

Cephadrine に関する基礎的, 臨床的研究

岸 川 基 明・山 本 俊 幸・岡 田 和 彦

春 日 井 将 夫・北 浦 三 郎・松 浦 伸 夫

名古屋市立大学医学部第一内科学教室

緒 言

Cephadrine (以下 CED と略す) は米国のスクイブ社で新しく開発されたセファロsporin系の抗生物質であり, 先に開発された Cephalexin (以下 CEX と略す) と類似した化学構造をもち, 大部分のペニシリナーゼ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, 広範囲のスペクトルを有し, その作用は殺菌的であるといわれている。今回, 私共は CED について基礎的ならびに臨床的に検討した結果について報告する。

基 礎 的 検 討

1. 抗 菌 力

抗菌力については教室保存のブドウ球菌標準株 (*Staph. aureus* 209 P 株および寺嶋株) ならびに病巣分離ブドウ球菌50株について日本化学療法学会標準法に基づいて行ない, CEX と比較検討を加えた。

209 P 株および寺嶋株に対する MIC は CED, CEX ともに 3.12 $\mu\text{g/ml}$, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。病巣分離の

Staph. aureus 29株に対する MIC 分布は, CED, CEX ともに 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは 3.12 $\mu\text{g/ml}$ ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあった。また, *Staph. epidermidis* 21株に対する MIC 分布では CEX, CED ともに 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し, そのピークは CEX においては 3.12 $\mu\text{g/ml}$ にあり, CED においては 1.56~3.12 $\mu\text{g/ml}$ であった。

以上ブドウ球菌に対する MIC 分布については CED, CEX 間に明らかな差はみられなかった (Table 1)。

次に, これらのブドウ球菌に対する抗菌力について CED および CEX 間の感受性相関をみると, *Staph. aureus* および *Staph. epidermidis* いずれにおいてもよい相関を示し, 交叉耐性を認めた (Fig. 1, Fig. 2)。

2. 吸収および体内分布

CED および CEX の経口投与時の血中濃度および各臓器内濃度をラットを用いて測定した。

測定には体重 250 g 前後のウイスター系雄性ラットを用い, 両剤の水溶液を 50 mg/kg の割合で経口投与し, 投与後30分, 60分, 120分, 240分, 360分にそれぞれエーテル麻酔下に開腹し, 門脈および腹部大動脈から採血

Table 1 Minimum inhibitory concentration of cephalexin and cephradrine

Staphylococcus aureus 29 strains($\mu\text{g/ml}$)

	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100 ↑
C E X		2	10	10	4	2	1		
C E D		3	10	8	6	1		1	

Staphylococcus epidermidis 21 strains($\mu\text{g/ml}$)

	0.78	1.56	3.12	6.25	1.25	25	50	100	100 ↑
C E X		3	8	2	2		4		2
C E D		6	6	2	1	1	2	1	2

	209 P	Terashima
CEX	3.12	0.78
CED	3.12	0.78

Fig. 1 Cross sensitivity of cephradine and cephalixin

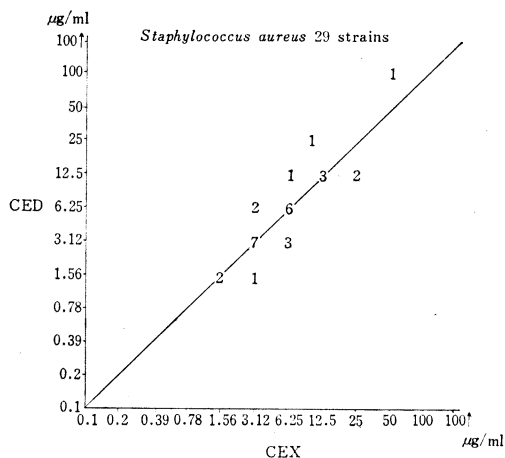
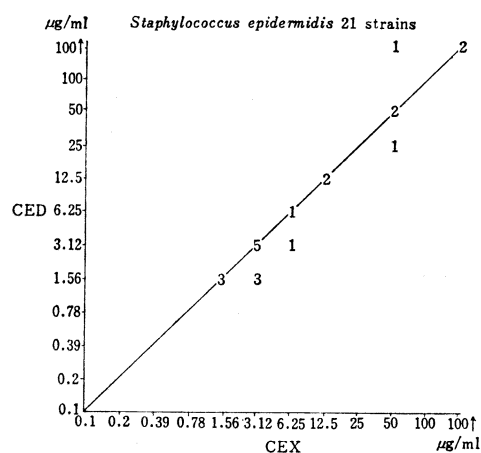


