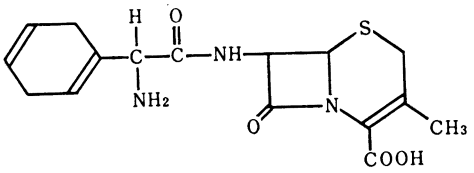
尿路感染症に対する Cephradine の応用

三田俊彦・彦坂幸治・石神襄次
神戸大学医学部泌尿器科学教室
（主任：石神襄次教授）

はじめに

Cephradine は1969年，米国 Squibb 社研究所において開発された新しい半合成 Cephalosporin 系抗生物質で，Fig. 1 に示すように，3-α-methyl-7-amino-cephalosporanic acid の誘導体で，側鎖に phenylglycine を還元してえられる cyclohexadienyl glycine を有するもので，Cephalexin にきわめて類似している。また，本剤は経口投与した場合，消化管からの吸収がきわめて良好で，高い血中濃度および各臓器内濃度がえられるいっぽう，静注ならびに筋注も可能な唯一の Cephalosporin 系抗生物質として，英国をはじめ西ドイツ，デンマーク，イタリーなど40カ国以上で広く使用されている。

Fig. 1 Structure formula of cephradine



今回，私達は，この新抗生物質である Cephradine を諸種の尿路感染症に使用し，その臨床的知見をえたので，若干の基礎的実験結果とともに報告する。

血中濃度

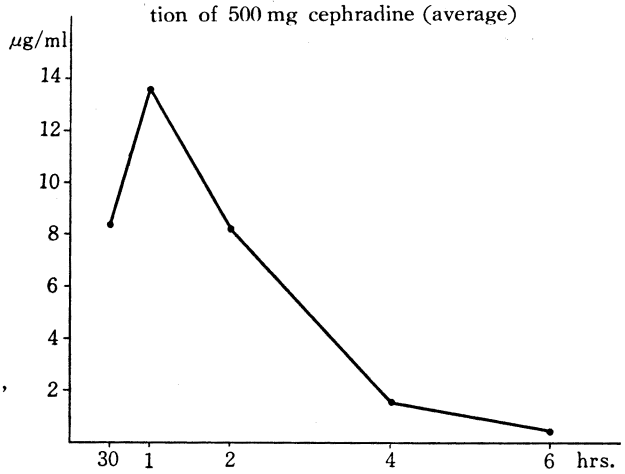
健康成人2例に Cephradine 500 mg を経口投与し，投与後30分，1，2，4，6 時間後の血中濃度を測定した。測定方法は Cup-plate 法を用い，検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を用い，標準曲線は pH の Buffer 希釈によった。結果は Table 1, Fig. 2 に示すとおり，2例の平均値は1時間後にピークを示し，13.6 μg/ml，2時間後 8.2μg/ml，4時間後 1.5 μg/ml で，6時間後 0.4 μg/ml を示した。

Table 1 Blood concentration after oral administration of 500 mg cephradine

hrs.	30′	1°	2°	4°	6°
No. 1	7.7	12.1	7.7	1.4	0.4
No. 2	9.1	15.1	8.7	1.6	0.4
Average	8.4	13.6	8.2	1.5	0.4

(μg/ml)

Fig. 2 Blood concentration after oral administration of 500 mg cephradine (average)



尿中排泄率

血中濃度測定症例と同一症例の2例に尿中排泄率を測定することができた。

測定方法は血中濃度測定と同様である。結果は Fig. 3,

Fig. 3 Urinary excretion after administration of 500 mg cephradine

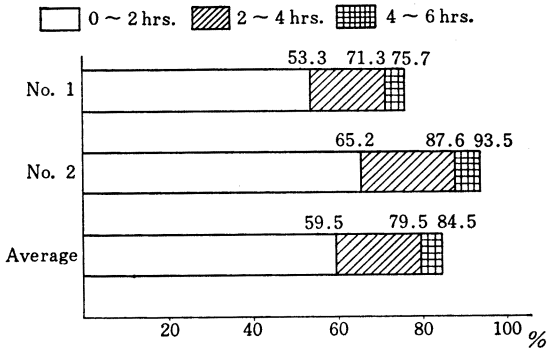


Table 2 Urinary excretion after administration of 500 mg cephradine

hrs.	0～2	2～4	4～6	0～6
No. 1	53.3	18.0	4.4	75.7
No. 2	65.2	22.4	5.8	93.4
Average	59.3	20.2	5.0	84.5

