

Cephadrine の基礎的, 臨床的検討

中川圭一・可部順三郎・渡辺健太郎
 福井 洸・木原令夫・鈴木達夫
 東京共済病院内科
 横沢光博
 東京共済病院臨床検査科

I 抗 菌 力

Cephadrine (以下 CED) は 1969 年米国 Squibb 社研究所において開発された新しい Cephalosporin 系抗生物質であり, その化学構造は Cephalexin (以下 CEX) にきわめて類似している。本剤は, 大部分の Penicillinase 産生ブドウ球菌を含むグラム陽性およびグラム陰性の細菌に対して, 広範囲に抗菌作用を示し, その作用は殺菌的であることが示されている¹⁻³⁾。

我々は本剤の抗菌力およびカプセル剤として経口投与した場合の吸収, 排泄につき CEX と比較検討し, さらに多数の感染症に本剤を投与し, その臨床効果を検討したので, それらの成績について報告する。

1. コアグラージェ陽性菌および大腸菌に対する CED の抗菌力

臨床材料から分離したコアグラージェ陽性菌50株に対する CED および CEX の MIC を日本化学療法学会標準法により測定した結果は, Table 1 に示すように, 両者間にほとんど差異がなく, 1.6~3.2 $\mu\text{g/ml}$ の株が最も多かった。

臨床材料から分離した大腸菌に対する CED および CEX の MIC を上記の測定法で測定した結果は, Table 2 に示すように, CEX が CED より, やや感受性がすぐれていた。

Table 1. Comparison of MIC of cephradrine and cephalexin
Staph. aureus (50 strains)

Drugs	M I C ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.2	12.5	25	50	100	>100
CED				20	18	2	8	2			
CEX				18	17	4	8	3			

MIC of *E. coli* NIHJ CED : 12.5 $\mu\text{g/ml}$, CEX 12.5 $\mu\text{g/ml}$

Method : Agar-dilution method

Medium : HIA (Eiken) pH 7.2

Inoculum size : Undiluted overnight HIB culture

Reading : 37°C, 18 hr. culture

Table 2 Comparison of MIC of cephradrine and cephalexin
E. coli (50 strains)

Drugs	M I C ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.2	12.5	25	50	100	>100
CED						6	36	1	3	2	2
CEX					8	29	7	2	1	2	1

MIC of *E. coli* NIHJ CED : 12.5 $\mu\text{g/ml}$, CEX : 12.5 $\mu\text{g/ml}$

Method : Agar-dilution method

Medium : HIA (Eiken) pH 7.2

Inoculum size : 10^{-2} dilution of an 18 hr. culture (HIB)

Reading : 37°C, 18hr. culture

しかし、NIHJ株に対するMICは両者とも12.5 µg/mlであった。

II 吸収および排泄

1. CED 250 mg 投与時の吸収および排泄

5人の健康成人男子につき、CED 250 mg 投与時の血中濃度および尿中排泄を空腹時と食直後とに Cross over で比較した。

空腹時における血中濃度は、Fig. 1 に示すように、5人の平均値で、1時間が Peak で 10.7 µg/ml を示し、

Fig. 1 Effect of food on serum levels of cephradine

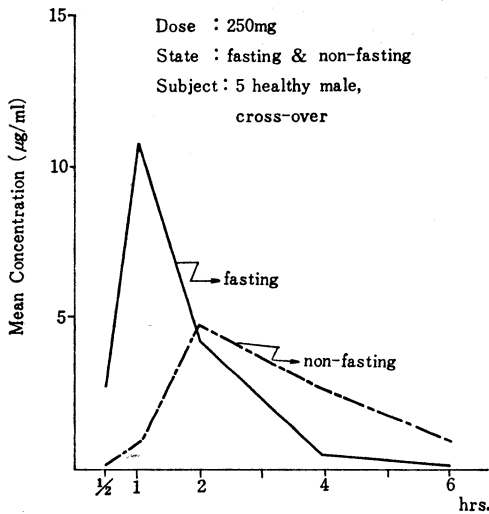
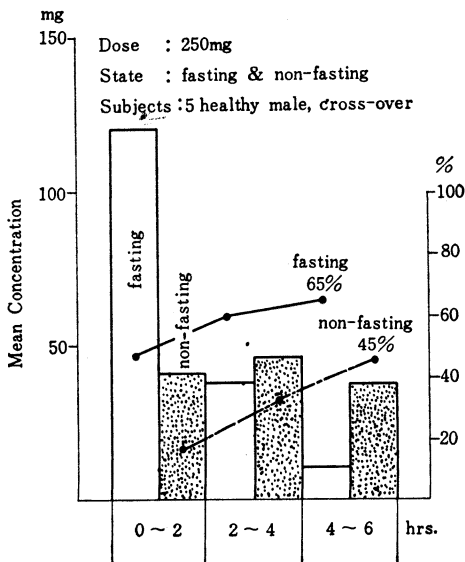


