

# 抗菌剤少量投与法の薬効の動力学的観察

Cefatrizine と Cephalixin の急性単純性膀胱炎治療における比較

鈴木 恵 三

平塚市民病院泌尿器科

名出 頼 男・藤田 民 夫・置 塩 則 彦

浅野 晴 好・山 越 剛

名古屋保健衛生大学泌尿器科

岡 田 敬 司

東海大学泌尿器科

(昭和 54 年 9 月 4 日受付)

Cefatrizine(CFT) と Cephalixin (CEX) の試験管内抗菌力の差を、臨床的に検討した。対象疾患は女子の *E. coli* に起因する急性単純性膀胱炎で、初診時に CFT または CEX のいずれかの薬剤を 1 回 25 mg 投与し、8 時間、24 時間後の尿中生菌数を測定した。試験方法は、open study (CFT, CEX 群ともに n=8) と double blind study (CFT 群 n=10, CEX 群 n=11) によって行い、結果を推計学的に検討した。基礎的検討としては、両剤を 25 mg 投与した時の尿中濃度と回収率の測定と、被検対象から分離した細菌の感受性を検討した。

この結果、分離細菌の試験管内抗菌力は、CFT は CEX に比較して 2~8 倍優れていた。尿中排泄は、最高濃度と 8 時間までの回収率に差を認めなかった。臨床成績では、CFT が、CEX に比較し open study, double blind study とともに 8 時間、24 時間後の細菌消失効果が推計学的に有意に優った。

## はじめに

Cefatrizine(CFT) は内外の多くの報告にみられるように、cephalexin(CEX) と比較すると、吸収、排泄ではやや劣るものの<sup>1-5)</sup>、グラム陰性桿菌に対しては 4~8 倍優れた抗菌活性を示すことが知られている<sup>6-13)</sup>。この *in vitro* で示された抗菌活性の差を、疾患の背景に差がなく、1 次的に抗菌剤の効果が認められる急性単純性膀胱炎を対象として、*in vivo* での細菌学的反応の差を検討した。既に急性単純性膀胱炎に対する CET と CEX の臨床比較成績では、通常の投与量では差のないことが西村ら<sup>14)</sup>により報告されている。こうした結果は、従来の我々の報告<sup>15-17)</sup>でも示したように、急性単純性膀胱炎が極めて少量の投与によっても治癒し得ることから、投与量の設定が多いために、critical level での比較が困難であることによるものと思われる。

そこで、今回の 2 薬剤の効果比較を目的とした臨床研究にあたっては、投与量を受診時の 1 回 25 mg だけとし、その効果を、8 時間、24 時間後という短時間の尿中生菌数の動向をみることにより比較した。なお 24 時間以降は、完全な治療を目的としていずれかの薬剤を 1 日 750 mg 3 日間投与し、UTI 薬効評価基準(第 2 版)<sup>18)</sup>

により効果判定を行った。

## I 基礎的検討

臨床的に 2 剤を 25 mg という少量投与を行うに先立って、両剤の尿中排泄について検討した。

### (A) 吸収・排泄

5 名の健康成人 volunteer に CFT, CEX の両剤を 25 mg cross over で内服投与させ、8 時間までの尿中濃度と回収率を測定した。測定方法は、検定菌として *Sarcina lutea* PCI 1001 を用い、paper disk 法により行った。

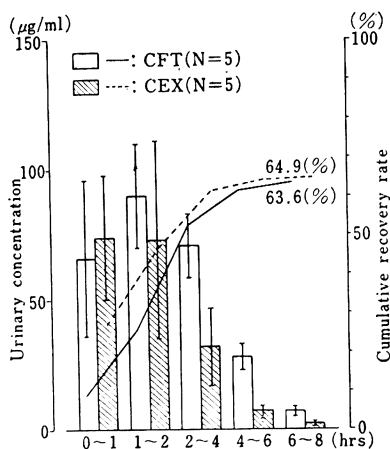
### (B) 成績 (Table 1, Fig. 1)

両剤の 25 mg 内服投与による尿中濃度および尿中回収率を示した成績である。8 時間までの尿中回収率の平均をみると、CFT では 63.6%、CEX では 64.9% で差を認めなかった。平均での最高尿中濃度は、CFT では 90.0  $\mu\text{g/ml}$ 、CEX では 74.2  $\mu\text{g/ml}$  でありほとんど差をみなかった。6~8 時間後の尿中濃度をみると、CFT では 4.6~13.0  $\mu\text{g/ml}$ (平均 7.3  $\mu\text{g/ml}$ )、CEX では 0.3~2.7  $\mu\text{g/ml}$ (平均 1.8  $\mu\text{g/ml}$ ) とやや CFT の排泄遅延傾向が認められた。

Table 1 Urinary concentrations and recoveries (Mean  $\pm$  S. E.)  
(25 mg, single oral administration in 5 healthy volunteers)

Drug	hrs.		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	Recovery (%)
	Case No.							
CFT	1	ml	58	76	218	100	104	72.1
		$\mu\text{g/ml}$	26	70	40	19	5.6	
		$\mu\text{g}$	1,508	5,320	8,720	1,900	582.4	
	2	ml	29	20	55	56	68	60.6
		$\mu\text{g/ml}$	128	138	110	31	13	
		$\mu\text{g}$	3,712	2,760	6,050	1,736	884	
	3	ml	102	80	112	64	84	69.1
$\mu\text{g/ml}$		13	70	83	15	4.6		
$\mu\text{g}$		1,326	5,600	9,296	960	88.6		
4	ml	38	55	102	102	110	54.6	
	$\mu\text{g/ml}$	16.5	37	62	37	8		
	$\mu\text{g}$	627	2,035	6,324	3,774	880		
5	ml	24	36	68	66	86	61.8	
	$\mu\text{g/ml}$	148	135	60	38	5.1		
	$\mu\text{g}$	3,552	4,860	4,080	2,508	438.6		
Average	ml	50.20	53.40	111.00	77.60	90.40	63.6	
	$\mu\text{g/ml}$	66.30	90.00	71.00	28.00	7.26		
	$\mu\text{g}$	2,145.00	4,115.00	6,894.00	2,175.60	574.72		
S. E.	$\mu\text{g/ml}$	29.52	19.92	11.89	4.69	1.55	—	
CEX	1	ml	152	280	128	92	128	77.3
		$\mu\text{g/ml}$	79.2	10.5	25.8	8.4	2.2	
		$\mu\text{g}$	12,038.4	2,940	3,302.4	772.8	281.6	
	2	ml	68	144	233	146	128	70.0
		$\mu\text{g/ml}$	138.8	32.2	13.2	2.2	0.3	
		$\mu\text{g}$	9,438.9	4,636.8	3,075.6	321.2	38.4	
	3	ml	92	158	300	116	216	35.7
$\mu\text{g/ml}$		13.2	23	8.4	11.8	2.7		
$\mu\text{g}$		1,214.4	3,634	2,520	974.4	583.2		
4	ml	20	34	92	142	150	67.8	
	$\mu\text{g/ml}$	28.9	217.5	88.6	4.8	0.9		
	$\mu\text{g}$	578	739.5	8,151.2	681.6	135		
5	ml	88	84	60	60	72	73.7	
	$\mu\text{g/ml}$	110.9	79.2	23.0	7.5	2.7		
	$\mu\text{g}$	9,759.2	6,652.8	1,380	450	194.4		
Average	ml	84.00	140.00	162.60	111.20	138.80	64.9	
	$\mu\text{g/ml}$	74.20	72.48	31.80	6.94	1.76		
	$\mu\text{g}$	6,605.78	5,051.72	3,685.84	640.00	246.52		
S. E.	$\mu\text{g/ml}$	23.79	38.07	14.55	1.63	0.49	—	

