

Cephadrine に関する検討 ——臨床分離菌の感受性と臨床例の治療成績——

大久保 滉・岡本 緩子

右馬 文彦・牧野 純子

関西医科大学第一内科学教室

I 緒 言

Cephalosporin 系抗生物質のうち、その化学構造が Cephalexin に極めて類似している新しい抗生剤として、1969年米国の Squibb 社研究所で開発された Cephadrine は、低毒性で、しかも吸収が良好な点から、すでに欧州においてもさかんに用いられている。本邦でも昨年来検討され、私どもも、これについて臨床分離菌の感受性を他のセファロスポリン系抗生剤などと比較検討し、また、臨床例に応用する機会をえたので、その成績を報告する。

II 臨床分離菌の感受性について

病原分離のブドウ球菌、大腸菌、変形菌および緑膿菌の一部について Cephadrine の抗菌力を測定し、同時に他の Cephalosporin 系抗生物質、すなわち、Cephapirin (CEP), Cefazolin (CEZ), Cephalothin (CET), Cephalexin (CER), Cephalexin (CEX), ならびに Carbenicillin (CBPC) および Sulbenicillin (SBPC) の感受性と比較検討した。方法は化学療法学会試案¹⁾によった。その感受性分布を Fig. 1 に示す。*Staph. aur.* 28 株の Cephadrine に対する MIC は、ほとんどが 6.2~25 µg/ml にある。他のセファロスポリン系抗生剤と比較すると、CEP の MIC がもっとも低く、ついで、CET, CEZ, Cephadrine, CER, CEX の順である。

E. coli 17株に対する Cephadrine の MIC は、うち 11株が 25 µg/ml にあり、CET および CER に似た感受性分布を示している。

Klebsiella 12株では、Cephadrine に対して、ほとんどが 12.5~25 µg/ml にあり、CEZ, CEX, CER, ついで Cephadrine の順になっている。

つぎに、これらの Cross sensitivity をみると Fig. 2, 3, 4, 5 に示すように、*Staphylococcus aureus* では Fig. 2 の CEP, CET および Fig. 3 の CEZ よりも Cephadrine のほうが劣り、また、Fig. 3 の CER や CEX では Cephadrine より感受性のよいものと劣るも

のがある。

E. coli では Fig. 4 のように Cephadrine は CER および CEX とほぼ同様な MIC を示し、Fig. 5 の CET とも似ている。しかし、CEZ (Fig. 4) および CEP より MIC の高い株が多い。

Klebsiella では CER, CEZ, CEX および CET より Cephadrine は 1~2 段の差で MIC の高いものが多く、CEP よりは低いものが多い (Fig. 4, 5)。

また、CBPC, SBPC との比較 (Fig. 2, 5) では、Cephadrine は、これら 2 剤とほぼ同程度の抗菌力を示した。

以上の成績は、本剤が、これまでの多くのセファロスポリン系抗生物質と同程度の抗菌力をもつことを示し、ことに CEX に近い成績で、大概²⁾の集計成績と一致する。

III 臨床成績について

気道感染症 13 例および尿路感染症 8 例の計 21 例に Cephadrine カプセルを投与し、その臨床効果を検討した。対象症例は Table 1 に示してある。投与量は、すべて 1 日 1,000~1,500mg で、3~4 分して食間に内服させた。

症例 1 T. A. 26才 女 Pharyngitis acuta

強度の咽頭痛を主訴として来院し、咽頭発赤が著明であった。本例に Cephadrine を 1 日 1.0g 使用し、5 日目来院時にはまったく諸症状が消失していた。

症例 2 H. M. 43才 男 Tonsillitis acuta

咽頭痛がつよく扁桃は III 度の腫脹を認め、咽頭菌培養で *Hemoph. parahaemolyt.* および *Neisseria* 属菌が(卅)であった。39℃ 台の発熱を伴っていたが、Cephadrine 使用後 4 日目に来院したときには、咽頭所見が軽快し、自覚症状も少なくなっていた。使用 10 日目頃から腹部中央付近に原因不明の疼痛をきたした。そのとき咽頭はすでに治癒していたので翌日から投与を中止したところ、腹痛は直ぐ消失した。

症例 3 T. N. 63才 女 Tonsillitis acuta

3月初旬旅行に出かけた際、39℃台の発熱あり、旅先で加療後平熱となったが、悪寒、食思不振および不眠がとれず、3月14日本院を受診した。当時、扁桃はⅡ度の腫大をみとめ、体温37.8℃で Cephadrine 1日 1.0g の使用を開始した。以後、体温を記録させたが Fig. 6 のように順調に軽快した。