Fig. 2 Effect of food on urinary recoveries of cephradine



4時間後で、0.4 µg/ml、6時間後で trace であった。食直後投与においては Fig. 1 に示すように血中濃度の Peak は2時間後で 4.4 µg/ml を示し、6時間でも 0.9 µg/ml であきらかに食後のほうが吸収が遅れることが示された。

尿中排泄は、Fig. 2 にみるように、空腹時のほうが吸収が早いため、最初の2時間で最も排泄量が多く、6時間までに65%排泄されたが、食後の場合には吸収が遅れるので、排泄量も2~4時間に最も多く、6時間までの排泄率は45%であった。

C. HARVENGT ら³⁾も CED 500mg を経口投与し我々と同様の比較をし、ピーク時の血中濃度は、食事の有無ではほとんど差がないが、空腹時投与のほうがやや速やかに吸収されることを認めている。

2. CED と CEX の比較

CED 250 mg 投与時の血中濃度および尿中排泄を CEX 250 mg 投与時のそれと、健康成人5例について Cross over で比較した。

その結果は、Fig. 3 にみるように、30分においては、CED 2.7 µg/ml、CEX 7.9 µg/ml、1時間値においては CED 10.7 µg/ml、CEX 7.6 µg/ml で、その後の推移は両者ほとんど同じであった。また、尿中排泄は、Fig. 4 に示すように、排泄の推移は両者にはほとんど差がなく、6時間までの排泄率は両者とも65%であった。

これらの成績から吸収および排泄においては、CED と CEX の間にほとんど差異がないといえよう。

C. HARVENGT ら³⁾も 500 mg を経口投与し、我々とほぼ同様の結論をえている。

Fig. 3 Serum levels of cephradine and cephalixin

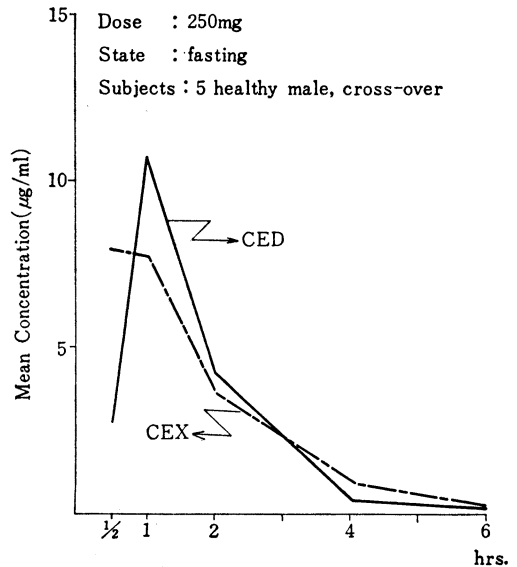
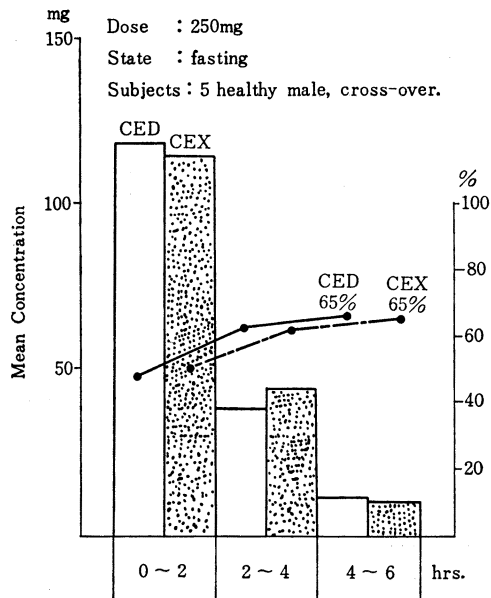


Fig. 4 Urinary recoveries of cephadrine and cephalixin



3. CED 250mg と 500mg 投与の比較

CED 250mg と 500mg 投与時の血中濃度と尿中排泄を、健康成人 5 例について Cross over で比較した。Fig. 5, 6 にみるように、血中濃度および尿中排泄において、あきらかに Dose response がみとめられた。

III 臨床成績

CED 投与例は、Table 3 にみるように、16 例である。急性肺炎は 4 例中 3 例に有効、1 例無効であった。無効の Na 4 は気管支喘息に合併した症例で、*Diplococcus pneum.* が起炎菌であったが、1 日 1g 7 日間投与では効果がなかった。基礎疾患があったため 1 日 1g では投与量が足りなかったのではないかと考えられる。