Fig. 1 Urinary concentrations and recoveries (Mean  $\pm$  S. E.) (25 mg, single oral administration in 5 healthy volunteers)



II 臨床的検討

Open study と double blind study により臨床的検討を行った。

(A) 研究対象と方法

1. 対象患者

被検対象症例は昭和53年8月から昭和54年4月までの期間に平塚市民病院泌尿器科外来を受診した *E. coli* に起因する急性単純性膀胱炎患者である。症例数は open study 16 例, double blind study 24 例である。

なお患者条件は, UTI 薬効評価基準 (第2版)<sup>19)</sup>の単純性尿路感染症における薬効評価基準に合致したものである。

2. 投与方法

Open study, double blind study とともに初診時 CFT または CEX のドライシロップ 25 mg を1回, 外来にて内服させた。24 時間後(1日後)に受診させ, 同一薬剤のカプセルを日1回 750 mg 3日間投与した。

3. 検査項目

1) 臨床的検査 (Table 2)

初診時(0 時), 投与 8 時間後, 10 時間後(open study だけ), 24 時間後, 4 日後の尿中生菌数の測定および初診時(0 時), 投与 24 時間後, 4 日後の尿中白血球, 臨床症状の観察を行った。

なお, 投与 8 時間後と 10 時間後の尿中生菌数の測定は, dip-slide による簡便法によった。予め患者に滅菌コップおよび「ウリカルト」(第一化学)を供与し, それぞれの自宅にて指定した時間に尿を採り, これに浸し, 室温にて放置させ翌日の受診時に持参させ, さらに当院にて 37°C で1夜培養し菌数を測定した。

2) 基礎的検査

i) 分離菌の感受性試験

症例から分離した *E. coli* の CFT と CEX に対する MIC の測定を日本化学療法学会標準法により行った。菌の接種量は  $10^6$  cells/ml である。

ii) 尿中濃度測定

Open study における一部の症例 CFT 投与群3例, CEX 投与群7例において, 25 mg 内服 8 時間後の尿中濃度を測定した。測定方法は基礎的検討(A)における方法と同様に行った。

(B) 成績

1 臨床成績

1) 解析対象症例 (Table 3)

症例数は open study では CFT 8 例, CEX 8 例であった。Double blind study は3例の脱落を除いた 21 例が対象となり, その内訳は CFT 10 例, CEX 11 例であった。脱落3例の内訳は CFT 2 例, CEX 1 例で, いずれも *S. epidermidis* による感染症例であった。

2) 25 mg 投与における細菌学的反応

i) Open study における細菌学的反応

(Table 4, Fig. 2, 3)

CFT, CEX それぞれ 8 例ずつの 25 mg 投与 8 時間, 10 時間および 24 時間後の尿中生菌数の動向のまとめと, パターン (後述) および分離 *E. coli* の感受性を示

Table 2 Programs of clinical investigations

Drug(CFT or CEX) & daily dosage	25 mg (single)								750 mg (daily)	
	0		8		10		24		4(days)	
Time (hrs) or days after dosing	B <sup>1)</sup>	U <sup>2)</sup>	B	U	B	U	B	U	B	U
Open study	⊙ <sup>3)</sup>	⊙	⊙	—	⊙	—	⊙	⊙	⊙	⊙
Double blind study	⊙	⊙	⊙	—	—	—	⊙	⊙	⊙	⊙

<sup>1)</sup> Bacteriology

<sup>2)</sup> Urinalysis and symptoms

<sup>3)</sup> Examinations were carried out.

したものが Table 4 である。CFT 投与群では全例が8時間後に尿中細菌の陰性化を示した。10時間後でもなお陰性化が持続したものが5例、24時間後では4例であった。一方、CEX 投与群では8時間後に陰性化を示

したものはわずか1例で、10時間および24時間後では全例に菌の陰性化が認められなかった。以上の結果を図に示したものが Fig. 2 である。

Table 3 Number of patients treated

Open study	CFT	8
	CEX	8
Double blind study <sup>1)</sup>	CFT	10
	CEX	11

<sup>1)</sup> 3 cases of 24 were dropped out.

