

尿路感染症に対する Cephalexin-Lilly の 使用経験

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）

加 藤 篤 二
小 松 洋 輔
山 下 喬 世

CEPHALEXIN-LILLY FOR URINARY TRACT INFECTION

Yōsuke KOMATSU, Akiyo YAMASHITA and Tokuji KATŌ

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Chairman : Prof. T. Katō, M. D.)

Cephalexin was administered to the patients with urinary tract infection and the following results were obtained.

1. Very good results were obtained in non-complicated urinary tract infections. There was no difference between the group of 1 gram per day and that of 2 grams.
2. For complicated urinary tract infections, two grams were administered. Effectiveness in percentage was 72.2.
3. Effectiveness against urinary bacteria was studied. Seventy-five per cent of *Staphylococcus*, fifty per cent of *E. coli* and forty per cent of *Klebsiella* infections showed disappearance of microorganism from urine. No effectiveness was observed in *Proteus* and *Pseudomonas* infections.
4. MIC for clinically isolated strains was fairly well correlated with clinical or bacteriologic effects.
5. When 500 mg of cephalexin was orally administered, the blood level reached the peak of 15.8 $\mu\text{g/ml}$ in one hour and was quickly lowered reaching the immeasurably low level in seven hours.
6. As to side effect, two cases of slight gastrointestinal disorder were noted.
7. No ill effects on liver or kidney functions were observed at all.

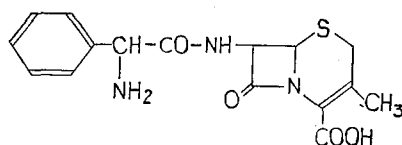
はじめに

cephalexin は米国 E. Lilly 社研究所で開発された新しい経口 cephalosporin C 系抗生物質である。われわれは、今回 cephalexin を

塩野義製薬株式会社から提供され、泌尿器科領域における感染症に使用し、いささかの知見を得たので、その結果を報告する。

cephalexin の化学構造および性状

cephalexin の化学構造は、これまでに知られている cephalosporin C 系抗生物質に類似している。



白色の結晶で、水に対する溶解度は 25°C で 2mg/ml である。

提供を受けた cephalexin (以下 CEX と略) は、1 カプセル中 250mg (力価) を含有するカプセル剤である。

方法および対象

1. 投与対象

投与対象は、泌尿器科領域の感染症 40 例である。このうち 22 例ははかに泌尿器系の疾患を合併しない、いわゆる単純性感染症であり、残りの 18 例は基礎疾患として、腎結石、水腎症、膀胱癌、前立腺肥大症などを合併するいわゆる複雑性尿路感染症である (Table 1)。

Table 1

	単 純 性	複 雑 性	計
膀胱炎	17	8	25
腎盂腎炎	5	10	15
計	22	18	40

2. 投与量および期間

単純性尿路感染症 22 例に対しては、その半数には 1 回 1 カプセル (250mg) を、残りの半数には 1 回 2 カプセル (500mg) を 1 日 4 回原則として 1 週間投与した。複雑性尿路感染症には原則として 1 回 2 カプセル (500mg) を 1 日 4 回 1 週間投与した。

3. 効果の判定基準

投与前および 1 週間投与後の尿中細菌と尿沈渣所見を主とし、熱発、白血球増多、赤沈値の亢進などの臨床症状を参考として効果を判定した。すなわち、尿中細菌が陰性化し、かつ臨床症状が消失した例を著効、菌陰性とはならないが尿中白血球が減少し、かつ臨床症状が寛解した例を有効、尿所見および臨床症状がある程度改善した例をやや有効、症例が全く好転しなかった例を無効と判定した。

4. 血中濃度および感受性試験

腎機能に異常を認めない 2 症例に 1 回 500mg 経口投与 (空腹時) し、30 分、120 分、240 分、420 分後の

血中濃度を測定した。測定方法は、重層法を用い、検定菌としては *Streptococcus hemolyticus* D 株を使用した。

尿路より分離した各種の菌種に対する CEX の最小発育阻止濃度 (MIC) を、化学療法学会標準法による平板希釈法で測定した。

結 果

各症例の詳細は Table 2 および 3 に示すとおりである。

1. 臨床効果

a) 単純性尿路感染症 22 例

1 日 1 g 投与群 11 例では著効 7 例 (63.6%)、有効 3 例 (27.3%)、やや有効 1 例 (9.1%) で全例に何らかの効果を認めた。1 日 2 g 投与群 11 例では著効 7 例 (63.3%)、有効 1 例 (9.1%)、やや有効 3 例 (27.3%) で同じく全例に何らかの効果を認めた。1 g 投与群と 2 g 投与群の間には効果の差を認めなかった (Table 4)。

