

Double blind 法による半合成 Cephalosporin C 系経口薬剤および Ampicillin の急性膀胱炎に 対する臨床成績

東京通信病院泌尿器科（部長：堀内 誠三博士）

三	浦	枡	也
中	川	完	二
親	松	常	男
野	田	益	弘
福	谷	恵	子
堀	内	誠	三

同臨床検査科

藤 野 湜

CLINICAL EFFECT OF ORAL CEPHALOSPORIN C (CEPHALEXIN AND CEPHALOGLYCIN) AND AMPICILLIN UPON ACUTE CYSTITIS: A STUDY BY DOUBLE BLIND METHOD

Masuya MIURA, Kanji NAKAGAWA, Tsuneo OYAMATSU, Masuhiro NODA,
Keiko FUKUTANI and Seizō HORIUCHI

*From the Department of Urology, Tokyo Teishin Hospital, Tokyo
(Chief: Dr. S. Horiuchi, M. D.)*

Clinical effects of cephalixin (CEX), cephaloglycin (CEG) and ampicillin (AB-PC) were comparatively studied in 45 cases of acute cystitis. Double blind method was adopted in this study and the following results were obtained.

1) CEG was administered 1 gram per day for five days, CEX, same, and AB-PC 2 grams per day for five days. All of them were clinically effective, and there was no significant difference among their effects according to our statistical analysis.

2) MIC was measured in 42 strains of E. coli, and the following order of activity was proved: CER>CEG>AB-PC>CEX>TC>CP.

3) Side effect was observed in one patient of each group of CEG, CEX or AB-PC. It was so slight that medication was not discontinued.

はじめに

Cephalosporium acremorum より単離され、発展した半合成 cephalosporin C 系薬剤である cephalothin (以下 CET と略す), cephaloridine (以下 CER と略す) は、広範囲なスペクトルを有する抗生物質として、その臨床成績が

ら高価ではあるが常用されてきた。しかしこの 2 剤は注射薬のため対象疾患にある制約を受けていた。

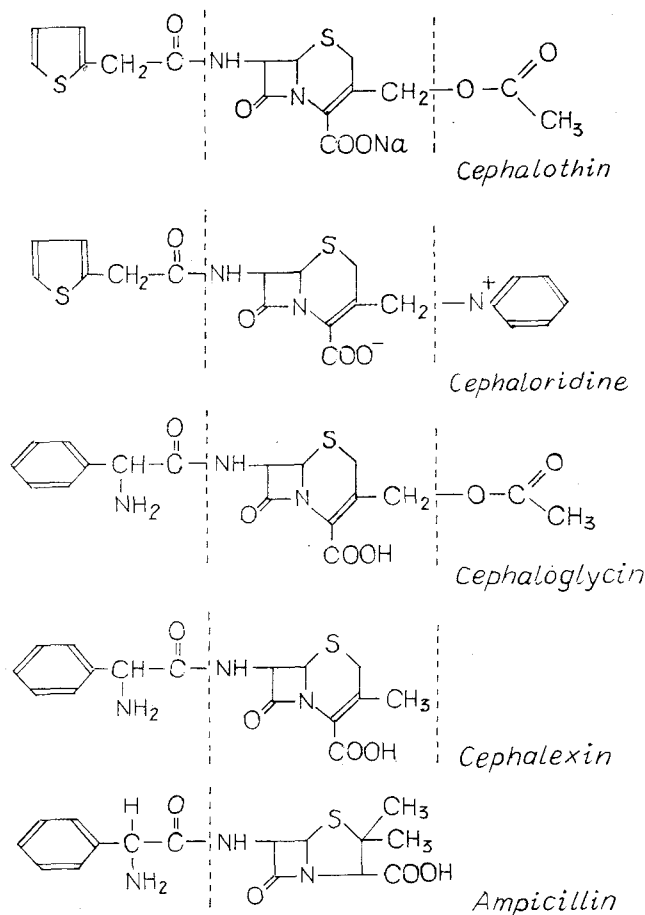
最近、米国 Eli. Lilly 社によって cephaloglycin¹⁻³⁾ (以下 CEG と略す), cephalixin⁴⁻⁹⁾ (以下 CEX と略す) が開発された。

われわれは、塩野義製薬株式会社から、この2剤の提供を受け、急性膀胱炎を対象とし、double blind 法を用いて、ampicillin¹⁰⁾ (以下 AB-PC と略す) と比較した臨床治験を得たの

