

## 尿路性器感染症に対する Cephadrine の使用経験

石部知行・中野 博・碓井 亜

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任：仁平寛巳教授)

溝口 勝・田中 求平

県立広島病院泌尿器科 (医長：溝口 勝博士)

(昭和 50 年 1 月 29 日受付)

尿路性器感染症は泌尿器科患者中もっとも頻度が高く、不十分な治療によってあとに重大な合併症を残すことから、十分な早期治療が要求されてきた。この目的のために各種の抗菌物質が導入され、今日にいたったが、なおその頻度は高く、合成ペニシリン製剤が first choice の薬剤として今日広く臨床に応用されている。

米国 Squibb 社で開発された Cephadrine はセファロスポリン系の新合成セファロスポリン C 製剤で、経口投与によってよく吸収され、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広範囲に抗菌作用をもつといわれる。

今回このような特性をもつ Cephadrine を臨床に用いる機会を得たので、その成績をここに報告する。

## 研究対象ならびに方法

対象は広島大学医学部付属病院泌尿器科および県立広島病院泌尿器科において経験した 18 歳から 74 歳にいたる男子 7 例を含む 32 例の各種尿路性器感染症例で、外陰部を十分に洗滌した後に得られた中間尿の定量培養法によってその大半で細菌数が  $10^5$ /ml 以上を示し、自・他覚所見が定型的な症例である。これらの症例から得られた細菌の一部について Cephadrine に対する感受性を阻止円 14 mm 以上を感受性ありとする 1 濃度ディスク法 (CED 30 mg) 法によって検するとともに、3 濃度ディスク法によって得られた 2, 3 の合成ペニシリン製剤のそれとの比較を行なった。ついでこれらの症例に対し Cephadrine 250 mg を含むカプセルを、1 日 3 回毎食後直ちに 2 カプセルずつ経口投与した。副作用を訴え中止した 1 例を除き全例 7 日間 (総量 10.5 g) の画一的投与方法とした。

この間、他の抗菌性薬剤、消炎剤、解熱鎮痛剤の併用、ならびに胃薬の併用は行なわなかった。

臨床効果の判定は自覚症と他覚所見を参考として治療開始後 3~4 日目および 8 日目に行なった。すなわち、(i) 尿沈渣所見ならびに自覚症のいずれにも効果のあったものを有効 (+)、すべて消失したものを著効 (++) とし、明らかな改善のみられなかったものを無効 (-) とし

た。(ii) 他覚的所見としては尿中細菌の同定と同時に定量培養を行ない、Cephadrine 投与中であることを考慮して、起炎菌が  $10^3$ /ml 以下に減少したものを有効 (+)、 $10^2$ /ml 以下にたものを著効 (++)、また  $10^3$ /ml 以下にならなかったものを無効 (-) とした。(iii) 臨床効果の判定は上記 (i) および (ii) のいずれもが著効を示したばあい著効 (++)、いずれもが著効の場合著効 (++)、いずれか一方が著効、またはいずれもが有効の場合有効 (+)、(i)、(ii) のいずれにも明らかな改善のみられなかったものを無効 (-) とした。投薬中止後 7 日目、すなわち治療開始後 15 日目に再度来院させ、再発の有無を上記 (i)、(ii) および (iii) について検討した。

副作用については Cephadrine 使用にもとづくと思われるアレルギー様症状をあげるとともに、大半の症例に対して治療に伴う腎機能 (蛋白尿、尿沈渣、BUN) および胃腸障害への影響をみると同時に肝機能 (総ビリルビン、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、総コレステロール) および末梢血液像 (RBC、WBC、Hb、thrombocyte) の変動を検した。なお、末梢血液像では  $\pm 10\%$ 、肝機能および腎機能については  $\pm 20\%$  以上の変動をもって影響ありと判定した。

## 成 績

## 1. 起炎菌の薬剤感受性 (Table 2)

2, 3 の合成ペニシリン製剤に対する臨床分離菌の薬剤感受性を比較してみると阻止円 14 mm 以上を感受性ありとみなした場合、Cephadrine (CED) は *E. coli* に対し 78% と在来の CEX と大約同一の感受性を示した。

## 2. 自覚症に対する効果 (Table 3)

頻尿の改善に比して残尿感の改善がややおくれたが、治療開始後 8 日目には全例なんらかの効果がみられた。

## 3. 尿所見に対する効果 (Table 4)

自覚症状に比しややおくれてその効果がみられたが、治療開始後 8 日目には自覚症状と大約平行した成績が得られた。

## 4. 起炎菌に対する効果 (Table 5)

治療開始後 3~4 日目には 32 株中 25 株に充分な効

Table 2 Antibiotic sensitivity of microbes obtained from patients with genitourinary infection

