

## 尿路感染症に対する Cephadrine の臨床的検討

池 田 直 昭・東 福 寺 英 之

慶応義塾大学医学部泌尿器科学教室

Cephadrine (CEDと略す) は Cephalixin (CEX) の 7 位側鎖のベンゼン環が, 1, 4-cyclohexadiene 環に置換された半合成 Cephalosporin 系剤である。本剤は大部分のペニシリナーゼ産生ブドウ球菌を含むグラム陽性およびグラム陰性の細菌に対して, 広範囲に抗菌作用を示し, その抗菌スペクトラムは CEX に等しく, 作用は殺菌的である。

今回, 我々は CED の尿路感染症に対する臨床効果を検討するとともに, 併せて若干の基礎的観察を行なった。

### 臨床的検討

i) 対象: 外来患者における急性単純性膀胱炎14例を中心に慢性膀胱炎, 尿道炎, 前立腺炎, 腎盂腎炎の各少数例である。

ii) 投与方法: 成人については1日投与量にとくに基準を定めず, カプセル剤として 1,000 mg, 1,500 mg, 2,000 mg を無差別に投与し, 後の投与量についての比較検討に供した。

iii) 検討項目: 尿所見 (蛋白, 白血球, 細菌) および自覚症状の消失状態の推移を検討した。

#### iv) 効果判定基準

Excellent……尿所見の完全改善と自覚症が完全に消失した場合。

Good ………自覚症状, 尿中白血球, 尿中菌のいずれか二つが消失した場合。

Fair……………自覚症状, 尿中白血球, 尿中菌のいずれか一つが消失した場合。

Ineffective …尿所見, 自覚症のまったく改善しない場合。

v) 成績: 全投与症例についての治療効果は Table 1 に示した。Case 1 と Case 20 は小児の例で1日量は 500 mg 投与である。Case 18, 19, 20, は外来鏡検上, 細菌を確認しているが, 培養で同定しえなかったもので, Case 21, は42才, 女性で膀胱炎症状と尿中白血球のみで, 結核性感染の可能性も考えつつ, いちおう CED にて経過を観察した例で, 起炎菌は不明であったが, 臨床的には症状の改善が認められたもので, 結核菌培養は結

Table 1 Effect of cephradine in urinary tract infection

| Case | Age<br>Sex | Diagnosis         | Before treatment                                           |           |          |                                 | Daily<br>dose(g)<br>×days | After treatment |          |         | Result    | Side<br>effect |
|------|------------|-------------------|------------------------------------------------------------|-----------|----------|---------------------------------|---------------------------|-----------------|----------|---------|-----------|----------------|
|      |            |                   | Symptom                                                    | Leucocyte | Bacteria | Culture                         |                           | Leucocyte       | Bacteria | Symptom |           |                |
| 1    | 7<br>M     | Acute<br>cystitis | Miction pain<br>Pollakisuria<br>Hematouria                 | 8~10      | Rod      | Proteus<br>mirabilis<br>(9,520) | 0.5×7                     | 1~2             | —        | —       | Excellent | —              |
| 2    | 32<br>F    | "                 | "                                                          | 卅         | Rod      | E.coli<br>(10 <sup>8</sup> <)   | 1.0×7                     | 1~2             | —        | —       | "         | —              |
| 3    | 68<br>F    | "                 | Miction pain<br>Pollakisuria<br>Sense of<br>residual urine | 5~6       | Rod      | "                               | 1.0×7                     | —               | —        | —       | "         | —              |
| 4    | 24<br>F    | "                 | "                                                          | 10~20     | Rod      | "                               | 1.0×7                     | —               | —        | —       | "         | —              |
| 5    | 77<br>F    | "                 | "                                                          | 卅         | Rod      | "                               | 1.0×7                     | —               | —        | —       | "         | Anorexia       |

