

Title	泌尿器科領域におけるCephalexinの応用
Author(s)	石神, 襄次; 原, 信二; 三田, 俊彦; 福田, 泰久
Citation	泌尿器科紀要 (1969), 15(8): 587-595
Issue Date	1969-08
URL	http://hdl.handle.net/2433/120029
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

泌尿器科領域における Cephalexin の応用

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

石	神	襄	次
原		信	二
三	田	俊	彦
福	田	泰	久

CEPHALEXIN FOR URINARY TRACT INFECTION

Jōji ISHIGAMI, Shinji HARA, Toshihiko MITA and Yasuhisa FUKUDA

*From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine**(Chairman : Prof. J. Ishigami, M. D.)*

1) Clinical results : Cephalexin (Lilly) was administered to 31 patients with urinary tract infection. Excellent result was seen in 21, fair 4, no effect 5, and one was lost from our clinic. Overall effectiveness was 83.3% in percentage.

2) Blood levels : The highest blood level of cephalexin after administration in dosage of 0.5 or 1.0 g was observed in one hour. After that, the level continued to decrease for other three hours.

3) Urinary excretion : After oral administration of 1.0 g cephalexin, more than 80 % of it was excreted in urine within 6 hours.

4) Antimicrobial potency : The potency of CEX against Staphylococcus, E. coli, Proteus and Klebsiella was 1/2 to 1/4 of CER.

5) Side effect : Only one of 31 patients complained of abdominal discomfort.

今回われわれは、合成 cephalosporin C 系の経口剤 cephalexin（以下 CEX と略す）について、抗菌力、血中濃度、尿中排泄率、および各種尿路感染症に対する臨床効果を検討したので、ここにその成績を報告する。

基礎的検討

〔1〕 抗菌力

実験に用いた菌は、1968年、本学泌尿器科において尿路より分離した大腸菌、ブドウ球菌、変形菌、肺炎桿菌で、これらの菌の CEX と他の抗生物質に対する感受性分布を化学療法学会の基準に従った平板希釈法およびディスク法によって比較検討した。

1. コアグラセ陽性ブドウ球菌に対する感受性：16株において CEX と他の抗生物質に対する感受性比較を行なった。結果は Table 1 に示す。各種抗生物

質のブドウ球菌に対する感受性は cephaloridine（以下 CER と略す）が最もよく、そのすべてが 0.19mcg/ml 以下であり、cloxacillin（以下 MCI-PC と略す）は 0.09~0.78mcg/ml、kanamycin（以下 KM と略す）では 1.56mcg/ml をピークとして 0.09~3.12mcg/ml の間にあり、CER、MCI-PC、KM には耐性株は認められなかった。一方 ampicillin（以下 AB-PC と略す）は 0.09~100mcg/ml、tetracycline（以下 TC と略す）は 0.09~100mcg/ml の間に広く分布しており、AB-PC では 4 株、TC では 7 株に耐性が認められた。

CEX は、われわれの分離したブドウ球菌では耐性株は 1 株も認められず、そのすべてが 0.39~6.25mcg/ml の間に分布しているのを認めた。

CEX と CER の感受性を比較すると、CER ではピークが 0.19mcg/ml にあるのに対し、CEX では

1.56mcg/ml にあり、その分布範囲は 1.56~6.25mcg/ml と、CER より高濃度の部分に分布しているのを認めた (Table 1).

Table 1 尿路感染症分離 Staph. aureus の CEX, MCI-PC, AB-PC, TC, KM, CER に対する抗菌力 (16株)

MIC ^{mcg/ml}	CEX	CER	MCI-PC	AB-PC	TC	KM
<100					3	
100				2	1	
50				1	2	
25				1	1	
12.5						
6.25	3			5		
3.12	4			1	6	1
1.56	6				1	10
0.78			5			2
0.39	3		7	1		
0.19		10		1		1
0.09		6	4	4	2	2

また、ブドウ球菌に対する CEX, CER の感受性の相関は Fig. 1 に示す。両者の間には相関が認められたが、CEX のほうが CER に比し 1/4~1/5 の抗菌力であった。

