

急性単純性膀胱炎に対する Cefradine (CED) の臨床効果

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 西浦常雄教授)

兼松 稔・加藤 直樹
栗山 学・坂 義人
清水 保夫・河田 幸道
西浦 常雄

高山赤十字病院泌尿器科 (部長: 酒井俊助博士)

酒井 俊助

CLINICAL EVALUATION OF CEFRADINE
IN ACUTE SIMPLE CYSTITISMinoru KANEMATSU, Naoki KATO, Manabu KURIYAMA, Yoshihito BAN,
Yasuo SHIMIZU, Yukimichi KAWADA and Tsuneo NISHIURA*From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine**(Director: Prof. T. Nishiura, M.D.)*

Shunsuke SAKAI

*From the Department of Urology, Takayama Red Cross Hospital**(Director: S. Sakai, M.D.)*

Thirty female patients with acute simple cystitis were treated with oral cefradine at a daily dose of 750 mg or 1,000 mg for 3, 4 or 5 days, and the therapeutic results were evaluated by the criteria proposed by the UTI Committee, Japan.

- 1) The overall clinical efficacies of treatment were excellent in 26 (86.7%), moderate in 3 (10.0%) and poor in only one. Overall effectiveness rate was 96.7%.
- 2) As to drug-related side effects, stomach ache and eruption were observed in two patients.

The results indicated that cefradine is very effective and safe drug for acute simple cystitis.

Key words: Infection, Cystitis, Cefradine, UTI criteria

緒 言

cefradine (CED) は米国 Squibb 社で開発されたセファロスポリン系の抗生物質で、広い抗菌スペクトラムを有し、*Pseudomonas* 属など一部の菌種を除いたグラム陽性菌、グラム陰性菌に抗菌力を示す。本剤は Fig. 1 に示す構造を有し、この形で経口、筋注および静注のいずれの経路でも投与可能である¹⁾。国内では1978年3月以降経口剤として三共株式会社から Cefiro® の名称で発売され、呼吸器感染症、尿路感染症

をはじめとする各種の感染症に臨床投与されている。そしてこれまでに各種の病態の尿路感染症に対し、本剤の優れた治療効果が認められている。一方、その後もつぎつぎと新しい抗生物質や合成抗菌剤が開発されているが、最近ではそれぞれの薬剤の尿路感染症に対する薬効評価は、UTI 薬効評価基準^{2,3)}にそって客観的に行なう方法が一般化してきた。しかし CED の開発当時には、UTI 薬効評価基準がまだ確立されていなかったため、本剤の治療成績は各研究施設独自の判定基準によったものである。CED が開発されて数年

Table 1. Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with cefradine (CED)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
				Dose mg x /day	Route	Duration (days)			Species	Count (/ml)	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr.	
1	53	F	A.S.C.	250 x 3	p.o.	4	<u>+</u> +	<u>+</u> +	<u>P.mirabilis</u> <u>P.mirabilis</u>	<u>10⁷</u> <u>10⁶</u>	<u>25</u> <u>25</u>	Poor	Poor	Stomach-ache
2	22	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	5	<u>++</u> -	<u>++</u> -	<u>E.coli</u> -	<u>10⁷</u> -	<u>25</u>	Excellent	Excellent	-
3	28	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	5	<u>+</u> -	<u>+++</u> -	<u>E.coli</u> -	<u>10⁷</u> -	<u>6.25</u>	Excellent	Excellent	-
4	19	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	5	<u>+</u> -	<u>+</u> -	<u>E.coli</u> -	<u>10⁶</u> -	<u>25</u>	Excellent	Excellent	-
5	28	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	5	<u>++</u> -	<u>++</u> +	<u>E.coli</u> -	<u>10⁷</u> -	<u>25</u>	Moderate	Moderate	-
6	25	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	4	<u>++</u> -	<u>+</u> -	<u>E.coli</u> -	<u>10⁷</u> -	<u>12.5</u>	Excellent	Excellent	-
7	16	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	4	<u>++</u> -	<u>++</u> -	<u>E.coli</u> -	<u>10⁷</u> -	<u>25</u>	Excellent	Excellent	-
8	28	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	5	<u>+</u> -	<u>++</u> -	<u>S.epidermidis</u> -	<u>10⁵</u> -	<u>3.13</u>	Excellent	Excellent	-
9	61	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	4	<u>++</u> -	<u>+</u> -	<u>E.coli</u> -	<u>10⁷</u> -	<u>12.5</u>	Excellent	Excellent	-
10	24	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	5	<u>++</u> -	<u>+++</u> -	<u>E.coli</u> -	<u>10⁷</u> -	<u>6.25</u>	Excellent	Excellent	-
11	36	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	4	<u>++</u> -	<u>++</u> -	<u>E.coli</u> -	<u>10⁷</u> -	<u>?</u>	Excellent	Excellent	-
12	59	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	5	<u>++</u> -	<u>++</u> -	<u>E.coli</u> -	<u>10⁷</u> -	<u>50</u>	Excellent	Excellent	-