Fig. 2 Cross sensitivity of cephradine and cephalixin



し、その血清を濃度測定に供した。

また、臓器内濃度については各時間毎に肝、腎、肺を採取し、各臓器 1g に生理的食塩水 4ml を加え磨碎し、遠心沈澱後の上清について測定した。なお、測定方法としては *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする平板ディスク法を用い、標準曲線は Pentex 社製 Bovine plasma にて希釈した。また、両剤ともに各時間毎 5 例について行ない、その平均値を求めた。

血中濃度については CED において、動脈血、門脈血ともに投与後 30 分でかなり上昇し、60 分でピークに達し（動脈血 $11.1 \pm 2.8 \mu\text{g/ml}$ 、門脈血 $30.4 \pm 11.1 \mu\text{g/ml}$ ）、以後漸減し、360 分後においても低濃度であるが測定が可能であった。CEX においては動脈血、門脈血ともに投与後 30 分でピークに達し（動脈血 $9.1 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$ 、門脈血 $19.7 \pm 4.3 \mu\text{g/ml}$ ）、以後漸減し、240 分においては測定可能であったが、360 分では測定不能であった。

以上の成績から血中濃度については CED において動脈血、門脈血ともに CEX に比して高濃度であり、持続する傾向を認めた。このことは門脈血においてより明らかであった。

臓器内濃度については CED において肝>腎>肺の順であり、肝、腎においては血中濃度に比して、かなりの高値を認めたが、肺においては血中濃度より低値であった。いっぽう、CEX においては腎>肝>肺の順であり、腎、肝においては血中濃度より明らかに高値であったが、肺においては動脈血濃度と大差なく、360 分後においてもかなりの濃度を維持した。

以上の成績から臓器内濃度については肝濃度において

Table 2 Serum and tissue concentration of cephradine and cephalixin in normal Wistar rats

		50 mg/kg p. o. average of 5 cases					mean $\pm$ S.D.
CED		30 min.	60	120	240	360	
	Aortic blood	$10.2 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$	11.1 ± 2.8	6.6 ± 1.0	4.0 ± 1.9	1.3 ± 0.6	
	Portal blood	$28.5 \pm 6.5 "$	30.4 ± 11.1	9.8 ± 1.8	3.8 ± 1.4	1.7 ± 0.7	
	Liver	$112.0 \pm 32.3 \mu\text{g/g}$	88.0 ± 19.8	50.7 ± 13.8	24.6 ± 10.4	7.3 ± 2.0	
	Kidney	$96.0 \pm 20.7 "$	97.5 ± 37.8	63.5 ± 4.4	33.6 ± 7.6	14.0 ± 3.3	
CEX	Lung	$4.3 \pm 0.4 "$	4.2 ± 0.4	3.5 ± 0.4	3.2 ± 0.2	1.8 ± 1.5	
	Aortic blood	$9.1 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$	8.2 ± 2.0	3.2 ± 1.3	1.4 ± 0.3	n. d.	
	Portal blood	$19.7 \pm 4.3 "$	17.1 ± 3.3	7.8 ± 1.7	1.8 ± 1.3	n. d.	
	Liver	$49.0 \pm 13.4 \mu\text{g/g}$	34.9 ± 15.6	20.0 ± 3.6	7.5 ± 4.6	n. d.	
	Kidney	$75.0 \pm 16.4 "$	64.0 ± 13.8	44.9 ± 7.4	14.0 ± 2.7	9.0 ± 0.6	
	Lung	$9.6 \pm 0.6 "$	9.2 ± 0.6	8.8 ± 0.6	7.8 ± 0.4	7.7 ± 0.4	