Table 1 (Continued)

| Case | Age<br>Sex | Diagnosis                                         | Before treatment                                                                            |           |                     |                                                          | Daily<br>dose(g)<br>×days | After treatment |                                |         | Result                                  | Side<br>effect |
|------|------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|--------------------------------|---------|-----------------------------------------|----------------|
|      |            |                                                   | Symptom                                                                                     | Leucocyte | Bacteria            | Culture                                                  |                           | Leucocyte       | Bacteria                       | Symptom |                                         |                |
| 6    | 36<br>F    | Acute<br>cystitis                                 | Miction pain<br>Pollakisuria                                                                | ##        | Coccus              | <i>Stap.</i><br>(10 <sup>5</sup> )                       | 1.0×7                     | —               | —                              | —       | Excellent                               | —              |
| 7    | 18<br>F    | "                                                 | "                                                                                           | 7~8       | Rod                 | <i>E.coli</i><br>(10 <sup>5</sup> )                      | 1.0×7                     | 1~2             |                                |         | "                                       |                |
| 8    | 48<br>F    | "                                                 | Miction pain<br>Pollakisuria<br>Hematouria                                                  | ##        | Rod                 | <i>E.coli</i><br>(10 <sup>5</sup> <)                     | 1.0×10                    | 1~2             | <i>E.coli</i>                  | —       | Good                                    | —              |
| 9    | 23<br>F    | "                                                 | Miction pain<br>Pollakisuria<br>Sense of<br>residual urine                                  | 10~15     | Coccus<br>Neisseria | <i>Staph.</i><br><i>epider-</i><br><i>midis</i>          | 1.5×7                     | —               | —                              | —       | Excellent                               | —              |
| 10   | 26<br>F    | "                                                 | "                                                                                           | +         | Rod                 | <i>Proteus</i><br><i>mirabilis</i><br>(10 <sup>5</sup> ) | 2.0×7                     | —               | —                              | —       | Excellent<br>(judged<br>on 14th<br>day) | —              |
| 11   | 25<br>F    | "                                                 | "                                                                                           | 2         | Rod                 | <i>E.coli</i><br>(10 <sup>5</sup> )                      | 2.0×7                     | —               | —                              | —       | Excellent                               | —              |
| 12   | 20<br>F    | "                                                 | "                                                                                           | +         | Rod                 | <i>E.coli</i><br>(10 <sup>5</sup> )                      | 2.0×7                     | —               | —                              | —       | "                                       | —              |
| 13   | 77<br>M    | Chronic<br>cystitis                               | "                                                                                           | ##        | Rod                 | <i>Pseudo-</i><br><i>monas</i><br>(10 <sup>5</sup> <)    | 2.0×7                     | +               | <i>Pseudo-</i><br><i>monas</i> | +       | Ineffe-<br>ctive                        | —              |
| 14   | 24<br>M    | Acute<br>urethritis                               | Miction pain<br>Pollakisuria,<br>Pus                                                        | +         | Rod                 | <i>Coryne-</i><br><i>bacterium</i><br>(500)              | 1.5×7                     | —               | —                              | —       | Excellent                               | —              |
| 15   | 51<br>M    | Prostatitis                                       | Miction pain<br>Pollakisuria, Fever,<br>Sense of<br>residual urine                          | +         | Rod                 | <i>Pseudo-</i><br><i>monas</i><br>(3,360)                | 1.5×7                     | +               | <i>Pseudo-</i><br><i>monas</i> | +       | Ineffe-<br>ctive                        | —              |
| 16   | 38<br>M    | Prostatitis<br>Cystitis                           | Miction pain<br>Pollakisuria<br>Sense of<br>residual urine                                  | +         | Rod                 | <i>E.coli</i><br>(10 <sup>5</sup> <)                     | 1.5×7                     | —               | —                              | —       | Excellent                               | —              |
| 17   | 63<br>M    | Pyelone-<br>phritis                               | Hematouria<br>Pyrexia                                                                       | ##        | Rod                 | <i>E.coli</i><br>(10 <sup>5</sup> <)                     | 2.0×14                    | 4~5             | —                              | —       | Good<br>(judged<br>on 14th<br>day)      | —              |
| 18   | 26<br>M    | Gonorrheal<br>urethritis                          | Miction pain<br>Pollakisuria<br>Pus, cloudy urine                                           | ##        | Gono-<br>coccus     |                                                          | 1.5×44                    | —               | —                              | —       | Ineffe-<br>ctive                        | —              |
| 19   | 25<br>M    | Left<br>epididymitis,<br>Prostatitis,<br>Cystitis | Miction pain Poll-<br>akisuria, Swelling<br>and pain in left<br>epididymis, cloudy<br>urine | ##        | Rod                 | <i>Undeter-</i><br><i>mined</i>                          | 1.5×19                    | —               | —                              | —       | Fair                                    | —              |
| 20   | 6<br>M     | Acute<br>Cystitis                                 | Miction pain<br>Pollakisuria,<br>Sense of residual<br>urine, cloudy urine                   | 20~30     | Rod                 | "                                                        | 0.5×7                     | —               | —                              | —       | Excellent                               | —              |
| 21   |            | Acute<br>cystitis                                 | "                                                                                           | 20~30     | —                   | —                                                        | 1.0×7                     | 1~2             | —                              | —       | Good                                    | —              |