b) 複雑性尿路感染症 18 例

16 例に 1 日 2 g 投与を、2 例に 1 日 1 g 投与を行った。1 g 投与症例が少ないため、両群をまとめると、著効 3 例 (16.7%)、有効 4 例 (23.2%)、やや有効 6 例 (33.3%)、無効 5 例 (27.8%) であった。一般に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症では、抗生物質のみでは感染の完治は容易でないが、本剤の投与では有効、著効あわせて 38.8%、やや有効まで含めると 72.2% であった (Table)。

2. 尿中細菌に対する効果

分離しえた菌は 40 株で、*E. coli*, *Proteus*, *Staphylococcus* が多い。単純性例では 21 株中 13 株 (61.9%) で菌の消失をみ、複雑性例では 19 株中 5 株 (26.3%) で菌の消失をみた。

菌種別では、*Staphylococcus* 8 株中 6 株 (75%)、*E. coli* 14 株中 7 株 (50%) に消失をみたが、*Proteus* では 7 株中 2 株 (28.5%) に消失をみたにすぎない。*Pseudomonas*, *Citrobacter* では例数が少ないが全例菌の消失を認めなかった (Table 6)。

3. 血中濃度

CEX 500mg 1 回経口投与後の血中濃度のピークは、1~2 時間後になり、その後、漸次減少して、有効血中濃度は 4 時間後まで認められた。すなわち、2 例の平均値は 30 分値 6.5 μ g/ml, 1 時間値 15.8 μ g/ml, 2 時間値 8.5 μ g/ml, 4 時間値 0.8 μ g/ml を示した。しかし、7 時間後においては 2 症例とも測定し得なかった (Table 7, Fig. 1)。

Table 2 単純性尿路感染症に対する効果

No	Case	Sex	Age	Diagnosis	Complication	Dosage		Urinary Bacteria			Clinical** response	Side effect
						g/day	days	Organism	MIC	After therapy		
1	N.M.	F	61	Chronic cystitis	—	2.0	7	Klebsiella	6.25	E	++	—
2	S.K.	F	32	Acute cystitis	—	2.0	7	E. coli	25	E	++	—
3	H.N.	F	22	Pyelonephritis	—	2.0	7	E. coli	3.13	E	++	—
4	T.K.	F	39	Pyelonephritis	—	2.0	7	Klebsiella	6.25	E	++	—
5	S.K.	F	20	Acute cystitis	—	2.0	7	Staph. epider.	6.25	E	++	—
6	T.K.	F	35	Acute cystitis	—	2.0	9	E. coli	25	P	+	—
7	T.Y.	F	51	Acute cystitis	—	2.0	7	—	—	—	++	—
8	Y.T.	M	40	Pyelonephritis	—	2.0	7	Staph. aureus	3.13	P	±	—
9	T.K.	F	18	Pyelonephritis	—	2.0	7	Klebsiella	12.5	P	+	—
10	S.N.	M	66	Acute cystitis	—	2.0	7	Staph. epider.	6.25	P	±	—
11	S.I.	F	30	Acute cystitis	—	2.0	7	—	—	—	++	—
12	M.M.	F	22	Acute cystitis	—	1.0	6	E. coli	12.5	E	++	—
13	I.K.	F	30	Acute cystitis	—	1.0	6	E. coli Staph. aur.	12.5 3.13	E	++	—
14	K.F.	F	41	Acute cystitis	—	1.0	6	Prot. morg. Klebsiella	100< 6.25	P	+	Anorexia
15	C.I.	F	16	Acute cystitis	—	1.0	6	E. coli	12.5	E	++	—
16	M.N.	F	41	Acute cystitis	—	1.0	6	Prot. mirab. Prot. morg.	3.13 3.13	E	++	—
17	S.Y.	F	35	Acute cystitis	—	1.0	6	E. coli	12.5	E	++	—
18	S.O.	F	20	Acute cystitis	—	1.0	6	Staph. epid. Str. virid.	3.13 3.13	E	++	Abdom. discomf.
19	M.E.	F	29	Acute cystitis	—	1.0	6	E. coli	12.5	E	++	—
20	E.Y.	F	24	Pyelonephritis	—	1.0	6	E. coli	100<	P	+	—
21	M.M.	F	10	Acute cystitis	—	1.5	9	E. coli	12.5	P	±	—
22	G.O.	M	6	Acute cystitis	—	0.5	5	—	—	—	+	—