n. d. ; not detected

CEX に比して CED で明らかな高値を示し、腎濃度においては両剤間に明らかな差はなく、肺濃度においては

Fig. 3 Serum and tissue concentration of cephradine in normal Wistar rats

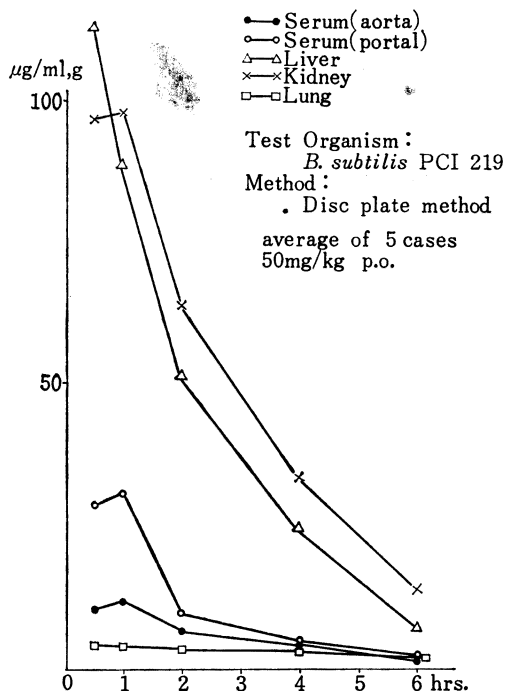
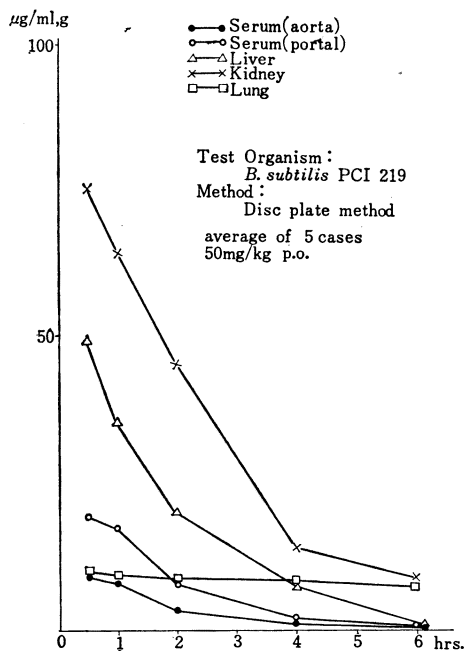


Fig. 4 Serum and tissue concentration of cephalixin in normal Wistar rats



CED に比して CEX で高値を示した (Table 2, Fig. 3, 4)。

3. 排泄 (胆汁中排泄について)

胆汁中排泄については、MILLER や BRAUER によって考案された Liver perfusion-aeration apparatus の改良型を用いてラットの剔出肝灌流を行ない、灌流時の胆汁中濃度および胆汁中排泄量を測定した。

灌流条件としては装置内温度は40℃～42℃に調節し、灌流液圧は14 cm 水柱、灌流液は生理的食塩水で1,2倍に希釈したSD系ラットのヘパリン処理血液150 mlを使用した。また、薬剤は肝灌流開始約30分前に灌流液中濃度が50 µg/ml になるように調整使用した。肝ドナーは24時間絶食の250～300 gのウイスター系雄性ラットを用い、平均灌流速度はCED 4.05 ml/肝g/min., CEX, 3.80 ml/肝 g/min. で、平均胆汁排泄量はCED, CEX ともに0.09 ml/肝g/h であった。

濃度測定は前項と同様の方法で行なったが、標準曲線はpH 7.0のphosphate bufferにて希釈した。

CED の胆汁中濃度は5例の平均値でみると、最初の1時間で、 $1,280 \pm 200$ µg/ml, 2時間目 $1,152 \pm 216$ µg/ml, 3時間目 692 ± 119 µg/ml であり、CEX の濃度 (1時間目 720 ± 173 µg/ml, 2時間目 756 ± 134 µg/ml, 3時間目 492 ± 35 µg/ml) に比して明らかに高値を示し、血中濃度の推移と一致する成績を得た (Table 3)。

Table 3 Bile concentration of cephalixin and cephradine by perfusion technique of isolated rat liver (normal)

Cephalixin Na	0~60 min.	60~120 min.	120~180 min.
1	800 µg/ml	800 µg/ml	480 µg/ml
2	800	800	520
3	520	640	480
4	520	580	440
5	960	960	540
mean ± S. D.	720 ± 173	756 ± 134	492 ± 35
Cephradine Na	0~60 min.	60~120 min.	120~180 min.
1	1,000 µg/ml	880 µg/ml	460 µg/ml
2	1,100	1,000	720
3	1,320	1,180	780
4	1,480	1,180	780
5	1,500	1,520	720
mean ± S. D.	$1,280 \pm 200$	$1,152 \pm 216$	692 ± 119