症例 4 A. T. 18才 ♂ Tonsillitis acuta

2～3日来、食思不振および咽頭痛をきたして来院。当時体温37.2℃で、両扁桃腺がⅡ度の腫脹をきたしていた。Cephadrine 1日 1.5g を使用し、諸症状の改善をみ

とめた。

症例 5 S. A. 35才 ♂ Pharyngitis with
Tonsillitis acuta

発熱、咳嗽および頭痛を主訴として第3病日に来院した。扁桃はⅠ度の腫大、咽頭発赤をみとめた。本剤投与4日間で症状の消失をみた (Fig. 7)。

症例 6 S. T. 20才 ♀ *Streptococcus* infection

長期にわたり ASLO 値の上昇をつづけていた患者で 833 Todd U. の時点で Cephadrine を1週間使用したが不変で、以後 Pivampicillin を使用して、これを下降さ

Fig. 1 Distribution of MIC ($\mu\text{g/ml}$)

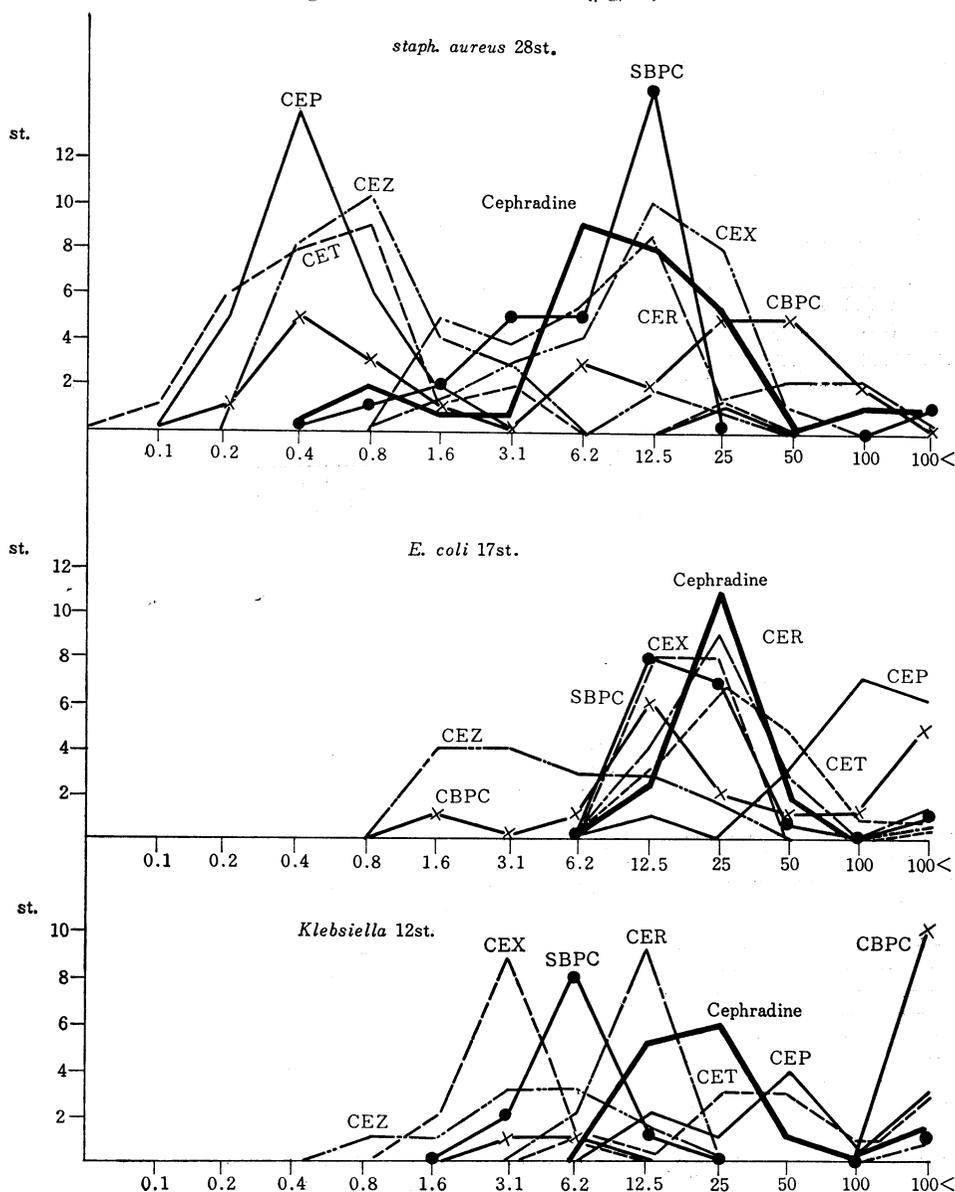
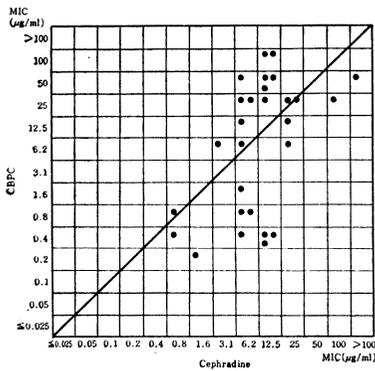