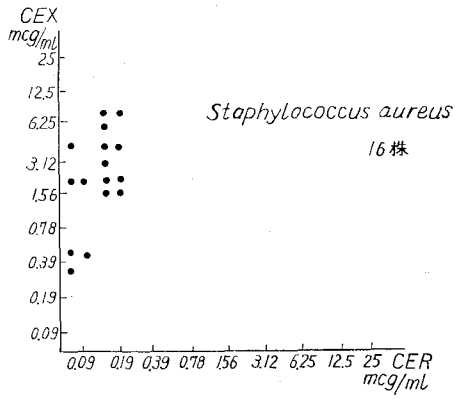


Fig. 1 尿路感染症分離菌の CEX, CER 感受性の相関

2. 大腸菌に対する感受性：大腸菌に対し16株において CEX と他の抗生物質に対する感受性比較は Table 2 に示す。KM が 6.25~1.56mcg/ml, CER が 3.12~25mcg/ml, furazolidone (以下 Ft と略す。) が 3.12~25mcg/ml の間にあり感受性は良好であるが、CEX においては 100mcg/ml の耐性株が 4 株、他は 6.25~25mcg/ml と割合に高濃度の部分に分布しており、CER, KM, Ft に比し感受性は不良

Table 2 尿路感染症分離 E. coli の CEX, CER, KM, AB-PC, TC, Ft に対する抗菌力 (16株)

MIC ^{mcg/ml}	CEX	CER	KM	AB-PC	TC	Ft
>100				1	11	
100	2					
50	1			1	1	
25	5	3		1	1	7
12.5	5			3		3
6.25	3	7	6	7		5
3.12		6	6	2	2	1
1.56			4	1	1	
0.78						
0.39						

であった。

大腸菌に対する CEX と CER の感受性を比較すると CEX では 1.25mcg/ml, 25mcg/ml にピークを、CER では 6.25mcg/ml にピークを認めた。分布範囲は CEX では 6.25~100mcg/ml, CER では 3.12~25 mcg/ml と、CEX のほうが CER より高濃度の部分に偏しているのを認めた。

また、大腸菌に対する CEX, CER の感受性の相関は Fig. 2 に示す。両者の間には相関が認められたが、CEX のほうが CER に比し 1/2 ないし 1/3 の抗菌力であった。

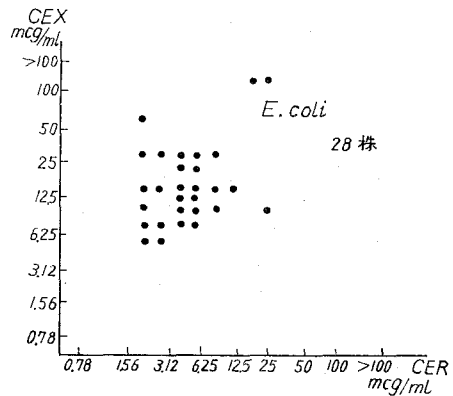


Fig. 2 尿路感染症分離菌の CEX, CER 感受性の相関

3. 変形菌に対する抗菌力：変形菌に対する CEX と CER との感受性比較は Table 3 に示す。CEX では ≥ 100 mcg/ml と 25mcg/ml に各1つの大きなピークを、CER では ≥ 100 mcg/ml と 12.5mcg/ml に各1つのピークを認めた。また CEX, CER の感受性相関は Fig. 3 に示す。両者に相関が認められたが、CEX のほうが、CER に比し 1/2 ないし 1/3 の抗菌

力を示した。

4. 肺炎桿菌に対する抗菌力：7株において肺炎桿菌に対する CEX と CER との感受性比較を行なった。結果は Table 3 に示す。CER は 100mcg/ml 以上に3株、CEX も 100mcg/ml 以上に3株と同様の分布を示したが、それ以下の濃度では CER のほうが CEX よりも抗菌力が3倍ないし4倍良好であった (Fig. 4)。

