

Cephadrine (CED) の尿路感染症に対する臨床治験

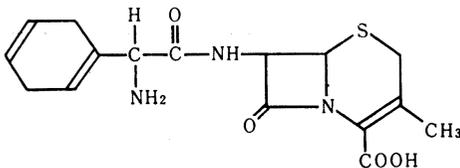
海野良二・山本泰秀

川崎市立川崎病院泌尿器科

Cephadrine は米国 Squibb 社により開発された、新しい Cephalosporin 系抗生物質である。このものはペニシリナーゼ産生ブドウ球菌を含むブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌などのグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して、Cephalexin とほぼ同様の広範囲な抗菌作用を有し、毒性の低い薬剤とされている。

Cephadrine の化学構造式は下記のようにあり、Cephalexin のそれと類似している。

Cephadrine



今回、我々は Cephadrine capsule の臨床的効果および副作用について、泌尿器科領域感染症を対象に検討したので報告する。

1. 治験対象

対象は昭和48年11月から昭和49年2月までに当院泌尿器科を訪れた尿路感染症20例である。その内訳は急性膀胱炎12例、急性腎盂腎炎1例、尿道炎1例、慢性前立腺炎2例、慢性膀胱炎3例、慢性腎盂腎炎1例、計20例である。年齢は20才から76才、男子6例、女子14例である。

2. 投与方法

1回 500mg 毎食後3回、1日量 1.5g をカプセル剤として内服させた。投与日数は、ほとんどが7日であったが、慢性膀胱炎では最高13日内服させた。総投与量は 10.5~19.5g であった。

3. 効果判定基準

- 著効(卅) 自覚症状、尿中白血球、尿中菌のすべてが消失したもの
 有効(卅) 自覚症状、尿中白血球、尿中菌のいず

れか2つが消失したもの

- やや効(+) 自覚症状、尿中白血球、尿中菌のいずれか1つが消失したもの
 無効(-) いずれも消失しないもの

4. 臨床成績

Table 1 は臨床成績一覧表で投与前、投与後の自覚症状、尿中白血球、尿中細菌、治療効果をまとめた。

急性膀胱炎：すべて女子で症例20をのぞき急性単純性膀胱炎と思われるものである。

CED 投与期間は、すべて7日間であった。12例中11例著効、やや有効1例で、有効率は91.6%であった。起因为菌はすべて *E. coli* で投与前尿 1 ml 中 10×5 以上の菌数を示した。

ほとんどの症例が投与後3~5日で自覚症、尿所見ともに陰性となった。ただ、やや有効と判定した症例20は CED 投与後、尿培養で *Pseudomonas* 18,000/ml を認め、尿中白血球数も10~15から7~8と半減したものである。

本例は数年前膀胱腫瘍で膀胱部分切除を行ない、さらにラドンシード打込みを行なった患者で、膀胱鏡的に膀胱粘膜は清澄であるが、毛細血管の著明な拡張を示す症例であり、単純性膀胱炎とは、やや言いにくい症例である。

慢性前立腺炎2例：これらの症例は数カ月の経過をとった症例で前立腺マッサージにより採取した前立腺液中には常に $10 \sim 15/1$ 視野の膿球を認め、あらゆる抗生剤に抵抗を示した症例である。

トリコモナスは鏡検、培養ともに常に陰性であるが、前立腺液の培養ではほとんど常に *Staphylococcus* を認める。

CED 7日間の投与では臨床的には無効であった。ただ、1例は CED に対し $1.56 \mu\text{g/ml}$ という MIC を示し、感受性があり膿球が半減したが、依然として培養では *Staphylococcus* を認めた。

