

女子急性単純性膀胱炎に対する Cephadrine の効果

水戸部 勝 幸・宮 本 慎 一・西 尾 彰

青 山 龍 生・寺 田 雅 生

札幌医科大学泌尿器科学教室

(主任：熊本悦明教授)

緒 言

セフラジン (USAN : Cephadrine, INN : Cefradine) は、米国 Squibb 社で開発された新しいセファロスポリン系抗生物質である。本剤の抗菌力は広範囲で、ペニシラーゼ産生ブドウ球菌を含むグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌の大部分に対し、殺菌的に作用するといわれている。

臨床成績は、欧米における報告によると、概して良好であるといえる。

今回、我々は本剤を急性単純性尿路感染症に対し使用する機会をえたので、その臨床効果について報告する。

また、本剤の最小発育阻止濃度を測定する場合、日本化学療法学会標準法と、多目的アパラーツスを用いた点状接種法を比較検討したので、その結果についても報告する。

基 礎 的 検 討

1) MIC測定法に関する検討

MIC測定に関し、標準法といわれる線状接種法と、点状接種法とを比較検討した。

培地：増菌用培地として、Heart infusion bouillon (栄研) を用い、感受性測定用平板には Heart infusion agar (栄研) を使用した。

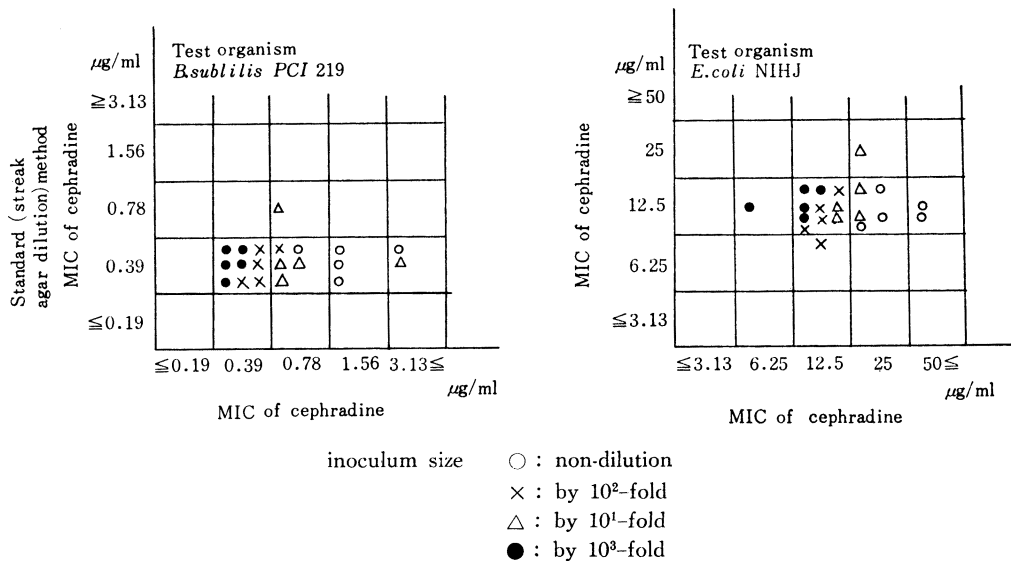
供試菌株：*B. Subtilis* PCI 219株と *E. Coli* NIHJ 株を使用した。

供試薬剤：三共株式会社提供の Cephadrine を使用した。

線状接種法は化学療法学会案により、2倍希釈平板を作製し、2 cm の長さで直線塗抹した。

点状接種法は、同上増菌培地 (菌数 $10^6 \sim 10^8$ 個/ml) をそれぞれ滅菌蒸留水で 10^1 , 10^2 , 10^3 倍に希釈し、これ

Fig. 1 Comparison of MIC between the values by standard method and "spot" method (Heart infusion agar, plate dilution method, pH 7.2)