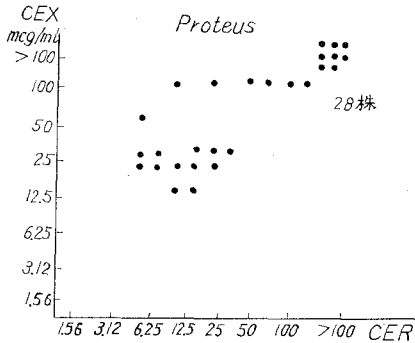


Fig. 3 尿路感染症分離菌の CEX, CER 感受性の相関

Table 3 尿路感染症分離変形菌, 肺桿菌に対する CEX, CER の抗菌力 変形菌28株, 肺桿菌7株

MIC mcg/ml	菌種	CEX	CER	菌種	CEX	CER
>100	変形菌	8	8	肺桿菌	3	3
100		6	2		1	
50		1	2		2	1
25		11	4		1	
12.5		2	7			2
6.25			5			1
3.12						
1.56						

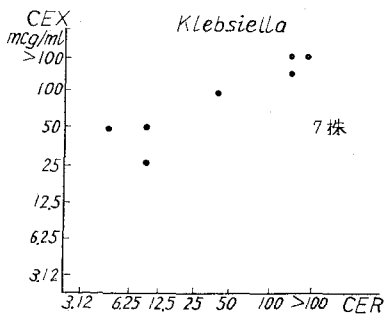
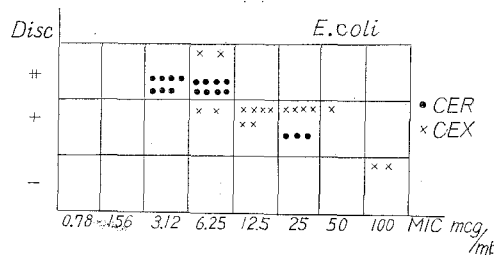


Fig. 4 尿路感染症分離菌の CEX, CER 感受性の相関

5. 大腸菌に対する寒天平板希釈法の MIC とディスクによる感受性との比較：比較には CER のディスクは昭和ディスク 30mcg, CEX は Lilly 社特製の 30mcg のものを使用した。ディスクの直径 0~9.9mm のものを (-), 10~19.9mm のものを (+), 20mm 以上のものを (++) の3段階に分け、CEX, CER のディスクの直径と寒天平板希釈法による MIC との関係を検索した。結果は Fig. 5 に示す。CEX においてはディスクが (++) を示すものは寒天平板希釈法による MIC が 6.25mcg/ml の部分にあり, (+) を示すものは 6.25mcg/ml より 50mcg/ml の部分にあり, (-) を示すものは 100mcg/ml の部分にあった。



CEX と CER におけるディスク感受性の関係

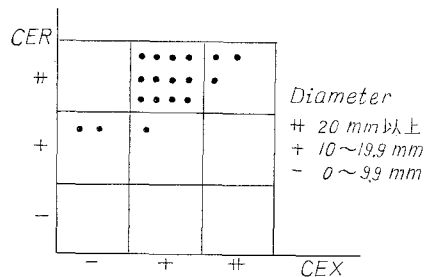


Fig. 5 CEX, CER の平板希釈法による MIC とDisk 感受性の関係

次に CER と CEX においてディスクによる感受性の相関を検討した。CER で (++) を示すものは15株であるのに反し CEX では3株、CER で (+) を示すものは3株であるが、CEX では13株であった。したがって寒天平板希釈法の MIC において、CER のほうが CEX よりも良好であることが、ディスクによっても証明された。