次に細菌学的反応と膿尿に対する効果をみたものが Fig. 3 である。この結果をみると、細菌尿に対する効果ばかりでなく、膿尿に対しても CFT が CEX に優る効果がみられた。

ii) Double blind study における細菌学的反応 (Table 5, Fig. 4)

CFT 投与群 10 例において、尿中細菌の陰性化もしくは  $<10^3/ml$  を示したものは8時間後で6例、24時間後では4例であった。これに対し CEX 投与群 11 例では8時間後で2例、24時間後で1例の反応を示したにとどまり、CFT に比較して劣った。

iii) パターン分類による細菌学的反応の解析 (Table 6, Table 7)

24時間までの細菌の動向を解析する1つの方法として、Table 6 に示したような分類を行い推計的解析を行った。すなわち、ここで示すパターン1群というのは8時間後、24時間後の尿中生菌数が  $<10^3/ml$  のものであり、パターン2群は8時間後が  $<10^3/ml$  で24時間後は  $\geq 10^3/ml$ 、パターン3群は8時間後  $\geq 10^3/ml$  で

Fig. 2 Open study (25 mg, single)  
Bacteriological response in 8, 10 and 24 hours

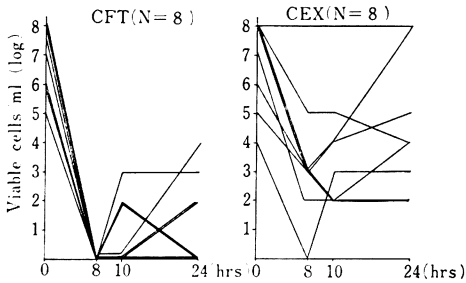


Table 4 Open study (25 mg, single)  
Bacteriological response in 8, 10 and 24 hours

Drug	Case No.	Age	Weight (kg)	Bacteriology (Viable count/ml)				Pattern <sup>3)</sup>	Sensitivity (MIC $\mu g/ml$ ) <sup>4)</sup>	
				0 <sup>1)</sup>	8 <sup>2)</sup>	10 <sup>2)</sup>	24 <sup>2)</sup>		CET	CEX
CFT	1	34	59	$>10^7$	(-)	$10^3$	$10^3$	2	1.56	12.5
	2	35	54	$10^7$	(-)	(-)	$<10^3$	1	1.56	6.25
	3	46	62	$10^5$	(-)	(-)	(-)	1	1.56	6.25
	4	64	50	$>10^7$	(-)	(-)	$<10^3$	1	0.78	6.25
	5	20	50	$>10^7$	(-)	(-)	(-)	1	6.25	25
	6	38	37	$10^6$	(-)	$<10^3$	(-)	1	3.13	12.5
	7	36	54	$10^6$	(-)	$<10^3$	(-)	1	1.56	6.25
	8	35	50	$>10^7$	(-)	(-)	$10^4$	2	1.56	6.25
CEX	1	28	54	$>10^7$	$>10^7$	$>10^7$	$>10^7$	4	0.78	6.25
	2	54	45	$>10^7$	$10^5$	$10^5$	$10^4$	4	6.25	12.5
	3	43	54	$10^5$	$10^3$	$<10^3$	$10^4$	4	0.78	12.5
	4	32	55	$10^7$	$<10^3$	$<10^3$	$<10^3$	1	0.78	3.13
	5	19	55	$>10^7$	$10^3$	$10^4$	$10^5$	4	1.56	6.25
	6	49	52	$>10^7$	$10^3$	$10^4$	$>10^7$	4	1.56	6.25
	7	31	48	$10^4$	(-)	$10^3$	$10^3$	2	1.56	12.5
	8	31	54	$10^6$	$10^3$	$<10^3$	$<10^3$	3	1.56	6.25

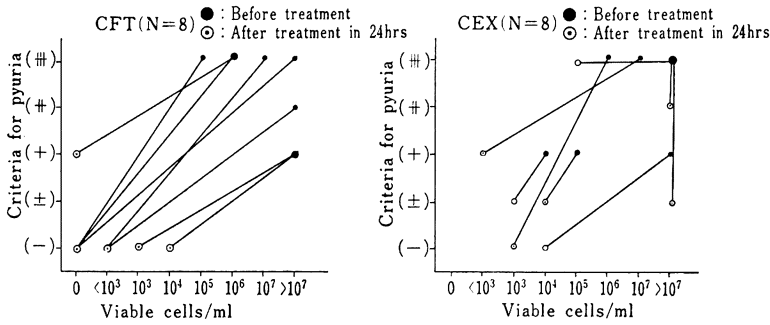
<sup>1)</sup> Before treatment

<sup>2)</sup> Time (hrs) after administration

<sup>3)</sup> Refer Table 6

<sup>4)</sup> Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

Fig. 3 Open study (25 mg, single)  
Effect on bacteriuria and pyuria in 24 hours



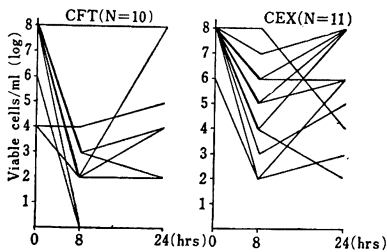
Statistical analysis of effect on pyuria in 24 hours

Drug	No. of cases	Effect on pyuria			WILCOXON's rank sum test
		Cleared	Decreased	Unchanged	
CFT	8	7	1	0	$t=2.5784$ ( $P<0.01$ )
CEX	8	2	2	4	

Statistical analysis of effect on bacteriuria in 24 hours

Drug	No. of cases	Effect on bacteriuria			WILCOXON's rank sum test
		Eliminated	Decreased	Unchanged	
CFT	8	4	2	2	$t=2.2822$ ( $P<0.05$ )
CEX	8	0	2	6	

Fig. 4 Double blind study (25 mg, single)  
Bacteriological response in 8 and 24 hours



24 時間後は  $<10^3/ml$ , パターン 4 群は 8 時間後, 24 時間後のいずれも  $\geq 10^3/ml$  であったものである。つまりパターン 1 群は 8 時間以降の細菌陰性化が持続した群であり, パターン 4 群は 24 時間まで細菌が陰性化しなかった群のものである。

Open study におけるパターン分類による細菌学的反

応をみると, CFT 投与群 8 例ではパターン 1 群 6 例, 2 群 2 例, CEX 投与群 8 例では 1 群 1 例, 2 群 1 例, 3 群 1 例, 4 群 5 例であった。Double blind study においては, CFT 投与群 10 例ではそれぞれ 3 例, 3 例, 1 例, 3 例, CEX 投与群 11 例ではそれぞれ 0 例, 2 例, 1 例, 8 例であった。

以上の結果をパターン 1 群と 4 群について, 推計的に解析した (Table 7)。Open study では 1 群と 4 群の比較が CFT に有意 ( $P<0.05$ ) に 1 群に傾く結果であり, double blind study でも同様の傾向が認められた。

iv) 細菌学的反応の総括 (Fig. 5)