を多目的アパラーツスにより，同上平板に接種した。

判定時間は両法とも37℃18時間培養後に行なった。

実験成績：終末濃度の判定を、コロニーが完全に消失した濃度で行なうと、Fig. 1 のように接種菌量が多いほどMICは高くなり、パラツキも大きくなる傾向を認めた。

接種法の相違は、菌量に左右され、 10^3 倍希釈菌液を使用すると、点状接種法でも標準法とほぼ一致する成績をえた。

しかし、終末濃度より1濃度低い濃度でもコロニーが1～2個しか生えてこない場合は、その濃度を最終濃度としても、標準法とは100%一致をみた。

2) 抗菌力

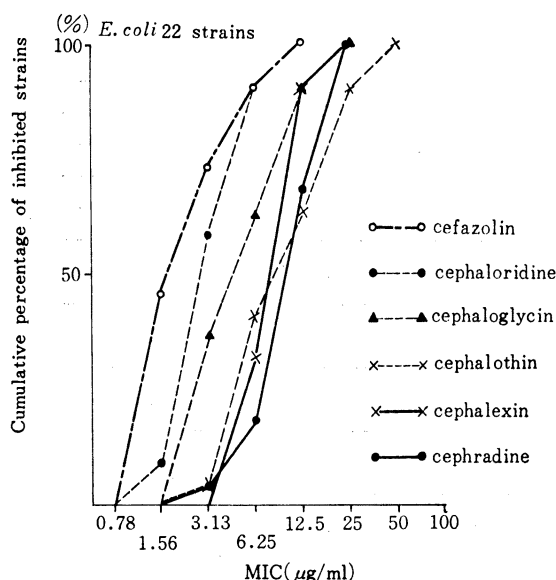
E. coli 22株に対する抗菌力を Cephadrine をはじめとするセファロスポリン系抗生物質 6 剤について検討した。

抗生物質は、Cephaloridine, Cephalothin, Cephaloglycin, Cephalixin と Cefazolin および Cephadrine である。

これらについて、1)で行なったと同様な点状接種法で MIC を測定した。結果は Fig. 2 に示した。

各薬剤のMICのPeakは、Cefazolin が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ (45.5%), Cephaloridine が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ (59.1%), Cephaloglycin が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ (36.4%), Cephalothin が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ (36.4%), Cephalixin が 12.5 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 2 Susceptibility of clinically isolated *E. coli* (22 strains) to cephradine and to other cephalosporins (cephalothin, cephaloridine, cephaloglycin, cephalixin and cefazolin)



(59.1%) および Cephhradine が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ (50.0%)
の順に高くなっている。

MIC分布を累積率曲線でみると、Cephalothin, Cephalixin および Cephradine はほぼ類似しているが、Cephalixin に比し、やや抗菌力が劣るようであった。

臨床的事項

1) 対象：女子急性単純性膀胱炎20名に本剤を投与した。年齢は16才から61才までで、10才代1例、20才代10例、30才代3例、40才代3例、50才代1例、60才代2例である。

2) 投与量および投与期間：1回 250 mg カプセルを6時間毎1日 1.0g を3～7日間投与した。原則として3日分を初診時にもたせ再診時希望するものにはさらに追加した。

3) 臨床調査項目：自覚症状は投与後何日目から変化したかを問診カードに記入した。

検尿および尿培養は、初診時および第4日目に導尿により採取した尿につき施行した。

患者のつごうで来科できぬものには、再来可能なときに検査することとした。

副作用としては、自覚症状と皮疹について調査した。

来院しなかった症例および3カ月以内までの予後追求については、手紙あるいは電話によるアンケート方式を採用した。

4) 臨床効果の判定方法：尿所見（培養成績も含む）と自覚症状を指標とした。症例の check が全例において統一されていないので、厳格にすることは今回の対象例では不可能であるが、いちおう次のような基準をおき判定した。

(有効): 3日後、尿所見が正常化しているもの、または尿所見を検査しえなかったが自覚症状が3日以内に完全消失したもの。

(やや有効)：尿所見が3日で正常化せず7日で正常化したもの。または、尿所見がえられなかったが、自覚症状が3～7日の間で完全に消失したもの。

(無効): 尿所見, または自覚症状が1週間後も正常化しないもの。

臨床成績 (Tabel 1)