* E : Eliminated, P : Persist

** ++ : Excellent, + : Good, ± : Fair

4. 感受性試験

CEX 投与症例より分離した細菌40株についての MIC 分布は Table 8 に示したとおりである。すなわち、グラム陽性菌に対しては 3.13~6.25 µg/ml で、グラム陽性菌のうち、E. coli, Klebsiella では 3.13~25 µg/ml でそれぞれ発育阻止された。Proteus, Pseudomonas, Citrobacter はほとんど全株が 100 µg/ml 以上の MIC を示した。

MIC と臨床効果の関係は Table 9 に、MIC と細菌学的効果の関係は Table 10 にそれぞれ示すとおりである。両者ともかなりよく一致した成績を示した。

5. 副作用および臨床検査成績

副作用は 40 例中 2 例に認められた。1 例は食思不振、他の 1 例は胃部不快感を訴えたがいずれも軽度で投与継続しうる程度であった。

投与前後において、S-GOT, S-GPT, BUN, および

alkaline phosphatase を測定したが、いずれの項目も CEX 投与によると思われる変動は認められなかった (Table 9)。

総括および考按

cephalosporin C 系抗生物質としては、すでに cephalothin および cephaloridine が臨床的に使用されており、殺菌作用を有すること、耐性菌がほとんどないこと、抗菌スペクトラムが広いこと、重篤な副作用が少ないことなどの理由により広く使用されるに至っている。しかしこれらは経口投与ではほとんど吸収されず、非経口投与によらざるを得ない欠点があった。経口投与が可能な cephalosporin C 系抗生物質としてはすでに cephaloglycine が報告され

Table 3 複雑性尿路感染症に対する効果

No.	Case	Sex	Age	Diagnosis	Complication	Dosage		Urinary bacteria			**	
						g/day	days	Organism	MIC	After therapy	response	Side effect
23	C.N.	F	39	Pyelonephritis	Postope. of renal fistula	2.0	7	Pseudomonas	>100	P	—	—
24	S.I.	F	45	Pyelonephritis	Postope. of renal stone	2.0	7	E. coli	12.5	P	±	—
25	T.Y.	M	71	Acute cystitis	Vesical stone	2.0	7	Staph. epid.	3.13	E	++	—
26	Y.U.	M	26	Pyelonephritis	Postope. of renal stone Hydronephrosis	2.0	7	Prot. mirab.	>100	P	—	—
27	K.S.	F	29	Pyelonephritis	Postope. of renal stone Hydronephrosis	2.0	7	E. coli	12.5	P	—	—
28	T.T.	F	73	Chronic cystitis	Renal cancer	2.0	7	Prot. mirab.	25	P	±	—
29	T.M.	F	62	Pyelonephritis	Renal stone	2.0	7	Staph. epid.	3.13	E	++	—
30	T.K.	M	78	Chronic cystitis	Hypertrophy of prostate	2.0	7	Klebsiella	25	P	±	—
31	Y.N.	M	37	Pyelonephritis	Postope. of renal stone	2.0	7	Citrobacter	100	P	—	—
32	T.Y.	M	56	Chronic cystitis	Postope. of prostatectomy	2.0	7	Prot. morg.	>100	P	—	—
33	T.K.	F	63	Chronic cystitis	Diverticulum of the bladder, Hydronephrosis	2.0	7	E. coli	6.25	P	+	—
34	T.K.	M	17	Pyelonephritis	Vesical stone Contracted kidney	2.0	7	E. coli	12.5	P	±	—
35	S.K.	M	69	Pyelocystitis	Bladder neck contracture	2.0	7	Str. faecalis	>100	P	+	—
36	S.N.	M	44	Pyelonephritis	Postope. of renal stone	2.0	7	Prot. vulg.	>100	P	+	—
37	C.Y.	F	45	Pyelonephritis	Postope. of renal stone	2.0	7	Pseudomonas	>100	P	±	—
38	T.S.	M	63	Chronic cystitis	Postope. of prostatectomy	2.0	7	Pseudomonas	>100	P	±	—
39	Y.H.	F	38	Acute cystitis	Hydronephrosis	1.0	6	E. coli	6.25	E	++	—
40	T.A.	F	35	Acute cystitis	Vesical stone	1.0	6	E. coli Staph. epider.	12.5 3.13	E	++	—