25 mg 投与した際の 8 時間後, 10 時間後 (open study だけ) および 24 時間後と, その後 750 mg/日 3 日間投与したときの両剤の細菌学的反応の動向をまとめたものが Fig. 5 である。Open study では 24 時間後まで CEX に比し CFT が有意に優る細菌学的反応を示している。一方, double blind study では 8 時間後までは CFT が CEX に比し有意に優る細菌学的反応を認めるが, 24 時間後では CFT と CEX の間に推計学的な差

Table 5 Double blind study (25 mg, single)  
Bacteriological response in 8 and 24 hours

Drug	Case No.	Age	Weight (kg)	Bacteriology (Viable count/ml)			Pattern <sup>3)</sup>	Sensitivity (MIC $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>4)</sup>	
				0 <sup>1)</sup>	8 <sup>2)</sup>	24 <sup>2)</sup>		CFT	CEX
CFT	1	52	52	$>10^7$	(-)	(-)	1	0.78	6.25
	2	39	45	$>10^7$	$>10^7$	$>10^7$	4	3.13	12.5
	3	34	45	$10^6$	$10^3$	$10^4$	4	N. D.	N. D.
	4	66	57	$>10^7$	$<10^3$	$>10^7$	2	0.78	3.13
	5	51	60	$10^4$	$10^4$	$10^5$	4	0.78	6.25
	6	57	40	$10^3$	(-)	(-)	1	N. D.	N. D.
	7	28	55	$>10^7$	$<10^3$	$10^4$	2	0.78	6.25
	8	31	44	$>10^7$	$10^3$	$<10^3$	3	3.13	6.25
	9	68	48	$10^7$	$<10^3$	$<10^3$	1	0.78	6.25
	10	57	48	$>10^7$	$<10^3$	$>10^7$	2	1.56	6.25
CEX	1	38	50	$>10^7$	$10^6$	$10^6$	4	1.56	12.5
	2	28	51	$>10^7$	$>10^7$	$10^4$	4	1.56	6.25
	3	27	47	$10^6$	$<10^3$	$10^6$	2	1.56	12.5
	4	40	45	$>10^7$	$10^7$	$>10^7$	4	3.13	6.25
	5	64	50	$>10^7$	$10^5$	$>10^7$	4	N. D.	N. D.
	6	32	40	$>10^7$	$10^5$	$10^6$	4	N. D.	N. D.
	7	19	42	$>10^7$	$<10^3$	$10^3$	2	1.56	6.25
	8	67	55	$>10^7$	$10^4$	$>10^7$	4	0.78	6.25
	9	26	51	$>10^7$	$10^6$	$>10^7$	4	50	$>100$
	10	36	48	$>10^7$	$10^4$	$<10^3$	3	0.78	6.25
	11	18	50	$>10^7$	$10^3$	$10^5$	4	0.78	6.25

- 1) Before treatment
- 2) Time (hrs) after administration
- 3) Refer Table 6
- 4) Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

Table 6 Classification of bacteriological response in 8 and 24 hours

Pattern	Time	
	8 hrs	24 hrs
1 <sup>1)</sup>	$<10^3$	$<10^3$
2	$<10^3$	$\geq 10^3$
3	$\geq 10^3$	$<10^3$
4 <sup>1)</sup>	$\geq 10^3$	$\geq 10^3$

1) Analysed by FISHER's exact probability test (two-tailed)

は認めず, open study に比較しやや明確さに欠けている。その後の治療では両剤間に全く差の認められない結果であった。

3) UTI 薬効評価基準による総合臨床効果 (Table 8, 9)

25 mg 投与につづいて 750 mg/日 3日間投与した全症例に対する総合臨床効果を UTI 薬効評価基準 (第 2

版)<sup>18)</sup>に従い判定した。

Open study においては CFT 投与群 8 例全例著効, CEX 投与群 8 例では著効 7 例, 有効 1 例で両剤間に全く差を認めなかった。Double blind study においては CFT 投与群 10 例中著効 9 例, 有効 1 例, CEX 投与群 11 例では著効 9 例, 有効 2 例と open study 同様全く差のない結果であった。

2. 基礎的成績

1) 抗菌力 (Fig. 6, Table 10)

症例から分離した *E. coli* 計 33 株 (open study から 16 株, double blind study から 17 株) について, CFT および CEX の感受性を測定した結果を Fig. 6, Table 10 に示した。

Open study から分離された 16 株では CFT の MIC は 0.78~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に分布し, MIC のピークは 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , CEX は 3.13~25  $\mu\text{g/ml}$  に分布しピークは 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。Double blind study から分離

Table 7 Statistical analysis of bacteriological response in 8 and 24 hours

Drug	No. of cases	Pattern				$\chi^2$ -test	Pattern <sup>1)</sup> 1 & 4
		1 <sup>1)</sup>	2	3	4 <sup>1)</sup>		
Open study	CFT	8	6	2	0	$\chi^2=12.6200$ ( $P<0.01$ )	P=0.0152
	CEX	8	1	1	1		
Double blind study	CFT	10	3	3	1	$\chi^2=6.6709$ ( $P<0.1$ )	P=0.0550
	CEX	11	0	2	1		

<sup>1)</sup> Analysed by FISHER'S exact probability test (two-tailed)

Fig. 5 Bacteriological response during the course of treatment (Mean  $\pm$  S.E.)

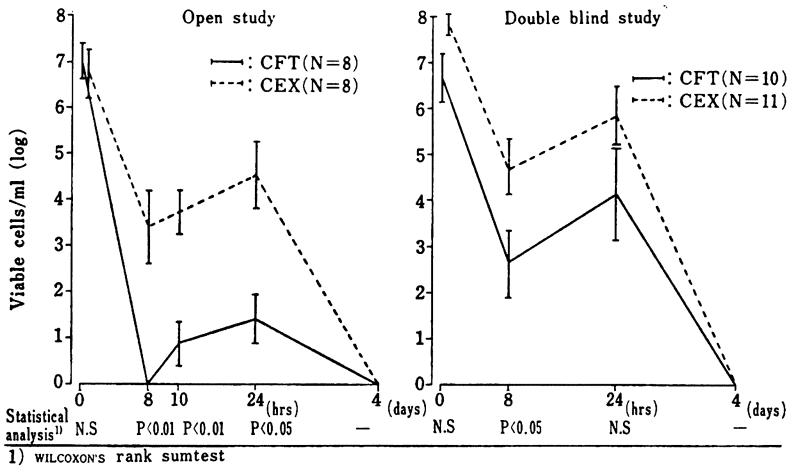
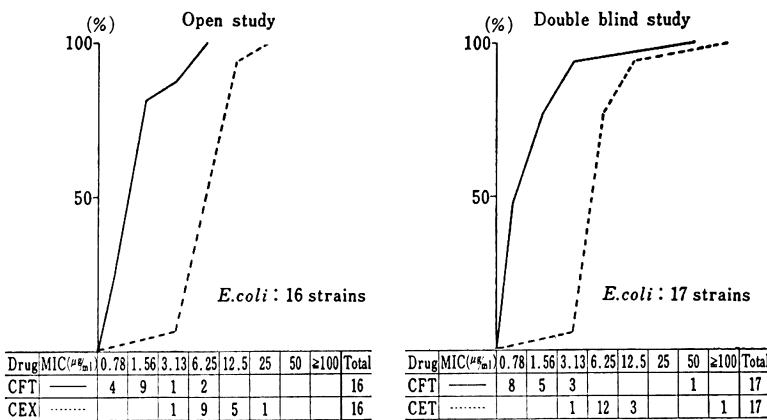