尿所見：尿蛋白はコンピスティックスによる判定である。投与前95%に認めたが、高度蛋白尿はなかった。本剤投与後はほとんど消失するが、10%は、なお3日後にも微量証明された (Fig. 3)。

肉眼的血尿は多いといえないが、鏡検上100%に認められた。本剤投与後、やはり10%に認められた。

Table 1 Clinical results of female uncomplicated acute cystitis with cephradine (CED)

No.	Name	Age	Before treatment				Caus- ative organ- ism	Sensitivity test			Do- sage (g/ day) × dura- tion (day)	Days when the clinical symptoms and signs disappeared after admini- stration		Re- sult	Side effect	
			Symptoms			Uri- naly- sis		Disc				MIC (μ g/ml) of CED				
			Miction pain	Pol- laki- suria	Sense of resid- ual urine			WBC/F Bact. (high power)	ABPC	CER			CED			
1	K.S.	61	+	+	+	20–30 rods	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	+	–	+		1.0×3	2	3	Good	—
2	M.A.	35	+	+	+	Massive rods	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	+	+	+		1.0×3	2	3	Good	—
3	K.K.	38	+	+	+	Massive rods	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	–	–	+	25	1.0×4	4	3	Good	—
4	T.S.	41	+	+	+	Massive rods	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	+	+	+		1.0×3	2	3	Good	—
5	H.K.	25	+	+	+	Massive rods	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	+	+	+	25	1.0×9	3	3	Good	—
6	K.N.	58	+	+	+	Massive rods	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	+	+	+		1.0×7	5	3	Good	—
7	E.K.	27	+	+	+	Massive rods	No iden- tified ($>10^5$ /ml)	–	–			1.0×3	3	3	Good	—
8	Y.K.	28	+	+	+	Massive rods	<i>S. aureus</i> ($>10^5$ /ml)	+++	+++	+++	0.39	1.0×7	2	3	Good	—
9	H.K.	42	+	+	+	Massive rods	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	+	+		12.5	1.0×7	1	3	Good	—
10	Y.T.	23	+	+	+	Massive rods	<i>E. coli</i> (7.0×10^7 /ml)	+	+		12.5	1.0×3	3	3	Good	—
11	F.S.	27	+	+	+	Massive rods	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	–	+	+		1.0×5	3	within 5days	Good	—
12	E.K.	43	+	+	+	10–12 rods	No iden- tified GNR ($>10^5$ /ml)	+	+	+		1.0×7	7	within 7days	Fair	—
13	M.H.	26	+	+	+	Massive rods	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	+	+	+		1.0×7	3	3	Good	—
14	M.O.	29	+	+	+	Massive rods	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	+	+	+		1.0×7	3	Un- known	Good	—
15	Y.H.	16	+	+	+	Massive rods	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	–	+	+		1.0×3	within 7	3	Good	—
16	K.S.	22	+	+	+	Massive rods	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	+	+	+		1.0×5	3	Un- known	Good	—
17	U.A.	61	+	+	+	Massive rods	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	+	+	+		1.0×4	5	5	Fair	—
18	S.U.	38	+	+	+	Massive rods	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	+	+	+		1.0×7	5	Un- known	Fair	—
19	S.F.	29	+	+	+	Massive rods	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	+	+	+		1.0×5	3	Un- known	Good	—
20	R.I.	22	+	+	+	5–6 rods	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	+	+	+		1.0×5	3	3	Good	—

膿尿は、全例認められるのが当然であるが、検査のできた16例全例、本剤投与により消失した (Fig. 3)。

培養を含めた細菌所見は投与3日目に、完全に消失した (Fig. 3)。

自覚症状：自覚症状のうち、比較的速やかに消失するのは排尿時または排尿終末時の痛みである。本剤内服当日のうちに消失または軽減をみるものが30%にみられた。

頻尿および残尿感は消失速度が遅かった。本剤投与後

3日でも、なお30%になんらかの症状を認めた (Fig. 4)。

有効率：有効17例 (85%)、やや有効3例 (15%)、無効なしの成績であった。

有効率に影響を及ぼすとみられる感受性試験の成績をみると、Disc* による感受性試験で全例 [(+) 以上] であった。

* BBL 1 濃度 Disc : 30 μ g 含有 卅, +, - の段階表示法

Fig. 3 Clinical course of uncomplicated acute cystitis with cephradine (change of urinalysis)

