

尿路感染症に対する Cephalexin-Glaxo の使用経験

新島端夫・荒木 徹・近藤捷嘉

岡山大学医学部泌尿器科

(昭和 44 年 8 月 5 日受付)

吾々は Cephalosporin C 誘導体で、経口投与が可能な新抗生物質 Cephalexin-Glaxo (以下、CEX-T と略す) の検討を行なったので報告する。

1. 吸収および排泄

健康成人 2 名および腎機能障害患者 2 名に CEX-T 1.0 g を経口投与して血中濃度および尿中濃度、尿中排泄率を測定した。測定方法は pH 6.2 の指定培地 (ペプトン 5.0 g, 肉エキス 3.0 g, クエン酸ソーダ 10.0 g, 寒天 15.0 g, 蒸留水 1,000 ml) を用い、*B. subtilis* PCI-219 を検定菌とするカップ法で行ない、薬剤および検体の稀釈調整は pH 6.0 の 0.1 M 磷酸緩衝液を使用した。

(1) 血中濃度 (第 1 図)

2 例共 22 才の健康男子であるが、1 例には空腹時 (○—○)、他の 1 例には食後 (●—●) 各々 CEX-T 1.0 g を内服させた。

空腹時内服の場合は 1 時間後最高濃度に達し 20 mcg/ml を示すが、以後漸減し、2 時間後 13 mcg/ml、3 時間後は 5 mcg/ml 以下となり、6 時間後には痕跡程度となる。

いつぼう、食後に内服させた場合は、2 時間後で最高濃度に達し (15 mcg/ml)、以後 4 時間まで 10 mcg/ml 以上の濃度を保持する。

以上から、食後内服するほうが長時間、高い血中濃度を保つようである。

(2) 尿中濃度および同排泄率 (第 2, 3 図)

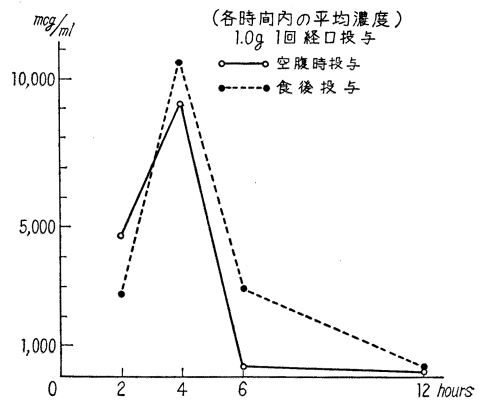
上記 2 例について測定した。空腹時および食後内服い

ずれも 2~4 時間中に最も多く排泄され、各々の約 60% がこの時間中に尿中へ排泄されその間の平均濃度は約 10,000 mcg/ml に達する。また、内服後 2 時間までに空腹時内服の場合、排泄も速やかで 36% が排泄され、その間の平均濃度は 4,700 mcg/ml であるが、4 時間以後では僅か 3% が排泄されているに過ぎない。いつぼう、食後内服の場合は、初めの 2 時間中に前者の約半分の 16% しか排泄されないが、4 時間後にも平均 2,900 mcg/ml の高濃度を保っている。いずれの場合も内服後 12 時間中にそのほとんど全量が尿中に排泄される。