Fig. 6 Susceptibility of clinical isolates (10<sup>6</sup> cells/ml)



された 17 株についても CFT, CEX の両剤に対し open study と同様の感受性を示しており, *E. coli* に対して CFT は CEX に比し 2~8 倍抗菌力が優れていた。

2) 尿中濃度 (Table 11)

Open study において一部の症例で CFT または CEX

25 mg 投与後 8 時間の尿中濃度を測定した結果を Table 11 に示した。CFT 投与群 3 例では 8 時間後になお 10  $\mu\text{g/ml}$  程度の尿中濃度が認められたのに対し, CEX 投与群 7 例では 2  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度であり, CEX に比しやや CFT の排泄遅延の傾向が認められた。この結果は

Table 8 Clinical summary of open study with 4 days' treatment

Drug	Case No.	Symptoms <sup>1)</sup>	Pyuria <sup>1)</sup>	Bacteriuria <sup>1)</sup>			Evaluation <sup>2)</sup>
				Species	Count	MIC	
CFT	1	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	1.56 /	Excellent
	2	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> /	1.56 /	Excellent
	3	+++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>5</sup> /	1.56 /	Excellent
	4	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	0.78 /	Excellent
	5	+++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	6.25 /	Excellent
	6	+++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> /	3.13 /	Excellent
	7	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> /	1.56 /	Excellent
	8	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> /	1.56 /	Excellent
CEX	1	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	6.25 /	Excellent
	2	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	12.5 /	Excellent
	3	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>5</sup> /	12.5 /	Excellent
	4	+++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> /	3.13 /	Excellent
	5	++ +	+++ —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	6.25 /	Moderate
	6	+++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	6.25 /	Excellent
	7	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>4</sup> /	12.5 /	Excellent
	8	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> /	6.25 /	Excellent

1) Before treatment  
After treatment

2) Criteria by the committee of UTI

5名の健康成人 volunteer において行った成績と合致するものであった。

#### 考 察

試験管内抗菌力についてみると、CFT のグラム陰性

桿菌に対する MIC は、セファロスポリン耐性菌種を除くと、CEX に比較して総じて小さく、感受性が高いことが認められている<sup>6-13)</sup>。

今回我々の臨床研究における症例から分離した菌種



Table 9 Clinical summary of double blind study with 4 days' treatment

Drug	Case No.	Symptoms <sup>1)</sup>	Pyuria <sup>1)</sup>	Bacteriuria <sup>1)</sup>			Evaluation <sup>2)</sup>
				Species	Count	MIC	
CFT	1	## —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	0.78 /	Excellent
	2	## —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	3.13 /	Excellent
	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> /	N. D. /	Excellent
	4	## —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	0.78 /	Excellent
	5	## +	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>4</sup> /	0.78 /	Moderate
	6	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> /	N. D. /	Excellent
	7	## —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	0.78 /	Excellent
	8	## —	## +	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	3.13 /	Excellent
	9	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>4</sup> /	0.78 /	Excellent
	10	## —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	1.56 /	Excellent
CEX	1	## —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>9</sup> /	12.5 /	Excellent
	2	## —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	6.25 /	Excellent
	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> /	12.5 /	Excellent
	4	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> /	12.5 /	Excellent
	5	## —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	N. D. /	Excellent
	6	## —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	N. D. /	Excellent
	7	## —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	6.25 /	Excellent
	8	## —	## +	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	6.25 /	Moderate
	9	## +	## +	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	>100 /	Moderate
	10	## —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	6.25 /	Excellent
	11	## —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> /	6.25 /	Excellent

1) Before treatment  
After treatment

2) Criteria by the committee of UTI

Table 10 Summary of clinical isolates by statistical analysis MIC values ( $10^6$  cells/ml)

		No. of strains	$\mu\text{g/ml}$		WILCOXON's rank sum test
			Range	Median	
Open study	CFT	8	0.78~6.25	1.56	$t_0=3.0973$ ( $P<0.01$ )
	CEX	8	3.13~12.5	6.25	
Double blind study	CFT	8	0.78~3.14	0.78	$t_0=3.5918$ ( $P<0.01$ )
	CEX	9	6.25~>100	6.25	

Table 11 Urinary concentrations in patients treated (open study, 25 mg : single administration after 8 hours)

Drug	Case No.	Urinary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )
CFT	3	11.0
	4	16.5
	6	15.0
CEX	1	1.8
	3	<0.2
	4	2.0
	5	0.9
	6	<0.2
	7	<0.2
	8	2.0

*E. coli* に対しては、double blind study における 1 株を除き、全て両剤に感受性を示した。CFT の MIC は  $10^6$  個接種時で、0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$  にピークがあり、CEX の 6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  の MIC に比較して、2~8 倍の優れた感受性を示した。この成績を文献から比較してみると、五島等<sup>6)</sup>、小酒井等<sup>7)</sup>、中野等<sup>8)</sup>の基礎的分野からの成績は、2~4 倍 CFT の抗菌力が優れていることを報告している。臨床部門では、西村等<sup>14)</sup>が CFT と CEX の二重盲検による検討の中で、*E. coli* を中心とした 246 株の MIC を測定しているが、CFT 感受性では 1.56  $\mu\text{g/ml}$ 、CEX 感受性では 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に median があると報告しており、CFT が 4 倍抗菌力が優ったことを示している。上田<sup>19)</sup>による本邦における *E. coli* に対する CFT の抗菌力の総括によると、 $10^6$  個接種で 1.56~3.12  $\mu\text{g/ml}$  にピークがあるのに対し、CEX では 12.5  $\mu\text{g/ml}$  にあることが示されている。試験管内抗菌力に関して、以上の諸家の報告からみた成績と、今回の我々の臨床検討から得た成績とは、非常によく合致したものであった。