Fig. 2 Cross sensitivity



(*Staph. aureus* 28 strains)

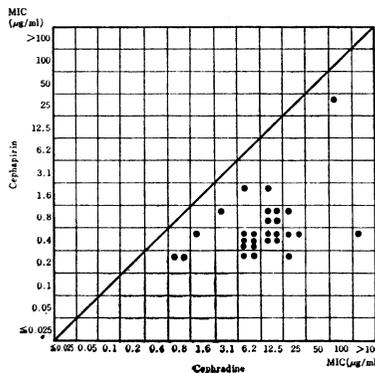
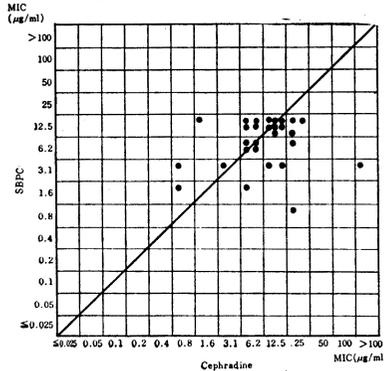
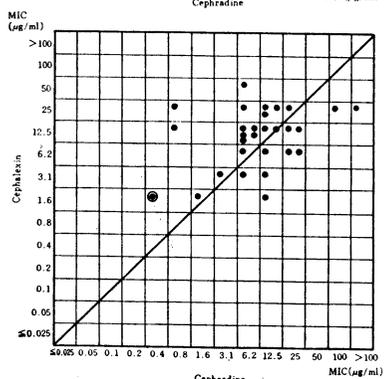
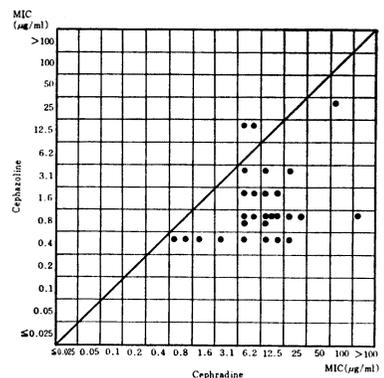
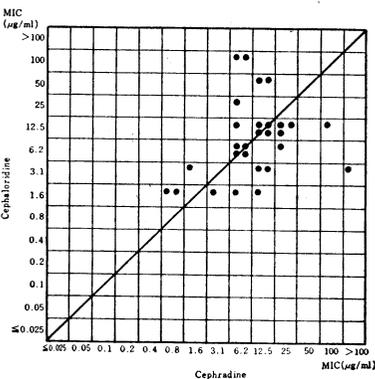
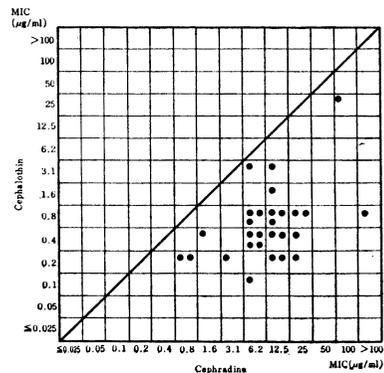


Fig. 3 Cross sensitivity
(*Staph. aureus* 28 strains)



せえた。

症例 7 R.S. 77才 女
Bronchitis acuta

脳動脈障害で入院中、気管支炎を併発し、本剤を5日間使用で咳嗽、喀痰はやや軽快したが、中止後まもなく再発した。

症例 8 F.M. 71才 女
Bronchitis acuta

心筋障害および白内障の患者で、喀痰および咳嗽が強度であった。Cephadrineを14日間使用して症状はまったく消失した。

症例 9 E.K. 35才 女
Bronchitis acuta

急に38℃台の発熱、咳嗽をきたして来院。喀痰は引掛る感はあるが咯出できず、検査不能のまま本剤を使用し、5日間の内服で治癒した。

症例10 T.T. 39才 男
Bronchitis acuta

約1週間から咳嗽あり、医治をうけていたが軽快せず、来院前日より39℃台の発熱、黄色の喀痰を伴うようになった。来院時喀痰を提出せず、その後の来院時には喀痰は出なくなっており、検査できなかったが、投与7日で体温37℃台となり、10日で咳嗽も消失した。