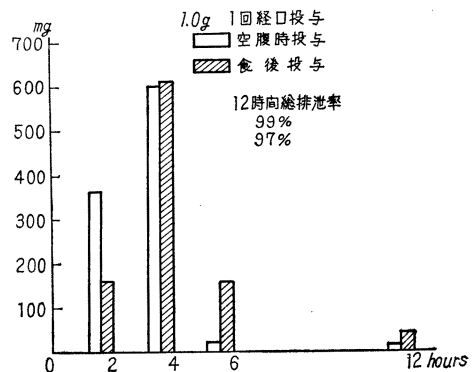
(3) 腎障害例の血中および尿中濃度

岡大泌尿器科および岡山済生会病院泌尿器科入院患者から腎機能の著るしく障害された 2 例の症例を選び

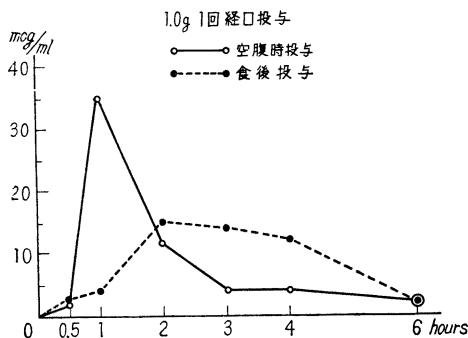
第 2 図 CEX-T の各時間における尿中濃度



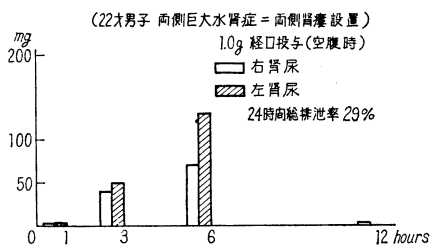
第 3 図 CEX-T の各時間における尿中排泄総量 (mg)



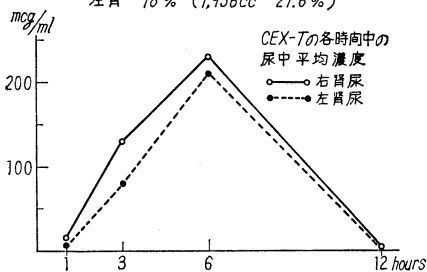
第 1 図 CEX-T の各時間における血中濃度



ホ4図 腎機能障害ホ例のCEX-T尿中排泄



24時間総排泄率 尿量 PSP 120分値
 右腎 11% (1,178cc 11.3%)
 左腎 18% (1,956cc 21.6%)

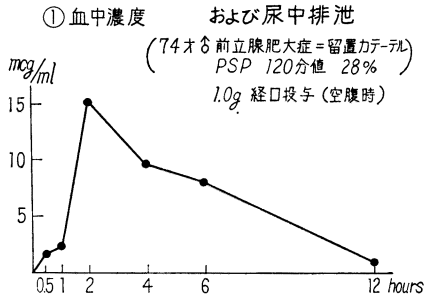


CEX-T 1.0g を内服させて測定した。

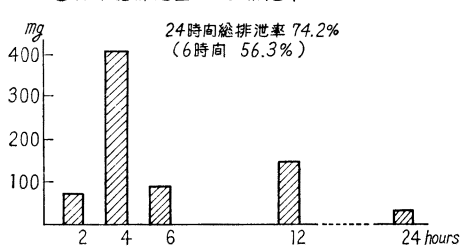
第1例は22歳男子で、Bladder neck obstructionに起因する両側巨大水腎症で、両側腎瘻管を設置している症例である。この場合、採血の不手際から血中濃度の測定ができなかった。尿中排泄は分腎尿で測定した(第4図)。尿中排泄率は尿量が極めて多いにもかかわらず極めて不良である。最高濃度には3~6時間後に達するが、右腎から投与量の7%(平均尿中濃度230mcg/ml)、左腎から13%(平均尿中濃度210mcg/ml)に過ぎない。また、膀胱へ流出したものは24時間で痕跡程度で、24時間中に右腎から11%(110mg)、左腎から18%(180mg)で計29%が尿中へ排泄されるに過ぎなかった。この値はPSP排泄試験の成績と相関しているようである。

第2例は74歳男子、前立腺肥大症で留置カテーテルを設置している症例(第5図)で、そのPSP排泄試験2時間値は28%である。この例の血中濃度は2時間後最高濃度(16mcg/ml)を示すが、6時間後にもなお10mcg/mlの血中濃度を持続している。そして尿中排泄も長時間にわたり、6~12時間後にもなお15%(平均濃度1,900mcg/ml)が保たれ、その後24時間までに3%近く(平均濃度400mcg/ml)が排泄されていて、24時間中に74.2%が排泄されている。

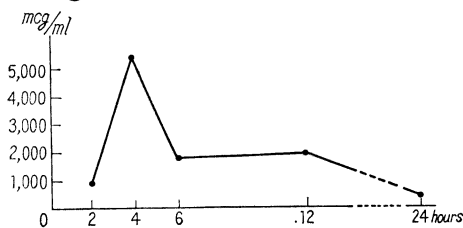
ホ5図 腎機能障害ホ例のCEX-T血中



② 尿中総排泄量および排泄率



③ 各時間内の尿中平均濃度



高度の腎機能障害例では、血中、尿中ともに長時間にわたって、かなりの薬剤濃度が保たれているが、その尿中濃度は正常例にくらべて一段と低値である。以上から、PSP排泄試験が腎障害時の抗生物質使用に際し、ある程度の指針を与えらると思われる。