胆汁中排泄量についてみると、CED では最初の1時間に $1,145 \pm 275 \mu\text{g}$ が排泄され、次いで2時間目 $847 \pm 250 \mu\text{g}$ 、3時間目 $452 \pm 70 \mu\text{g}$ であり、3時間の合計で $2,444 \pm 581 \mu\text{g}$ が排泄された。CEX においては最初の1時間に $571 \pm 157 \mu\text{g}$ 、2時間目 $529 \pm 109 \mu\text{g}$ 、3時間目 $308 \pm 49 \mu\text{g}$ であり、3時間の合計で $1,408 \pm 298 \mu\text{g}$ であった。この成績は胆汁中濃度の推移と同様であり、CED では灌流2時間目までかなりの量が排泄されるのに対して CEX では時間毎の排泄量の差は少なかった (Table 4)。

次に、同様の方法で行なった胆汁中排泄量をほかのセファロスポリン系抗生物質についてみると、 $\text{CED} \geq \text{CEZ} > \text{CEX} > \text{CET} > \text{CER}$ の順となり、3時間目の総排泄量

では $\text{CED } 2,444 \pm 581 \mu\text{g}$ 、32.6% と最も大量に排泄された (Table 5)。

臨床的検討

1. 臨床成績

呼吸器感染症を主とした内科的感染症に本剤を使用した結果について述べる。

症例は26才から83才にわたる男子6例、女子6例の計12例であり、その内訳は扁桃炎1例、急性、慢性気管支炎3例、気管支肺炎7例、前立腺肥大症に伴った膀胱炎1例である。

投与量は症例2を除く全例1日8カプセル (1カプセル 250 mg 含有) で、1回2カプセルを毎食後および就

Table 4 Bile excretion of cephalixin and cephradine by perfusion technique of isolated rat liver (normal)

Cephalexin No.	0~60 min.	60~120 min.	120~180 min.	Total
1	600 μg	520 μg	269 μg	1,389 μg
2	592	504	312	1,408
3	520	602	360	1,482
4	328	348	238	914
5	816	672	362	1,850
mean $\pm$ S. D.	571 $\pm$ 157	529 $\pm$ 109	308 $\pm$ 49	1,408 $\pm$ 298
Cephadrine No.	0~60 min.	60~120 min.	120~180 min.	Total
1	1,000 μg	660 μg	336 μg	1,996 μg
2	880	650	432	1,962
3	1,122	873	468	2,463
4	1,051	732	468	2,251
5	1,672	1,322	554	3,548
mean $\pm$ S. D.	1,145 $\pm$ 275	847 $\pm$ 250	452 $\pm$ 70	2,444 $\pm$ 581

Table 5 Bile excretion of cephalosporins by perfusion technique of isolated rat liver (normal) $\mu\text{g} \pm$ S. D.

	No. of cases	0~60 min.	60~120 min.	120~180 min.	Total (%)
Cephaloridine	6	23.9 $\pm$ 5.6	43.5 $\pm$ 7.3	41.1 $\pm$ 8.6	108.5 $\pm$ 20.3 (1.4)
Cephalothin	5	135.0 $\pm$ 24.6	43.4 $\pm$ 8.3	8.1 $\pm$ 3.9	186.5 $\pm$ 23.5 (2.5)
Cefazolin	6	964.2 $\pm$ 189.8	775.7 $\pm$ 160.8	605.2 $\pm$ 139.0	2,345.1 $\pm$ 364.0 (31.3)
Cephalexin	5	571.0 $\pm$ 157.0	529.0 $\pm$ 109.0	308.0 $\pm$ 49.0	1,408.0 $\pm$ 298.0 (18.8)
Cephadrine	5	1,145.0 $\pm$ 275.0	847.0 $\pm$ 250.0	452.0 $\pm$ 70.0	2,444.0 $\pm$ 581.0 (32.6)