症例11 T.T. 76才 女
Bronchitis chronica

約20日前から37℃台の微熱、つづいて全身倦怠感あり、抗生剤以外の投薬をうけていた。咳嗽、喀痰は常々あり、肺紋理の増強がある。Cephadrine 1日1.0gを使用し、血沈は1時間58mmから27に減じたが、他の症状は軽快しなかった。

症例12 K.O. 30才 男
Bronchitis chronica

来院前日から左胸痛あり、咳嗽および喀痰は2年前からきたしている、ダンボール運搬業の

Fig. 4 Cross sensitivity

- E. coli* 17 st. △
- Klebsiella* 12 st. ○
- Pseudomonas* 3 st. ×
- Proteus vulgaris* 3 ~ 5 st. □
- Bacillus subtilis* PIC 219 ●

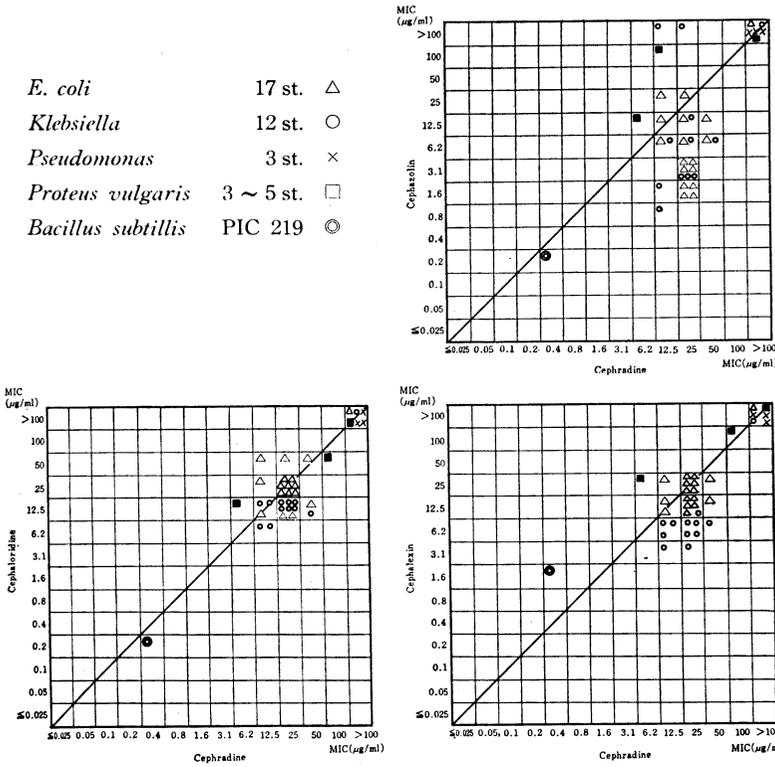
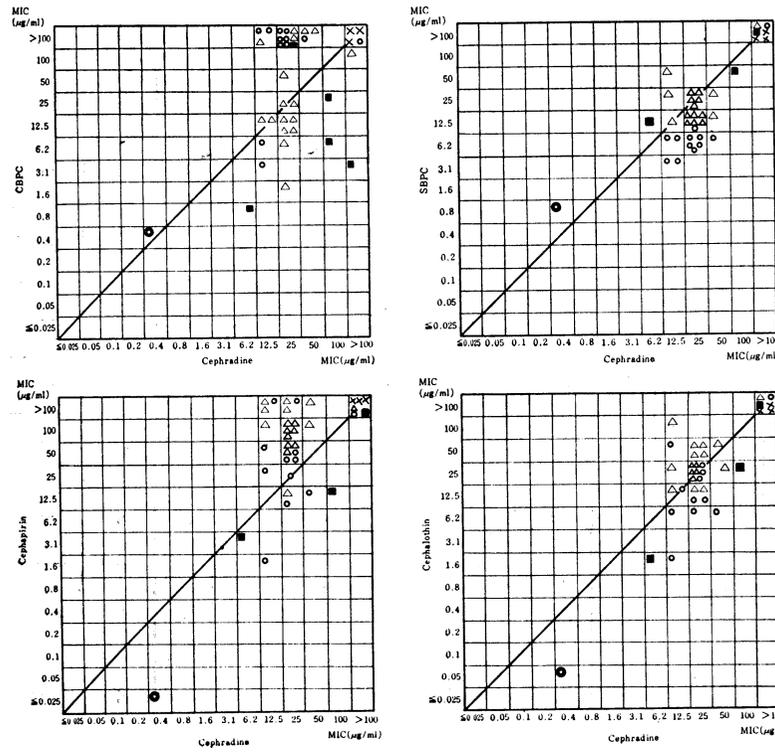