【II】血中濃度

腎機能の正常な健康成人3例に1回 0.5g, 1.0g を経口投与し、血中濃度を測定した。

測定方法は鳥居・川上氏による重層法を用い、検定菌として B. subtilis, PCI 219 株を使用した。結果は Fig. 6, 7 に示す。

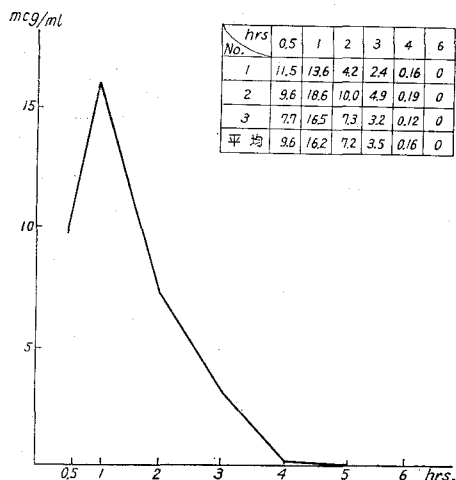


Fig. 6 CEX 0.5g 投与時の血中濃度

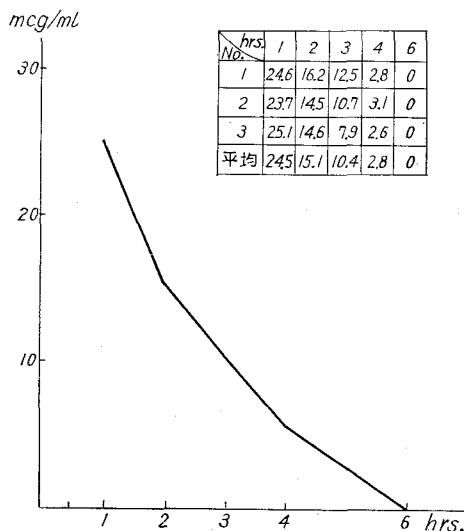


Fig. 7 CEX 1.0g 投与時の血中濃度

0.5g 1回投与後の血中濃度の推移は30分で9.6mcg/ml, 1時間で16.2mcg/mlと最高値を示し, そのご急速に低下し, 2時間では7.2mcg/ml, 3時間では3.5mcg/ml, 4時間では0.16mcg/mlを示し, 6時間では血中に証明しえなかった。

【Ⅲ】尿中排泄率

尿中排泄率は CEX 1.0g を投与し血中濃度を測定した3症例について測定した。測定方法は血中濃度と同様である。測定成績は Fig. 8 に示す。尿中排泄率はきわめてよく, 6時間までに全例80%以上の排泄を認めた。すなわち, 1.0gを投与した場合, 症例1では84.4%, 症例2では83.4%, 症例3では88.2%の排泄を認めた。

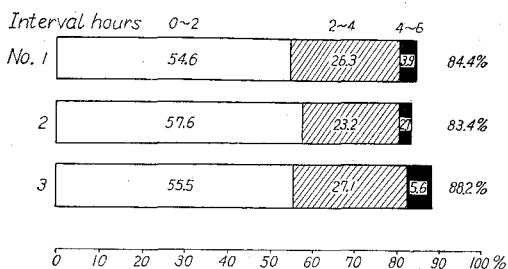


Fig. 8 CEX 1.0g 投与時の尿中排泄率

臨床成績

1968年6月より1969年1月まで, 神戸大学泌尿器科を訪れた外来および入院患者31例を対象とした。CEXは250mgカプセルを用い, 1日投与量は, 成人1.5ないし2.0g, 学童1.5g, 小児は1.0gとし, 1日3~4回に分服経口投与した。投与期間は症例により異なるが, 最短3日, 最長14日間使用した。

効果の判定は次の基準に従った。

著効：自覚症状および尿中菌ともに消失したもの。

有効：自覚症状あるいは尿中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所見ともに改善を認めなかったもの。

結果は Table 4, 5 に示した。使用症例全体では, 著効21例, 有効4例, 無効5例, 不明1例で, 有効率83.3%の結果を得た。これを不明の1例を除き, 急性単純性尿路感染症, 慢性単純性尿路感染症, 合併症を認める複雑な尿路感染症の三つに大別して, 疾患別の効果をみると, Table 6 に示すごとく, 急性単純性のもの13例では, 著効12例, 有効1例, 無効はなく, 有効率100%, 慢性単純性のもの7例では, 著効5例, 有効1例, 無効1例, 有効率85.7%, 合併症を認めるもの10例では, 著効4例, 有効2例, 無効4例, 有効率60%となる。

起因菌別の治療効果をみると, ブドウ球菌, 糞便連鎖球菌, 淋菌, 大腸菌, プロテウス属, クレブシエラなどにはよく, ほとんど全例に効果を認めた。無効例における起因菌の内訳は, 単純な尿路感染の1例では, グラム陽性菌, 合併症を認める複雑な尿路感染4例では, Proteus mirabilis, Enterobacter, Pseudomonas 各1例, Morganella と E. coli の混合感染1例であった (Table 7)。