Microbe	CED		CEX		CER		CET	
	+ *	- #	+	-	+	-	+	-
<i>E. coli</i>	15/19	4/19	19/26	7/26	21/26	5/26	16/26	10/26
<i>Proteus</i>	1/ 2	1/ 2	1/ 2	1/ 2	2/ 2	0/ 2	2/ 2	0/ 2
<i>N. gonorrhoea</i>	2/ 2	0/ 2	2/ 2	0/ 2	2/ 2	0/ 2	2/ 2	0/ 2
<i>Streptococcus</i>	1/ 1	0/ 1	1/ 1	0/ 1	1/ 1	0/ 1	1/ 1	0/ 1
<i>Sta. epidermidis</i>			1/ 1	0/ 1	1/ 1	0/ 1	1/ 1	0/ 1

Note: \*, Sensitive, #; Resistant

Table 3 Effectiveness of cephradine on subjective symptoms

Symptom	3~4 days after				8 days after				15 days after			
	No. of cases	#	*	**	-	#	+	-	No. of cases	#	+	-
Painful urination	32	25	7	0	32	26	6	0	31	24	6	1
Pollakiuria	32	25	7	0	32	28	4	0	31	26	4	1
Residual sensation	32	24	7	1	32	26	6	0	31	24	6	1

Note: \*, Excellent, \*\*, Fair, #; Poor &amp; unchanged &amp; good

Table 4 Effectiveness of cephradine on urinalysis

Finding	3~4 days after				8 days after				15 days after			
	No. of cases	#	+	-	No. of cases	#	+	-	No. of cases	#	+	-
Turbidity	31	24	7	0	31	27	4	0	30	25	4	1
RBC	21	10	11	0	21	16	5	0	20	16	4	0
WBC	32	13	19	0	32	27	5	0	31	25	4	2
Microbe	32	31	0	1	32	31	0	1	31	29	0	2

Table 5 Effectiveness of cephradine on microbes obtained from patients with genitourinary infection

Microbe	3~4 days after				8 days after				15 days after			
	No. of strains	#	*	**	-	No. of strains	#	+	-	No. of strains	#	+
<i>E. coli</i>	26	19	4	3	26	23	1	2	25	20	0	5
<i>Proteus</i>	2	2	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0
<i>N. gonorrhoea</i>	2	2	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0
<i>Streptococcus</i>	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0
<i>Sta. epidermidis</i>	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0

Note: \*, Decreased less than  $10^2$  colonies/ml, \*\*, Decreased less than  $10^3$  colonies/ml, #; Not decreased less than  $10^3$  colonies / ml.

Table 1 Clinical result of cephadrine on patients with genitourinary infection

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Microbe & Colony count		Subjective symptom			Clinical effect	Side effect	
				0*	3~4 8	Alguria	Pollakiuria	Residual sensation			
1	47	F	Acute cystitis	10 <sup>5</sup>	0	+	-	#	-	E	No
2	73	F	Acute cystitis	10 <sup>5</sup>	0	#	-	#	-	E	No
3	35	F	Acute cystitis	10 <sup>5</sup>	10 <sup>2</sup>	+	-	+	+	E	No
4	25	F	Acute cystitis	10 <sup>5</sup>	0	#	-	#	+	E	No
5	23	F	Acute cystitis	10 <sup>5</sup>	10 <sup>3</sup> 60	#	-	#	-	E	No
6	65	F	Acute cystitis	10 <sup>5</sup>	10 <sup>2</sup> 10 <sup>2</sup>	+	-	+	-	E	Skin rash
7	25	F	Acute cystitis	10 <sup>5</sup>	0	#	-	#	-	E	No
8	60	F	Acute cystitis	10 <sup>5</sup>	0	#	-	#	-	E	No
9	26	F	Acute cystitis	10 <sup>5</sup>	0	#	-	#	-	E	No
10	60	F	Acute cystitis	10 <sup>5</sup>	0	#	-	#	-	E	No
11	32	F	Acute cystitis	10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> 10 <sup>5</sup>	#	-	#	-	F	No
12	28	F	Acute cystitis	10 <sup>5</sup>	0	#	-	#	-	E	No
13	68	F	Acute cystitis	10 <sup>5</sup>	0	#	-	#	-	E	No
14	38	F	Acute cystitis	10 <sup>5</sup>	0	#	-	#	-	E	No
15	25	F	Acute cystitis	10 <sup>5</sup>	0	#	-	#	-	E	No
16	27	F	Acute cystitis	10 <sup>5</sup>	0	#	+	#	+	F	No
17	24	F	Acute cystitis	10 <sup>5</sup>	0	#	-	#	-	E	No
18	43	F	Acute cystitis	10 <sup>5</sup>	0	#	-	#	-	E	No
19	30	F	Acute cystitis	10 <sup>5</sup>	0	#	-	#	+	E	No
20	27	F	Acute cystitis	10 <sup>5</sup>	10 <sup>3</sup> 10 <sup>3</sup>	#	+	#	+	P	No
21	21	F	Acute pyelonephritis	10 <sup>5</sup>	0	#	-	#	-	E	No
22	61	M	Acute pyelonephritis	10 <sup>5</sup>	0	#	-	#	-	E	No
23	18	F	Acute pyelonephritis	10 <sup>5</sup>	0	#	-	#	-	E	No
24	24	F	Acute pyelonephritis	10 <sup>5</sup>	10 <sup>2</sup>	#	-	#	-	E	No
25	24	F	Acute pyelonephritis	10 <sup>5</sup>	0	#	-	#	-	E	No
26	25	F	Acute pyelonephritis	10 <sup>5</sup>	0	#	-	#	-	E	No

