

Cephadrine に関する実験的ならびに臨床的研究

西 沢 夏 生・河 盛 勇 造

国立泉北病院内科

1. 緒 言

Cephadrine (CED) はセファロsporin系の半合成物質として新しく登場したが、その化学構造は Cephalexin (CEX) にきわめて類似しており、ともに経口投与によって、よく吸収される点に特長を有している。すでに CED に関しては LIMSON¹⁾、KLAUTERSKY²⁾ などの、実験的および臨床的研究の報告があるが、私共も本物質の提供を受けたので、2, 3の実験を行ない、少数の臨床例も経験したので、次にその成績を記載する。

2. Cephadrine の試験管内抗菌力

CED の試験管内抗菌力を CEX を対象として、日本化学療法学会標準法による希釈寒天平板法を用いて測定した。

その成績は Table 1 のとおりで、黄色ブドウ球菌20株では、CED 1.56 または 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、すべて発育が阻止され、うち12株は CEX とまったく同じ MIC を、また2株は CED のほうが1段階良好、4株は CEX が1段階強い抗菌力を呈していた。

大腸菌に対しても、CEX とほぼ同様で、MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ ないし 50 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、変形菌に対しては4株中3株は 1.25 $\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止した。

なお、緑膿菌10株に対しては CEX と同じく 100 $\mu\text{g/ml}$ でもまったく無効であった。

3. Cephadrine 内服後の血清中濃度

肝および腎機能の正常な呼吸器感染症患者に、CED カプセル 500 mg を内服させ、1, 2 および 4 時間後に採血して、血清中 CED 濃度を定量した。

定量法は寒天平板ディスク法により、枯草菌 ATCC-6633株を指示菌とした。また、基礎曲線は pH 7.0 の磷酸緩衝液によるものを用いた。

成績は Table 2 のとおりで、1時間後に 17.5 および 25 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後に 12.5 および 16 $\mu\text{g/ml}$ 、また、4時間後に 6.3 および 8.5 $\mu\text{g/ml}$ の CED 濃度がえられた。

Table 1 *In vitro* antibacterial activity of cephradine and cephalexina) *Staphylococcus aureus* 20 strains

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	CED	CEX
1. 209 P	1.56	1.56
2. I	3.13	6.25
3. S	3.13	3.13
4. F	3.13	1.56
5. K	1.56	1.56
6. N	3.13	1.56
7. O	3.13	3.13
8. T	1.56	1.56
9. S	1.56	1.56
10. O	1.56	1.56
11. A	3.13	3.13
12. Y	1.56	1.56
13. I	1.56	1.56
14. F	3.13	1.56
15. M	1.56	3.13
16. M	3.13	1.56
17. O	3.13	3.13
18. Y	3.13	3.13
19. T	3.13	3.13
20. H	3.13	3.13

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	0.78	1.56	3.13	6.25
CED	0	8	12	0
CEX	0	11	8	1

b) *Escherichia coli* 6 strains

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	CED	CEX
1. <i>E. coli</i> NIHJ-JC ₂	12.5	12.5
2. N	50	50
3. M	25	12.5
4. M	12.5	12.5
5. K	25	12.5
6. O	6.25	6.25

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	6.25	12.5	25	50
CED	1	2	2	1
CEX	1	4	0	1

c) *Proteus* 4 strains

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	CED	CEX
1. <i>Proteus</i> sp. (MB 838)	12.5	6.25
2. <i>Proteus vulgaris</i> T	12.5	6.25
3. <i>Proteus mirabilis</i> H	12.5	6.25
4. <i>Proteus mirabilis</i> M	25	25

d) *Pseudomonas aeruginosa* 10 strains

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	CED	CEX
1. T	>100	>100
2. S	>100	>100
3. Y	>100	>100
4. M	>100	>100
5. M	>100	>100
6. F	>100	>100
7. Y	>100	>100
8. U	>100	>100
9. K	>100	>100
10. H	>100	>100