治療効果と MIC の関係は, Table 8 に示すとおり, だいたい 25mcg/ml 以下で著効を示すものが多く, 50mcg/ml で有効・無効の境界が画された。ま

Table 4 CEX の臨床使用例（その1）

症例名	氏名	年齢	診断名	原因菌	投与量		経過		尿 所 見				効 果	副 作 用	CEX MIC	感 受 性 (ディスク)																						
					一 日 量	投 与 日 数	症 状 消 退 日 数	菌 消 失 日 数	蛋 混 濁	前		後				S M	C P	T C	K M	C E	A B P C	Na G	P C G	M P I P C	E M	C E T												
										白 血 球	蛋 混 濁	白 血 球															蛋 混 濁											
1	S.N.	6♀	急性腎盂炎	E. coli	1.0	8	3	<4	-	4~5/1	シヤ	-	0	+	-	12.5	+	-	+	+	+	+	-	+														
2	Y.Y.	13♀	右腎盂炎	Strept. faecalis	1.0	7	4	<4	-	+	9~10/1	シヤ	-	4~5/1	シヤ	+	-	6.25																				
3	H.T.	8♀	慢性腎盂腎炎	E. coli	1.0	10	5	<4	-	+	15~20/1	シヤ	-	1~2/1	シヤ	+	-						+													+		
4	C.M.	37♀	〃	グラム陽性菌	2.0	14	改善せず	消えず	-	+	7~8/1	シヤ	-	+	0~1/1	シヤ	-	-																				
5	C.I.	28♀	慢性腎盂炎	Prot. vulgaris	2.0	8	6	<4	-	-	4~5/1	シヤ	-	0~1/1	シヤ	+	-			+	+	+	+	-	-													
6	T.T.	5♂	急性膀胱炎	認めず	1.5	7	4	/	-	-	9~10/1	シヤ	-	1~2/1	シヤ	+	-																					
7	H.T.	45♀	〃	E. coli	1.5	4	2	<4	-	+	無	数	-	4~5/1	シヤ	+	-									+	+											
8	Y.A.	13♂	〃	Strept. faecalis	1.5	7	3	<4	±	-	7~8/1	シヤ	-	1/1	シヤ	+	-																					
9	F.S.	38♀	〃	認めず	2.0	4	2	/	-	+	無	数	-	0		+	-																					
10	M.N.	19♀	〃	E. coli	2.0	4	3	<4	-	+	無	数	-	0		+	-			+	+	+	+	+	+													
11	K.F.	40♂	〃	Staph. aureus	2.0	4	3	2	-	-	5~6/1	シヤ	-	0~1/1	シヤ	+	-	6.25																				
12	T.H.	34♀	〃	E. coli	2.0	4	2	<4	-	-	4~5/1	シヤ	-	0~1/1	シヤ	+	-	12.5																				
13	T.M.	63♀	〃	グラム陽性球菌	2.0	4	3	<4	-	-	3~4/1	シヤ	-	0~1/1	シヤ	+	-																					
14	K.I.	23♀	慢性膀胱炎	Klebsiella	2.0	5	5	消えず	-	-	3~4/1	シヤ	-	2~3/1	シヤ	+	-																					
15	Y.H.	36♀	〃	E. col.	2.0	6	3	<4	-	-	5~6/1	シヤ	-	0~1/1	シヤ	+	-			+	-	+	+	+	+												+	
16	Y.K.	41♀	〃	Strept. faecalis	2.0	4	3	<4	-	+	10~20/1	シヤ	-	0~1/1	シヤ	+	-			+	-	+	+	+	+												菌交代 Prot. vulg.	
17	K.K.	50♂	〃	E. coli	2.0	7	3	<4	-	+	15~20/1	シヤ	-	2~3/1	シヤ	+	-																					
18	M.U.	48♀	〃	グラム陰性桿菌	2.0	3	/	/	-	-	3~4/1	シヤ	/			不明																						腎部 不快感 (中止)