(%)

Table 2 に示すように，症例1では6時間までに75.7%，症例2では93.4%であった。

臨床使用成績

昭和48年1月から昭和49年3月までに神戸大学泌尿器科を訪れた外来および入院患者を対象とした。年令は10才から75才，男9例，女46例であった。

投与方法はカプセル剤として1日 750mg～2g を3～4回に分割投与し，投与日数は1～21日で，総投与量は2～42g であった。

効果判定基準は，従来から当教室で使用している次のような基準にしたがった。

著効(＋＋)：自覚症状および尿中細菌がともに消失したもの。

有効(＋)：自覚症状あるいは尿中細菌のいずれかに改善を認めたもの。

無効(－)：自覚症状および他覚的所見がともに改善を認めなかったもの。

結果は Table 3 に示す。

急性膀胱炎37例，淋菌性尿道炎2例，単純性尿道炎1例，前立腺炎2例，急性腎盂腎炎5例，腎結核1例の計48例の単純な尿路感染症では，著効33例，有効9例，無効6例で，有効率87.5%の結果をえた。

複雑な尿路感染症7例に使用し，著効3例，有効3例，無効1例，有効率85.7%の結果をえた。

単純および複雑な尿路感染症群合せての治療効果は55例に使用し，著効32例，有効12例，無効7例，有効率87.3%であった。

副作用

55例に使用し，胃腸障害3例，喉頭部痛1例には投薬を中止することなく，発疹の1例，および耳鳴，心悸亢進の1例では各々3日，1日で投薬を中止し，計6例，10.9%に副作用を認めた (Table 4)。

Table 3 Clinical results of cephradine treatment in urinary infections

No.	Case	Sex	Age (year)	Diagnosis	Causal organism: Pre. medication	Causal organism: Post. medication	Dose of CED: Single dose (mg)	Dose of CED: Times/day	Dose of CED: Days	Subjective symptom: Pollakisuria Pre.	Pollakisuria Post.	Micturition pain Pre.	Micturition pain Post.	Residual urine Pre.	Residual urine Post.	Urine findings: Turbidity Pre.	Turbidity Post.	Red cell Pre.	Red cell Post.	White cell Pre.	White cell Post.	Sensitivity (disc): AKM	CEX	ABPC	Side effect	Effect
1	K.M.	F	33	Acute cystitis	*E.coli*	—	500	4	7	+	−	+	−	+	−	+	+	+	−	+	−	++	++	++	−	+
2	T.I.	F	47	〃	*E.coli*	*Pseudo.*	500	4	7	+	−	−	−	+	−	−	−	−	−	10	1～2	++	++	++−	−	−
3	M.M.	F	25	〃	*E.coli*	—	500	4	7	+	−	−	−	−	−	+	+	+	−	+	−	++	++	++	−	+
4	K.F.	F	42	〃	*E.coli*	—	500	4	7	+	−	+	−	−	+	−	−	−	−	+	−	++	++	++	−	+
5	U.T.	F	70	〃	*Klebsiella*	—	500	4	7	+	−	−	−	+	−	+	−	−	−	+	−	++	++	++	−	+
6	S.K.	F	37	〃	*Strept. f* *E.coli*	—	500	4	7	+	+	+	−	+	−	+	−	−	−	+	−	++	−++	++	−	+
7	Y.K.	F	24	〃	*E.coli*	—	500	4	8	−	−	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	++	++	++	−	+
8	C.I.	F	37	〃	*E.coli*	—	500	4	1	+	−	+	−	+	−	+	−	+	1～2	+	1～2	+	+	−	Tinnitus, Palpitation	+
9	T.Y.	F	26	〃	—	Yeast like fungi	500	4	11	+	−	+	−	+	−	+	−	+	5～6	+	+				−	+

