

## Cephadrine の尿路感染症に対する臨床的検討

齊藤 功

東京共済病院泌尿器科

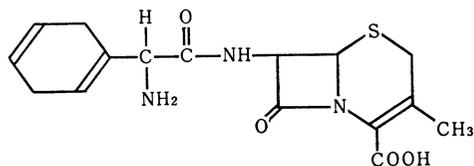
横沢 光博

東京共済病院臨床検査科

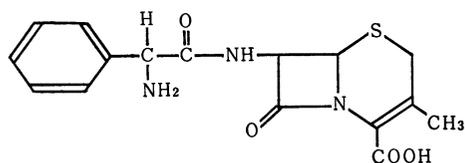
(院長：中川圭一博士)

Cephadrine (以下 CED と略す) は米国 Squibb 社で開発されたセファロsporin系の新規抗生物質である。その化学構造は下記に示すとおり、セファレキシン (以下 CEX と略す) にきわめて類似し、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 CEX と同様、広範囲に抗菌作用を示し、その作用は殺菌的である。

Cephadrine



Cephalexin



本剤の毒性は CEX と同様に低毒性であり、マウス、ラットでは催奇性も認められていない。

また本剤は経口により良好な吸収がえられるが、同時に筋注、静注も可能な注射剤が開発されている。

今回、我々は本剤のカプセル剤を三共株式会社から提供を受けたので、尿路感染症に試用し若干の知見をえたので、その成績を報告する。

## 1. 抗菌力

当院保存臨床分離 *E. coli* 50株、ならびにコアグラール陽性ブドウ球菌50株の CED および CEX に対する感受性を化学療法学会標準法により最小発育阻止濃度 (MIC) で比較した。

大腸菌では、Table 1, Fig. 1 のとおり、CED では 1.25  $\mu\text{g/ml}$  にピークを認めたのに対し、CEX では 6.2

Table 1 Comparison of MIC of cephradrine and cephalixin *E. coli* (50 strains)

Drugs	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
	$\leq 0.2$	0.4	0.8	1.6	3.2	6.2	12.5	25	50	100	>100
CED						6	36	1	3	2	2
CEX					8	29	7	2	1	2	1

MIC of *E. coli* NIHJ... CED: 12.5  $\mu\text{g/ml}$ ,

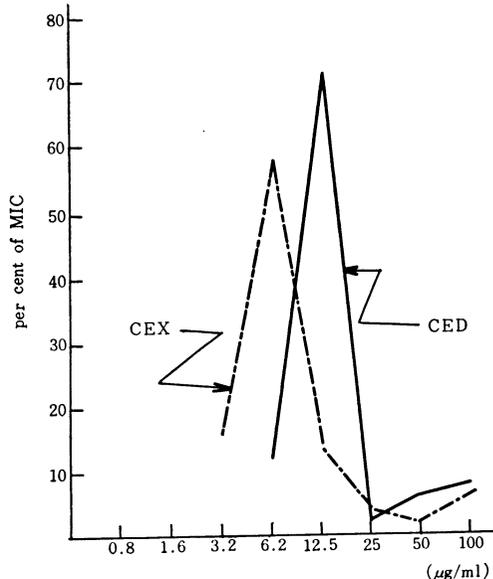
CEX: 12.5  $\mu\text{g/ml}$

Method: Agar-dilution method

Medium: HIA (Eiken) pH 7.2

Inoculum size:  $10^{-2}$  dilution of an 18 hr. culture (HIB)

Reading: 37°C, 18 hr. culture

Fig. 1 MIC distributions of cephradrine and cephalixin *E. coli* (50 strains)

μg/ml にピークをみたが、他の Pattern はほぼ同様であった。

次にブドウ球菌では、Table 2, Fig. 2 に示すとおり、CED, CEX いずれも 1.6 μg/ml と 1.25 μg/ml の 2 つのピークをみとめ抗菌力は良好であった。

なお、CED と CEX の MIC の相関をみると、Fig. 3, 4 のとおり、ブドウ球菌では両者の間で密接な相関がみられているが、大腸菌ではブドウ球菌ほど密接ではないが、ある程度の相関は示している。

一部 CED に対し MIC が 100 μg/ml であるのに対し

Table 2 Comparison of MIC of cephradine and cephalixin *Staph. aureus* (50 strains)

Drugs	MIC (μg/ml)											
	<0.2	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.2	12.5	25	50	100	>100
CED					20	18	2	8	2			
CEX					18	17	4	8	3			