No	M	Acute pyelonephritis	<i>Streptococcus</i>	10 <sup>5</sup>	0	0	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	No
27	74	Acute prostatitis	<i>Sta. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	0	0	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	No
28	37	Acute prostatitis	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>2</sup>	0	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	No
29	61	Acute prostatitis	<i>Neisseria gonorrh.</i>	10 <sup>4</sup>	0	0	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	No
30	25	Gonorrheal urethritis	<i>Neisseria gonorrh.</i>	10 <sup>5</sup>	0	0	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	No
31	26	Gonorrheal urethritis	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0	0	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	No
32	24	Acute urethritis	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0	0	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	No

Note: \* ; Days after start of the treatment  
 \*\* ; Severity of subjective symptom before the treatment, + ; Remarkable, ++ ; Moderate  
 + ; Degree of improvement of subjective symptom following the treatment, + ; Excellent and good-respond, ++ ; Fair-respond, - ; Not respond  
 ++ ; Clinical effect, E ; Excellent and good, F ; Fair, P ; Poor and ineffective

果がみられ、8日目には *E. coli* の3株を除いてすべて細菌数が 10<sup>3</sup>/ml 以下に減少した。

5. 臨床的総合所見に対する効果 (Table 6)

治療開始後 4~5 日目および8日目にはそれぞれ 32 例中 23 例, 72% および 28 例, 88% に著効を得た。

6. 再発について (Table 7)

治療開始後 8 日目無効のため他剤に切替えた 1 例を除く 31 例についてみると 4 例, 12% で再燃がみられた。

7. 副作用について

尋麻疹様発疹を伴って頭がボーとすると訴えたため、3 日間で投薬を中止した 1 例を除き、アレルギー様症状は経験しなかった。なお、この 1 例は治療開始後 8 および 15 日目のいずれにおいても臨床的著効を示した。

胃腸障害を訴えたものは経験しなかった。

8. 臨床検査成績に対する影響 (Table 8 and 9)

検討した 32 例のいずれにおいても腎機能に対する明らかな影響はなく、1 例で BUN が 20% 以上低下したが正常域値内での変動で、肝機能を比較した 31 例でも同様に、その変化は検査前値に対しいずれも ±20% 以内の変動か、あるいは正常域値内での変動にとどまった。また白血球数を除く血液示標に対する影響も、検討した範囲では、正常域値内で 10% 以上上昇した 1 例を除き、いずれも 10% 以内の変動にとどまった。

考 按

Cephadrine はセファロスポリン系に属する抗生物質中もっとも新しい広範囲スペクトラムをもつ抗生物質である。

Cephadrine の臨床分離 *E. coli* に対する薬剤感受性をディスク 1 濃度法で検討した場合、阻止円 10 mm 以上とすれば 19 株中 18 株, 95%, 14 mm 以上とすれば 78%, 18 mm 以上とすれば 26% に感受性ありといえる成績を示し、18 mm 以上を感受性ありとするにはやや無理があると思われる。

合成セファロスポリン製剤による臨床効果については 80% 以上とするものが多い。尿路感染症診断のための尿中細菌数については 10<sup>8</sup>/ml 以下を汚染とみなすことが広く行なわれているが、自験例では薬剤投与中であることを考慮してよりきつい判定基準に従ったが、32 例中 28 例, 88% に著効を得た。このことは複雑性感染症を含まなかったとはいえ、本剤の有用性を示すものである。