Table 3 (Continued)

No.	Case	Sex	Age (year)	Diagnosis	Causal organism		Dose of CED			Subjective symptom						Urine findings						Sensitivity (disc)			Side effect	Effect
										Pollakisuria		Miction pain		Residual urine		Turbidity		Red cell		White cell						
					Pre. medication	Post. medication	Single dose (mg)	Times/day	Days	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	AKM	CEX	ABPC		
10	M.H.	F	64	Acute cystitis	*E.coli*	—	500	4	11	+	—	+	—	+	—	+	—	—	—	++	—	+++	++	+++	—	++
11	M.S.	F	21	〃	〃	—	500	4	6	+	—	+	—	+	—	+	—	—	—	++	—	+++	+++	+++	—	++
12	K.F.	F	26	〃	—	—	500	4	5	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	++	—				—	++
13	M.T.	F	23	〃	*E.coli*	—	500	4	5	+	—	+	—	+	—	+	—	—	—	++	—	+++	+++	+++	—	++
14	S.E.	F	29	〃	〃	—	500	4	5	+	—	+	—	+	—	+	—	—	—	++	—	+++	+++	+++	—	++
15	M.T.	F	28	〃	〃	—	500	4	7	+	—	+	—	—	—	+	—	—	—	++	—	+++	+++	+++	—	++
16	T.K.	F	22	〃	〃	—	500	4	3	+	—	+	—	+	—	+	—	—	—	++	—	+++	+++	+++	Exanth-ema	++
17	Y.H.	F	38	〃	〃	—	500	4	7	—	—	+	—	+	—	—	—	—	—	+	—	+++	+++	+++	GI-disorder	++
18	K.S.	F	31	〃	〃	—	500	4	7	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	++	—	+++	+++	+++	—	++
19	K.S.	F	55	〃	〃	—	500	4	4	+	—	+	—	+	—	+	—	—	—	++	—	+++	+++	+++	—	++
20	S.W.	F	31	〃	〃	—	500	4	5	—	—	+	—	—	+	+	—	+	—	++	—	+++	+++	+++	—	++
21	Y.K.	F	25	〃	〃	—	500	4	7	+	—	+	—	+	—	+	—	—	—	++	—	+++	+++	—	—	++
22	R.S.	F	45	〃	〃	—	500	4	8	+	—	+	—	+	—	+	—	—	—	++	—	+++	++	+++	—	++
23	H.T.	F	30	〃	〃	—	500	4	4	+	—	+	—	+	—	+	—	2～3	—	+	—	+++	+++	+++	—	++
24	M.I.	F	37	〃	〃	*E.coli*	250	4	11	—	—	—	—	+	+	+	+	—	—	+	+	++ ++	— —	— —	—	—
25	T.Y.	F	60	〃	〃	*Morganella*	250	3	8	+	—	+	—	+	+	+	—	+	—	++	+	+++ ++	+++ —	+++ —	—	—
26	S.N.	F	49	〃	〃	—	250	4	4	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	+	—	+++	+++	+++	GI-disorder	++
27	R.Y.	F	41	〃	〃	—	250	4	14	+	+	+	—	+	+	+	±	+	—	+	—	+++	++	+++	—	+
28	T.K.	F	41	〃	〃	—	250	4	4	+	—	+	—	+	—	+	—	—	—	++	—	+++	+++	+++	—	++
29	K.I.	F	32	〃	*Klebsiella*	*Klebsiella*	250	4	5	+	+	+	+	—	+	+	+	—	—	++	++	++ ++	+ ++	+ —	—	—
30	K.A.	F	31	〃	*E.coli*	—	250	4	5	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	++	+	+++	++	+++	—	+
31	A.M.	F	26	〃	〃	—	250	4	5	+	—	—	—	+	—	+	—	+	—	+	—	+++	+++	+++	—	++
32	E.S.	F	25	〃	〃	—	250	4	4	+	—	+	—	+	—	+	—	—	—	++	—	+++	+++	+++	—	++

Table 3 (Continued)