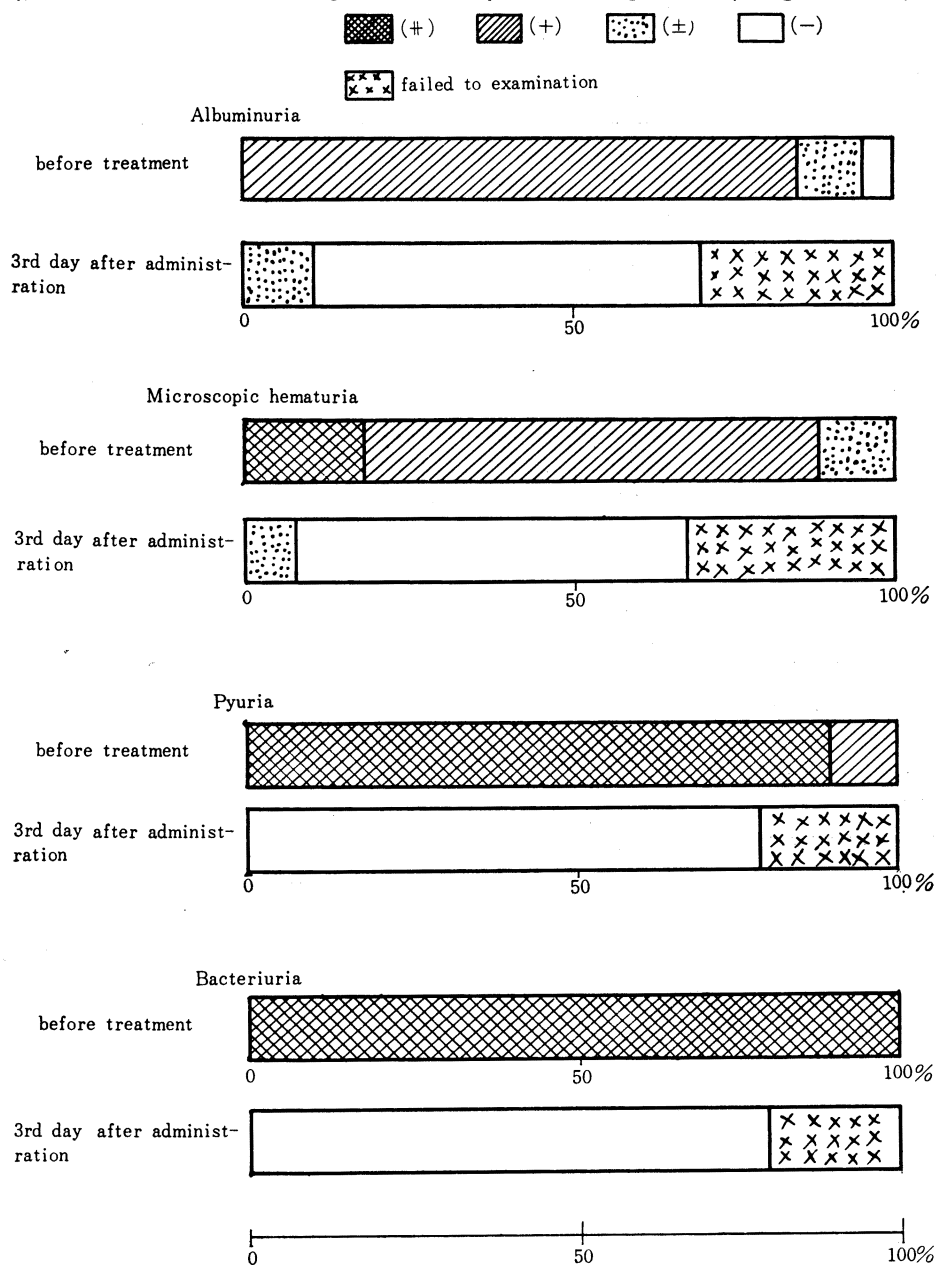
