

Double Blind 法による経口 Cephalosporin C 系薬剤の臨床評価

大阪赤十字病院泌尿器科 (部長: 大森孝郎博士)

前 田 義 雄*
大 森 孝 郎

ORAL ADMINISTRATION OF CEPHALOSPORIN C : ITS CLINICAL EVALUATION WITH DOUBLE BLIND METHOD

Yoshio MAEDA and Takao OMORI

From the Department of Urology, Osaka Red Cross Hospital

(Chief : Dr. T. Omori, M. D.)

Acute noncomplicated cystitis in female was treated with aminobenzyl penicillin (AB-PC), cephaloglycin (CEG) or cephalixin (CEX); and their clinical effects were comparatively studied with double blind method. The following results were obtained.

- 1) All the groups, i. e. AB-PC 2g per day, CEG 1g, CEX 1g, responded well, and no significant difference was observed among three.
- 2) Considerable number of the patients relapsed especially in the CEX group.
- 3) No side effect was observed in any of three drugs.
- 4) MIC was measured against *E. coli* with the results : CEG 3.13 mcg/ml, AB-PC 6.25 mcg/ml and CEX 12.5 mcg/ml.

緒 言

合成 cephalosporin C系抗生物質として、現

在 cephalothin (CET) および cephaloridine (CER) の2剤が臨床使用に供されており、そ

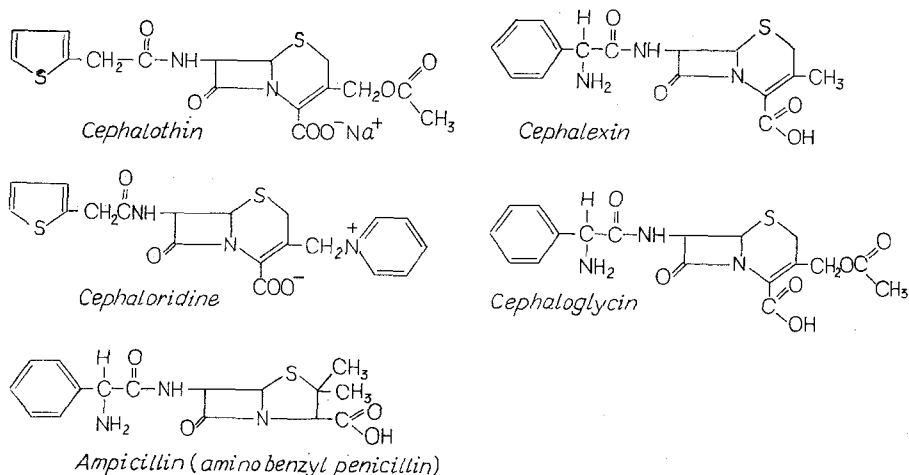


Fig. 1. Structural formulae for semisynthetic cephalosporins and ampicillin.

* 副部長

のすぐれた薬効は広く諸家の認めるところである。しかしながらいずれも注射用製剤であり、血中濃度の維持の面からは1日数回の投与が必要であるため、外来患者にも使用しうる経口剤の開発が待望されていた。

最近、米国 Eli Lilly 社にて開発された cephaloglycin (CEG)¹⁻⁴⁾ および cephalixin (CEX)⁵⁻⁹⁾ は経口投与により腸管からよく吸収され、尿中に高濃度に排泄される新しい cephalosporin 誘導体である。

今回われわれはこれら2剤を試用する機会を得たので女子急性膀胱炎に対してすでに評価の確立している ampicillin (aminobenzyl penicillin, AB-PC)¹⁰⁻¹³⁾ を比較薬剤として double blind 法により臨床効果を比較検討した。

実験方法

1) 投与方法

評価をより客観的に行なうため、double blind 法(二重盲検法)によった。すなわち AB-PC, CEG, CEX の3剤を同様のカプセルに充填し、20カプセル(5日分)を1例分として無作為に割りつけ、来院順に投与した。

どの患者にどの薬剤が投与されたかは、すべての実験が終了してからふたあけした。

2) 薬剤投与量

薬 剤	1 回 量 (カプセル)	1 日 投与回数	1 日 量	投与日数
AB-PC	500mg	4 回	2 g	5 日
CEG	250mg	4 回	1 g	5 日
CEX	250mg	4 回	1 g	5 日