MIC of *E. coli* NIHJ . . . CED: 12.5 μg/ml,  
CEX: 12.5 μg/ml

Method: Agar-dilution method

Medium: HIA (Eiken) pH 7.2

Inoculum size: Undiluted overnight HIB culture

Reading: 37°C, 18 hr. culture

Fig. 2 MIC distributions of cephradine and cephalixin *Staph. aureus* (50 strains)

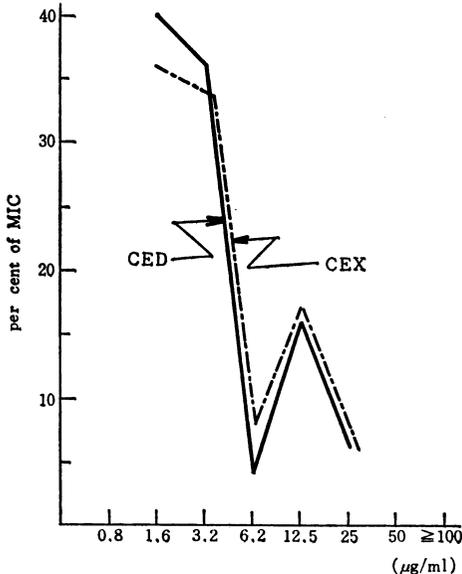


Fig. 3 Cross resistance *E. coli* (50 strains)

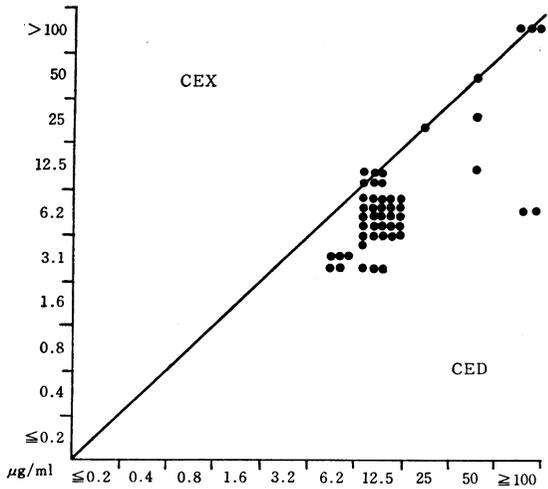
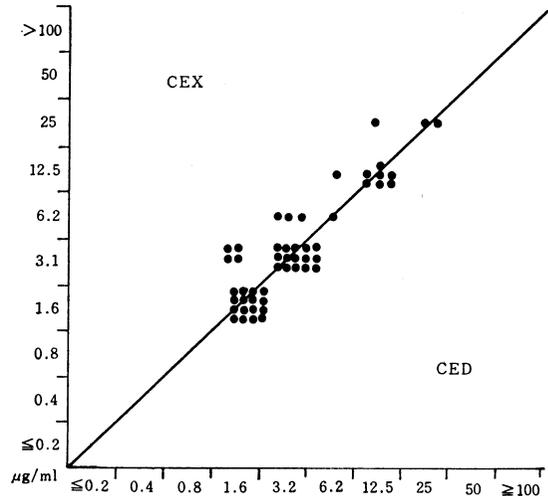


Fig. 4 Cross resistance *Staph. aureus* (50 strains)



EX のそれは 6.2 μg/ml と感受性を示すものが 2 株みられ、全体的に大腸菌では CED は CEX に比べ多少劣るようである。

2. 臨床成績

1) 投与対象および投与方法

対象とした症例は急性尿路感染症21例（膀胱炎19例，腎盂腎炎2例），慢性尿路感染症10例，前立腺炎3例の計34例である。なお慢性尿路感染症はいずれも結石，腫瘍などの基礎疾患を有する複雑性感染症である。

投与方法は2群に分け検討した。すなわち，急性尿路感染症を2つのグループに分け，第1グループは1回250mg，1日4回，計1gで原則として3日内服4日目判定とした。第2グループは1回500mg，1日4回，計2gで同様3日間内服としたが，腎盂腎炎例は10日内服とし

た。慢性尿路感染症の場合は、いずれも1回500 mg, 1日4回で計2g, 7~14日間投与を原則とした。また、前立腺炎3例には1回250 mg, 1日4回, 計1gで7日間投与した。