寝前に投与した。

投与日数は2日から21日間であり、平均投与日数および投与量は10日間、20 g である。

臨床効果の判定は急性扁桃炎ならびに膀胱炎については本剤投与3日以内に自覚症状および他覚所見の消失し

たものを著効(++)、3日以内に改善の認められたものを有効(+)とした。

急性気管支炎についてはすべての自覚症状が薬剤投与後3日以内に著明な改善をみたものを著効、投与3日以内に改善のみられたものを有効、3日以内に改善の兆

Table 6 Clinical effect of cephradine

No	Name	Age	Sex	Clinical diagnosis	Dosis/day (g)	Duration (days)	Clinical effect	Side effect
1	Y. N.	71	F	Tonsillitis	2.0	2	++	—
2	K. K.	57	F	Bronchitis acuta	1.0	7	+	—
3	M. S.	26	F	Bronchitis acuta	2.0	7	?	?
4	F. K.	31	F	Bronchopneumonia	2.0	2	?	?
5	S. O.	69	M	Bronchopneumonia	2.0	21	+	—
6	M. S.	36	M	Bronchopneumonia	2.0	14	+	—
7	T. K.	24	M	Bronchopneumonia	2.0	18	+	—
8	E. K.	54	M	Bronchopneumonia	2.0	21	+	—
9	K. M.	83	M	Cystitis (Prostata hypertrophy)	2.0	2	++	—
10	S. A.	43	M	Bronchopneumonia	2.0	9	+	—
11	H. S.	64	F	Bronchopneumonia (Susp. of bronchiectasis)	2.0	6	—	—
12	M. K.	56	F	Bronchitis chronica	2.0	13	—	—

Table 7 Laboratory findings

No		ESR(Ih)	CRP	WBC	Neutro.	Stab.	Seg.	GOT	GPT	BUN
2	before	30	1 +	2,900	24	12	12	26	17	19
	after	24	—					17	17	15
5	before	52	3 +	7,900	72	34	38	28	15	
	after	16	—	7,300	69	16	53	24	19	
6	before	103		8,200	54	40	14	34	37	14
	after	10		6,300	42	10	32	41	37	17
7	before	67	4 +	12,800	78	43	35	25	22	14
	after	17	—	7,300				41	44	15
8	before	123	4 +	5,600				48	41	10
	after	10	—					24	27	
9	before	70	3 +	5,500	88	65	23	61	50	29
	after	42						37	39	15
10	before	23		8,100	59	16	43			
	after	11		6,600	37	5	32	22	40	
11	before	28	±	6,500	71	16	55	12	14	13
	after	32	—		58	20	38	19	18	13
12	before	82	2 +	12,000	78	43	35	15	14	12
	after	31	3 +	14,100	80	48	32	18	14	18

がみられないものを無効(－)とした。

慢性気管支炎ならびに気管支肺炎については薬剤投与後7日以内にすべての自覚症状の著明な改善のみられたものを著効, 7日以内に改善のみられたものを有効, みられなかったものを無効として判定した。

その結果, 著効2例, 有効6例, 無効2例, 不明2例であった。症例3, 症例4については本剤投与後来院せず判定が不能であった。

細菌学的には本剤投与前に喀痰中から症例2, 4, 6, 7において *Streptococcus viridans* を始め, グラム陽性, 陰性球菌を, 症例2において *Klebsiella*, 症例12において *Diplococcus pneumoniae* を分離しているが, 真の起炎菌か否かの判断が困難であり, 細菌学的な判定はできなかった。しかし, 症例9においては尿中から *E. coli* 10^5 個以上を証明し, 本剤投与3日目に菌の消失をみ, 本例だけ細菌学的にも有効であったものと判断した (Table 6, 7)。

2. 副作用

臨床効果の判定が不能であった2例を除いて全例で自覚的な副作用はみられなかった。しかし, 8例について本剤投与前後の血清トランスアミナーゼ活性が測定しており, その内の1例(症例7)で投与後の値がやや高値を示したが, 本剤によるものか否かは不明である。また, 6例について投与前後の血清尿素窒素の測定を行なったが, とくに著しい変化は認めなかった。

総括ならびに考案

すでに述べたとおり, CED は CEX とよく類似した化学構造をもち, 抗菌力においては大差がないといわれている。我々の行なったブドウ球菌の標準株および病巣分離株に対する MIC から, 両剤間に明らかな差はみられなかった。

CED 経口投与時の人ならびに動物における血中濃度および動物における臓器内濃度において, CEX と比して大差がなかったと報告されているが, 我々の行なったラットの実験では, 動脈血中濃度においては CEX と比して著明な差はみられなかったが, CED においてやや高値を示し, 持続性を示唆する成績を認め, とくに門脈血中濃度において CED に明らかな高値を認めたことは本剤の腸管からの吸収のよさを示す興味ある所見と考える。