次に MIC が小さいことと、殺菌作用の強いことの関連実験として、フィラメント形成を示す濃度域の差についてみた報告に注目してみる。五島等<sup>6)</sup>は *E. coli* NIH

JC-2 を用いた実験から、 $10^6$  個接種時では、CFT は 0.78~3.13  $\mu\text{g/ml}$ 、CEX は 3.13~12.5  $\mu\text{g/ml}$  にフィラメント形成を認めたことから、CFT のほうがフィラメント形成の程度が少ないことを指摘している。また振盪培養による殺菌作用の実験から、CEX は 1/2 MIC で反応を示さないのに対し、CFT は CEX の 1/4 MIC で生菌数の減少が認められたという。In vivo におけるものとしては、マウスに対し、*E. coli* の実験感染に対する成績で、CFT の ED<sub>50</sub> は CEX の 1/20 以下であったという。

以上、こうした in vitro および in vivo での成績は、いずれも CFT が CEX に比較してかなり優れた結果を示しているが、このうち五島等<sup>6)</sup>の in vitro の実験で 1/4 MIC の濃度で、殺菌効果に差がみられたという報告は、今回の我々の少量投与による細菌学的反応の比較と関連させると、極めて意義が深いものである。このように殺菌力に差がみられる背景の 1 つには、最近、横田等<sup>20)</sup>が報告しているように、CFT がセフェロスポリン経口剤のなかでは *E. coli* に対して PC 結合蛋白群に最も高い親和性を示したことがあげられる。

吸収・排泄に関する報告をみると、CFT は CEX に比較して、総じて吸収がやや劣る成績である。6~8 時間までの尿中回収率でみると、松崎等<sup>11)</sup>は CFT が 74~80%、CEX が 87~93%、清水等<sup>2)</sup>は 31% と 83%、上田等<sup>3)</sup>は 33~42% に対し、53~78%、中川等<sup>4)</sup>は 62.5% に対し 87.1%、ACTOR 等<sup>5)</sup>は 35% と 68% と報告者によって多少のばらつきがみられるものの、およそ CFT は CEX の 1/3~2/3 程度の値と思われる。この理由として CFT が消化管からの吸収が悪いことが主因としてあげられているが、真下等<sup>21)</sup>や清水<sup>2)</sup>等が指摘しているように、体外に排泄された場合、本剤が不安定であるために測定誤差が生ずる可能性も考えられる。

少量投与した場合の吸収・排泄に関する報告は未だみられないが、我々の検討では、健康成人 5 名について 25 mg 内服した際の尿中濃度、回収率には差がみられなかった。これは少量の場合消化管からの吸収がよいことやドライシロップ剤という薬剤の形態が関与した結果等が

考えられるが、詳細についてはなお検討の余地がある。Open study の検討において一部の患者で 25 mg 投与 8 時間後の尿中濃度を測定した結果では、CEX 投与群ではほとんどの例が 2.0  $\mu\text{g/ml}$  以下であったが、CFT 投与群では 10  $\mu\text{g/ml}$  以上の濃度が検出され、volunteer における成績と同様に、CFT の排泄遅延の傾向が認められた。

NAUMANN<sup>22)</sup> の報告にもみられるように、急性単純性膀胱炎では抗菌剤の効果は血中、組織内濃度よりも尿中濃度が重要な意義を持つ。この観点から今回の検討での分離菌の MIC と最高尿中濃度とを対比させてみる。尿中濃度の平均のピークを MIC のピークで割った値でみると、CFT では 90.0  $\mu\text{g/ml}/0.78\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  (58~115 倍)、CEX では 74.2  $\mu\text{g/ml}/6.25 \mu\text{g/ml}$  (12 倍) である。この数値を端的にみると、CFT では CEX のおよそ 5~10 倍の抗菌力で細菌に作用していることになる。尿中回収率が 1/3~2/3 劣る点を割引いて考慮してもおよそ 2~3 倍になる。少量投与で、短時間における細菌減少、消失効果に差がみられたのは、こうした差によることが主因と考えられる。この他に CFT では尿中への排泄が遅れることが、細菌に対する抗菌作用時間を延長していることも考えられる。

総括的に細菌に対する反応の差をみると、open study と double blind study とでは差がみられ、open study における結果のほうがパターン別の効果判定の結果にみるように、よりはっきりとした差を認めた。これに対し double blind study では、open study に比してやや明確さに欠ける結果であったが、なお有意差を認める傾向であった。この結果については、一概に論じ得ないが、open study では被検対象の選択が double blind study に比してより明確であることが考えられるが、詳細については不明である。

パターンによらずに、一定の時間後の細菌に対する反応をみると、24 時間後の細菌陰性化または減少 ( $<10^3/\text{ml}$ ) の評価を有効とすると、open study では、CFT 6/8(75%)、CEX 2/8(85%) となり差が明らかである。Double blind study では、CFT 4/10(40%)、CEX では 1/11(9.1%) と open study に比して全般に効果が劣るが差は認められている。こうした反応の差は、Fig. 2, 4 で示したが、*in vitro* における五島等<sup>6)</sup>の振盪培養の実験で、*E. coli* に両剤を MIC レベルで細菌に作用させた時の growth curve に類似している傾向がみられる。人における感染症での治療は、生体条件や薬動力学的面からの検討も必要で、こうした実験結果と同一レベルでの比較は困難である。しかし今回の急性単純性膀胱炎における臨床研究から、MIC レベルでみると尿

中濃度が MIC の 10 倍であると有効率が、10~25% 程度、60 倍以上であると 45~75% 程度にあがることからみて、薬剤の 1 回投与で 24 時間後における ED<sub>50</sub> は、尿中濃度が MIC の 10~60 倍の間にあるものと考えてよいようである。なおこれも推察の域を出ないが、急性単純性膀胱炎では 1 回の薬剤投与による細菌の減少、消失傾向からみて、治療上、2 回目の薬剤投与が極めて有用なことが予想される。セファロスポリン剤では、8~10 時間後に 2 回目の投与を行うことが、細菌消失の決め手になり、以降の治療は regrowth を段階的に抑制する補助的手段としての意味をもつものと考えられる。