局陰性であった。

投与量別による治療効果は Table 2 に示すとおりであって、500 mg 投与の小児の例を除外すると 1,000 mg より 2,000 mg までの各投与群における効果に差は認められず、1,000 mg で充分と考えられる。

疾患別治療成績は Table 3 に示した。本表の中の最下段の Epididymitis, Prostatitis, Cystitis と示した例は同一患者の同時合併例であり、尿中細菌の消失と膀胱症状の消失は 1 週間で Excellent とみなされたが、副睾丸の硬結と前立腺圧痛が、なお残存したため、総合的判断として Fair とした。

結果として急性単純性膀胱炎に対しては 100 % の有効率を示し、複雑性慢性感染症、前立腺尿道炎症に対しては症例数がきわめて少ないので、効果を云々できないものの、全症例 21 例中 17 例の有効率 (81.0 %) を示し、良好な成績といえる。

細菌別効果は Table 4 に示した。21 症例について分離された菌は 17 株で淋菌は検鏡で陽性でも培養で証明されず、2 例のグラム陰性桿菌も検鏡上、陽性であったが、培養で証明されなかったものである。治療成績につ

いては、淋菌に対しては、わずか 1 例のみなので、その効果は現時点で確かな判定はできない。

緑膿菌に対しては、そのスペクトラムからいっても無効と思われる。全症例における Eradication rate は 80.0 % を示した。

Table 4 Eradication of bacteria

| Bacteria                 | No. of cases | Eradicated | Not eradicated |
|--------------------------|--------------|------------|----------------|
| <i>E. coli</i>           | 10           | 9          | 1              |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 2            | 2          | 0              |
| <i>Staphylococcus</i>    | 2            | 2          | 0              |
| <i>Corynebacterium</i>   | 1            | 1          | 0              |
| <i>Pseudomonas</i>       | 2            | 0          | 2              |
| <i>Gonococcus</i>        | 1            | 0          | 1              |
| <i>Rod</i>               | 2            | 2          | 0              |
| Total                    | 20           | 16         | 4              |

Eradication rate = 80.0%

Table 2 Evaluation by daily dosage

| Dosage (mg) | No. of cases | Excellent | Good | Fair | Ineffective |
|-------------|--------------|-----------|------|------|-------------|
| 500         | 2*           | 2         | 0    | 0    | 0           |
| 1,000       | 8            | 6         | 2    | 0    | 0           |
| 1,500       | 6            | 3         | 0    | 1    | 2           |
| 2,000       | 5            | 3         | 1    | 0    | 1           |
| Total       | 21           | 14        | 3    | 1    | 3           |

\* 6 years old, 7 years old

Table 3 Clinical results classified by diagnosis

| Diagnosis                               | No. of cases | Excellent     | Good         | Fair | Ineffective |
|-----------------------------------------|--------------|---------------|--------------|------|-------------|
| Acute cystitis                          | 14           | 12            | 2            | 0    | 0           |
| Chronic cystitis                        | 1            | 0             | 0            | 0    | 1           |
| Acute urethritis                        | 1            | 1             | 0            | 0    | 0           |
| Prostatitis                             | 1            | 0             | 0            | 0    | 1           |
| Prostatitis cystitis                    | 1            | 1             | 0            | 0    | 0           |
| Pyelonephritis                          | 1            | 0             | 1            | 0    | 0           |
| Gonorrheal urethritis                   | 1            | 0             | 0            | 0    | 1           |
| Epididymitis<br>Prostatitis<br>Cystitis | 1            | 0             | 0            | 1    | 0           |
| Total                                   | 21           | 14<br>(66.7%) | 3<br>(14.3%) | 1    | 3           |

vi) 副作用：投与症例21例中1例において食欲不振の副作用を認めたが、投与終了後ただちに回復し、一過性のものではあった。そのほかには重篤な胃腸障害あるいは発疹などを起こした例はまったくみられなかった。

