabilis* 2 株 (5.3%), *Enterococcus* 1 株 (2.6%), 菌種不明 1 株であり、計 38 株である。

菌種別臨床成績は表 7 A に示すとおりであり、無効例の 3 例は *Proteus mirabilis* と *Enterococcus* による症例であり、前者の 2 株の CEX 感受性は 12.5 mcg/ml

表 7 分離菌種別による CEX の臨床成績

A 2g/日					
臨床成績	菌種	<i>Staphylococcus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Proteus mirab.</i>	その他
著効		4	17 (65.4%)		1
有効		2	5 (19.2%)		
やや有効		2	4 (15.4%)	2	
無効					1
計		8	26	2	2

B 4g/日					
臨床成績	菌種	<i>Staphylococcus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Proteus spp.</i>	その他
著効		2	14	2	1
有効		1	8		1
やや有効		1			1
無効					
計		4	22	2	3

であり、後者の 1 株のそれは >100 mcg/ml であつた。

CEX 4g/日投与群 31 例の分離菌は *E. coli* 22 株 (71.0%), *Staphylococcus* 4 株 (12.9%), *Proteus spp.* 2 株 (6.4%), *Klebsiella pneum.* 1 株 (3.2%), 菌種不明株 2 株であり、計 31 株である。菌種別臨床成績は表 7 B に示すとおりであり、*E. coli* による症例 22 例はすべて著効または有効である。

総 括

(1) CEX の抗菌力は Cephalosporin 系の薬剤間では、やや劣ると考えられるが、尿路感染症で最も多く分離される *E. coli* には未だ耐性群は認められない。しかし、*Pseudomonas aerug.* や *Proteus spp.* に対しては他の多くの化学療法剤と同様に抗菌力が低い。

また薬剤の吸収および尿中排泄について、同系薬剤で内服が可能であり、比較的抗菌力も高い CEG と比較すると、CEX は血中濃度において数十倍、尿中濃度において数十倍高い。したがって、このために抗菌力においてマイナスの面は問題ではなくなり、CEX は尿路感染症に対してひじょうに有利であることは明らかである。

(2) CEX 2g/日 3 日投与群 38 例の有効率は 76.4% であり、4g/日 3 日間投与群 31 例の有効率は 93.6% である。したがって CEX は急性単純性膀胱炎に対して、その自然治癒傾向を考慮に入れても明らかに有効であり、また今回の短期投与法では 4g/日投与法が有利である。

(3) 化学療法剤治療効果判定に際して、尿路の自然治癒傾向による影響を可及的に除くために薬剤の短期間

投与法を採用した。

この方法はこの意味でひじょうに有利な方法と考えられるが、この3日間の観察においてもかなりの自然治癒率が認められるので、このことをどのように処置して化学療法剤の効果判定を行なっていくかは今後の課題である。

文 献

- 1) 西村洋司, 他: Cephaloglycin の体液中濃度の検討と尿路感染症に対する治験。Chemotherapy 18 (1): 88, 1970
- 2) WICK, W.E.: Cephalexin, a new orally absorbed cephalosporin antibiotic. Applied Microbiology 15(4): 765, 1967

CHEMOTHERAPY OF ACUTE CYSTITIS BY CEPHALEXIN

YOJI NISHIMURA, RYUZO MIYAMURA, YUKIMICHI KAWADA and
HISAO TAKAYASU

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
(Chief: Professor HISAO TAKAYASU)

Cephalexin, a new oral antibiotic of the cephalosporin C, was evaluated through laboratory and clinical investigations and the following results were obtained:

1. The antibacterial activity of cephalexin appeared to be less sensitive than those of other cephalosporins, but there is not yet observed resistant group of *E. coli* which is isolated from many cases of urinary tract infections. Cephalexin was not sensitive to *Pseudomonas aeruginosa* and some strains of *Proteus* species like other many antibiotics. Cephalexin is superior to cephaloglycin, an analogue of the oral cephalosporin, in the point that ten or more times higher concentrations in blood and urine are obtained with cephalexin, which indicates to be a very valuable drug for the treatment of urinary tract infections.

2. Cephalexin was clinically evaluated in uncomplicated acute cystitis on the dosage of 2 g and 4 g daily for 3 days treatment, and the effectiveness obtained in 38 cases of 2 g and 31 cases of 4 g was 76.4% and 93.6% respectively.

This result indicates that even if spontaneous healing is considered, cephalexin is apparently an effective antibiotic to the infection studied and the dosage of 4 g daily for 3 days is better than that of 2 g daily.

3. A short period of treatment was adapted for the evaluation of cephalexin in order to exclude the influence of spontaneous healing as much as possible. This method adapted for the present study is considered to be a better one.

As a considerable rate of spontaneous healing was observed even 3 days observation, however, it still remains how to resolve this problem concerning the criteria of therapeutic response by chemotherapy.