従来から我々は、薬効評価の 1 つの手段として、少量投与における急性単純性膀胱炎への反応を検討する場合、投与量を段階的に落としてゆき、有効率 50% に至った時の量を ED<sub>50</sub> とし、この値により薬剤の *in vitro* と *in vivo* における相関をみ、薬効評価のパラメーターとしてきた<sup>15-17)</sup>。今回は、2 剤を open study と double blind study とにより、初診時 25 mg 1 回だけの内服投与とし、8 時間、24 時間後の尿中生菌数の動向の差について検討した。この結果、*in vitro* で 2 剤間に抗菌力に差のある場合、*in vitro* で MIC レベルで作用させた時にみられたと同じような現象が、臨床でも、少量投与の設定という条件下で、急性単純性膀胱炎という感染の場で認められた。この場合、細菌に対する効果の差ばかりでなく、open study でみられたように、膿尿の改善にも差がみられた。この差は、両剤間に吸収・排泄に差が認められないことから、CFT が CEX に優る抗菌力の差を、臨床的に反映したものと考えてよい。

急性単純性膀胱炎は、voiding defense mechanism によって自然治癒傾向のみられる疾患である。こうした報告は枚挙にいとまがないが、最近の本邦の報告では河田等<sup>23)</sup>の詳細な検討があり、約 20% 程度までは自然治癒の可能性のあることを、念頭に入れておく必要がある。外国の報告では、CATTEL 等<sup>24)</sup>が同じような臨床研究を行っているが、自然治癒傾向がみられる一方で、抗菌剤投与が dramatic に効果を見るものであることも示している。

本邦において急性単純性膀胱炎に対し、抗菌剤を 1 回投与した時の反応をみた研究としては、大越<sup>25)</sup>が amoxycillin を 1 回 500 mg 内服させた例がある。この場合、尿中細菌の消失率が 60 分で 25.0%、120 分で 57.9% であったという。一般的な治療成績の検討では河田等<sup>26)</sup>が、ampicillin による治療成績を分析した結果、耐性菌による感染群では dose response がみられたが感受性菌では認められなかった。この結果から新し

く開発された薬剤について dose finding study を行う場合、感性和耐性の2群に分けて検討したほうがより容易に適正投与量を知り得ると述べている。

今回の我々の臨床研究は、こうした報告にみられる治療を前提としたものではなく、感受性菌による急性単純性膀胱炎という感染の場において、従来 over dosis によって mask されていた部分を disclose させることにより、薬剤の *in vitro* において示された抗菌力の差を、臨床的に把握することが主眼である。またこうした研究で改めて、急性単純性膀胱炎が、基礎疾患がなく、感受性菌による感染の場合には、抗菌剤の少量投与で、極めて優れた細菌学的反応を示すことがわかった。

### 結 語

CFT と CEX の *in vitro* で示された抗菌力の差を、臨床的に追求する目的で、*E. coli* に起因する急性単純性膀胱炎に対して、open study, double blind study により初診時1回 25 mg 投与し、8時間、24時間後の尿中生菌数の動向を比較検討した。基礎的には、症例から分離した菌の MIC と、volunteer による吸収・排泄を測定した。

1. 分離細菌 (*E. coli*) の感受性は、CFT が、CEX に比して、2~8 倍優れていた。

2. 25 mg 内服した時の尿中回収率は、8時間まで CFT 63.6%、CEX 64.9% と差を認めなかった。最高尿中濃度の平均は、CFT 90.0  $\mu\text{g/ml}$ 、CEX 74.2  $\mu\text{g/ml}$  で差を認めなかった。

3. 1回 25 mg 投与後、8時間、24時間までの尿中生菌数の減少、陰性化傾向は、open study, double blind study ともに推計学的に有意に CFT が CEX に優った。Open study においては、24時間後の尿中白血球に対する効果も CFT が優れていた。

4. 引き続き、両剤のうちいずれかを1日 750 mg、3日間投与した結果は、UTI 基準による判定差をみなかった。

5. 以上の結果から急性単純性膀胱炎に対して CFT は、CEX に比較して、より早くかつ強い殺菌力を示したものと考えられた。

稿を終るに臨み、本試験の薬剤の割付けおよびデータの解析に御助言をいただいた帝京大学小児科 紺野昌俊助教授に紙上を借り深謝の意を表します。

なお、本試験に使用した cefatrizine および cephalixin は萬有製薬から提供されたものである。

(本論文の要旨は第 27 回日本化学療法学会総会において発表した。)

### 文 献

- 1) 松崎明紀, 松本浩良, 落合謙介, 平田洋子, 日野美佐: Cefatrizine (S-640 P) の吸収, 排泄に関する研究。第3報。ヒトにおける吸収, 排泄およびその薬動学的解析。Jap. J. Antibiotics 29 (1): 83~89, 1976
- 2) 清水喜八郎, 奥住捷子, 熊田徹平: Cefatrizine にかんする基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 24: 1760~1766, 1976
- 3) 上田 泰, 松本文夫, 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 三枝幹文, 井原裕宣: Cefatrizine にかんする研究。Chemotherapy 24: 1743~1749, 1976
- 4) 中川圭一, 渡辺健太郎, 可部順三郎, 木原令夫, 鈴木達夫, 小山 優, 横沢光博: Cefatrizine の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 24: 1755~1759, 1976
- 5) ACTOR, P.; D. H. PITKIN, G. LUCYSZYN, J. A. WEISBACH & J. L. BRAN: Cefatrizine (SK & F 60771), a new oral cephalosporin: serum levels and urinary recovery in humans after oral or intramuscular administration-comparative study with cephalixin and cefazolin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 9: 800~803, 1976
- 6) 五島瑛智子, 滝田聖親, 金子康子, 小川正俊, 堂ヶ崎勲, 桑原章吾: 経口 cephalosporin 剤 Cefatrizine (S-640 P) の基礎的評価。Chemotherapy 24: 1668~1673, 1976
- 7) 小酒井望, 小栗豊子: 最近臨床材料から分離した各種病原細菌の Cefatrizine (S-640 P) 感受性について。Chemotherapy 24: 1674~1682, 1976
- 8) 中野一行, 小畑厚子, 中島美千代, 山中烈次, 大槻雅子, 中沢昭三: 合成セファロスポリン系抗生物質 Cefatrizine に関する細菌学的評価。Chemotherapy 24: 1691~1700, 1976
- 9) LEITNER, F.; R. E. BUCK, M. MISIEK, T. A. PURSIANO & K. E. PRICE: BL-S 640, a cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity: Properties *in vitro*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7: 298~305, 1975
- 10) WATANAKUNOKORN, C.; T. BANNISTER & C. GLOTZBECKER: Susceptibility of clinical isolates of *Enterobacteriaceae* to BL-S 640, a new oral cephalosporin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7: 381~385, 1975
- 11) SHADOMY, S.; G. WOGNER & M. CARRER: *In vitro* activities of five oral cephalosporins against aerobic pathogenic bacteria. Antimicrob. Agents & Chemoth. 12: 609~613, 1977
- 12) FASS, R. J. & R. B. PRIOR: Comparative *in vitro* activities of oral cephalosporins and competitive antibiotics against recent clinical isolates. Curr. Therap. Res. 24: 352~365, 1978
- 13) JORGENSEN, J. H. & G. A. ALEXANDER: Comparative *in vitro* evaluation of three newer