13	28	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	5	$\frac{++}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{E.coli}{-}$	$\frac{10^7}{-}$	$\frac{12.5}{-}$	Excel- lent	Excel- lent	-
14	43	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	5	$\frac{++}{-}$	$\frac{++}{-}$	$\frac{E.coli}{-}$	$\frac{10^7}{-}$	$\frac{12.5}{-}$	Excel- lent	Excel- lent	-
15	49	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	4	$\frac{+}{-}$	$\frac{++}{-}$	$\frac{E.coli}{-}$	$\frac{10^7}{-}$	$\frac{12.5}{-}$	Excel- lent	Excel- lent	-
16	41	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	4	$\frac{++}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{E.coli}{-}$	$\frac{10^4}{-}$	$\frac{12.5}{-}$	Excel- lent	Excel- lent	-
17	28	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	4	$\frac{++}{-}$	$\frac{++}{-}$	$\frac{S.epidermidis}{-}$	$\frac{10^7}{-}$	$\frac{6.25}{-}$	Excel- lent	Excel- lent	-
18	22	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	4	$\frac{++}{-}$	$\frac{++}{-}$	$\frac{E.coli}{-}$	$\frac{10^7}{-}$	$\frac{25}{-}$	Excel- lent	Excel- lent	-
19	23	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	4	$\frac{++}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{E.coli}{-}$	$\frac{10^7}{-}$	$\frac{12.5}{-}$	Excel- lent	Excel- lent	-
20	21	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	4	$\frac{++}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{E.coli}{-}$	$\frac{10^6}{-}$	$\frac{50}{-}$	Excel- lent	Excel- lent	-
21	50	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	5	$\frac{++}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{E.coli}{-}$	$\frac{10^6}{-}$	$\frac{12.5}{-}$	Excel- lent	Excel- lent	-
22	25	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	4	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{E.coli}{-}$	$\frac{10^7}{-}$	$\frac{12.5}{-}$	Excel- lent	Excel- lent	-
23	35	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	4	$\frac{++}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{K.pneumoniae}{K.pneumoniae}$	$\frac{10^7}{10^4}$	$\frac{12.5}{?}$	Moderate	Moderate	-
24	37	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	5	$\frac{++}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{E.coli}{-}$	$\frac{10^5}{-}$	$\frac{12.5}{-}$	Excel- lent	Excel- lent	-
25	20	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	5	$\frac{+}{-}$	$\frac{++}{-}$	$\frac{S.epidermidis}{-}$	$\frac{10^6}{-}$	$\frac{6.25}{-}$	Excel- lent	Excel- lent	-
26	37	F	A.S.C.	250 x 4	p.o.	4	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{E.coli}{E.coli}$	$\frac{10^6}{10^3}$	$\frac{6.25}{?}$	Moderate	Excel- lent	Eruption

No.	Sex	A.S.C.	Dose	Route	No. of cases	UTI		E. coli	Criteria	Evaluation	
						Before treatment	After treatment				
27	66	F	A.S.C.	250 x 4	4	++	++	-	10 ⁷	25	Excel-lent
28	37	F	A.S.C.	250 x 4	3	+	+	-	10 ⁷	12.5	Excel-lent
29	36	F	A.S.C.	250 x 4	3	++	+	-	10 ⁷	25	Excel-lent
30	42	F	A.S.C.	250 x 4	5	+	++	-	10 ⁷	12.5	Excel-lent

A.S.C. : acute simple cystitis * UTI : Criteria by the UTI committee ** Dr. : Doctor's evaluation

を経過し、尿路感染菌の推移もみられる現時点において、同薬剤の治療効果をあらためて UTI 基準に従って客観的に検討し、開発当時の成績と比較することは有意義と考えられる。そこで今回われわれは最近経験した女子急性単純性膀胱炎に対する CED の治療効果を UTI 基準に従って評価し、同時に原因菌の同薬剤に対する感受性を検討した。そしてこれらの結果を開発当時の成績と比較検討したので報告する。

検討対象と検討方法

1. 検討対象

1979年12月より1980年9月までに岐阜大学医学部附属病院泌尿器科ならびに高山赤十字病院泌尿器科で治療した女子急性単純性膀胱炎の CED 投与症例のうち、UTI 薬効評価基準の患者条件に合致した30例を検討対象とした。