石神・ほか：泌尿器科領域における Cephalixin の応用

Table 6 CEX による疾患別治療効果

急性疾患					慢性疾患					合併症を認めるもの				
疾患名	症例数	著効	有効	無効	疾患名	症例数	著効	有効	無効	疾患名	症例数	著効	有効	無効
急性腎盂炎	2	1	1	0	慢性腎盂炎	3	2	0	1	腎盂炎	2	1	1	0
急性膀胱炎	8	8	0	0	慢性膀胱炎	4	3	1	0	腎膿腫 (敗血症を含む)	2	0	0	2
急性淋疾	2	2	0	0						膀胱炎 (前立腺摘除後)	2	1	1	0
急性尿道炎	1	1	0	0						膀胱結石術後	1	0	0	1
										膀胱炎術後	1	0	0	1
										膀胱腫瘍術後	2	2	0	0
計	13	12	1	0		7	5	1	1		10	4	2	4
有効率 %	100				85.7				60					
					83.3									

Table 7 CEX による起菌別治療効果

単純な尿路感染症					複雑な尿路感染症				
起菌因	症例	著効	有効	無効	起菌因	症例	著効	有効	無効
Staph. aureus	2	2			E. coli	3	3		
Strept. faecalis	3	2	1		Proteus vulgaris	1	1		
N. gonorrhoeae	2	2			Proteus mirabilis	2		1	1
E. coli	7	7			Enterobacter	1			1
Proteus vulgaris	1	1			Pseudomonas	1			1
Klebsiella	1		1		(Strept. viridans Enterobacter Rettgerella)	1		1	
グラム陽性球菌	1	1							
グラム陽性菌	1			1	(Morganella E. coli)	1			1
計	18	15	2	1		10	4	2	4

た、治療効果とディスクによる感受性との関係は、感受性(++)では全例有効で、感受性(+)のものでも著効を示した例がかなり認められた (Table 9).

Table 8 CEX 治療効果と MIC との関係

(19株) ○ 単純な尿路感染症
× 複雑な尿路感染症

効	著効	○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○				
	有効		×	×	×	×	
果	無効					×	×
						×	×
		3,12	6,25	12,5	25	50	100 100<
MIC mcg/ml							

Table 9 CEX 治療効果とディスクによる感受性との関係

(19株) ○ 単純な尿路感染症
× 複雑な尿路感染症

効	著効	○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○		(-) 0~9.9mm
	有効	○	×	×	(+) 10.0~19.9 mm
果	無効		×	×	(++) 20.0mm~
				×	×
		++	+	-	
ディスクによる感受性					

副作用：臨床症例31例中1例に腹部不快感の訴えあり、この例は2.0g 3日間で投与を中止した。その他の30例および血中濃度測定症例6例においては、特記すべきものを認めなかった。

考按ならびに総括

感染症治療において、cephalosporin C 系抗生剤の効果は、他の抗生剤に比し卓越したものがあり、現在、多くの臨床家が重症感染症に使用し、患者の危急を救っていることが少なくない。

しかし、すでに市販されている cephalosporin C 系抗生剤、cephaloridine, cephalothin

(CET) は、いずれも注射用製剤であるため、その使用範囲が制限されるうらみがあった。

今回、Lilly 社の開発した CEX は経口製剤であり、入院・外来の区別なく適応が可能である。われわれが尿路感染症に試みたところでは、急性腎盂炎、急性膀胱炎、急性淋疾、急性尿道炎などには全例奏効し、慢性腎盂炎、慢性膀胱炎の症例7例に対しても、著効5例、有効1例という成績を得たほか、合併症を伴った複雑な尿路感染症においても60%に奏効した。

合併症を伴った腎盂炎、慢性膀胱炎では菌そのものに対する抗生剤の感受性はあっても、宿主側の何らかの原因で無効例を示すものが多いが、CEX においては有効例がかなり多数認められ、このことは既存の抗生剤に比し、CEX が優れていることをうかがわせる。

全症例31例中28例に菌を検出しえたが、そのうち20例、71.4%は、1日投与量にかかわらず4日以内に尿中菌は消失した。菌別には、ブドウ球菌、淋菌、大腸菌などは全例尿中菌の消失を認め、一方、Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter, Proteus mirabilis や混合感染例では尿中菌の消失を認めなかった。