- cephalosporins against members of *Enterobacteriaceae*. *Curr. Therap. Res.* 24 : 945~959, 1978
- 14) 西村洋司, 岸 洋一, 高安久雄: 二重盲検法による尿路感染症に対する化学療法剤の臨床的評価——Cefatrizine と Cephalexin について——I。急性単純性膀胱炎。 *Chemotherapy* 24 : 1880~1888, 1976
  - 15) 鈴木恵三, 名出頼男, 阿曾五月: 尿路・性器感染症に対する Pipemidic acid (PPA) の基礎的, 臨床的検討。 *Chemotherapy* 23 : 3025~3038, 1975
  - 16) 鈴木恵三, 名出頼男, 阿曾五月: 尿路感染症に対する Pivmecillinam の基礎的, 臨床的検討。 *Chemotherapy* 25 : 235~247, 1977
  - 17) 鈴木恵三, 新村研二, 名出頼男, 藤田民夫: 泌尿器科領域感染症における Bacampicillin の臨床応用。 *Chemotherapy* 27 (S-4) : 238~253, 1979
  - 18) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準(第2版), 第26回日本化学療法学会総会, 1978(東京)
  - 19) 上田 泰: わが国における Cefatrizine (S-640 P) の基礎的, 臨床的研究のまとめ。 *Chemotherapy* 24 : 1661~1667, 1976
  - 20) 横田 健, 関口玲子: Cefadroxil の大腸菌およびコレラ菌のペニシリン結合蛋白に対する親和性。第27回日本化学療法学会総会抄録集: 299, 1979
  - 21) 真下啓明, 深谷一太, 国井乙彦: Cefatrizine に関する研究。 *Chemotherapy* 24 : 1750~1753, 1976
  - 22) NAUMANN, P.: The value of antibiotic levels in tissue and urine in the treatment of urinary tract infections. *Chemotherapy* 26 : 40, 1978
  - 23) 河田幸道, 西浦常雄: 尿路感染症における化学療法剤の薬効評価法について。第1報。単純性尿路感染症における薬効評価基準。 *日泌尿会誌* 70 : 317~326, 1979
  - 24) CATTELL, W. R.; J. M. SARDESON, M. B. SUTCLITTE & F. O'GRADY: Kinetics of urinary bacterial response to antibacterial agents. *Urinary Tract Infection. Proceedings of the First National Symposium*, 212~226, ed. by O'GRADY, F. & W. BRUMFITT, Oxford University Press, London, 1968
  - 25) OHKOSHI, M.: Evaluation of Amoxicillin in urology. in *Amoxicillin (International symposium, London, Sept. 1973)* p.39~47, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1974
  - 26) 河田幸道, 土井達朗, 西浦常雄: 尿路感染症における薬剤感受性と臨床効果について。 *日泌尿会誌* 70 : 327~336, 1979

## KINETIC STUDY IN EFFICACY OF SMALL AMOUNT DOSE THERAPY

Comparative Study of Cefatrizine and Cephalexin in the  
Treatment of Acute Simple Cystitis

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital, Kanagawa

YORIO NAIDE, TAMIO, FUJITA, NORIHIKO OKISHIO,

HARUYOSHI ASANO and TSUYOSHI YAMAKOSHI

Department of Urology, Fujita Gakuen University, Nagoya

KEISHI OKADA

Department of Urology, Tokai University, Kanagawa

*In vitro* susceptibility study of cefatrizine (CFT) is accepted for two to four times to cephalexin (CEX) against strains of *E. coli*. The studies reported here were performed to determine the relationship of the *in vitro* and *in vivo* activities of the two oral cephalosporins by the estimation of early bacteriological response on infected urines with small amount dosage.

In the clinical investigations, a single dosage of 25 mg CFT or CEX was given to the adult female patients with acute simple cystitis caused by *E. coli* strain. Sixteen patients were investigated according to the open method protocol, twenty-four were to the double blind method.

In laboratory examinations, the susceptibility of the clinical isolates, absorption and excretion of the two drugs were determined.

1. The antibacterial activity of CFT against clinical isolates (*E. coli* strains) was two to eight

times superior to CEX.

2. Eight hourly recovery rate after 25 mg oral administration of each drug was 63.6% in CFT, and 64.9% in CEX. Maximum urinary concentration in an average was 90.0  $\mu\text{g/ml}$  in CFT and 74.2  $\mu\text{g/ml}$  in CEX. No difference between the two drugs was observed.

3. In view of the decrease or eradication of bacteria in urines 8 and 24 hours after administration of either 25 mg agent, CFT was significantly superior to CEX in both open and double blind studies by statistical analysis.

4. In open study, viable organisms in urine were less than  $10^3$  per ml in 6 of 8 cases treated with CFT during the follow up study courses after 25 mg single administration (8, 10, 24 hrs.), but with CEX only one of 8 responded in the same investigative manners ( $P < 0.01$ ). With respects to the *in vitro* activities studied, our data were considered to be well demonstrated the relationship between *in vitro* and *in vivo* activities.