臓器内濃度に関しては, 上述の血中濃度の影響を受けた可能性を否定することはできないが, 肝, 腎濃度において CED で高値を認めた。

胆汁中排泄については, 我々の成績はラット剔出肝灌流という特殊な条件下のものであり, この成績を直ちに

臨床に当てはめて云々することはできないが, CED と CEX の比較において3時間の総排泄量からみると CED $2,444 \pm 581 \mu\text{g}$ (32.6%) に対して CEX $1,408 \pm 298 \mu\text{g}$ (18.8%) と著しい差を認め, ほかのセファロスポリン系抗生物質との比較においても CED に優る成績をえたことは, 本剤の胆嚢, 胆道系感染症に対する適応を考える上に興味ある所見と考える。

臨床的には呼吸器感染症を主とする軽症ないし中等症の内科的感染症に使用し, そのうち2例は本剤投与後患者が来院しなかったため効果判定が行えなかったが, 残りの10例について検討した結果, 著効2例, 有効6例, 無効2例の成績をえた。症例数が少なく, この成績で結論を出すことはできないが, 中等症以下の症例に対して使用しうる薬剤であると考ええる。

最後に副作用については本剤の投与前後に血清トランスアミナーゼ活性を測定することができた8症例中, 1例に軽度の活性上昇を認めたが, ほかに消化器症状および発疹などはみられず, 血清尿素窒素値にも異常を認めなかった。しかし, 本剤はセファロスポリン系薬剤であり, 当然アレルギー反応の出現が考えられる薬剤であることから, 本剤投与に際しては十分に留意する必要があると考える。

ま と め

以上, 我々は CED について基礎的, 臨床的に検討を加え, 下記の結果をえた。

1. ブドウ球菌標準株および病巣分離株に対する抗菌力は CEX との間に大きな差を認めなかった。
2. ラットにおける経口投与時の血中および臓器内濃度は CEX に比して高濃度を示し, とくに門脈血中濃度において著明であった。しかし, 肺濃度においては CEX が高値を示した。
3. ラット剔出肝灌流時の胆汁中濃度および排泄量では CEX に比して明らかに高値を示した。
4. 臨床的には呼吸器感染症を主とする中等症以下の内科的感染症12例に使用し, 著効2例, 有効6例, 無効2例, 不明2例の成績であった。

副作用としては, 1例に血清トランスアミナーゼ活性の軽度上昇をみたが, ほかに特記すべき副作用は認められなかった。

参 考 文 献

- 1) BENJAMIN M. LIMSON; *et al.*: A new cephalosporin derivative, cephradine (TM), in the treatment of acute

- infective diseases. Current Therapeutic Research 14: 18 : 191~204, 1973
101~106, 1972
- 2) KLASTERSKY J.; *et al.*: Cephadrine: Antibacterial activity and clinical effectiveness. Chemotherapy (Basel) 36~40, 1973
- 3) HARVENG C.; *et al.*: Cephadrine absorption and excretion in fasting and nonfasting volunteers. J. Clin. Pharmacol. 36~40, 1973

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEPHRADINE

MOTOAKI KISHIKAWA, TOSHIYUKI YAMAMOTO, KAZUHIKO OKADA,
MASAO KASUGAI, SABURO KITAURA and NOBUO MATSUURA

The First Department of Internal Medicine,
Nagoya City University School of Medicine

Laboratory and clinical studies have been carried out on a new antibiotic cephradine, and the following results were obtained.

1. No large difference was noticed between antibacterial activity of cephradine and that of cephalixin against both standard strain of *Staphylococcus* and isolated strain from lesion.

2. Cephradine was administered orally in rats to determine levels in blood and various organs. The level of cephradine was higher than that of cephalixin, especially remarkably in portal vein. Lung level of cephradine was, however, lower than that of cephalixin.

3. Bile level and excretion amount of cephradine in perfusing isolated liver of rat, were distinctly higher than those of cephalixin. The results were compared with other cephalosporin antibiotics, and yet cephradine showed to be superior similarly to cefazolin.

4. Cephradine was administered clinically in 12 cases of internal infections under middle grade mainly of respiratory tract infection, and the results obtained were remarkably effective in 2 cases, effective in 6 cases, ineffective in 2 cases and unknown in 2 cases.

No noteworthy side effect was observed with cephradine, except serum transaminase activity rose slightly in a case.