## 2) 効果判定

効果判定は次の基準にしたがって行なった。

著効：尿所見，とくに白血球の正常化。

尿中細菌の陰性化。

自覚症状（排尿痛，頻尿，残尿感，発熱など）の消失。

有効：上記3条件のうち2条件を満たすか，3条件ともに改善を認めたもの。

無効：3条件ともに改善のみられなかったもの。

## 3) 臨床効果

急性尿路感染症に対するCEDの投与量別効果は，

Table 3, 4 のとおりである。

Table 3 Results of cephradine treatment in acute urinary infections. (daily dose of 1,000 mg)

Case	Age	Sex	Organism	CER (Disc)	CED (MIC) ( $\mu\text{g/ml}$ )	Duration (day)	Urinalysis (W.B.C.)		Organism after	Clinical effect
							before	after		
1	39	F	<i>E. coli</i>	( $\equiv$ )	6.25	3	$\equiv$	$\equiv$	<i>E. coli</i>	Poor
2	40	F	<i>E. coli</i>	( $\equiv$ )		3	$\equiv$	—	—	Excellent
3	42	F	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i>	( $\equiv$ ) ( $\equiv$ )		3	+	$\equiv$	<i>E. coli</i>	Poor
4	19	F	<i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i>	( $\equiv$ ) ( $\equiv$ )	12.5	3	$\equiv$	—	—	Excellent
5	47	F	<i>E. coli</i>	( $\equiv$ )	50.0	4	$\equiv$	—	—	"
6	46	F	<i>E. coli</i>	( $\equiv$ )	0.78	3	$\equiv$	—	—	"
7	40	F	<i>E. coli</i>	( $\equiv$ )	6.25	3	$\equiv$	—	—	"
8	24	F	<i>E. coli</i>	( $\equiv$ )		3	$\equiv$	+	<i>E. coli</i> ( $10^2$ )	Good
9	22	F	G(—) rods			3	$\equiv$	—	—	Excellent
10	37	F	<i>E. coli</i>	( $\equiv$ )	0.78	3	$\equiv$	—	—	"

Table 4 Results of cephradine treatment in acute urinary infections. (daily dose of 2,000 mg)

Case	Age	Sex	Organism	CER (Disc)	CED (MIC) ( $\mu\text{g/ml}$ )	Duration (day)	Urinalysis (W.B.C.)		Organism after	Clinical effect
							before	after		
11	22	F	<i>Enterococcus</i>	( $\equiv$ )		5	$\equiv$	$\equiv$	—	Good
12	21	F	<i>E. coli</i>	( $\equiv$ )		3	$\equiv$	—	—	Excellent
13	22	F	<i>E. coli</i>	( $\equiv$ )	12.5	3	$\equiv$	—	—	"
14	42	F	<i>Prot. mirab.</i>	( $\equiv$ )	6.25	4	+	—	—	"
15	24	M	<i>Staph. epid.</i>	( $\equiv$ )		4	$\equiv$	—	—	"
16	37	F	<i>E. coli</i>	( $\equiv$ )	12.5	3	$20 \sim 30/F$	—	—	"
17	49	F	<i>E. coli</i>	( $\equiv$ )	12.5	3	+	—	—	"
18	24	F	<i>E. coli</i>	( $\equiv$ )		4	$\equiv$	—	—	"
19	25	M	<i>E. coli</i>	( $\equiv$ )		3	$20 \sim 30/F$	—	—	"
20	63	M	<i>E. coli</i>	( $\equiv$ )	12.5	10	$\equiv$	—	—	"
21	64	M	<i>E. coli</i>	( $\equiv$ )	12.5	10	$\equiv$	$\equiv$	—	Good

有効～著効を有効としての有効率を検討すると、CED 1日1g投与群で80%、1日2g投与群で100%と2g投与群にやはりすぐれた成績がえられている。

また、著効だけについてみると、前者で70%、後者は82%と、2g投与群にやはりすぐれた成績がえられている (Table 5)。

自覚症状消失までの日数についてみると、1g投与群のうち著効7例の平均消失日数は2.3日、2g投与群の

それは1.8日と、やはり2g投与群にすぐれた結果をえた。

次に、慢性尿路感染症に対するCEDの効果は、Table 6に示すとおりである。

すなわち、このグループは1日2g投与しても、その有効率は40% (著効～有効) で、著効例は1例もみられなかった。

これは、その基礎に存在する尿路障害を無視して化学

Table 5 Evaluation of cephradine by daily dosage

CED Dosage (mg/day)	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Rate of effectiveness (%)
Acute infections 1,000	10	7	1	2	80.0
2,000	11	9	2	0	100.0
Total	21	16	3	2	90.5
Chronic infections 2,000	10	0	4	6	40.0
Prostatitis 1,000	3	0	2	1	33.3