Fig. 5 Cross Sensitivity (Marks same as Fig. 4)



患者である。来院時37.8℃の体温で、本剤使用により肺部気管支の陰影は消退し、発熱は3日間でなくなった (Fig. 8)。

症例13 Y. T. 75才 女
Bronchopneumonia

心筋障害、梅毒、脳血管障害で入院中の患者で、肺炎を併発し、本剤を20日間使用したが好転をみとめなかった。

症例14 S. N. 25才 女
Pyelonephritis acuta

数日前から残尿感、腰痛つづいて発熱あり、来院時、尿沈渣に腎盂上皮、膀胱上皮および白血球を多数みとめ、Cephadrine 1日1.5g 4日間投与により諸症状が軽快した。

症例15 M. M. 83才 女
Pyelonephritis acuta

全身倦怠感、腰痛あり、さらに37℃台の発熱をきたすようになって来院。糖尿病がある。外来で Cephadrine を投与したが効果がなかったが、入院させてこれを4日間正確に内服させたところ、尿所見、自覚症状ともに急速に改善された。外来通院中には本剤を正しく服用していなかったことが判明した。

症例16 T. N. 48才 女
Pyelonephritis chronica

脳血栓後遺症があり、腎盂腎炎をくり返している患者で、Cephadrine でも効果はみとめなかった。

症例17 T. K. 43才 女
Cystitis acuta

約1週間前から排尿痛あり、微熱および悪心をきたして来院。Cephadrine 投与6日目から下熱し、尿所見その他がまったく正常化するまで計20gを投与した。

症例18 H. T. 24才 男
Cystitis acuta

Table 1 Clinical trials with cephradine

No.	Name	Age Sex	Clinical diagnosis	Isolated bacteria	Sensitivity (Disc method)	Administration			Effect	Side effect
						Dose /Day	Dura- tion	Total Dose		
1	T. A.	26 F	Pharyngitis acuta	Pharynx : <i>α-haem. strepto</i> ‡	‡ PCG, MPIPC, OM, KM, ‡ ABPC, MNC, CP, TC, CET, CEZ	1.0g	5 days	5g	+	—
2	H.M.	43 M	Tonsillitis acuta	Pharynx : <i>H. parahaemoly sp.</i> <i>ticus Neisseria.</i>		1.0	11	11	+	Abdom. pain
3	T. N.	63 F	Tonsillitis			1.0	6	6	+	—
4	A. T.	18 M	Tonsillitis	Pharynx : <i>α-haem. strept.</i>	‡ PCG, EM, CET, ABPC, CP, TC, CER, ‡ GM - OM, KM	1.5	4	6	+	—
5	S. A.	35 M	Tonsillitis Pharyngitis	Pharynx : <i>α-haem. strept.</i>	‡ PCG, CET, ABPC, CP, CER, ‡ TC, GM, + KM, - EM, OM,	1.0	4	4	+	—
6	S. T.	20 F	Streptococcus infection	(ASLO 833 Todd)		1.0	7	7	-?	—
7	R. S.	77 F	Bronchitis acuta Encephalomalacia	Sputum : <i>α-haem. strept.</i> <i>Neisseria. sp.</i>	‡ PCG, ABPC, MPIPC, SM, KM, LM, OM, EM, CP, CEZ, CER, CET, LCM, ‡ TC, -CL, NA	1.0	7	7	±	Eryth. ↓
8	F.M.	71 F	Bronchitis acuta Myocardosis	Sputum. <i>α-haem strept.</i> <i>Neissria. sp.</i>	‡ PCG, ABPC, MPIPC, TC, SM, KM, LM, OM, EM, CP, CEX, CER, CET, LCM, CEZ, SPM, CBPC, - CL, NA, CEX.	1.0	14	14	+	—
9	E. K.	35 F	Bronchitis acuta	no spitting		1.0	5	5	+	—
10	T. T.	39 F	Bronchitis acuta	Sputum : <i>Diplococcus</i>		1.0	12	12	+	—
11	T. T.	76 F	Bronchitis chronica	Sputum : <i>α-haem. strept.</i> <i>Neissria sp.</i>	‡ EM, CP, CEZ, ABPC, MNC ‡ PCG, + KM, OM	1.0	7	7	±	—