で報告する。

CEG, CEX, AB-PC について

CEG, CEX, AB-PC の構造式を下記に示す。



CEG [7-(D- α -aminophenylacetamido)-cephalosporanic acid] と CEX [7-(D- α -amino- α -phenylacetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid] の血中濃度、尿中濃度を比較すると、CEX が高いといわれている。また CEX は、AB-PC に比較すると 500 mg 経口 1 回投与で数倍の血中濃度が得られる。

投 与 方 法

重症度のかたよりを避けるため定型的な細菌性急性膀胱炎45例を対象とした。

投薬は double blind 法によった。すなわち CEG および CEX 群は 250 mg、AB-PC 群は 500 mg を含有する同一規格のカプセルに充填し、おのおの5日分を箱に入れ、at random に割付けて、来院順に投与

した。

〔薬剤投与量〕

薬 剤	1 回 量 (カプセル)	1 日 投 与 量	1 日 量
CEG	250 mg	4 回	1 g
CEX	250 mg	4 回	1 g
AB-PC	500 mg	4 回	2 g

投薬前、投薬中、投薬後の自覚症状、他覚的所見、尿所見、および尿培養による分離菌の感受性とその菌の消長について検索した。

採尿は女子では導尿による中間尿を、男子では中間尿を検体とした。

Table 1

薬 剤	Pt. No.	年 令	性	疾患名	起炎菌	感 受 性						細菌数	ウ ロ チ エ ク タ	1日投与量		効果判定				副作用			
						MIC			disc					1回 量 (mg)	投与 回数	1日 量 (g)	著 効	有 効	無 効	不 明	無	有	
						CEG	CEX	AB- PC	CEG	CEX	AB- PC												
CEG 1g/日 投与群	01	45	F	急性膀胱炎	E. coli	3.13	6.25	3.13	—	—	卅	$10^5 \times 2$	—	250	4	1	○						
	02	27	"	"	"	1.56	6.25	1.56	10	—	卅	$>10^7$	+	250	4	1	○						下痢
	06	33	"	"	"	3.13	6.25	3.13	21	20	卅	$10^4 \times 4$	—	250	4	1	○						
	09	60	"	"	"	3.13	6.25	1.56	—	—	卅	$>10^7$	—	250	4	1					○		
	11	52	"	"	"	3.13	6.25	3.13	—	—	卅	$>10^7$	+	250	4	1	○						
	21	47	"	"	"	3.13	6.25	3.13	16	12	卅	$>10^7$	+	250	4	1		○					
	22	58	M	"	Staph. // epid						{ 卅 卅 卅 }	多 数 少 数	—	250	4	1	○						
	25	31	F	"	E. coli	6.25	12.5	3.13	18	13.5	卅	$>10^7$	+	250	4	1	○						
	26	73	"	"	"	1.56	6.25	3.13	26	22.5	卅	$>10^7$	+	250	4	1	○						
	30	53	"	"	"							少 数	+	250	4	1	○						
	32	22	"	"	"	6.25	25	6.25	24	19.5	卅	$>10^7$	+	250	4	1	○						
	39	31	"	"	"	1.56	6.25	3.13	21	17	卅	$>10^7$	+	250	4	1	○						
	41	37	M	"	"	12.5	25	12.5	17.0	—	卅	$>10^7$	+	250	4	1	○						
	42	31	F	"	"	3.13	6.25	3.13	23	18	卅	$>10^7$	+	250	4	1	○						
	45	43	"	"	"	3.13	6.25	3.13	20	18	卅	$>10^7$	+	250	4	1	○						
CEX 1g/日 投与群	03	22	F	急性膀胱炎	E. coli	1.56	6.25	3.13	18.5	11.5	卅	$>10^7$	—	250	4	1	○						下痢・ 膨満感
	05	26	"	"	"	1.56	6.25	1.56	—	—	卅	$>10^7$	—	250	4	1		○					
	13	25	"	"	"	100<	100<	25	21	19.0	卅	$>10^7$	+	250	4	1	○						
	14	30	"	"	"						卅	やや多数	—	250	4	1		○					
	15	28	"	"	"	1.56	6.25	1.56	22	19.5	卅	24×10^5	—	250	4	1	○						
	18	25	"	"	"						—	少 数	—	250	4	1		○					
	20	58	M	"	"	1.56	6.25	3.13	20	13.5	卅	$>10^7$	+	250	4	1	○						
	24	41	F	"	"	3.13	12.5	3.13	20	16	卅	$>10^7$	—	250	4	1		○					
	27	32	"	"	"	3.13	12.5	6.25	25	20	卅	$>10^7$	—	250	4	1		○					
	29	37	"	"	"	3.13	12.5	6.25	24	20	卅	$>10^7$	—	250	4	1	○						
	31	43	"	"	"	6.25	12.5	6.25	22.5	17	卅	10^7	—	250	4	1	○						
	33	56	"	"	"	6.25	6.25	6.25	22	18	卅	$>10^7$	±	250	4	1	○						
	40	22	"	"	"	1.56	6.25	6.25	21	17	卅	$>10^7$	+	250	4	1	○						
	43	29	"	"	"	6.25	12.5	6.25	14	15	卅	6×10^2	—	250	4	1	○						
	44	50	M	"	"	3.13	6.25	3.13	23	19	卅	$>10^7$	+	250	4	1	○						
AB-PC 2g/日 投与群	04	26	F	急性膀胱炎	E. coli	1.56	6.25	1.56	10.5	9.5	卅	$>10^7$	+	500	4	2	○						
	07	33	"	"	"	1.56	6.25	3.13	18	—	卅	$>10^7$	+	500	4	2	○						
	08	28	"	"	"				—	—	卅	$>10^7$	—	500	4	2		○					
	10	35	"	"	"	3.13	6.25	1.56	—	—	卅	$>10^7$	—	500	4	2		○					
	12	46	"	"	"	3.13	6.25	3.13	15	10	卅	$>10^7$	—	500	4	2	○						
	16	28	"	"	"	0.78	3.13	0.78	26	22.5	卅	62×10^5	—	500	4	2					○		
	17	36	"	"	"						卅	多 数	—	500	4	2	○						
	19	69	M	"	"	12.5	25	6.25	—	—	+	$>10^7$	+	500	4	2	○						
	23	20	F	"	"	3.13	12.5	6.25	20	21	卅	$>10^7$	—	500	4	2					○		
	28	26	"	"	"	3.13	6.25	6.25	22	20	卅	$>10^7$	+	500	4	2					○		
	34	35	"	"	"	3.13	12.5	6.25	21.5	15.5	卅	3×10^3	—	500	4	2	○						
	35	53	"	"	"						卅	多 数	—	500	4	2					○		
	36	22	"	"	"						卅	やや多数	—	500	4	2	○						重圧感・ 軟便
	37	37	"	"	"						卅	多 数	—	500	4	2	○						
	38	40	"	"	"	3.13	6.25	3.13	19	17	卅	$>10^7$	—	500	4	2	○						