No.	Case	Sex	Age (year)	Diagnosis	Causal organism		Dose of CED			Subjective symptom						Urine findings						Sensitivity (disc)			Side effect	Effect
										Pollakisuria		Miction pain		Residual urine		Turbidity		Red cell		White cell						
					Pre. medication	Post. medication	Single dose (mg)	Time/day	Days	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	AKM	CEX	ABPC		
33	W.T.	F	31	Acute cystitis	*E.coli*	−	500	4	5	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	++	+	+++	+++	+++	−	++
34	K.S.	F	55	〃	〃	−	500	4	7	+	−	+	−	+	−	+	−	−	−	+	−	+++	+++	+++	−	++
35	K.K.	F	75	〃	〃	−	500	4	5	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	−	+++	+++	−	++
36	A.H.	F	50	〃	〃	−	500	4	5	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	+++	+++	+++	−	++
37	N.K.	F	18	〃	*Proteus*	−	500	4	5	+	−	+	−	−	−	+	−	+	−	+	−	+++	+++	+++	−	++
38	Y.I.	M	24	Gonorrheal urethritis	*N.gono.*	−	500	4	11	+	−	+	−	+	−	+	+	−	−	++	++	+++	+++		−	+
39	T.K.	M	27	〃	*N.gono.*	*N.gono.*	250	4	8	−	−	+	+	−	−	−	−	−	−	+	+	+++ +++	+++ +++		−	−
40	K.K.	M	44	Simple urethritis	−	−	250	4	14	+	+	+	−	+	−	+	−	−	−	++	−				−	++
41	H.K.	M	29	Prostatitis	*E.coli*	−	500	4	9	+	−	+	−	+	+	+	−	−	−	++	2~5	+++	++	+++	GI-disorder	+
42	H.T.	M	24	〃	−	−	500	4	5	−	−	−	−	+	−	+	−	−	−	+	−				−	++
43	C.N.	F	44	Acute pyelonephritis	*E.coli*	−	500	4	8	− (+	− −)	−	−	−	−	+	−	−	−	++	−	+++	++	+++	−	++
44	Y.H.	F	22	〃	−	−	500	4	7	− (+	− ±)	−	−	−	−	+	−	−	−	+	−				−	+
45	M.K.	F	49	〃	*E.coli*	−	500	4	8	− (+	− ±)	−	−	−	−	+	−	−	−	++	+	+++	+++	+++	−	+
46	T.S.	F	47	〃	*Klebsiella*	−	250	4	4	− (+	− −)	−	−	+	−	+	−	−	−	++	−	+++	+++	+	−	++
47	H.F.	M	10	〃	−	−	500	3	14	− (±	− −)	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−				−	+
48	T.K.	F	30	Nephroctuberculosis (right)	*G−2*		500	4	8	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	++	++				−	−
49	K.T.	F	50	Cystitis Urethrostenosis (Dilating bougie)	−	−	500	4	11	−	−	−	−	+	−	+	−	−	−	+	−				−	++
50	T.S.	F	32	〃	*E.coli*	−	250	4	11	+	−	+	−	+	−	+	−	−	−	++	−	+++	+++	+++	−	++
51	F.H.	M	74	Cystitis (after vesical tumor operation)	−	−	500	4	14	+	−	−	−	+	−	+	−	−	−	++	+				−	+
52	S.H.	F	41	Cystitis (after hydronephrosis operation)	*E.coli*	−	250	4	14	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	++	−	+++	+++	+++	−	++
53	T.S.	F	41	Cystitis wandering kideny	*E.coli* *E.coli*	*E.coli* *Klebsiella*	500	4	4	−	−	+	−	+	−	+	−	−	−	++	+	− ++ ++ −	++ ++ ++ ++	− ++ ++ ++	Laryngeal pain	−
54	N.T.	M	50	Pyelonephritis after lithonephrotomy (left)	*Klebsiella*	−	500	4	5	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	++	+	+++	+++	+++	−	+
55	S.S.	F	38	Pyelonephritis wandering kideny	*E.coli* *Klebsiella*	−	500	4	21	+ (+	− −)	−	−	−	−	+	+	−	−	++	+	+++ +++	+++ +++	+++ +	−	+