12	K. O.	30 M	Bronchitis chronica	Sputum, <i>Haemophilus</i>	‡ PCG, MPIPC, EM, OM, TC, CET, CEZ, MNC, CP, KM, ABPC	1.5	5	7.5	+	—
13	Y. T.	75 M	Broncho- pneumonia Encephalomalacia	no spitting		1.0	20	20	+	—
14	S. N.	25 F	Pyelonephritis acuta	Urine : <i>E. coli</i>	‡ CEZ, MNC, KM, ABPC, CBPC, GM, NA ‡ SM, + TC, CP - CET	1.5	4	6	+	—
15	M.M.	38 F	Pyelonephritis acuta Diabetes mellitus	Urine : <i>Staph. epid.</i>	‡ PCG, MCIPC, ABPC, CET, CP, KM, Panf. GM, CER, OM, + EM, TC	1.0	7	7	+	—
16	T. N.	48 F	Pyelonephritis chronica Encephalomalacia	Urine : <i>E. coli</i>	‡ GM, KM, CEZ, TC, CP, ABPC, SM, - CET	1.0	6	6	-	—
17	T. K.	43 F	Cystitis acuta	Urine : <i>Staph. epid.</i>	‡ PCG, EM, OM, CET, ABPC TC, KM, GM, CER + CP	1.0	20	20	+	—
18	H. T.	24 M	Cystitis acuta	Urine : <i>Enterococcus</i>	‡ PCG, CET, CEZ, TC, ABPC - EM, OM, CP, KM	1.5	6	9	bact. + subj. -	—
19	M. N.	71 F	Cystitis chr. Hemiplegia	Urine : <i>Klebsiella</i>	‡ CL, TC, CEZ, CET, CEX, EM, ‡ KM, CER, + NA, SM - PCG, ABPC, MPIPC, SPM, LCM, LM, OM, CBPC	1.0	14	14	+	—
20	T. G.	75 F	Cystitis chr. Parkinsonism (Arteriosclerotic)	Urine : <i>E. coli</i>	‡ ABPC, CL, TC, SM, KM, CP, NA, CER, CET, CEX, NA, CBPC - PCG, MPIPC, SPM, LCM, LM, OM, EM	1.0	9	9	±	—
21	T.M.	70 F	Cystitis chr. Hemiplegia Diabetes mellitus	Urine : <i>Neisseria sp.</i>	‡ ABPC, MPIPC, CEZ, KM, ‡ PCG, CER, LM, EM, CP, + CL, SM, OM, SPM	1.0	14	14	+	—

3日前から腰痛、残尿感ならびに尿意頻数あり、尿には著しい所見はなかったが、*Enterococcus* を証明した。Cephadrine 1.5g 6日間の投与で尿中の菌は消失したが自覚症状は改善されなかった。

症例19 M. N. 71才 ♂ Cystitis chronica

脳卒中後遺症(右片麻痺)に伴う膀胱炎で、しばしば症状をくり返し、そのたびに諸種抗生剤投与を受けて

きた患者で、今回も残尿感および下腹部不快感をきたし、尿蛋白(卅)であった。本例に Cephadrine を2週間内服させ、ほとんど治癒させることができた。ただし、中止後間もなく再発している。

症例20 T. G. 75才 ♀ Cystitis chronica

動脈硬化性パーキンソン症候群があり、膀胱炎が一進一退している。今回は尿蛋白が土であったが、尿中菌 *E. coli* 卅の時点で本剤を使用、9日間の投与で血沈は1時間 45 mm から 27 mm になったが、尿所見はなお不変であった。

症例21 T. M. 70才 ♀ Cystitis chronica

基礎疾患に糖尿病および脳卒中後遺症があり、常々膀胱炎をくり返している患者で、尿蛋白卅、尿中菌+の時に Cephadrine を使用し、14日間投与後、尿蛋白は陰性化し、尿中菌も少なくなった。

以上21例の気道および尿路感染症に使用したが、No. 6の ASLO 値上昇例にはもっと長期の効果をみるべきであったが、薬剤が手元になくなり、やむなく変薬した例で効果は(一?)とした。

No. 7は、もともと脳動脈硬化症で臥床状態にあり、衰弱が加わっていた患者で、本剤で一時的に軽快したが、すぐ再発をきたしたので効果判定を土としたが、もっと長期に使用すれば有効であったと考えられる。