慢性膀胱炎3例：いずれも前立腺肥大症、子宮癌手術

Table 1 Summary of finding for individual cases

Case No.	Name of patient	Sex	Age	Diagnosis	Daily dose(g) and day of administration	Total dose (g)	Miction pain		Pollakis-uria		Sense of residual urine		Erythrocyte in* urine.	
							B	A	B	A	B	A	B	A
1	T.T.	M	39	Chronic prostatitis	1.5×7	10.5	-	-	-	-	+	+	PL	-
2	K.T.	M	35	"	1.5×7	10.5	-	-	+	-	+	+	PL	-
3	S.M.	M	76	Chronic cystitis Hypertrophy of prostatic gland	1.5×13	19.5	+	-	+	-	+	+	ND	-
4	T.H.	F	64	Chronic cystitis after operation of uterus cancer	1.5×7	10.5	+	+	+	+	-	-	ND	ND
5	Y.A.	F	20	Acute cystitis	1.5×7	10.5	#	-	#	-	#	-	ND	-
6	S.T.	F	26	"	1.5×7	10.5	#	-	#	-	+	-	ND	-
7	M.N.	F	27	"	1.5×7	10.5	#	-	+	-	+	-	ND	-
8	S.H.	F	23	"	1.5×7	10.5	#	-	+	-	+	-	ND	-
9	Y.R.	F	25	"	1.5×7	10.5	#	-	+	-	+	-	+	-
10	K.H.	M	42	Chronic pyelonephritis	1.5×7	10.5	-	-	-	-	-	-		
11	K.K.	M	32	Urethritis	1.5×7	10.5	+	-	-	-	-	-		
12	T.N.	F	75	Chronic cystitis Urethral stricture	1.5×12	18.0	-	-	#	-	+	-	+	-
13	T.A.	M	34	Acute cysto-pyelonephritis	1.5×10	15.0	#	-	#	-	+	-	ND	-
14	H.Y.	F	74	Acute cystitis	1.5×7	10.5	#	-	#	-	+	-	ND	-
15	S.T.	F	46	"	1.5×7	10.5	#	-	#	-	+	-	ND	-
16	K.S.	F	57	"	1.5×7	10.5	+	-	+	-	+	-	-	-
17	K.I.	M	35	"	1.5×7	10.5	#	-	+	-	+	-	ND	-
18	S.K.	F	38	"	1.5×7	10.5	+	-	+	-	-	-	ND	-
19	Y.N.	F	33	"	1.5×7	10.5	#	-	+	-	+	-	-	-
20	T.Y.	F	66	"	1.5×7	10.5	+	-	-	-	-	-		

B : Before treatment

A : After treatment

ND : Not determined

PL : Prostatic fluid

Leucocyte in urine		Bacteria in urine (microscopic)		Isolated organism and its count per ml		MIC		Result	Remarks
B	A	B	A	B	A	CED	CEX		
10-15	10-15	+	+	<i>Staph.</i>	<i>Staph.</i>	100<	100<	-	
10-15	7-8			<i>Staph.</i>	<i>Staph.</i>	1.56	1.56	-	
#	-	+	-	<i>E. coli</i> $>10^5$	-	3.12	1.56	#	Residual urine; leucocyte in urine 3-4, bacteria + on 5th day; urine findings and bacteria both negative on 14th day
#	10-15	+	-	<i>Pseud.</i> 6.8×10^4	<i>Pseud.</i> 10^5	100<	100<	-	Residual urine
#	-	+	-	<i>E. coli</i> 10^5	-	6.25	3.12	#	Subjective symptoms and urine findings both negative on 3rd day
#	-	+	-	<i>E. coli</i> 10^5	-	12.5	6.25	#	Subjective symptoms and urine findings both negative on 3rd day
#	-	+	-	<i>E. coli</i> 10^5	-			#	Subjective symptoms and urine findings both negative on 5th day; CEX disc method (+)
#	-		-	<i>E. coli</i> 10^5	-	6.25	3.12	#	Subjective symptoms and urine findings both negative on 3rd day
#	-	+	-	<i>E. coli</i> 10^5	-			#	Subjective symptoms and urine findings both negative on 5th day
10-15	-	+	-	<i>Kleb.</i> 10^5	-	6.25	3.12	#	
Pus #	-	?	-	<i>Strept. viridans</i>	-			#	Drainage negative on 5th day; CEX disc method (+)
+	-	+	-	<i>G. P. O.</i>	-	0.19	0.19	#	Relapsed
#	-	+	-	<i>E. coli</i> 10^5	-	6.25	1.56	#	Relapsed
#	-	+	-	<i>E. coli</i> 10^5	-	6.25	1.56	#	Subjective symptoms and urine findings both negative on 3rd day
#	-	+	-	<i>E. coli</i> 10^5	-			#	Subjective symptoms and urine findings both negative on 5th day; CEX disc method (+)
+	-	-	-	<i>E. coli</i> 10^5	-	6.25	3.12	#	Subjective symptoms and urine findings both negative on 5th day
#	-	+	-	<i>E. coli</i> 10^5	-			#	Disc method CED (+), CER (+)
#	-	+	-	<i>E. coli</i> 10^5	-	6.25	6.25	#	Subjective symptoms and urine findings both negative on 3rd day
15-20	-	+	-	<i>E. coli</i> 10^5	-			#	
10-15	7-8	+	-	<i>E. coli</i> 10^5	<i>Pseud.</i> 1.8×10^4	<i>E. coli</i> 6.25	<i>E. coli</i> 3.12	+	