感染症の治療において再燃が問題となるが、これに関する薬剤側の要因としては薬剤の選択とともに治療期間と投与量が問題となる。自験例では 4 例, 12% にこれが見られた。このことはすべての症例に対し 1 日 1.5g, 1 週間の投与方法をとったことに無理のあることを示すもので、治療によく反応する急性膀胱炎の場合でも症例に

Table 6 Clinical result of cephradine on the patients classified by diagnosis

Disease	No. of cases examined	3~4 days after			8 days after			15 days after			No. of cases dropped out
		#	*	**	#	+	-	#	+	-	
Acute pyelonephritis	7	6	1	0	7	0	0	7	0	0	0
Acute cystitis	20	14	6	0	17	2	1	14	1	4	1
Acute prostatitis	2	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0
Acute urethritis	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Gonorrheal urethritis	2	1	1	0	2	0	0	2	0	0	0

Note: \*, Excellent, \*\*, Fair, #; Poor & unchanged & good

Table 7 Effectiveness of cephradine on recurrence

Disease	No. of cases examined	No. of cases with recurrence	No. of cases without recurrence	No. of cases not recorded
Acute pyelonephritis	7	0	7	0
Acute cystitis	20	3	16	1
Acute prostatitis	2	1	1	0
Acute urethritis	1	0	1	0
Gonorrheal urethritis	2	0	2	0

Table 8 Influence of cephradine on laboratory findings (I)

Finding	No. of cases	No. of cases showing change		
		less than 10%	more than 10%	
			incr.	decr.
RBC	31	31	0	0
WBC	31	14	1	16
Hb	31	31	0	0
Thromb.	17	17	0	0

Table 9 Influence of cephradine on laboratory findings (II)

Finding	No. of cases	No. of cases showing change		
		less than 20%	more than 20%	
			incr.	decr.
Bil. Tot.	18	14	1	3
GOT	31	31	0	0
GPT	31	28	1	2
ALP	30	30	0	0
Chol. Tot.	18	18	0	0
BUN	30	29	0	1

応じてより長期間ないし大量の投与が必要であることを示すものである。

副作用に関しても他の合成ペニシリン製剤と同様のものが考慮されるが、自験例ではアレルギーを1例で経験しただけで、各種検査成績においてもかなりきつい条件で検討したにもかかわらず、白血球数の減少が約半数に

みられた以外、BUN、総ビリルビン、GOT、GPT値などの変動は正常域値内での変動であり、他の示標に対する影響はみられなかった。なおこの白血球数の減少はすべて治療前異常高値を示していたものが正常値へ戻ったものであり、1.5g、1週間の条件では末梢血液像、血液生化学値に対する大きな影響はないといえる成績であ

る。このほか胃腸障害が1例もみられなかったことは特記すべきことと思われた。

#### 結 語

急性膀胱炎を主とする尿路性器感染症 32 例に対し Cephadrine による治療を試み、次の成績を得た。

1. 臨床分離大腸菌に対する薬剤感受性は CEX のそれと大略一致した。

2. 1日 1.5g を3分のうえ7日間経口投与した結果、3~4 日目に 32 例中 23 例、72%、また治療終了時点では 28 例、88% に臨床上満足すべき成績を得た。

3. 再燃が 4 例、12% にみられた。

4. 発疹を 1 例みた以外、血液生化学値、末梢血液像に対する悪影響および胃腸障害を経験しなかった。

## CEPHRADINE IN ACUTE GENITOURINARY TRACT INFECTIONS

TOMOYUKI ISHIBE, HIROSHI NAKANO, TSUGURU USUI

Department of Urology (Director : Prof. H. NIHIRA),

School of Medicine, Hiroshima University

MASARU MIZOGUCHI and KYUHEI TANAKA

Urological Clinic (Chief : Dr. MASARU MIZOGUCHI),

Hiroshima Prefectural Hospital, Hiroshima, Japan

Thirty-two patients with acute genitourinary tract infections were treated with oral administration of 0.5g cephradine t.i.d. for 7 days and the following results were obtained.

1. Drug sensitivity of *E. coli* clinically obtained to cephradine was comparable with that to CEX.

2. On termination of the treatment, the symptoms were disappeared in 27 cases and pathogens were eliminated in 29 cases, respectively.

3. Among 32 patients, clinical cure was obtained in 23 on the 4th day after start of the treatment and 29 on the 8th day, respectively.

4. Recurrence was noted in 4 cases out of 31 on whom follow up studies were complete.

5. With an exception of a case with allergic rash, no adverse effect on renal function, liver function and peripheral blood findings and also no gastrointestinal disturbances were observed.