Table 4 Side effect of cephradine

	No. of cases	Remarks
Gastrointestinal disorder	3	Continued
Laryngeal pain	1	〃
Exanthema	1	Discontinued (3rd day) (Also appeared with Uronamin)
Tinnitus, Palpitation	1	〃 (1st day)
Total	6	10.9%

考　　案

従来のCephaloridine, Cephalothin, Cefazolin は経口投与では非吸収性であったが，近年経口可能な Cephaloglycin, Cephalexin が開発され，各種感染症の治療に広く用いられているが，今回，米国，Squibb 社研究所において開発された新しい半合成 Cephalosporin 系抗生物質である Cephradine は経口投与でも消化管からの吸収がきわめて良好で，高い血中濃度および各臓器内濃度がえられると同時に筋注および静注も可能な唯一の Cephalosporin 系抗生物質で，毒性も Cephalexin と同様に低毒性で，抗原性および腎毒性もきわめて低く，マウス，ラットでの胎仔試験でも，とくに異常を認めていない。

我国では第22回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムにとりあげられ検討された。その席上，全国研究機関のデータをまとめ，松本が本薬剤の吸収，排泄，代謝について報告し，また，黒川が尿路感染症の治療成績を報告している。

私達も腎機能正常な健康成人2例に Cephradine 500 mg を経口投与し，血中濃度，尿中排泄率を測定した。

血中濃度は内服後30分で平均 8.4 μg/ml，1時間後に 13.6 μg/ml に達し，ここにピークを認め，2時間後には 8.2 μg/ml，4時間後には 1.5 μg/ml，また6時間後でも 0.4 μg/ml 認めており，松本らの7施設の平均値と一致した値を示した。また，既存の Cephalexin と比較してみると，第17回化学療法学会総会シンポジウムでの上田らのデータで，Cephalexin 500 mg 経口投与のピークはやはり1時間後にあり，12.3 μg/ml と，ほぼにた値であり，松本の報告[3]では，Cephradine と CEX の Cross over によるデータでも両剤ほぼ同じパターンをとっている。いっぽう，尿中排泄率についても松本[1]は Cephradine 500 mg 経口投与時の13例平均で投与後6時間までに83.3%の回収率と報告しているが，私達の測定値も84.5%とほぼ一致している。

Cephalexin の 500 mg 経口投与時の回収率は上田らによると6時間までに 70% 前後と報告されており，Cephradine のほうが10%ほど回収率が高いようであった。

臨床成績については，すでに各機関からのデータを一括して黒川[1]が報告している。それによると，476例の尿路感染症に使用し，著効331例，有効82例，やや有効7例，無効56例で，著効，有効合わせて86.7%，また，やや有効まで入れれば有効率88.2%の成績であった。

私達の尿路感染症に対する治療効果は55例中，著効36例，有効12例，無効7例で有効率87.3%と各機関からの集計成績とほぼ一致している。

つぎに疾患別治療効果は Table 5 に示す。

合併症を伴わない単純な尿路感染症には48例中著効33

Table 5 Clinical results classified by diagnosis

	Diagnosis	No. of cases	Exellent	Good	Poor	Efficacy (%)
Simple urinary infections	Acute cystitis	37	29	4	4	89.2
	Gonorrheal urethritis	2		1	1	50
	Simple urethritis	1	1			100
	Prostatitis	2	1	1		100
	Acute pyelonephritis	5	2	3		100
	Nephrotuberculosis	1			1	0
	Total	48	33	9	6	87.5
Complicated urinary infections	Cystitis	5	3	1	1	80.0
	Pyelonephritis	2		2		100
	Total	7	3	3	1	85.7
Sum total		55	36	12	7	87.3

例，有効9例，無効6例で，有効率87.5%であった。いっぽう，合併症を伴った複雑な尿路感染症では7例と症例が少なかったためか著効3例，有効3例，無効1例で有効率は85.7%と，有効率の上では両群あまり変らない結果をえた。しかし，著効率をみてみると，単純な尿路感染症で68.8%，複雑な尿路感染症42.9%と明らかな差が認められた。