後の神経因性膀胱, 尿道狭窄という基礎疾患を有し, 残尿を認める例であるが, 2例に著効を示した。

しかし, 投与中止後間もなく再発した。著効を示した2例からは, それぞれ *E. coli*, *G. P. Diplococcus* が培養され, CED には, それぞれ 3.125 µg/ml, 0.19 µg/ml の MIC で感受性を示したものである。無効1例は *Pseudomonas* が培養され MIC も100<で感受性がなかった。

急性腎盂腎炎1例: 単純な急性腎盂腎炎と思われる症例で, 結石, V. U. R. などの合併症は証明されなかった

が, 10日投与で著効を示した後, 中止後10日目に再発した。

尿道炎1例: 非淋菌性尿道炎で, 5日目で排膿陰性となりその後再発していない。

以上をまとめると Table 2 のとおりで, 急性尿路感染症では14例中13例著効, やや有効1例で, 有効率は92.8%であり, 慢性尿路感染症では6例中著効3, 無効3で, 有効率は50%であった。全体では20例中著効16, やや有効1, 無効3で, 有効率は80%であった。

次に起因菌別治療効果をみると Table 3 のとおりで,

Table 2 Clinical response classified by diseases

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Per cent effectiveness
Acute cystitis	11		1		12	
Acute pyelonephritis	1				1	
Urethritis	1				1	
Total for acute infections	13		1		14	92.8
Chronic cystitis	2			1	3	
Chronic pyelonephritis	1				1	
Chronic prostatitis				2	2	
Total for chronic infections	3			3	6	50.0
Grand total	16		1	3	20	80.0

Table 3 Clinical response classified by causative organisms

Acute urinary tract infections

	Excellent	Good	Fair	Poor	Per cent eradication of organism
<i>E. coli</i>	12		1		92.8
<i>Strept. viridans</i>	1				100
	13		1		92.8

Chronic urinary tract infections

	Excellent	Good	Fair	Poor	Per cent eradication of organism
<i>E. coli</i>	1				100
<i>Pseud.</i>				1	0
<i>Klebsiella</i>	1				100
C. P. D.	1				100
<i>Staph.</i>				2	1
	3			3	50

急性尿路感染症では *E. coli* の感染症13例中著効12, やや有効1, *Streptococcus viridans* の感染症1に著効であり, 慢性尿路感染症では, *E. coli*, *Klebsiella*, G.P.D. による感染症おのおの1例に著効で, *Pseudomonas* によるもの1例, *Staphylococcus* によるもの2例には無効であった。

5. 各種細菌に対する CED, CEX の抗菌力

尿路感染症からえられた細菌14株について CED, CEX の MIC を化学療法学会標準法により測定した結果は Table 4 のとおりである。

Table 4 Antimicrobial activities of cephradine and cephalixin against causative organisms (μg/ml)

MIC	0.19	0.39	0.78	0.56	3.125	6.25	12.5	25	50	100≤
CED	◎			●	○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○			● △
CEX	◎			● ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○				● △

● *Staph.* △ *Pseud.* ◎ *G. P. D.* ○ *E. coli* □ *Klebsiella*

Table 5 Laboratory finding test

B : Before A : After

Case No.	Creatinine (mg/dl)		BUN (mg/dl)		GOT (unit)		GPT (unit)		Erythrocyte (×10 ⁴ /mm ³)		Leucocyte (/mm ³)		Hb (g/dl)		Thrombocyte (×10 ⁴ /mm ³)		Adverse reaction
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
1	1.0	1.2	10.4		45	45	85	75	436	401	5,800	5,200	15.2	14.2	24.6	18.9	—
2	1.1	1.2	12.6	13.5	33	33	40	40	503	488	5,800	4,200	15.5	15.6	18.3	17.5	—
3	1.2	1.2	13.8	15.3	35	35	30	25	358	319	4,600	4,200	11.0	9.4	40.1	28.2	—
4		1.4		20.6		45		45		406		5,600		11.6		16.0	—
5		1.0		13.2		30		23		401		5,500		13.1		21.5	—
6	0.8	1.0	17.8	14.4	30	33	30	23	374	382	8,600	4,100	12.2	12.0	21.3	19.4	—
7	1.0	0.8	10.8	11.4	33	25	25	30	415	397	6,600	4,300	13.8	13.0	21.1	20.9	—
8		1.0		14.6		40		25		406		4,600		12.8		13.7	—
9		1.0		10.6		33		33		410		4,000		12.9		14.4	—
10	1.1	0.9	12.8	14.4	35	30	33	40	322	448	3,100	4,800	11.8	15.6	14.0	12.4	—
11	1.0	0.8	10.8	15.6	35	33	35	33	466	433	6,900	5,700	14.4	14.6	14.6	21.0	—
12				12.3		55		43		408		10,000		13.9		26.0	—
13			10.4	13.2	33	40	33	43	404	381	6,700	3,800			23.4	24.3	—
14	1.2	1.2	24.8	21.5	33	35	25	30	350	310	9,100	4,400	11.1	10.3	26.4	31.1	—
15	0.7	0.8	12.6	9.7	40	35	35	38	468		8,300		12.4		15.7		—
16		1.0		18.2		33		25		376		5,000		13.0		17.0	—
17	1.0		13.9		33		30		461		4,800		15.4		17.3		—
18	1.0	0.8	7.5	9.2	30	30	30	23	364	387	6,500	3,900	12.8	13.4	29.0	25.2	—
19	0.6		9.7		30		25		406	418	7,200	3,800	11.1	13.6		21.8	—
20	0.9	1.4	12.0	12.4	55	70	48	105	403	394	6,100	5,700	15.0	13.0	10.1	17.6	—