No. 11は老令で慢性気管支炎をくり返しており、自覚症状が不変のため土と効果判定をしたが、血沈はやや改善していた。

No. 16は脳卒中後遺症で失禁を伴い、これまでにさうとう抗生剤を使用しているが、本剤でも効果はみとめえなかった。

No. 20も動脈硬化性パーキンソン症候群を基礎疾患とし、あきらかな効果を認めなかった。

計21例中15例が有効、やや有効4例、不変2例で、やや有効および不変のもの計6例のうち3例は基礎疾患のある症例であった。また、本剤を増量し、あるいはもっと長く使えば効果がえられたのではないと思われる症例もあった。なお、以上の成績は CEX の成績⁹⁾と類似したものといえる。

副作用としては、1例(No. 2)に腹痛を認め、これは投薬中止で消失した。

Fig. 6 Case 3. Tonsillitis 63 y. ♀

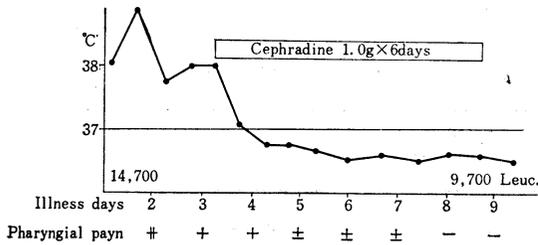
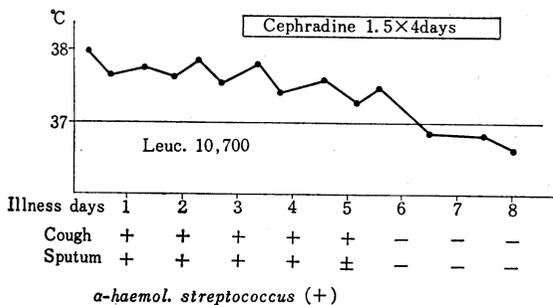


Fig. 7 Case 5. Tonsillitis & Pharyngitis 35 y. ♂



a-haemol. streptococcus (+)

Fig. 8 Case 12 Bronchitis chronica 30 y. ♂

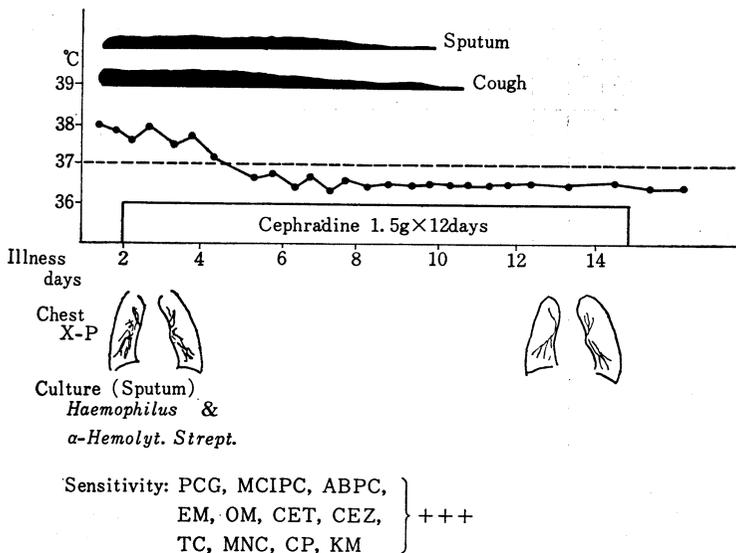


Table 2 Laboratory data of clinical cases before and after administration of cephradine