起炎菌別治療効果は Table 6 に示す。

E. coli が大部分の37例で約90%の有効率を示している。また，*Klebsiella* 4例ではあるが，2例著効，1例は有効であり，*N. gonorrhoe* は2例で1例有効，1例無効という結果であった。

投与量別治療効果は Table 7 に示す。

Table 6 Clinical results classified by pathogens

	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)
E. coli	28	5	4	89.2
Klebsiella	2	1	1	75
N. gono.		1	1	50
Proteus mirab.	1			100
E. coli+*Klebsiella*		1		100
E. coli+*Strept. fecalis*	1			100
Tbc.			1	0
N. D.	4	4		100
Total	36	12	7	87.3

Table 7 Clinical results classified by doses

Daily dose (mg×times)	No. of cases	Exellent	Good	Poor	Efficacy (%)
500×4	40	28	9	3	92.5
500×3	1		1		100
250×4	13	8	2	3	76.9
250×3	1			1	0

1日投与量と治療効果の関係は，1日2g投与例と1g投与例が大部分で，1g投与例の有効率は76.9%，また，2g投与例で92.5%で，単純な尿路感染症では1日1g程度，また，複雑な尿路感染症では1日1.5～2g程度が適当かと思われた。

副作用については Table 3 のように，55例に使用し，胃腸障害3例，喉頭部痛1例には投薬を中止することなく，発疹の1例および耳鳴と心悸亢進の1例では各々3日，1日で投薬を中止し，計6例，10.9%に副作用を認めた。また，複雑な尿路感染7例に GOT, GPT, BUN を測定したが，いずれも異常を認めず，そのほか重篤な副作用は1例も認めなかった。

結　　語

1) 血中濃度

健康成人2例に Cephradine 500 mg，1回経口投与後の血中濃度のピークは1時間後にあり，平均 13.6 μg/ml で，6時間後でも 0.4 μg/ml 認められた。

2) 尿中排泄率

血中濃度測定と同症例で，500 mg 経口投与後6時間までに平均84.5%の回収率をえた。

3) 臨床使用成績

55例の尿路感染症に使用し，著効36例，有効12例，無効7例で，有効率87.3%の成績をえた。

4) 副作用

55例中，胃腸障害3例，喉頭部痛1例，発疹1例，耳鳴と心悸亢進の1例，計6例，10.9%に副作用を認め，そのうち発疹の1例および耳鳴，心悸亢進の1例は投薬を中止した。

文　　献

1）第22回日本化学療法学会総会シンポジウム "Cephradine" 抄録集。1974
2）石神襄次，他：泌尿紀要 11 (8): 800, 1965
3）第17回日本化学療法学会総会シンポジウム。1969

APPLICATION OF CEPHRADINE IN URINARY TRACT INFECTION

TOSHIHIKO MITA, KOJI HIKOSAKA and JOJI ISHIGAMI
Department of Urology, Kobe University School of Medicine
(Director: Prof. JOJI ISHIGAMI)

1) Blood concentration

Cephradine was administered orally once at a dose of 500 mg in 2 healthy adults, and a peak of blood concentration was attained 1 hour later, value being 13.6 μg/ml on an average. The value of 0.4 μg/ml was noticed even after 6 hours.

2) Urinary recovery ratio

Cephradine was administered orally at a dose of 500 mg in the same cases in which blood concentrations were measured, and urinary recovery ratio obtained within 6 hours was 84.5% on an average.

3) Result of clinical application

Cephradine was applied clinically in 55 cases of urinary tract infection, and the results obtained were excellent in 36 cases, good in 12 cases and poor in 7 cases, effective ratio being 87.3%.

4) Side effect

Side effect with cephradine was encountered in 6 cases out of 55 cases (10.9%), including gastrointestinal disorder in 3 cases, laryngeal pain in 1 case, exanthema in 1 case, and tinnitus and palpitation in 1 case. Administration of the drug was interrupted in 1 case of exanthema and 1 case of tinnitus and palpitation.