内訳は *E. coli* 9 株, *Staphylococcus* 2 株, *Pseudomonas*, *Krebsiella*, G.P.D. それぞれ 1 株である。

これによると, *E. coli* および *Krebsiella* では CEX のほうが CED より 1 ないし 2 段階抗菌力が強いようであり, そのほかの菌では同様の抗菌力を示すことがわかる。

6. 副作用

CED 投与前, 投与後に腎機能, 肝機能, 血球数, 血色素量, 血小板数を測定したのが Table 5 である。

腎機能: Creatinine および BUN を測定し, これをグラフに表したのが Fig. 1 で, ほぼ正常範囲内の変動

Fig. 1 Renal function test

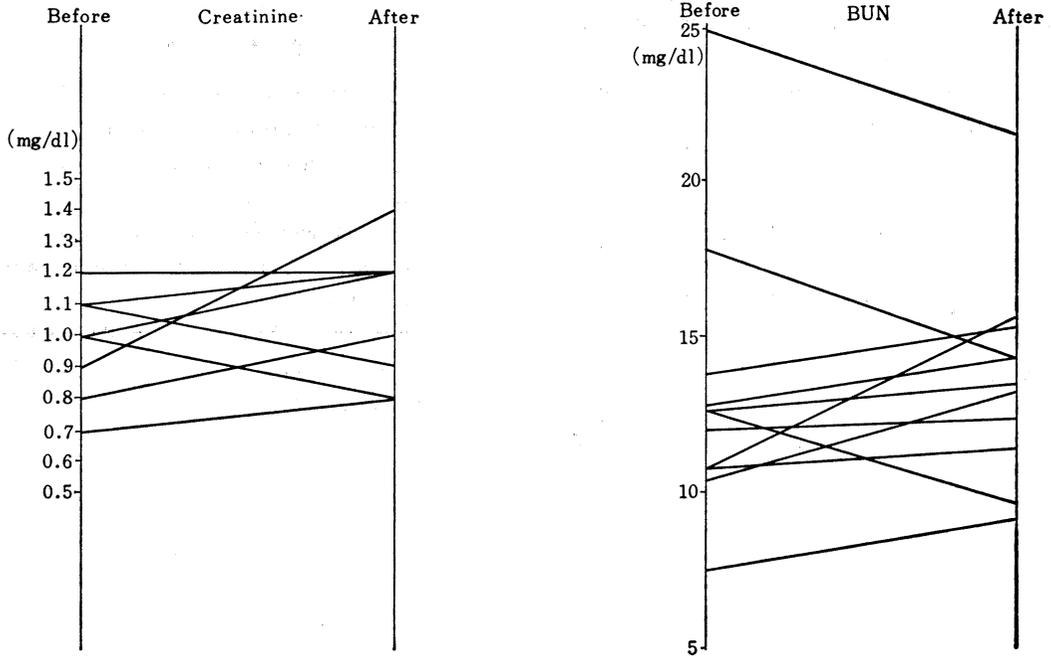
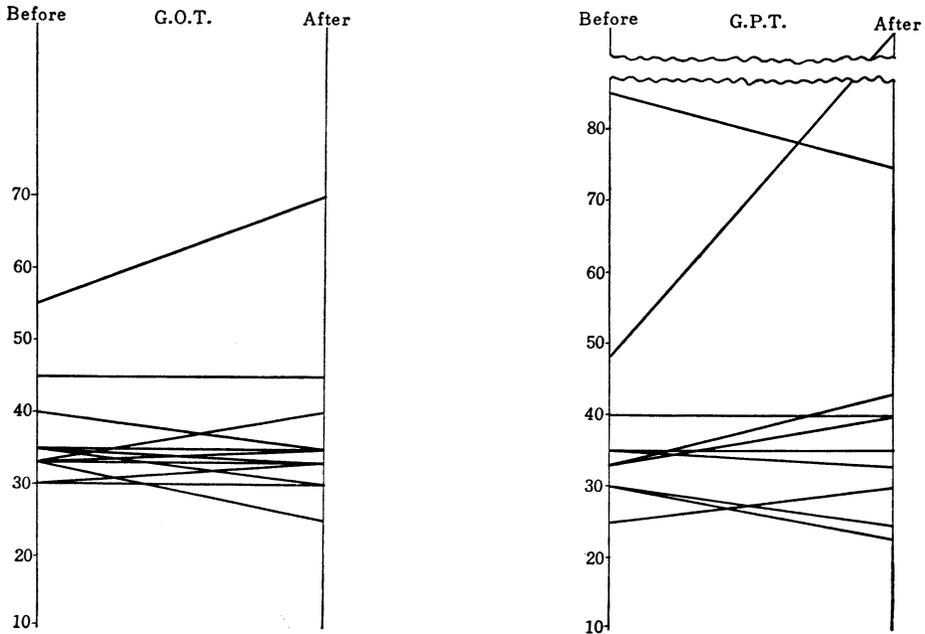