	№. 3		№. 6		№. 7		№. 8		№. 11		№. 13		№. 19		№. 20		№. 21	
	before	after																
Eryx ^{10*}	396	390	386	325	443	353	489	495	387	410	390	381	317	372	321	437	462	387
Hb %	79	74	79	68	86	70	87	87	75	75	77	67	63	63	66	64	80	73
Leuc	14,700	9,700	4,980	5,500	7,500	6,300	7,600	6,900	5,000	4,900	5,400	6,600	5,000	4,700	6,800	8,700	4,800	4,300
B	0	0	2	0	0	1	3	2	0	0	0	0	0	1	2	0	1	3
E	0	0	6	6.5	0	0	1	0	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0
St	12.5	8	10	24	> 76	68	69	80	41	23	> 77	> 72	> 51	> 60	> 44	> 70	> 57	> 60
Seg	55	40	25	44		38	34		38	34								
L	28.5	51	49	23	21	32	26	16	17	37	19	25	42	35	50	24	40	33
Mo	4	1	3	2.5	3	0	1	2	3	4	3	1	7	4	4	6	2	4
Ht %	37	36							36	37								
β - Lipop					1.4mm	1.4	3.4	1.4			2.2	2.8	1.8	1.8	1.2	1.2	3.0	3.8
Triglyc					63	57	207	132			120	72	66	72	78	87	123	108
Chol. fot					146	172	230	218			149	138	195	195	149	138	264	264
M.G.					4	3	3	4			1	3	3	4	3	3	4	3
Co.R					1(2)	2	4	4			3(4)	4	3(4)	5	4(5)	5	2(3)	1(2)
AlK-P	7				9	10	7.5	7.5	7.5	7.5	21	19.5	11.5	7	11.5	6.3	7.5	5.5
GOT	28				25	25	37	28	25	25	18	25	20	19	33	28	17	23
GPT	12				17	16	21	16	9		9	10	8	6	17	18	12	7
LDH(u)					400	420	310	250			260	280	280	240	200	190	280	280
BUN(mg/dl)					20	25	17	20			18	15	25	25	15	17	20	17
Kunkel					5	6	11	11			12	8	9	8	12	9	7	7
TTT					1	1	2	2			2	1	2	2	1	1	1	1
BSR(mm)							17	5			43	36	17	13	45	27	11	19
CRP					-	-	##	+			###	+	-	-	-	-	-	-
ASLO(Todd)			833	833	12		12	12			6.4	6.4	12	12	12	12		
Tot Prot (g/dl)					5.2	6.0	8.0	7.5			6.4	6.4	6.0	6.1	7.0	7.0	7.4	7.9

投与前後の一般臨床検査成績は Table 2 のとおりである。とくに問題となるものはないが、ただ、No. 7 の例で赤血球数が 443 万から 353 万に減少している。その後、1 週間で 378 万となり、以後前値に戻った。クームス・テストは陰性であり*、さきの一時的な赤血球減少の原因はあきらかでないが、薬剤によるものともいえず、感染によるものかも知れない。

IV 結 語

以上、私どもは新しい Cephalosporin 系抗生剤である Cephadrine について、まず臨床分離菌の感受性を検査し、それを他の同系抗生物質と比較し、Cephalexin に近いものであることを確めた。さらに、気道感染症 13 例、尿路感染症 8 例、計 21 例の臨床例に本剤 1 日 1.0~1.5 g を 4~20 日間経口投与して効果を判定したところ、うち 15 例において、いちおう有効と考えられた。

* Cephalothin ではその投与によってクームス・テストが陽性となることがある⁵⁾。

文 献

- 1) 最小発育阻止濃度測定法の標準化について。Chemotherapy 16(1): 98~99, 1968
- 2) 第 22 回日本化学療法学会総会, シンポジウム Cephadrine 抄録集 11~19, 1974
- 3) 大久保滉, 岡本緩子, 他: Cephalexin (Lilly) 16 の基礎的臨床的研究。内科室函 16(7): 291~295, 1969
- 4) 大久保滉, 岡本緩子, 吳京修, 右馬文彦, 上田良弘: Larixin の基礎的, 臨床的研究。診療と新薬 11(3): 469~476, 1974
- 5) MOLTHAN, L.; M. M. REIDENBERG & M. F. EICHMAN: Positive direct Coombs's tests due to cephalothin. New. Eng. J. Med. 277(3): 123~125, 1967
- 5) GRALNICK, H. R.; L. D. WRIGHT & M. H. MCGINNIS: Coombs' positive reactions associated with sodium cephalothin therapy. J. A. M. A. 199(10): 725~726, 1967

STUDIES ON CEPHRADINE SENSITIVITY OF CLINICAL ISOLATES AND THERAPEUTIC EFFECTS IN CLINICAL CASES

HIROSHI ŌKUBO, YURUKO OKAMOTO,
FUMIHIKO UBA and JUNKO MAKINO

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

Studies were made on cephradine, a new semi-synthetic cephalosporin antibiotic developed by Squibb Laboratories in U. S. A. The results obtained were as follows.

1) The MIC of cephradine was 6.2~25 μ g/ml against 27 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from human infections foci, and 12.5~25 μ g/ml against *E. coli* or *Klebsiella*. The antibacterial pattern of cephradine resembled to that of cephalexin.

2) Twenty-one clinical cases, consisting of 13 cases of respiratory infections and 8 cases of urinary tract infection, were treated with oral administration of cephradine at a daily dose of 1~1.5g. As a result, effectiveness was found in 15 cases of them. No marked side effects were observed with the antibiotic.