すでに臨床評価の確立している AB-PC は最大限の薬効を発揮させるために、常用量の上限である1日2g投与とした。CEG, CEX はとりあえず1日1g投与とした。

なお、実験中は他剤の併用を避けた。

3) 対象患者ならびに例数

下部尿路感染症、ことに合併症のない女子急性膀胱炎の新鮮患者を選んだ。

AB-PC 群 9例
CEG 群 9例
CEX 群 10例

(当初計画では各10例)

ただし、penicillin および cephalosporin C 系抗生物質にアレルギーを有する患者および妊婦は除外し

た。

4) 観察項目

臨床症状、尿所見、菌検査、分離菌の感受性 (disc 法)を観察した。

なお、投与終了後もできるだけ長期の follow up に努めた。

5) 効果判定

効果判定は大越らの基準(Table 1)¹⁴⁾ に従って行なった。

Table 1 効果判定基準

有 効	細菌陰性化、尿中白血球消失、症状軽快・消失
やや有効	1. 細菌は消失するも、尿中白血球未消失 2. 細菌は消失せざるも、解熱、疼痛緩解など、明らかに投薬により症状の改善著明なもの
無 効	当初の起炎菌の消失なく、尿中白血球、症状不変

実験結果

1) 投与症例ならびに臨床効果

全症例を一括して Table 2 に示す。これらの症例は薬剤投与開始後5日目には全例に症状消失がみられ副作用も特記すべきものを認めなかった。

Table 3 に示すごとく、AB-PC 群は評価不能の2例を除く7例中有効6例、やや有効1例、CEG 群は9例中有効6例、やや有効3例、CEX 群は有効5例、やや有効5例で3剤の臨床効果は優劣をつけがたい。

念のため χ^2 検定を行なったが5%の危険率で3剤間に有意差を認めなかった。

Table 3 急性単純性膀胱炎に対する臨床効果

	AB-PC 2g 群	CEG 1g 群	CEX 1g 群
有 効	6	6	5
やや有効	1	3	5
無 効	0	0	0
合 計	7	9	10
評価不能	2	0	0

2) 治療終了後の再発について

Table 4

薬 剤 群	投 与 症 例	症 状 の 再 燃 (再 発) 例
AB-PC 2g	9	1
CEG 1g	9	2
CEX 1g	10	6

Table 2 Clinical response in

Drug	Pt.No.	Sex	Age	Past Clinical History	Pathogens (Culture)
CEG 1.0g (250mg×4) daily 5 days	01	F	35	'68 Aug. Cystitis	E. coli Streptococcus faecalis
	02	F	42		Gram(+) coccus, Gram(-) rods**
	03	F	36		Gram(+) rods, Gram(-) rods**
	07	M	44		Proteus vulgaris
	08	F	31		E. coli
	17	M	29		E. coli
	18	F	22		Gram(+) rods, Gram(-) coccus, rods**
	21	F	36		E. coli
	22	F	38		E. coli
CEX 1.0g (250mg×4) daily 5 days	04	F	53	'68 July Cystitis '59 Ovarian tumor '59 Rheumatic arthritis '68 Feb. Cystitis '69 Jan. Parturition	E. coli
	10	F	26		E. coli
	11	F	26		Gram(+) coccus, Gram(-) rods**
	12	F	38		E. coli
	13	F	24		Gram(+) coccus
	16	F	22		E. coli Streptococcus faecalis
	19	F	23		E. coli
	24	F	48		Gram(+) rods, Gram(-) rods**
	26	F	56		E. coli
	27	F	30		Proteus mirabilis
AB-PC 2.0g (500mg×4) daily 5 days	05	F	56	'67 Dec. Acute Cystitis '68 May. Acute Cystitis '63 '65 Cystitis '68 Oct. Prolapse of the Uterus '66 Gastric cancer Frequent Cystitis '67 Dec. Cystitis Frequent Cystitis '65 Cesarean Section	E. coli Streptococcus faecalis
	06	F	61		E. coli
	09	F	55		E. coli
	14	F	66		E. coli
	15	F	43		E. coli
	20	F	36		Gram(+) rods, Gram(-) rods**
	23	F	27		Gram(-) rods**
	28	F	21		E. coli
	29	F	25		(-)