2. 投与薬剤・投与方法

CED 250 mg (1カプセル) を1日 750 mg~1,000 mg 分3または分4で、3ないし5日間連日経口投与した。他剤の併用は行なわないことを原則としたが、大部分の症例は整腸剤、ビタミン剤が併用されていた。ただし、消炎鎮痛剤、鎮痙剤等、多少とも薬効を左右すると思われる薬剤の併用は皆無であった。

3. 効果判定

投与前後の自覚症状、膿尿、細菌尿に対する効果、総合臨床効果および細菌学的効果を UTI 薬効評価基準に従って判定した。ただし効果判定の時期は、3日間投与後を原則したが、患者の通院の都合などで、4日間あるいは5日間投与後判定例も今回の検討では含めた。

4. 原因菌の細菌学的検討

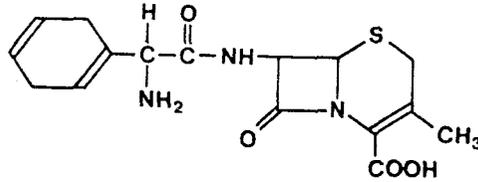
薬剤投与前後に尿から分離された細菌の CED に対する薬剤感受性を、MIC を測定し検討した。MIC は日本化学療法学会標準法⁴⁾に従って測定した。感受性測定用培地には heart infusion agar を使用し、接種菌量は 10⁸/ml と 10⁶/ml とした。

5. 副作用の検討

全症例について、胃腸症状や発疹などの自覚的症状を検討し、約半数例について末梢血の血球数、血液像の推移を検討した。

検討結果

投与症例一覧を Table 1 に示した。症例 No.1 のみが CED 1日 750 mg 投与例であるが、これは患者が胃弱のため自らの判断にて就寝前の服用を中止し



7- [D (-) - 2-amino-2-(1,4-cyclohexadien-1-yl)-acetamido]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0.] oct-2-ene-2-carboxylic acid

Fig. 1. Structure of Cefradine

たものである。投与日数は、3日間投与2例、4日間投与15例、5日間投与13例となっている。自覚症状、膿尿効果、細菌尿効果およびこれらの効果によって判定された総合臨床効果を Table 2 に示した。

1. 自覚症状に対する効果
消失29例 (97%)、不変1例 (3%) であった。
2. 膿尿に対する効果
正常化28例 (93%)、不変2例 (7%) であった。
3. 細菌尿に対する効果
陰性化27例 (90%)、減少1例 (3%)、不変2例 (7%) であった。
4. 総合臨床効果
著効26例 (87%)、有効3例 (10%)、無効1例 (3%) で総合有効率97%と優れた治療効果を認めた。
5. 細菌学的効果

Table 3 に示した。今回の症例はいずれも単独感染例で、30株中 *E. coli* が最も多く25株を占め、そのうち24株 (96%) が投与後に消失した。*S. epidermidis* 3株はいずれも消失したが、*K. pneumoniae* 1株、*P. mirabilis* 1株はいずれも消失しなかった。したがって30株の細菌消失率は90%であった。投与後出現菌または交代菌は皆無であった。

原因菌の MIC 分布と細菌消失率との関係を Table 4, 5 に示した。10⁶/ml 接種では、*E. coli* 25株の MIC 分布は、6.25 μg/ml が3株、12.5 μg/ml が13株、25 μg/ml が6株および 50 μg/ml が2株で、12.5 μg/ml にピークを認めた。6.25 μg/ml の株のうち、1株が薬剤投与後も消失しなかった。*K. pneumoniae* と *P. mirabilis* 各1株は、それぞれ 12.5 μg/ml、25 μg/ml の MIC 値を示し、いずれも存続した。*S. epidermidis* の3株は 6.25 μg/ml 以下の低い MIC 値を示し、いずれも消失した。

6. 副作用の検討

自覚的副作用として、胃痛1例、発疹1例がみられ、

出現率は各3%であったが、程度は軽く薬剤投与終了とともに消失した。薬剤投与前後の末梢血球数ならびに血液像の推移を観察し、その結果を Table 6 に示した。1例に RBC, Hb, Ht の異常がみられたが、これは hemoconcentration が原因と考えられ、薬剤とは無関係のように思われた。投与前 WBC が 10,000/mm³ 以上の5例は、いずれも投与後正常域に復した。血液像に関する異常は1例も認められなかった。