Table 6 Results of cephradine treatment in chronic urinary infections. (daily dose of 2,000 mg)

Case	Age	Sex	Organism	CER (Disc)	CED (MIC) ( $\mu\text{g/ml}$ )	Duration (day)	Urinalysis W.B.C.		Organism after	Clinical effect
							before	after		
22	54	F	<i>E. coli</i>	(+++)		7	++	+	-	Good
23	18	F	<i>Staph. epid.</i> <i>Corynebact.</i>			14	+	-	<i>Staph. epid.</i>	"
24	62	M	<i>E. coli</i> <i>Staph. epid.</i>			14	++	11~20/F	-	"
25	20	F	<i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i> <i>Staph. epid.</i>	(+++) (+++)	25.0	14	+	20~30/F	<i>Klebsiella</i>	Poor
26	67	M	<i>Prot. mirab.</i>	(+++)	50.0	7	+	+	<i>Prot. mirab.</i>	"
27	75	M	<i>Pseudomonas</i>	(-)		7	++	+	<i>Pseudomonas</i>	"
28	48	M	G(-) rods	(-)		14	++	++	G(-) rods	"
29	42	F	<i>E. coli</i>	(+++)		7	+++	++	<i>E. coli</i>	"
30	85	M	<i>Staph. epid.</i>	(+++)		7	++	++	-	Good
31	79	M	G(-) rods	(-)		7	+++	+++	G(-) rods	Poor

Table 7 Results of cephradine treatment in prostatitis. (daily dose of 1,000 mg)

Case	Age	Sex	Organism	Duration (day)	Urinalysis W.B.C.		Organism after	Clinical effect
					before	after		
32	62	M	<i>Enterococcus</i>	7	(+)	20~ 30/F	-	Good
33	46	M	<i>Staph. epid.</i>	7	20~ 30/F	5~ 10/F	-	Good
34	42	M	-	7	20~ 30/F	20~ 30/F	-	Poor

療法だけを施行しても、その効果はあまり期待できないことをうらずけている。

3例の前立腺炎については、いずれも会陰部不快感と、時に尿道からの分泌物を訴えるもので、いずれも尿所見で白血球、細菌を認めないが、前立腺マッサージ後の検尿では白血球の増加、および細菌の検出を認めた症例である。

このため、この症例の効果判定は前記症例と多少異なり、前立腺マッサージ前後の尿中白血球、細菌を主として行なった。

3例中2例は1日1g、7日間内服後、マッサージ後の尿中白血球の減少および細菌の消失をみたが、はたして *Enterococcus*, *Staph. epid.* が起炎菌であったかは断定できない。なお、他の1例はまったく内服後も改善をみなかった (Table 7)。Table 5は、全症例に対するCED投与量別効果である。

#### 4) CED投与による細菌学的効果

今回の症例から分離しえた細菌は *E. coli* が半数以上

を占めたが、検出できた37株中27株 (73%) に消失を認めた (Table 8)。

*E. coli* 株に対しては、分離19株中消失15株で4株 (21.1%) は存続し、*Klebsiella*, *Proteus* はそれぞれ2株中1株ずつ存続、*Pseudomonas* は1株であるが、損失しえなかった。

#### 5) CEDのMICと細菌学的効果

Table 9に示すとおり、感受性があるにもかかわらず菌の消失をみなかった例が *E. coli* で1株、*Klebsiella* 1株、*Proteus mirabilis* で1株、計3株に認められた。

#### 6) 副作用

副作用は自覚症状および臨床検査値より検討した。自覚症状については、投与34例で本薬剤によると考えられるものは1例もなく、また、血液像、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ値、BUNについても、Table 10に示すように9例について、その投与前後で値の異常を示した例はなかった。

Table 8 Evaluation of cephradine by bacteria in urinary tract infection

Bacteria	No. of cases	Disappeared	Persisted
<i>E. coli</i>	19	15	4
<i>Klebsiella</i>	2	1	1
<i>Prot. mirab.</i>	2	1	1
<i>Pseudomonas</i>	1	0	1
G. (-) rods	3	1	2
Others	1	0	0
<i>Staph. epid.</i>	5	5	0
<i>Enterococcus</i>	4	4	0
Total	37	27	9