本治療施行症例の一部につき、投与前後の採血により、血液、腎および肝機能の推移を検査した。結果はTable 5, 6, に示すとおりで、b は投与前、a は投与後の数値である。腎および肝機能に関しては、とくに本剤

に起因すると思われる異常所見は認められず、血液に対する影響では Case 14, に投与後、白血球の増多が認められたが、採血当日のほかの感染症らの存在をチェックしていないので、確実に本剤に起因するものと断定できない。

本例を除くほかの症例においては、血液に対する悪影響は、とくにみられなかった。

Table 5 Clinical laboratory tests (1)

| No | Age, Sex | Diagnosis                                | Daily dose(g) × days | Renal function |     |      |      | Hepatic function |    |     |    |               |      |     |     |     |     | Examined on |
|----|----------|------------------------------------------|----------------------|----------------|-----|------|------|------------------|----|-----|----|---------------|------|-----|-----|-----|-----|-------------|
|    |          |                                          |                      | Creatinine     |     | BUN  |      | GOT              |    | GPT |    | T. bili-rubin |      | TTT |     | ZTT |     |             |
|    |          |                                          |                      | b              | a   | b    | a    | b                | a  | b   | a  | b             | a    | b   | a   | b   | a   |             |
| 9  | 23 F     | Acute cystitis                           | 1.5 × 7              | 0.9            | 0.8 | 14.7 | 11.9 | —                | —  | —   | —  | 0.18          | 0.32 | 1.3 | 1.5 | 6.2 | 7.3 | on 7th day  |
| 14 | 24 M     | Acute urethritis                         | 1.5 × 24             | 1.3            | 1.1 | 13.0 | 14.5 | 33               | 28 | 16  | 16 | —             | —    | —   | —   | —   | —   | on 10th day |
| 15 | 51 M     | Prostatitis                              | 2.0 × 7              | 0.9            | 1.1 | 17.6 | 17.6 | 24               | 26 | 12  | 14 | —             | —    | —   | —   | —   | —   | on 7th day  |
| 16 | 38 M     | Prostatitis, Cystitis                    | 1.5 × 7              | 1.1            | 1.0 | 12.7 | 12.5 | 74               | 36 | 59  | 33 | 0.72          | 0.92 | 0.4 | 0.8 | —   | —   | on 7th day  |
| 17 | 63 F     | Pyelonephritis                           | 2.0 × 14             | 1.4            | 1.0 | 21.3 | 20.3 | 35               | 33 | 16  | 16 | —             | —    | —   | —   | —   | —   | on 14th day |
| 19 | 25 M     | Left epididymitis, Prostatitis, Cystitis | 1.5 × 19             | 0.9            | 1.1 | 14.3 | 15.2 | 31               | 33 | 18  | 18 | 0.48          | 1.12 | 0.9 | 3.8 | 6.3 | 9.9 | on 7th day  |

b : before

a : after

Table 6 Clinical laboratory tests (2)