4. 臨床経験

私共は CED による急性肺炎治療に関する二重盲検実験の協同研究に参加しているので、これに含まれる臨床経験は別に報告されることとなるが、協同研究とは別に治療した2例の呼吸器感染症の概要を Table 3 に示した。

すなわち、気管支肺炎および肺膿瘍の各1例に、カプセル剤を 500 mg ずつ1日4回投与により、12日間および16日間の治療を行なった。前者では喀痰中の黄色ブドウ球菌は減少したが、後者では喀痰中肺炎桿菌は CED の MIC が 50 $\mu\text{g/ml}$ であったゆえか、まったく無効に終わった。

なお、両例ともに副作用はなかった。また、肝機能、

Table 2 Serum levels of cephadrine after single oral administration

Case			Dose	Conc. in serum ($\mu\text{g/ml}$)		
				1 hr.	2 hrs.	4 hrs.
66 y	F	38kg	500mg	17.5	12.5	6.3
35 y	M	56kg	500mg	25	16	8.5

Table 3 Clinical experiences on cephadrine

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Dosage	Duration (days)	Total dose	Culture material organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Response	Side effect
1	E. D.	F	25	Broncho-pneumonia	500mg $\times$ 4 oral	12	24g	Sputum <i>Staphylococcus aureus</i> (++)	3.13	Organisms diminished	—
2	K. I.	M	34	Pulmonary abscess	250mg $\times$ 4 oral	16	16g	Sputum <i>Klebsiella pneumoniae</i> (++)	50.0	no effect	—

胃機能、末梢血液所見を検査したが、いずれも異常は認められなかった。

5. 総括および考案

CEX に類似する化学構造を有する CED について、その試験管内抗菌力を CEX と比較しつつ検討した。その結果は諸家の報告と同様に、CEX との間にほとんど差はみられず、CED の優位性は認められなかった。

また、CED 内服後の血清中濃度も、私共がすでに CEX について経験しているものとほとんど同程度で、とくに高値をえるとは思えなかった。

私共の臨床例は、きわめて少数であり、別に行なわれている対照実験の成績をまて、CED の臨床価値は決定されるものではあるが、現在まで私共がえている実験的研究の結果よりすれば、CED は CEX とほぼ同様の臨床効果の期待できる経口的セファロsporin系抗生物質と考えてよいと思う。

もし、この物質が CEX よりも、著しく低毒性であるならば、より大量投与によって、すぐれた臨床効果も期待できるであろうが、この点は今後の検討にまきたい。

6. 摘 要

Cephadrine の試験管内抗菌力を CEX と比較して、

ほぼ同程度であることを認めた。

CED 内服後の血清中濃度も CEX 内服後のそれと大差がなく、以上の成績から CEX とほぼ同程度の臨床効果が期待された。

2 例の呼吸器感染症に用いた経験を記載した。

本研究に用いた CED は、三共株式会社から提供を受けた。記して謝意を表する。

本論文の概要は、第22回日本化学療法学会総会（昭和49年6月、東京）において発表した。

引 用 文 献

- 1) LIMSON, B. M.; M. D., RUBENE. SIASOCO & FREDDIEP DIAL: A new cephalosporin derivative, cephradine in the treatment of acute infective diseases. *Current Therapeutic Research* 14(3): 101~106, 1972
- 2) KLASTERSKY, J.; D. DANEAU & DANIELE WEERTS: Cephradine antibacterial activity and clinical effectiveness. *Chemotherapy (Basel)* 18: 191~204, 1973
- 3) 石山俊次, 上田泰, 桑原章吾, 他: 最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration) 測定法の標準化について. *Chemotherapy* 16: 98, 1968

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEPHRADINE

KASEI NISHIZAWA and YUZO KAWAMORI

Senboku National Hospital

By comparing the *in vitro* antibacterial activity of cephradine with that of cephalixin, almost the same degree was noticed between both.

No wide difference was observed between the blood concentrations after oral administration of cephradine and those after oral administration of cephalixin.

From the above results, the clinical effect of cephradine was expected to be almost the same as that of cephalixin.

The experience was described on 2 cases of respiratory infections treated by cephradine.