Fig. 2 Liver function test



である。

肝機能：GOT, GPT を測定し、これをグラフに表したのが Fig. 2 で、2 例を除き、ほぼ正常範囲内の変動である。症例20は CED 投与前 GOT 55, GPT 48 が投与後それぞれ 70, 105 と上昇を示した。しかし、その後、中止後間もなく正常となった。

また、症例1は CED 投与前 GOT 45, GPT 85 と軽度上昇していたが、投与後は45, 75とやや低下を示した。

赤血球数、白血球数、血色素、血小板数などは、いずれも正常範囲内の変動であった。

そのほかの副作用：悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、めまいなどの副作用を認めたものは1例もなかった。

7. 結 語

我々は尿路感染症20例に CED を使用し、次のような結果をえた。

1) 急性尿路感染症では14例中著効13例、やや有効1例で、有効率は92.8%であった。

慢性尿路感染症では6例中著効3例、無効3例で、有効率は50%であった。

全体としては20例中著効16例、やや有効1例、無効3

例で有効率は80%であった。

2) 各種細菌に対する CED, CEX の MIC を測定し、*E. coli* および *Krebsiella* では CEX のほうが CED より1ないし2段階抗菌力が強い。

Staphylococcus, *Pseudomonas*, G.P.D では同様であった。

3) 副作用としては1例に GOT, GPT の上昇を認めた。

参 考 文 献

- 1) BENJAMIN M. LIMSON ; R. SIASOCO & F. DIAL : A new cephalosporin derivative, cephradine, in the treatment of acute infective diseases. *Current Therapeutic Research* 14(3) : 101~106, 1972
- 2) LANDA L. : Cephadrine in the treatment of intestinal infections caused by shigella or salmonella organisms. *ibid.* 14(8) : 496~502, 1972
- 3) KLASTERSKY, D. WEERTS : Cephadrine-antibacterial activity and clinical effectiveness. *Chemotherapy (Basel)* 18 : 191~204, 1973

CLINICAL EXPERIENCE WITH CEPHRADINE (CED) IN URINARY TRACT INFECTION

RYOJI UNNO and YASUHIDE YAMAMOTO

Department of Urology, Kawsaki City Hospital

Cephradine (CED) was applied clinically in 20 cases of tract infection, and the results were obtained as follows.

1) Among 14 cases of acute urinary tract infection, the results obtained were excellent in 13 cases and fair in 1 case, effective ratio being 92.8%.

Among 6 cases of chronic urinary tract infection, the results were excellent in 3 cases and poor in 3 cases, effective ratio being 50%.

On the whole, 20 cases resulted in excellent in 16 cases, fair in 1 case and poor in 3 cases, showing 80% as effective ratio.

2) MIC of cephradine and cephalexin was measured against various bacteria, and the antibacterial activity of cephalexin was 1~2 grades stronger than that of cephradine against *E. coli* and *Klebsiella*.

This was noticed similarly against *Staphylococcus*, *Pseudomonas* and Gram-positive *diplococcus*.

3) As a side effect with the drug, GOT and GPT values rose in one case.