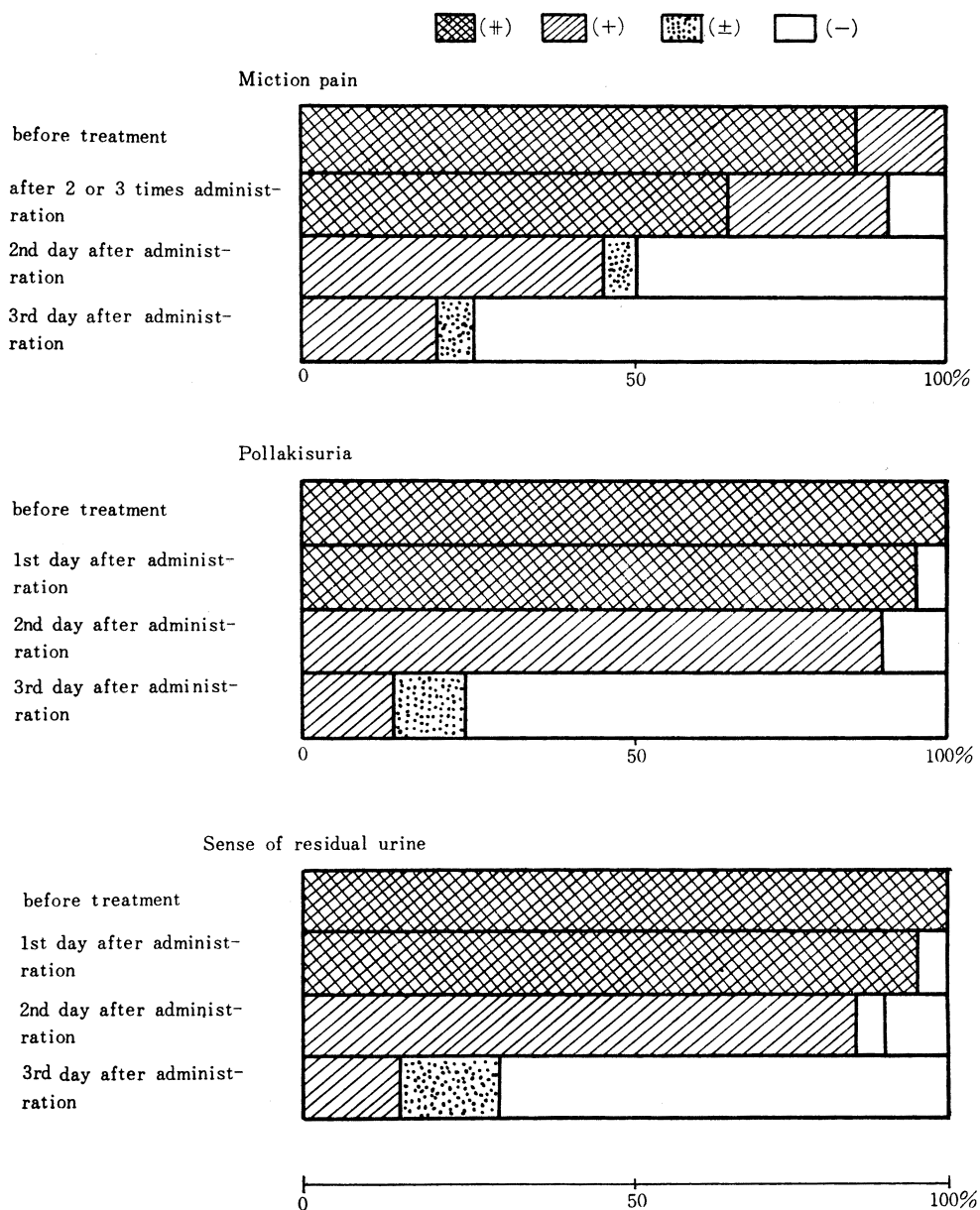