投与量と治療効果は、成人では血中濃度、抗菌力から考えて、1日 2.0g 4回分服投与が適当であると考えられる。しかし少数であるが、1日 1.5g を用いたわれわれの症例では、効果のうえて 2.0g と変わりがなかったことから、1.5g 投与でも満足すべき効果が得られるのではないかと推測する。また今回の症例では成人での 1.0g 投与症例がないが、急性単純性の尿路感染症には上述の量よりも少量でも効果があるのではないかとと思われる。

血中濃度は、経口であるにもかかわらず、従来の CER, CET 筋注の値とはほぼ同等の血中濃度を得、尿中排泄も 6 時間で 80% 以上と良好で、これは他のどの合成 PC 系抗生物質にも見られなかったことであり CEX の特徴であると考えられる。しかし 0.5g, 1.0g 投与後の血中濃度持続は 6 時間以内で、この点もう少し持続のあるほうがよいのではないかと考える。しかし逆に腎機能不全のある感染例では、こういう排泄の良好な薬剤が大いに役立つものと思われる。

抗菌力は従来の CER, CET に比し1/2~1/4で、大腸菌、ブドウ球菌には耐性を示すものが少ないが、変形菌、肺炎桿菌、腸球菌に対しては100mcg/ml以上の耐性菌を多数に認めた。この点、ある程度、CER, CET に比し治療範囲がせばめられるのではないかと考える。

副作用は1例に腹部不快感の訴えがあったのみで、penicillin系薬剤に見られるアレルギー様副作用は1例も経験しなかった。しかし CEXも半合成 penicillin 類似の薬剤であるから、今後その点を留意して使用すべきと考える。

以上、cephalosporin C系の抗生剤、cephalexinは経口で良好な吸収を示し、排泄も良好で、その1.0~2.0gを1日3~4回分服投与してほとんど副作用を認めず、単純性の尿路感染症はもとより、合併症のある尿路感染症にもかなりの効果を認めえたので、広くこれらの尿路感染症の治療に試みるべき価値ある薬剤と思われる。

結 語

1) 臨床使用成績

cephalexin (Lilly) を31例の尿路感染症に使用し、著効21例、有効4例、無効5例、不明1例、有効率83.3%の成績を得た。

2) 血中濃度

CEX 0.5g, 1.0g, 経口投与後の血中濃度のピークは1時間後にあり、そのご急速に減少し、持続は4時間まで認められた。

3) 尿中排泄

CEX 1.0g 経口投与後、6時間までの尿中排泄は80%以上ときわめて良好であった。

4) 抗菌力

ブ球菌、大腸菌、変形菌、肺桿菌

に対する抗菌力を CER と比較すると1/2~1/4と劣っていた。

5) 副作用

31例中1例に腹部不快感を訴えたほか特記すべきものを認めなかった。

本稿の要旨は第17回日本化学療法学会総会(1969年4月、大阪)にて発表した。なお本研究に用いた cephalexin は塩野義製薬株式会社より提供を受けた。

参 考 文 献

- 1) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. 日本化学療法学会効果判定基準研究会 MIC 小委員会: Chemotherapy, **16**(1): 98~99, 1968.
- 2) Cephalexin, a New Orally Absorbed Cephalosporin Antibiotic. W. E. Wick: Applied Microbiol., **15**: 4, 765, 1967.
- 3) Cephalexin and Cephaloglycin Activity *In vitro* and Absorption and Urinary Excretion of Single Oral Doses in Normal Young Adults. P. Braun, et al.: Applied Microbiol., **16**: 11, 1684, 1968.
- 4) Studies on Therapy of Staphylococcal Infections in Monkeys. III. Comparison of Cephalothin, Cephaloridine and Cephalexin. S. Saslaw, et al.: Am. J. Med. Sci., **256**: 136, 1968.
- 5) Cephalexin: A New Antibiotic. R. S. Griffith, et al.: Clin. Med., **75**: 14, 1968.
- 6) Cephalexin: *In vitro* Bacterial Susceptibility, Absorption in Volunteers, and Antibacterial Activity of Sera and Urine. R. L. Perkins, et al.: Am. J. Med. Sci., **256**: 122, 1968.

(1969年6月11日特別掲載受付)