* E: Eliminated, P: Persist

** ++: Excellent, +: Good, ±: Fair, -: Failure

Table 4 単純性尿路感染症に対する効果

	1日1g投与				1日2g投与			
	著効	有効	やや有効	無効	著効	有効	やや有効	無効
膀胱炎	7	2	1	0	5	1	1	0
腎盂腎炎	0	1	0	0	2	0	2	0
計	7	3	1	0	7	1	3	0

ている。CEXはcephaloglycineに比べて更に高い血中濃度と尿中排泄を示すことが明らかにされている。

Table 5 複雑性尿路感染症に対する効果

	著効	有効	やや有効	無効
膀胱炎	3	1	3	1
腎盂腎炎	0	3	3	4
計	3	4	6	5

Griffith⁴⁾らの報告によれば、CEXの血中濃度は空腹時投与の場合2時間でピークに達し、250mg投与で9 μ g/ml、500mg投与で18 μ g/ml、1,000mg投与の場合には32 μ g/mlに達す

Table 6 尿中細菌に対する効果

	単 純 性		複 雑 性		計	
	分離株数	消失株数 (%)	分離株数	消失株数 (%)	分離株数	消失株数 (%)
Staphylococcus	5	3 (60.0)	3	3 (100.0)	8	6 (75.0)
Streptococcus	1	1 (100.0)	1	0 (0.0)	2	1 (50.0)
E. coli	8	5 (62.5)	6	2 (33.3)	14	7 (50.0)
Klebsiella	4	2 (50.0)	1	0 (0.0)	5	2 (40.0)
Proteus	3	2 (66.7)	4	0 (0.0)	7	2 (28.5)
Pseudomonas	—	—	3	0 (0.0)	3	0 (0.0)
Citrobacter	—	—	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
計	21	13 (61.9)	19	5 (26.3)	40	18 (45.0)

Table 7 CEX 500mg 経口投与時の血中濃度 (μg/ml)

Case	年齢	体重 (kg)	30分	1時間	2時間	4時間	7時間
1	54	78.5	0.0	9.6	11.6	1.6	0.0
2	16	54.0	12.8	22.0	5.4	0.0	0.0

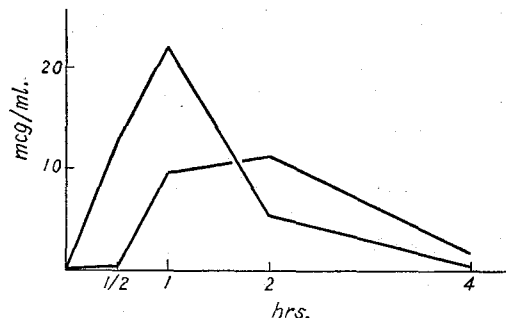


Fig. 1 CEX 500mg 経口投与時の血中濃度

Table 8 CEX投与症例分離菌の MIC

	MIC (μg/ml)						
	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
グラム陽性菌							
Staphylococcus	6	2					
Strepto. viridans	1						
Strepto. faecalis							1
小 計	7	2					1
グラム陰性菌							
E. coli	1	3	8	2			
Klebsiella		3	1	1			
Proteus			1	1			5
Pseudomonas							3
小 計	1	6	10	4			8

Table 9 MICと臨床効果の関係

臨床効果	MIC 3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
著 効	9	4	6	1			
有 効		2	1	1			4
やや有効		1	1	3	2		2
無 効			1			1	3

Table 10 MIC と細菌学的効果の関係

効果	MIC 3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
消 失	9	6	7	1			
残 存	1	1	4	3			10

るといわれる。また尿中回収率は投与量にほとんど関係なく投与後8時間目までにほぼ100%に達するとされている。

われわれは腎機能正常の成人2例に対し、CEX 500mg を投与しその血中濃度を測定したが、投与後1時間でピークに達し、平均 15.8

Table 11 CEX 投与による肝・腎機能の変化

検 査 項 目 (正常範囲)	検 査 例 数	CEX 投与前後の検査値			異常値を示した例の変動
		正常→正常	異常→異常	正常→異常	
GOT (8—40)	30	28	2	0	94→99 104→>200
GPT (5—35)	30	28	2	0	50→44 >200→>200
ALP* (5—18)	24	21	3	0	22→19 23→20 20→25
BUN (10—18)	26	23	0	0	19→23 18→20 23→25