Fig. 4 Clinical course of uncomplicated acute cystitis with cephhradine (change of symptoms)



副作用：全例に異常な自覚症状をみなかった。
なお、各種臨床検査は実施していない。

考 案

1. 基礎的事項：抗生物質の抗菌力 (*in vitro*) 測定として、化学療法学会で定めた標準法は、時間的にも長時間を要し、人数の少ない研究室では、MICの測定は日常困難である。

そこで、従来、我々の研究室で行なってきた点状接種法を、本剤 (Cephadrine) についても検討したところ、($10^5 \sim 10^6$ 個/ml) の菌液を使用することにより、標準法に劣らない良好な成績をえた。

高度耐性菌における β -lactamase についての検討は行なわなかったが、日常急性単純性膀胱炎から検出される菌は感受性もよく、本法によるMIC測定法は、すぐれているといえる。本法によるMIC測定の結果は、Fig. 2 に示したとおり、従来の他の報告とほぼ一致している。

2) 臨床的事項：女子急性単純性膀胱炎は、自然治癒傾向の高い感染症である。それ故、化学療法剤の治験成績をみる場合、絶えず、この点を考慮しておかなければならない。

西村ら¹⁾が行なった同系の抗生物質である Cephalexin による女子急性単純性膀胱炎の治験成績をみると、自然治癒率が21.5%にみられたという。女子急性膀胱炎の治療成績は、その点の考慮も必要といえよう。しかし、20例と症例数は少ないが、今回の検討症例での成績は、有効率85%、やや有効も入れると全例治癒したことになり、有効な薬剤であった。また、今回施行した予後調査の成績(3カ月間再発例なし)も含めると、我々の成績は、良好な成績であったといえよう。

尿所見のうち、尿蛋白や細菌以外の細胞成分は、膀胱炎という炎症反応の1つといえるが、自覚症状としての頻尿や残尿感は複雑な内容を有しており、膀胱炎の効果判定にまぎらわしい要素となる。

この症状の変化は、日常診療にあたって、ある薬剤の有効、無効を論ずる場合、医師も患者も、かなり印象の異なる判断を下す大きな根拠となるものと考えられる。

しかし、治療早期における症状の変化と尿所見との関係は、未だ十分な検討がなされているとはいえない現状である。

今回の治験では、排尿痛が早期から消失する傾向にあることがわかった。

結 語

1) Cephadrine の抗菌力 (*in vitro* MIC) 測定には、点状接種法でも成績は劣らず、標準法に比較し著しく短時間で測定できる。

2) Cephadrine の MIC は、Cephalothin, Cephalexin にほぼ類似の分布を示し、Cephalexin よりやや高い MIC を示す。

3) 女子急性単純性膀胱炎に1回 250 mg カプセルを6時間毎、1日量 1.0g、3～7日間内服させたところ、有効率85%、やや有効も入れると全例治癒した。3カ月までの予後調査で再発例はなかった。

4) 副作用は全例に認めなかった。

文 献

- 1) 西村洋司, 宮村隆三, 河田幸道, 高安久雄: 急性膀胱炎の化学療法——Cephalexin による治療——。Chemotherapy 18(4): 446～450, 1970

LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATION WITH CEPHRADINE IN FEMALE UNCOMPLICATED ACUTE CYSTITIS

KATSUYUKI MITOBE, SHINICHI MIYAMOTO, AKIRA NISHIO,
TATSUO AOYAMA and MASAOKU TERADA

Department of Urology, Sapporo Medical College
(Director : Prof. YOSIAKI KUMAMOTO)

Cephadrine, a new oral antibiotic of the cephalosporin C, was evaluated through laboratory and investigations. The results were as follows.

- 1) In measurement of MIC by agar plate dilution method, spot inoculum method was proved reliable as well as the standard streak method.
- 2) The MIC of cephradrine against *E. coli*, determined by the spot inoculum method, showed slightly lower than the other derivatives of cephalosporin C.
- 3) Our clinical experience confirmed, however, a good efficacy with cephradrine in female patients of uncomplicated acute cystitis.
- 4) No side effect was observed.