* Diameter (mm) of inhibitory zone. ** Not identified

[illegible]

Table 5 Summary of clinical relapse after therapy

Pt. No.	Therapy			Relapse* (Symptom) Day after therapy	Pahtogen (s)									Past Clinical History		
	AB-PC 2g daily	CEG 1g daily	CEX 1g daily		Before the therapy			Immediately after the therapy			Relapse			No	Yes	
					A	B**		A	B**		A	B**				
09	○			56 days	○		E. coli	○		?		○	Gram(+) rods	○		'68 Aug. Cystitis
08		○		7 days	○		E. coli	○		Gram (-) rods***		○	Gram(+) coccus		○	
17		○		28 days	○		E. coli	○		(-)		○	Gram(-) rods	○		
04			○	22 days	○		E. coli	○		(-)		○	Gram(-) coccus	○		
11			○	23 days	○		Gram (+) rods*** Gram (-) rods	○		(-)		○	Gram(-) rods Gram(+) rods Gram(-) rods	○		'68 Nov. Cystitis
13			○	62 days	○		Gram (+) coccus***	○		Gram (+) coccus***			?		○	
19			○	7 days	○		E. coli	○		Gram (+) coccus*** Gram (-) rods			?			
26			○	47 days	○		E. coli	○		Gram (+) coccus*** Gram (-) rods			?		○	
27			○	22 days	○		Proteus mirabilis	○		Proteus mirabilis Strept. faecalis		○	Gram(+) coccus	○		'55 Rheumatic arthritis '68 Cystitis
Total	1	2	6													
No. of tested cases	9	9	10													

* All clinical symptoms were absent on the end of the therapy.

** A: Culture

B: Microscopic examination

*** Not identified

薬剤投与終了後2ヵ月以内に症状の再燃をみた例が3剤の合計28例中9例あった (Table 4).

詳細は Table 5 に示すが, CEX 群において他の2群より高率に認められた.

尿中細菌に対する最小発育阻止濃度

薬剤投与前の患者尿からの分離菌について抗菌力 (MIC) を塩野義製薬 K. K. 研究所で測定した (Fig. 2).

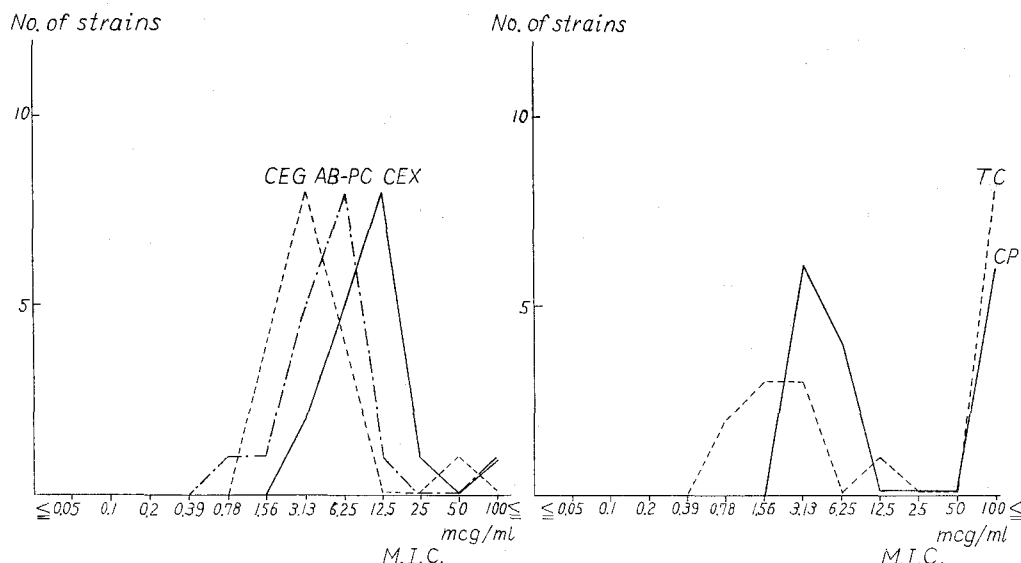


Fig. 2. Sensitivity of *E. coli* (17 Clinical isolated strains)
Medium: Modified Müller Hinton (pH 7.4)
Inoculum size: 10^8 organisms/streak
Incubation time: 18hrs.