* アルカリフォスファターゼ

μg/ml の濃度を示した。その後はすみやかに血中濃度が低下し、7時間後においては測定不能であった。この結果は前記 Griffith らの成績によく一致する。

一方、病原菌に対する抗菌力は Wick ら¹⁾, Braun ら²⁾, Perkins ら⁵⁾, および Griffith ら⁴⁾ の成績を総合すれば、グラム陽性菌に対しては 3.13~6.25 μg/ml, グラム陰性菌に対しては 6.25~12.5 μg/ml の MIC を示すとされている。しかし、Proteus あるいは Pseudomonas に対しては感受性が低いといわれる。

われわれの成績では、グラム陽性菌は、大部分が、3.13~6.25 μg/ml であったが Streptococcus faecalis 1 株は 100 μg/ml 以上であった。グラム陰性菌では 3.13~25 μg/ml であったが、Proteus, Pseudomonas ではほとんど感受性を示さなかった。この結果は、前記の諸報告によく一致する。

これらの報告から見て、CEX は泌尿器科領域においてしばしばみられる Staphylococcus, E. coli, Klebsiella などによる感染症に対してはすぐれた効果が予想できる。

われわれが今回、尿路感染症に対して、CEX を使用した結果を総括すると、単純性尿路感染症に対しては 1 日 1~2 g の投与できわめて良好な成績を示し、1 g 投与と 2 g 投与の間に効果の差を認めなかった。したがって単純性尿路感染症に対しては 1 日 1 g の投与が適当と考えられる。複雑性尿路感染症に対しては 1 日 2 g の投与で約 40% に著効または有効を認め、やや有効を含めると約 70% の成績を認めた。一般に複雑性尿路感染症の治療は、基礎疾患の種類および程度によって大きく支配され、抗生物質単独の投与のみでは良好な成績を得ることが困難である。CEX 投与によっても同様の傾向を示したが、従来の抗生物質の成績にほぼ同等またはそれ以上の効果を示したものと考えられる。

尿中細菌に対する効果は、Staphylococcus, E. coli, Klebsiella に対しては菌の消失をみた例が多く、Pseudomonas, Proteus に対しては無効例が多かった。この点では上述の試験管内抗菌力の諸報告とほぼ一致する成績が得られた。

副作用および臨床検査値に対する影響に関しては、特に重篤なものはわれわれの成績では認められなかった。

以上の成績からみて、CEX は新しい経口 cephalosporin C 抗生物質として、かなり期待しうる薬剤であると考えたい。

結 語

泌尿器科領域の感染症に対して cephalexin を投与し、次の成績を得た。

1. 単純性尿路感染症に対しては 1 日 1 g 投与と 2 g 投与の間には効果の差なくきわめて良好な成績を得た。
2. 複雑性尿路感染症に対しては主として 1 日 2 g を投与し、有効率は 72.2% であった。
3. 尿中細菌に対する効果は、Staphylococcus に対しては 75%, E. coli に対して 50%, Klebsiella に対しては 40% に消失をみたが、Proteus, Pseudomonas に対しては無効であった。
4. 臨床分離菌の MIC と臨床効果の関係、および MIC と細菌学的効果の関係は、かなりよく一致していた。
5. 500mg 経口投与により血中濃度は投与後 1 時間目に 15.8 μg/ml の peak を示し、その後はすみやかに減少し、7 時間目には測定不能であった。
6. 副作用は 2 例 (40%) に軽度の胃腸症状がみられた。
7. cephalexin 投与によっては、肝機能、腎機能は全く影響を受けなかった。

参 考 文 献

- 1) Wick, W. E.: Cephalexin, a New Orally Absorbed Cephalosporin Antibiotic. Applied Microbiol. 15: 4, 765, 1967.
- 2) Braun, P. et al: Cephalexin and Cephaloglycin Activity In Vitro and Absorption and Urinary Excretion of Single Oral Doses in Normal Young Adults. Applied Microbiol. 16: 11, 1684, 1968.
- 3) Saslaw, S. et al: Studies on Therapy of Staphylococcal Infections in Monkeys. III. Comparison of Cephalothin, Cephaloridine and Cephalexin. Am. J. Med. Sci. 256: 136, 1968.
- 4) Griffith, R. S. et al: Cephalexin: A New Antibiotic. Clin. Med. 75: 14, 1968.
- 5) Perkins, R. L. et al: Cephalexin: In Vitro Bacterial Susceptibility, Absorption in Volunteers, and Antibacterial Activity of Sera and Urine. Am. J. Med. Sci. 256: 122, 1968.

(1969年4月22日特別掲載受付)