効果判定

われわれが採用した効果判定は次の基準のとおりである。

臨床的所見として自覚症状は、尿意頻数、排尿終末痛、排尿終末血尿、残尿感、下腹部不快感などの変化を観察し、他覚的所見は膀胱部圧痛、少数例には膀胱鏡所見の変化を調査した。尿所見としては、尿混濁、沈査の白血球、赤血球、細菌、および尿培養による分離菌の菌数、最小発育阻止濃度 (MIC)、disc による感受性を調査し、その消長を追求した。

1) 著効としたものは、投与後3日目までに自覚所見の改善と、尿の沈査に白血球の消失、尿中細菌の陰性化したものである。

2) 有効としたものは、投与後5日目までに1)の基準になったものとした。

3) やや有効としたものは、投与後7日目までに1)の基準になったものとした。

4) 無効としたものは、投与後7日目に1)の基準に達しないものとした。

なお、この効果判定基準は、一部に大越ら¹¹⁾の日本化学療法学会の効果判定基準を加味してつくられている。

臨床成績

45例の急性膀胱炎は、Table 1に示すごとく、女子が40例、男子が5例である。その平均年齢は CEG 投与群では42.8才、CEX 投与群では34.9才、および AB-PC 投与群では35.6才であった。

45例中、CEG 投与群で1例、AB-PC 投与群で4例、計5例は投与後の来院がないため追跡できず除外した。

臨床効果を Table 2 にまとめた。

CEG 1g/日 投与群は14例中、著効12例 (85.6%)、有効1例 (7.2%)、やや有効1例 (7.2%) であった。CEX 1g/日 投与群は、15例中著効10例 (66.5%)、有効5例 (33.5%) であった。AB-PC 2g/日 投与群は、11例中、著効9例 (81.8%)、有効2例 (18.2%) であった。

Table 2 効果判定

薬 剤	例数	著 効		有 効		やや有効	
		例数	%	例数	%	例数	%
CEG 1g/日投与群	14	12	85.6	1	7.2	1	7.2
CEX 1g/日投与群	15	10	66.5	5	33.5	0	0.0
AB-PC 2g/日投与群	11	9	81.8	2	18.2	0	0.0