2. 抗菌力(第1表)

第1表 尿路感染症例からの分離菌95株のMIC

(pH 6.5 普通寒天平板法)

	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>E. coli</i>	30			1	5	12	8	1		3
<i>Klebsiella</i>	12					9				3
<i>Proteus</i>	29			2		7	2	2		16
<i>Pseudomonas</i>	3									3
<i>Cloaca</i>	4		1		1	1			1	
<i>Enterococcus</i>	2				1	1				
<i>Staph. aureus</i>	15	2	9	1	1	2				

mcg/ml

第2表 臨床投与例

	診 断	臨床症状	尿所見 その他	分 離 菌	投与法	副作用	効 果					
							培 養	臨床 症状	尿 所見	判定		
1	18歳 ♀ 学生	急性膀胱炎 遊走腎	頻微 尿熱	上皮少数	<i>E. coli</i> CP(+) <i>Staph. epiderm.</i> KM(+) Cr(+)	3g/日 14日	なし	<i>Proteus</i>	殆ど消失	不変	効	
2	28歳 ♀ 主婦	急性膀胱炎	頻排残 尿尿	尿痛感	(+) 赤白桿菌 7-9/F +	<i>E. coli</i> KM(+) Ft(+) CL(+) Cr(+) Nd(卅)	3g/日 10日	なし	<i>E. coli</i>	消失	—	効
3	62歳 ♀ 農業	急性腎盂腎炎	尿混濁 発熱 寒・戦	濁熱 榉菌+	(+) 榉菌+	<i>E. coli</i> CP(+) KM(+) Cr(+)	3g/日 7日	なし	<i>Proteus</i>	消失	榉菌減少	効
4	62歳 ♂ 農業	慢性膀胱炎 前立腺癌	尿排混濁	痛 白榉菌 僅か+	(+) 白榉菌 僅か+	<i>Klebsiella</i> TC(+) KM(+) Cr(+)	3g/日 14日	なし	—	消失	—	効
5	52歳 ♂ 工具	慢性前立腺炎	会陰部不快感 前立腺腫大	赤白榉菌 僅か+	(+) 赤白榉菌 僅か+	<i>Strept. virid.</i> PC(+) <i>Staph. epiderm.</i> SM(卅) EM(卅) Cr(+)	3g/日 14日	なし	<i>Staph. epiderm.</i>	軽快 前立腺縮小 圧痛(-)	—	効
6	54歳 ♂ 商業	左感染性水腎 馬蹄腎結石	尿道部不快感 下腹部鈍痛	赤白榉菌 僅か+	(+) 赤白榉菌 僅か+	<i>Pseudomonas</i> SM(卅) EM(卅) Cr(-)	3g/日 14日	なし	<i>Proteus</i>	不変	不変	無効
7	21歳 ♂ セールス	急性尿道炎	膿 分 泌	赤白榉菌 1/F + 3/F	(+) 赤白榉菌 1/F + 3/F	<i>Staph. epiderm.</i> Cr(+) <i>Entero. fecalis</i> Cr(-)	3g/日 7日	なし	—	消失	—	効
8	27歳 ♂ 会社員	急性尿道炎	排不 尿快 痛感	赤白榉菌 1/F 10/F	(+) 赤白榉菌 1/F 10/F	<i>Gono.</i> (-)	3g/日 5日	なし	—	やや改善	不変	無効
9	47歳 ♀ 主婦	慢性膀胱炎	頻残 尿尿	尿感	(±) 赤白榉菌 1/2-3/F 10/F	<i>Staph. epiderm.</i> Cr(卅)	2g/日 7日	食欲不振	—	消失	—	効
10	43歳 ♂ 会社員	慢性前立腺炎	頻不 快 尿感	白 1/10 F	(+) 白 1/10 F	<i>Staph. epiderm.</i> Cr(+)	3g/日 14日	なし	—	不変	不変	無効

pH 6.5 の普通寒天培地を用いて、岡大泌尿器科の尿路感染症患者から分離した菌 95 株 (*E. coli* 30 株, *Proteus* 29 株, *Staph. aureus* 15 株, *Klebsiella* 12 株, *Cloaca* 4 株, *Pseudomonas* 3 株, *Enterococcus* 2 株) について MIC を測定した。