| No | Age, Sex | Diagnosis                                | Daily dose (g) × days | Hematology            |                       |           |         |       |       | Examined on |
|----|----------|------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|---------|-------|-------|-------------|
|    |          |                                          |                       | Red blood cells       |                       | Leucocyte |         | Hb    |       |             |
|    |          |                                          |                       | b                     | a                     | b         | a       | b     | a     |             |
| 9  | 22 F     | Acute cystitis                           | 1.5 × 7               | 445 × 10 <sup>4</sup> | 464 × 10 <sup>4</sup> | 7, 600    | 6, 300  | 13. 9 | 13. 9 | on 7th day  |
| 14 | 24 M     | Acute urethritis                         | 1.5 × 24              | 522                   | 506                   | 7, 300    | 10, 300 | 17. 0 | 15. 0 | on 10th day |
| 16 | 38 M     | Prostatitis, Cystitis                    | 1.5 × 7               | 538                   | 551                   | 4, 300    | 5, 700  | 16. 4 | 17. 0 | on 7th day  |
| 17 | 63 F     | Pyelonephritis                           | 2. 0 × 14             | 310                   | 320                   | 6, 800    | 5, 000  | 9. 9  | 10. 0 | on 14th day |
| 19 | 25 M     | Left epididymitis, Prostatitis, Cystitis | 1. 5 × 19             | 500                   | 479                   | 8, 000    | 7, 400  | 13. 0 | 14. 9 | on 14th day |

b : before

a : after

Table 7 Susceptibility of cephradine, cephalexin and ampicillin to *E. coli* and *Proteus mirabilis*

| <i>E. coli</i> |         | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |      |    |    |     |
|----------------|---------|--------------------------|------|------|----|----|-----|
| Drugs          | Strains | 3.12                     | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 |
| C E D          | 6       |                          |      | 1    | 4  | 1  |     |
| C E X          | 6       |                          |      | 2    | 4  |    |     |
| A B P C        | 6       | 1                        | 2    | 2    | 1  |    |     |

  

| <i>Proteus mirabilis</i> |         | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |      |      |    |    |     |      |
|--------------------------|---------|--------------------------|------|------|------|----|----|-----|------|
| Drugs                    | Strains | 1.56                     | 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 100< |
| C E D                    | 2       |                          |      |      |      | 1  | 1  |     |      |
| C E X                    | 2       |                          |      |      |      | 1  | 1  |     |      |
| A B P C                  | 2       | 1                        |      |      |      |    |    |     | 1    |

|                          |     |     |      |
|--------------------------|-----|-----|------|
|                          | CED | CEX | ABPC |
| <i>E. coli</i> NIHJ-JC   | 25  | 25  | 12.5 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 50  | 25  | 1.56 |
| No. 1310                 |     |     |      |

## vii) 分離菌に対する感受性分布

病巣より分離した *Escherichia coli* 6株と *Proteus mirabilis* 2株について CED の MIC を測定した。方法は日本化学療法学会標準法によった。

Table 7 の上段は CED, 中段は CEX, 下段は ABPC について同時に行なった成績である。この比較では *Escherichia coli* に対し CEX とは 1 段, ABPC とは 2 段程度劣るような印象であった。

## 結 語

尿路感染症に対して Cephradine を使用し, 急性単純性膀胱炎にとくに卓効を有した。疾患別, 細菌別治療効果を通じて投与量と効果との比例的関係はなく, 1,000

mg 程度の投与量にても十分な効果がえられた。

副作用に関しては, とくに重篤な発症はなく, 安全性が確かめられた。とくに血液, 肝および腎障害につき症例の一部を対象に薬剤投与前後の採血により比較したが, 本剤によると思われる影響はまったく証明しえなかった。MIC 測定による CED, CEX との比較では, ほとんど優劣はつけ難い結果をえた。

## 文 献

- 1) 三共株式会社中央研究所データ。1973
- 2) 第22回日本化学療法学会総会抄録集。141~155, 1974

## CLINICAL INVESTIGATIONS OF CEPHRADINE IN THE INFECTIONS OF URINARY TRACT

NAOAKI IKEDA and HIDEYUKI TOFUKUJI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Keio Gijuku University

Cephadrine was applied in the infections of urinary tract, and an excellent effect was obtained especially for acute simple cystitis.

No proportional relationship was noticed between dosage and effect in view of the treatment effects classified by disease and bacteria, and yet a satisfactory effect was obtained with a dosage of 1,000 mg.

As for the side-effect, no severe crisis occurred, and the safety was confirmed with the drug. Blood was taken before and after drug administration from some of the patients to examine the blood, hepatic and renal disorders, and there proved no influence which may be due to the drug.

The MIC was measured on cephradine and cephalixin, and a difference was scarcely noticed between both.