Table 9 Correlation between bacteriological results and sensitivity (MIC) ( $\mu\text{g/ml}$ )

Organism	Effect	0.78	6.25	12.5	25.0	50.0
<i>E. coli</i>	disappeared	2	1	5		
	persisted		1			
<i>Klebsiella</i>	disappeared			1		
	persisted				1	
<i>Prot. mirab.</i>	disappeared		1			
	persisted					1
Total	disappeared	2	2	6		
	persisted		1		1	1

Table 10 Results of laboratory tests before and after administration of cephadrine

Case	WBC		RBC		Ht (%)		Hb (g/dl)		GOT		GPT		AL-P (KK method)		BUN(g/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
20	8,900	6,300	$\times 10^4$ 415	$\times 10^4$ 434	37.5	42.0	13.6	14.0	16	19	11	12	5.6	7.0	20.2	21.7
21	14,600	5,600	412	408	46.0	41.6	14.4	13.0								
24	7,100	7,200	390	388	35.6	37.3	12.0	11.8	12	11	7	8	6.7	5.9	19.0	16.2
25	8,000	6,900	375	390	37.0	35.9	12.9	13.3	10	10	4	3	8.1	6.4	16.6	16.5
26	6,200	6,700	358	424	34.7	38.0	12.6	12.9	10	11	4	6	7.0	6.1	21.9	17.7
27	6,800	8,200	327	300	29.0	32.0	9.8	9.8	23	19	10	8	6.5	6.1	43.6	43.3
28									16	14	9	10	5.9	6.8	18.2	19.0
29									12	11	7	6	7.9	6.0	17.7	17.1
30									14	16	10	9	5.9	6.5	34.0	22.4

(B : Before A : after)

### 3. 結 語

急性尿路感染症21例, 慢性尿路感染症10例, 前立腺炎3例の計34例に CED 1日1~2g 投与量で, 3~14日間使用した結果, 急性尿路感染症には, 90.5%と高い有効率がえられた。

なお, 急性尿路感染症に対し CED の投与量別効果を検討すると, 1日1g 投与群で80%の有効率をえたが, 2g 投与群により高い有効率と, その自覚症状消失においても, すぐれた結果をえた。

いっぽう, 慢性尿路感染症に対しては, CED 1日2g 投与で, その有効率は40%と低く, これは, 前述したように背景となる尿路障害の合併症を考慮しなければならぬという従来の成績を裏づけたものといえる。

前立腺炎に対しては, 3例と少ないため結論めいたことはいえないが, 今回の成績は2例に有効であった。

副作用は, 使用34例で本剤によると考えられるものは

1例も認めなかった。

以上の成績から, 我々は本剤は急性膀胱炎などには1日1g, 慢性尿路感染症に対しては1日2g以上の投与が望ましいと考えるが, 慢性例には症例を選んで投与すれば, さらにすぐれた成績がえられるものとする。

### 文 献

- GADEBUSCH H. H.; G. J. MIRAGLIA, H. I. BASCH, C. GOODWIN, S. PAN & K. RENZ: Cephadrine—A new orally absorbed cephalosporin antibiotic. *Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy*. Vol 1/2: 1059~1062, 1972
- HASSERT G. L.; P. J. DE BAECKE, J. S. KULESZA, D. P. SIRHA & E. BERNAL: Toxicological, pathological, and teratological studies in animals with cephadrine. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3 (6): 682~685, 1973

## CLINICAL STUDIES ON CEPHRADINE IN URINARY TRACT INFECTIONS

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Laboratories, Tokyo Kyosai Hospital

The investigation has been made on the antibacterial activity of cephradine and its therapeutic evaluation in urinary tract infections, and the following results were obtained.

1. The antibacterial activity of cephradine was measured on each 50 strains of *E. coli* and *Staph. aureus* recently isolated from lesions to compare with that of cephalixin. The frequency of resistant bacteria was similar between Gram-positive and -negative bacilli, and yet the MIC of cephradine showed frequently to be lower sensitive than that of cephalixin in *E. coli*.

2. Twenty-one cases of acute urinary tract infections, 10 cases of chronic urinary tract infections and 3 cases of prostatitis were treated with 1,000~2,000 mg of cephradine divided into 3~4 times daily for 3~14 days. Among the 34 cases, excellent effect was found in 16 cases and good effect in 9 cases, positive rate being 73.5%.

3. No side effects were observed with cephradine throughout all the patients treated.