分離菌は *E. coli* 17株, *Streptococcus faecalis* 3株, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* をおのおの1株ずつであった.

E. coli 17株についての最小阻止濃度 (MIC) は Table 6 に示すごとく, CEG は 3.13mcg/ml, AB-PC は 6.25mcg/ml および CEX は 12.5mcg/ml を中心として, やや数値の大なるほうに分布していた.

また, 同株について chloramphenicol, tetracycline の両者の MIC を測定したところ 100≤ の値を示したものがかなり見られた.

総括

女子急性単純性膀胱炎に対して double blind 法により AB-PC, CEG, CEX の臨床効果を比較検討して次の結果を得た.

1) AB-PC 1日2g投与群, CEG 1日1g投与群, CEX 1日1g投与群はいずれも有効であり, 3剤間の効果に有意差は認めなかった.

2) 症状の再燃 (再発) がかなりの症例に認

められ, 特に CEX 群が他の2群に比し, 高率であった.

3) 3剤とも, 副作用は認められなかった.

4) *E. coli* 菌について MIC を測定したところ CEG 3.13mcg/ml, AB-PC 6.25mcg/ml, CEX 12.5mcg/ml を中心に分布していた.

参考文献

- 1) Wick, W. E., et al.: In Vitro and In Vivo Laboratory Evaluation of Cephaloglycin and Cephaloridine. *Appl. Microbiol.*, **13**: 2, 248, 1965.
- 2) Turck, M., et al.: Factors influencing In Vitro Susceptibility to the Cephalosporins and Clinical Trial of an Oral Cephalosporin, Cephaloglycin. *Antimic. Agents & Chem.* p. 75, 1966.
- 3) Turck, M., et al.: Cephaloglycin in Infections of the Urinary Tract. *Arch. Int. Med.*, **121**: 39, 1968.

- 4) Kunin, C. M., et al.: Comparative Studies of Ampicillin, Cephalothin and a New Cephalosporin Derivative, Cephaloglycin. *Am. J. Med. Sci.*, **255**: 196, 1968.
- 5) Wick, W. E. : Cephalexin, a New Orally Absorbed Cephalosporin Antibiotic. *Appl. Microbiol.*, **15**: 4, 765, 1967.
- 6) Braun, P., et al. : Cephalexin and Cephaloglycin Activity In Vitro and Absorption and Urinary Excretion of Single Oral Doses in Normal Young Adults. *Appl. Microbiol.*, **16**: 11, 1684, 1968.
- 7) 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.
- 8) Griffith, R. S., et al.: Cephalexin: A New Antibiotic. *Clin. Med.* **75**: 14, 1968.
- 9) Perkerkin, 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.
- 10) 西村洋司：泌尿器科領域における Aminobenzyl penicillin の治験. *The Journal of Antibiotics, Ser. B XIX-5* p. 360, 1966.
- 11) 市川篤二・伊藤一元・寺脇良郎：Aminobenzyl penicillinによる尿路感染症の治療, *Vicillin 文献集* p.42.
- 12) 大越正秋・生亀芳雄・高村正衛：泌尿器科領域におけるアミノベンジルペニシリン（ピクシリン）の使用経験, *Vicillin 文献集* p.12.
- 13) 上田 泰・中村 昇・松本文夫・斉藤 篤・野村一雄・中村喜典・嶋田甚五郎：腎・尿路感染症における Aminobenzyl penicillin, *Chemotherapy Vol. 16, No. 5*, p. 707, 1968.
- 14) 大越正秋：セファレキシシンソジウム「泌尿器領域」第17回日本化学療法学会総会（1969.4.25, 大阪）.

（1969年7月8日 特別掲載受付）