Na 5 は左肺の多房性嚢腫に感染した慢性的経過をたどる肺化膿症で、ほかのすべての抗生剤をくり返し使用しているが、いずれも無効であったことから、CED の無効も当然であろう。

Na 6 は肺気腫も合併し、しばしば感染症をおこす症例であったので、投与量、投与期間ともに不足であったと思われる。しかし、投与 2 日目から軽い下痢がおこったので、本剤を増量することはできなかった。

気管支拡張症の 2 次感染である Na 7, Na 8 は 1 日 1g 投与でも有効であった。

肺結核（陈旧性）と気管支拡張症が基礎疾患としてある Na 9, Na 10 は起炎菌が *Klebsiella* であり、Na 9 は *Pseudomonas* も関与していたためか無効であった。

Na 11 は副作用のため 1 日しか投与しなかったため、その効果は不明であった。

Na 12, Na 13 の軽症感染症に対しては、1 日 1g 投与で有効であった。

Na 14, Na 15, Na 16 の尿路感染症に対しては 1 日 1g 投与で、全例とも臨床的にも細菌学的にも有効であった。

以上、CED 投与例 16 例中有効 12 例で、判定不能の 1 例を除けば有効率は 80% となる。我々の症例の大部分は、CED の投与量が 1g であったが、症例によっては 1 日量を 1.5~2.0 g 投与することも必要であろう。

Fig. 5 Serum levels of cephadrine

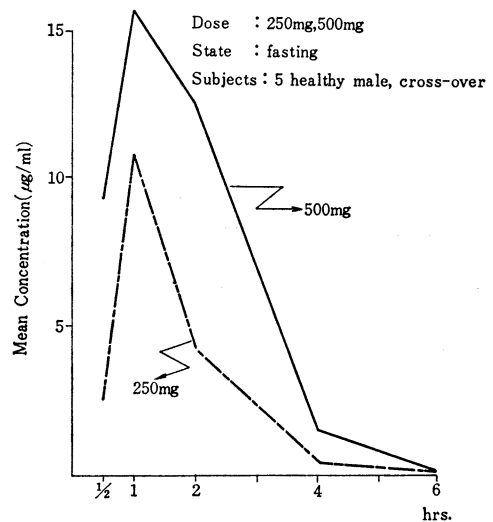


Fig. 6 Urinary recoveries of cephadrine

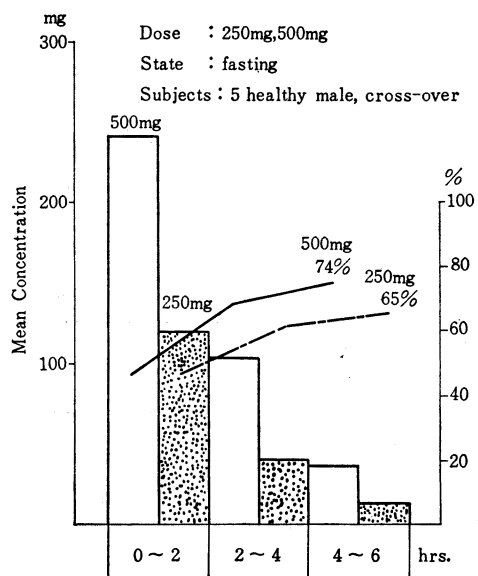


Table 3 Clinical results with cephradine

No.	Case Age Sex	Diagnosis	Organism isolated	Daily dose (g)	Duration (day)	Effect		Side effect	Remarks
						Clinical	bacteri- ological		
1	73M	Acute Pneumonia	<i>Staph. aureus</i> <i>E. coli</i>	2	29	+	+ -	-	
2	80M	Acute Pneumonia Pulmonary Emph.	<i>Haemophilus</i> <i>parainf.</i>	2	21	+	+	-	Cold Agglut. 64 × GOT 42→32 GPT 8→12
3	49F	Acute Pneumonia Hyperthyroid.	<i>Haemophilus</i> <i>infl.</i>	1	7	+	+	-	Cold Agglut 256 ×
4	59M	Acute Pneumonia Asthma bronchiale	<i>Diplo. pneum.</i>	1	7	-	-	-	Cold Agglut. 512 ×
5	30M	Lung abscess	<i>Klebsiella</i>	1	35	-	-	-	Eosinophilia
6	61M	Chronic Bronchitis (acute exacerbation)	<i>Diplo. Pneum.</i> <i>Klebsiella</i>	1	7	?	+ -	+	Diarrhea
7	75F	Secondary Infection of Bronchiektasia	<i>Klebsiella</i>	1	7	+	+	-	GOT 30→40 GPT 10→8
8	45F	"	<i>Haemophilus</i> <i>infl.</i>	1	7	+	+	-	
9	68F	Secondary Infection of Bronchiektasia & Pulmonary TB	<i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i>	1	7	-	- -	+	Nausea
10	66M	"	<i>Klebsiella</i>	1	7	-	-	-	
11	76M	Secondary Infection of Pulm. Emph.	<i>Staph. aureus</i>	1	1	?	?	+	Urticaria- like eruption
12	56M	Acute Bronchitis	Normal flora	1	13	+		-	
13	37F	Acute Tonsillitis	Normal flora (Throat culture)	1	3	+		-	
14	63F	Acute Pyelonephritis Diaetes mell	<i>E. Coli</i>	1	14	+	+	-	
15	40F	"	<i>E. Coli</i>	1.5	11	+	+	-	
16	72F	Acute Pyelonephritis (Hypertension)	<i>E. Coli</i>	1	14	+	+	-	