CEG 1g/日 投与群、CEX 1g/日 投与群および AB-PC 2g/日 投与群について X²-test を行なってみると Table 3 のごとくなる。

Table 3 X²-test

[著効：有効＋やや有効] の場合 [著効＋有効：やや有効] の場合

		CEG	CEX
	CEG	—	—
AB-PC	—	—	—

—：P>0.05 有意差なし

X²-test を、[著効：有効＋やや有効] および [著効＋有効：やや有効] について行なったが、いずれの場合も3剤間に有意差は見られなかった。

分離菌の MIC および disc 感受性について

45例の対象中、44例の尿中細菌は E. coli であり、他の1例は E. coli と Staph. epidermidis であった。

これらの分離菌のうち、42菌株の E. coli について MIC および disc 感受性を測定した。

なお、MIC は日本化学療法学会標準感受性測定法に従って測定し、CEG および CEX の disc 感受性は、それぞれ 30 μg 含有の disc を用いて測定した。

42株の E. coli に対する MIC を chloramphenicol (CP), tetracycline (TC), CER, CEG, CEX および AB-PC について測定した結果を Table 4 に示した。

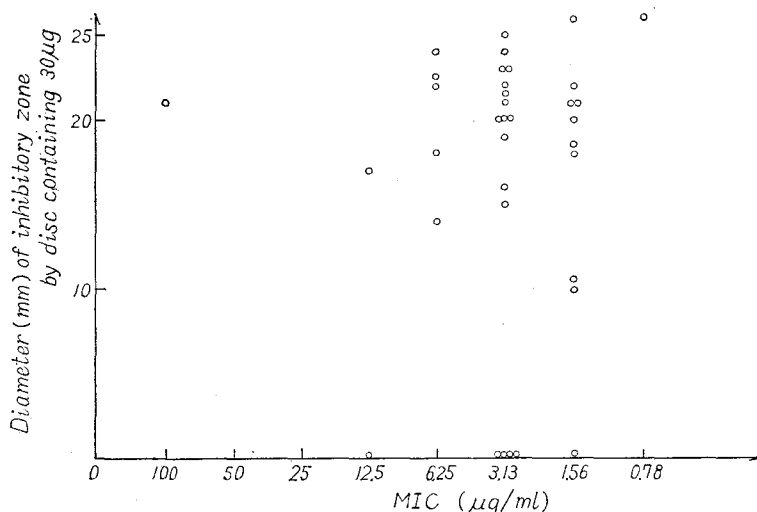
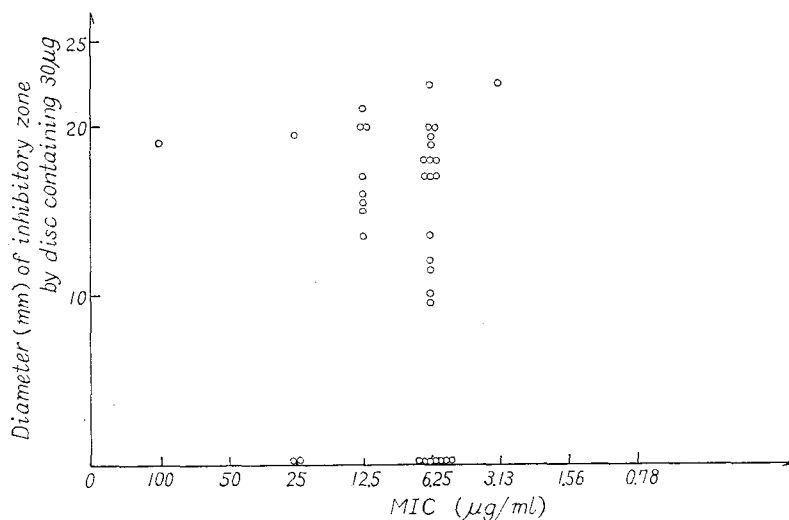
Table 4 E. coli 42株の MIC 分布

MIC	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
DP		1	7	19	5				10
TC	1	11	19		2			1	8
CER		14	25	2	1				
CEG	2	12	20	5	2				1
CEX			4	24	10	3			1
AB-PC	1	9	18	11	1	2			

条件：pH 7.4 modified Müller Hinton agar

MIC は、CER>CEG>AB-PC>CEX>TC>CP の活性順位を示した。

CEG と CEX の MIC と disc 感受性の関係は、Fig. 1, 2 に示した。

Fig. 1. Correlatioship between disc zone diameter and MIC of CEG (*E. coli*).Fig. 2. Correlatioship between disc zone diameter and MIC of CEX (*E. coli*).