考 察

GED の化学構造は cephalexin のそれと類似しており、これまでの基礎的検討では、吸収、排泄、抗菌力および毒性などは cephalexin とほぼ同等の結果が得られている。一方本剤の尿路感染症に対する臨床効果は、急性症例に対して90%以上、慢性症例に対して50%以上の効果が得られている¹⁾。しかしこれらの臨床効果は、各研究施設独自の基準に従って個々に判定したものを集計した成績である。そこでわれわれは前述のごとく、最近経験した女子急性単純膀胱炎に対する CED の治療効果を UTI 薬効評価基準に従って検討し、当時の成績との比較を試みたわけであるが、総合臨床効果は著効86.7%、有効10.0%、無効3.3%というきわめてすぐれた結果を得た。UTI 薬効評価基準では、単純性尿路感染症における投与期間は3日間とされているが、今回の検討では4日間以上の症例がほとんどである。一般に投与期間3日間と5日間との比較では、著効率は上昇するが総合有効率は変わらない⁵⁾。したがって総合有効率96.7%という成績は、急性単純性膀胱炎に対する治療効果としては、本剤が国内で臨床治験をされた当時の成績を実証し、さらに現在においてもきわめてすぐれた効果が得られることを示している。

原因菌の菌種別頻度では、*E. coli* が25株83%と圧

Table 2. Overall clinical efficacy of cefradine (CED) in acute simple cystitis 250 mg×3~4/day, 3~5 days treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
		Clear- ed	De- creas- ed	Un- chang- ed	Clear- ed	De- creas- ed	Un- chang- ed	Clear- ed	De- creas- ed	Un- chang- ed	
Bacteriuria	Eliminated	26		1							27 (90.0%)
	Decreased (Replaced)	1									1 (3.3%)
	Unchanged	1								1	2 (6.7%)
Efficacy on pain on urination		29	(96.7%)		0	(0%)		1	(3.3%)		Case Total 30
Efficacy on pyuria		28	(93.3%)		0	(0%)		2	(6.7%)		
<input type="checkbox"/> Excellent		26			(86.7%)			Overall effectiveness rate 29/30 (96.7%)			
<input type="checkbox"/> Moderate		3			(10.0%)						
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)		1			(3.3%)						

Table 3. Bacteriological response to cefradine (CED) in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
E.coli	25	24 (96 %)	1
K.pneumoniae	1	0 (0 %)	1
P.mirabilis	1	0 (0 %)	1
S.epidermidis	3	3 (100 %)	0
Total	30	27 (90 %)	3

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 4. Relation between MIC and bacteriological response in cefradine (CED) treatment

Isolates	M I C (μ g/ml)										Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
E.coli					2/3	13/13	6/6	2/2			1/1	24/25
K.pneumoniae						0/1						0/1
P.mirabilis							0/1					0/1
S.epidermidis				1/1	2/2							3/3
Total				1/1 (100%)	4/5 (80%)	13/14 (93%)	6/7 (86%)	2/2 (100%)			1/1 (100%)	27/30 (90%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 6. Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definite- ly not	Subtotal		
RBC	15							1 (7%)	14 (93%)	
Hb	15							1 (7%)	14 (93%)	
Ht	15							1 (7%)	14 (93%)	
WBC	15								10 (67%)	5 (33%)
Baso.	12								12 (100%)	
Eosino.	12								12 (100%)	
Neutro.	12								12 (100%)	
Lympho.	12								12 (100%)	
Mono.	12								12 (100%)	
Thrombo.	13								13 (100%)	
No. of cases with deteriorated laboratory test results				0				1		

- 3) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第二版) 補遺. *Chemotherapy* 28: 1352~1358, 1980
- 4) MIC 測定法 改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 改定について. *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 5) 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
- 6) 坂 義人・河田幸道・西浦常雄: Cephadrine に関する基礎的, 臨床的研究. *Chemotherapy* 23: 369~378, 1975

(1981年4月6日受付)

アレルギー性疾患 慢性肝疾患に……

■グリチルリチン製剤

強力ネオミノファーゲン

健保略称 強ミノC

●作用

抗アレルギー作用, 抗炎症作用, 解毒作用, インターフェロン誘起作用, および肝細胞障害抑制・修復促進作用を有します。

●用法・用量

1日1回, 1管 (2ml, 5ml, または20ml) を皮下または静脈内に注射。
症状により適宜増減。

慢性肝疾患には, 1日1回, 40ml を静脈内に注射。年齢, 症状により適宜増減。

●適応症

アレルギー性疾患 (喘息, 蕁麻疹, 湿疹, ストロフルス, アレルギー性鼻炎など)。食中毒。薬物中毒, 薬物過敏症, 口内炎。

慢性肝疾患における肝機能異常の改善。

包装 20ml 5管・30管, 5ml 5管・50管, 2ml 10管・100管

※使用上の注意は, 製品の添付文書をご参照下さい。

●内服療法には

グリチロン 錠二号

包装 1000錠, 5000錠

健保適用

株式会社 ミノファーゲン製薬本舗 (〒160) 東京都新宿区新宿3-1-12