IV 副作用

臨床的な副作用としては、発疹1例、消化器症状を呈したものが2例あったが、投与を中止したのは発疹をきたしたNa11だけであった。

CED 投与前後に検尿、血液検査、肝機能検査、BUN、Coombs's Test を行ない、本剤による影響を検査した。検尿は蛋白、糖、ウロビリノーゲンについて検査し、検査例は11例であったが、投与前後に異常はみとめなかった。そのほかの検査成績は、Table 4 にみるとおりである。血液検査においては、Na 5 において投与後好酸球増多をきたしたほかに異常はなかった。

GOT, GPT についてみると、上昇したものは Na 7 の GOT だけで、ほかは正常範囲内の変動であった。Na 7 の GOT も 30→40 の変動であり、投与前からやや高値を示したことから、CED の影響によるものとは断定しがたい。Alkaline-phosphatase は 9 例において前後に測定したが異常はなかった。また、BUN においても変化なく、Coombs's Test も 6 例において検査したが異常はなかった。

む す び

- 1) CED のコアグララーゼ陽性ブ菌および大腸菌に対する感受性は CEX のそれと、ほぼ同様である。
- 2) CED の吸収および排泄もほとんど同じで、経口投与により高い血中濃度と尿中排泄率がえられる。
- 3) CED は CEX と同様、食後より空腹時投与のほ

うが吸収が良好である。

4) 呼吸器感染症13例、尿路感染症3例に CED を 1 日 1～2 g、3～29日間投与し、判定不能の1例を除いて、80%の有効率をえた。

5) 副作用は、16例中発疹1例、消化器症状が2例にみとめられた。検査所見においては、本剤投与後好酸球増多をきたしたものの1例、GOT の上昇が1例あったが、後者は本剤によるものかどうかは不明であった。

以上の成績から CED は経口投与の Cephalosporin 系抗生剤として有用な薬剤であると思われる。

文 献

- 1) GADEBUSCH, H. H. ; H. J. MIRAGLIA, H. I. BASCH, C. GOODWIN, S. PAN & K. RENZ : Cephadrine — a new orally absorbed cephalosporin antibiotic. *Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy* 1/2 : 1059~1062, 1972
- 2) MIRAGLIA, G. J. ; K. J. RENZ & H. H. GADEBUSCH : Comparison of the chemotherapeutic and pharmacodynamic activities of cephradine, cephalothin, and cephaloridine in mice. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 3 (2) : 270~273, 1973
- 3) HARVENGT, C. ; P. DE SCHEPPER, F. LAMY & J. HANSEN : Cephadrine absorption and excretion in fasting and nonfasting volunteers. *Jour. Clin. Pharm.* 13 ; 36~40, 1973

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON CEPHRADINE

KEIICHI NAKAGAWA, JUNZABURO KABE.
KENTARO WATANABE, HIROSHI FUKUI,
NORIO KIHARA and TATSUO SUZUKI
Internal Department, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA
Laboratories, Tokyo Kyosai Hospital

Susceptibility to cephradine was measured on 50 strains of *Staphylococcus aureus* isolated clinically. The values obtained were as high as those to cephalixin, minimum inhibitory concentration of both drugs ranging mostly between 1.6 to 3.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$. On the other hand, susceptibility to cephradine was determined on 50 strains of *E. coli* isolated clinically, and the values obtained were rather lower than those to cephalixin. Cephradine was administered orally in 5 healthy volunteers at a dose of 500 mg, and both blood level and urinary excretion rate were high and reached almost the same levels as with cephalixin. Blood levels of cephradine were higher after the administration at fasting than after that with meal, absorption being higher and more rapid in the former than in the latter.

Cephradine was applied clinically at a daily dose of 1~2 g for 3~29 days in 13 cases of respiratory tract infection and 3 cases of urinary tract infection. The results obtained were satisfactory; good in 12 cases and failed in 3 cases. No side effects were seen with cephradine, except mild eruption in 1 case and gastrointestinal disturbance in 2 cases.