副 作 用

CEG 投与群では、14例中、1例に下痢が見られた。

CEX 投与群では、15例中、1例に下痢と腹部の満感を訴えた。

AB-PC 投与群では、11例中、1例に軟便と腹部の重圧感がみられた。

いずれも軽度のもので内服を中止した例はなかった。

考 按

われわれは、対象患者の重症度のかたよりを避けるために、尿中分離菌が *E. coli* である

(45例中 44例) 定型的急性膀胱炎を選び、可能なかぎり対象患者を均一とした条件下で、薬剤効果の比較を行なった。

今回の成績からは、CEG 1g/日 5日間投与群、CEX 1g/日投与群、および AB-PC 2g/日 5日間投与群の3群に臨床効果の有意な差は認められなかった。

このことから、経口用半合成 cephalosporin 系抗生物質として新しく開発された CEG および CEX は、AB-PC にまさるとも劣らぬ有効な抗生物質であると考えられる。

臨床分離株 *E. coli* に対する半合成 cephalo-

sporin 系抗生物質の抗菌活性順位は、西村ら(1969)¹³⁾によると CER>CEG>CET>CEX の順であったと報告しているが、われわれの42株でも同様の順位を示した。

CEX は、抗菌活性からみると、これら半合成 cephalosporin 系抗生物質のなかで最も劣っているが、経口投与時の吸収がきわめてよく、高い血中濃度と尿中濃度が得られると報告されている^{7,8)}。

したがって、今回の臨床成績において、CEX 1g/日投与群が CEG 1g/日投与群と AB-PC 2g/日投与群に有意差のない臨床効果を示したことは、CEX の優れた吸収という利点が関与していることを示すものと考えられる。

なお、今回の実験は、前回報告を行なった急性膀胱炎の nalidixic acid 1.5g/日と、nalidixic acid 1.5g/日+DA 398,300mg/日との double blind 法で検討した結果にほぼ等しい優れた成績が得られた¹²⁾。

また、われわれは、急性膀胱炎のみを対象としたが、double blind 法による CEG, CEX, AB-PC 3剤の尿路感染症に対する治験がいくつか報告されており、いずれの報告においても、CEG, CEX が有効な優れた薬剤であると報告している¹⁴⁻¹⁷⁾。

結 語

われわれは、45例の急性膀胱炎を対象にし、CEG, CEX および AB-PC の3剤を double blind 法を用いて、その臨床効果を比較検討し、次の成績を得た。

1) 投与法は、CEG 1g/日5日間、CEX 1g/日5日間、AB-PC 2g/日5日間であった。この3剤にはわれわれの効果判定から、臨床上有意差なく有効であった。

2) 42株の E. coli ではその MIC の活性順位は CER>CEG>AB-PC>CEX>TC>CP で

あった。

3) 副作用は CEG 投与群に1例、CEX 投与群に1例、AB-PC 投与群に1例、それぞれ認められたが、いずれも軽度で内服中止の必要はなかった。

文 献

- 1) Wick, W.E. et al.: Applied Microbiol., 13: 248, 1965.
- 2) Turck, M. et al.: Arch. Int. Med., 121: 39, 1968.
- 3) Kunin, C.M. et al.: Am. J. Med. Sci., 255: 196, 1968.
- 4) Wick, W.E. et al.: Applied Microbiol., 15: 765, 1967.
- 5) Braun, P. et al.: Applied Microbiol., 16: 1684, 1968.
- 6) Saalaw, S. et al.: Am. J. Med. Sci., 256: 136, 1968.
- 7) Griffith, R.S. et al.: Clin. Med., 75: 14, 1968.
- 8) Perkins, R.L. et al.: Am. J. Med. Sci., 256: 122, 1968.
- 9) セファレキシン文献集：塩野義製薬。
- 10) 西村洋司：J. Antibiotics, Ser. B. XIX-5: 360, 1966.
- 11) 大越正秋：セファレキシン・シンポジウム「泌尿器科領域」第17回日本化学療法学会総会(1969-4-25, 大阪)
- 12) 三浦研也・ほか：診と薬, 6: 1335, 1969.
- 13) 西村治雄・ほか：最新医学, 24: 1756, 1969.
- 14) 落合京一郎・ほか：臨泌, 23: 691, 1969.
- 15) 齊藤豊一・渡辺国郎：Clinical Report, 3: 57, 1969.
- 16) 赤坂 裕・ほか：泌尿紀要, 15: 677, 1969.
- 17) 前田義雄・大森孝郎：泌尿紀要, 15: 670, 1969.

(1970年3月30日特別掲載受付)