グラム陽性球菌はすべて MIC 12.5 mcg/ml 以下にあるが、グラム陰性桿菌に対する効果はそれより劣り、12.5 mcg/ml で分ければ、*E. coli* 18/30, *Klebsiella* 9/12, *Cloaca* 3/4, *Proteus* 9/29, *Pseudomonas* 0/3 と、とくに後 2 者に対する効力は弱いようである。

ただし、尿路感染の場合は尿中に極めて高濃度に排泄されていること、また、MIC と臨床効果が直結しない場合も多いので一概には言えないが、とくに緑膿菌感染

症に対する効果は、あまり期待できないとの印象を受けた。

3. 臨床成績 (第2表)

10 例の尿路感染症に使用した。内訳は腎盂腎炎 2 例 (急性 1, 慢性で腎結石を合併したもの 1), 膀胱炎 4 例 (急性 2, 慢性 1, 慢性で前立腺癌を合併するもの 1), 慢性前立腺炎 2 例, 急性尿道炎 2 例である。

投与法は、経口投与で 1 日 3g を 3 分服, または 2g を 4 分服させ、5~14 日間連続投与した。効果の判定は、起炎菌の消失, 尿所見の消退, 臨床症状の改善の中 2 つ以上を充した場合を有効と判定した。

その結果、急性腎盂腎炎, 急性および慢性膀胱 4 例, 慢性前立腺炎の 1 例, 急性尿道炎の 1 例, すなわち 10

例中7例に効果が見られた。

また、起炎菌別に見ると、*E. coli* 3例、*Klebsiella* 1例、*Staph. epidermidis* 5例（中3例は他菌との混合感染）、*Pseudomonas* 1例、*Enterococcus* および *Strept. viridans* 各1例、不明1例であるが、*E. coli* には3例とも有効であったが、*Pseudomonas* 感染例、*Staph. epidermidis* 単独感染の1例には効果がなかつた。

以上、症例数が少ないので、今後症例を増して検討をすすめたい。なお、使用前後、BUN、トランスアミナーゼ、血液像を検査したが異常を示したものはなく、また、1例に内服後異臭がすると訴えたものがあつた他には副作用を認めなかつた。

結 論

CEX-T について検討し、次のような結果を得た。

(1) CEX-T 1.0g 内服した場合、血中・尿中濃度

ともに空腹時よりも食後に内服するほうが長時間にわたつて高濃度を持続する。

(2) 内服後 12 時間内にはほぼ全量が尿中に排泄される。

(3) 腎機能が障害されている場合、血中への吸収、尿中への排泄ともに正常例にくらべて遅延し、かつ尿中への排泄量も減少する。この場合、PSP 排泄試験値がある程度、排泄の指標となるようである。

(4) 尿路感染症から分離した菌 95 株について MIC を測定したが、グラム陽性球菌に対してひじょうに強い抗菌力を示すが、グラム陰性桿菌に対しては、いくぶん効力が劣る。

(5) 臨床投与例はとり敢えず 10 例について検討した。

CEPHALEXIN-GLAXO IN URINARY TRACT INFECTIONS

TADAO NIIJIMA, TORU ARAKI and KATSUYOSHI KONDO

Department of Urology, Okayama University, Medical School

Oral semisynthetic cephalosporin C derivative, cephalixin-Glaxo (CEX-T) was examined and the following results were gained.

When CEX-T 1.0g is orally administered, its blood concentration and urinary concentration administered after meal, maintains high level for a longer time than those administered at fasting time.

Almost all of CEX-T is excreted within 12 hours after oral administration in both cases after meal and at fasting time.

In case renal function is disturbed, absorption of CEX-T to blood and its excretion into urine are delayed than the normal cases and its excretion volume is also decreased. In this case, PSP excretion test value may become an index of excretion in some degree.

MIC of 95 strains (*E. coli* 30 strains, *Proteus* 29 strains, *Staph. aureus* 15 strains, *Klebsiella* 12 strains, *Cloaca* 4 strains, *Pseudomonas* 3 strains and *Enterococcus* 2 strains) separated from urinary infections was examined.

CEX-T has very strong antimicrobial activity against gram-positive organisms and it was all less than 12.5 mcg/ml but has more or less weaker antimicrobial activity against gram-negative organisms.

Its clinical effect was examined on 10 cases.

No abnormality was recognized in examinations of BUN, transaminase and blood picture before and after administration of CEX-T.