

新抗生物質 Cephadrine に関する基礎的、臨床的研究

那須 勝・齊藤 厚・堤 恒雄
 広田 正毅・岩永 正明・中 富昌夫
 堀内 信宏・原 耕平

長崎大学医学部第二内科学教室

(主任:原耕平教授)

猿渡 勝彦・餅田 親子・林 愛
 同 検査部

はじめに

米国 Squibb 社研究所で新しく開発された Cepharosporin 系抗生物質 Cephadrine (CED) と略) は、化学構造が同系の Cephalexin (CEX) にきわめて類似し、3-2-methyl-7-amino-cephalosporanic acid の誘導体で、側鎖に cyclo hexadienylglycine を有するものである¹⁾。

本剤は経口投与、筋注ならびに静注も可能であり、経口剤に関しては第22回日本化学療法学会総会において新薬シンポジウムとして検討された。私たちも協力機関として、これに参加したが、そのうち細菌性肺炎に対する Cephalexin との二重盲検比較試験は別途集計者により報告される予定である。ここでは本剤と、これに最も類似する CEX とを抗菌力、人における吸収ならびに排泄について比較した成績を述べ、さらには本剤(カプセル剤)の Rat における臓器内分布および臨床的に呼吸器感染症に使用した成績について述べることにする。

実験方法および実験成績

1) 抗菌力

実験方法: 教室保存の標準株21株と最近、各種臨床材料から分離したグラム陽性球菌195株、グラム陰性桿菌481株の計697株について、CED および CEX に対する抗菌力を日本化学療法学会標準法²⁾に従い、最小発育阻止濃度(MIC)を求め、両剤を比較した。薬剤の希釈濃度系列は100 µg/ml から2倍希釈し12系列を作製した。増菌用培地は Trypticase Soy Broth (BBL), 測定用平板培地は Heart Infusion Agar (栄研) を使用し、*Proteus* のみは BTB 寒天培地(栄研)を用いた。*Staphylococcus aureus* 209 P および *Escherichia coli* NIHJ-JC-2 を対照菌株とした。

実験成績: 教室保存の標準株の抗菌力を Table 1 に示した。*Pseudomonas fluorescens* と *Alcaligenes fecalis* を除いた *Pseudomonas aeruginosa* をはじめとするブ

ドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌は、両剤とも 100 µg/ml 以上の MIC であった。*Staphylococcus aureus* 209 P は、両剤ともに 3.13 µg/ml で阻止され、*Escherichia*

Table 1 Antibacterial activity of cephradine and cephalexin against standard strains

Organism		MIC (µg/ml)	
		CED	CEX
Gram positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209 P	3.13	3.13
	SMITH	3.13	3.13
	TERAZIMA	3.13	3.13
	<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001	0.20 ≥	0.20 ≥
	ATCC 9341	0.39	0.20 ≥
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.78
	<i>cereus</i> ATCC 9634	3.13	6.25
Gram negative bacteria	<i>Salmonella typhi</i> H 901	12.5	6.25
	<i>Escherichia coli</i> NIHJ-JC-2	25	12.5
	BHN Kyowa	12.5	6.25
	B	25	12.5
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	25	12.5
	Denken	100	50
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI	100 <	100 <
	NCTC 10490	100 <	100 <
	<i>fluorescens</i> ATCC 13525	0.39	1.56
	<i>maltophilia</i> ATCC 13637	100 <	100 <
	<i>putida</i> ATCC 12633	100 <	100 <
	<i>putrefaciens</i>	50	50
	<i>Achromobacter xylosoxidans</i> ATCC 27061	100 <	100 <
<i>Alcaligenes faecalis</i> ATCC 19018	6.25	25	

Table 2 Antibacterial activity of cephradine and cephalixin against Gram positive cocci isolated from clinical materials

Organism	No. of strains	Drug	M I C ($\mu\text{g/ml}$)											
			<0.20	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Staphylo. aureus</i>	70	CEX					2	15	32	14	4	3		
		CED					5	23	28	8	3	3		
β - <i>Strepto.</i>	56	CEX			36	14		6						
		CED			6	48	2							
<i>Enterococcus</i>	69	CEX								2	1	8	58	
		CED							2	1	4	56	6	

Table 3 Antibacterial activity of cephradine and cephalixin against Gram negative rods isolated from clinical materials

Organism	No. of strains	Drug	M I C ($\mu\text{g/ml}$)									
			0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
<i>Salmonella typhi</i>	5	CEX					4	1				
		CED					3	2				
<i>Citrobacter</i>	40	CEX					1					39
		CED						1		2		37
<i>Shigella</i>	8	CEX					6	2				
		CED				1	3	4				
<i>E. coli</i>	72	CEX				1	20	37	3	2	9	
		CED					10	37	14	4	7	
<i>Klebsiella</i>	69	CEX				28	33	5	2	1		
		CED				1	28	34	5	1		
<i>Ent. aerogenes</i>	44	CEX				1	2	4	1	3	33	
		CED						4	2	4	34	
<i>Ent. cloacae</i>	37	CEX									37	
		CED									37	
<i>Hafnia</i>	12	CEX					1	1		3	7	
		CED						2		2	8	
<i>Serratia</i>	56	CEX									56	
		CED									56	
<i>Proteus vulgaris</i>	20	CEX							1	1	18	
		CED							2		18	
<i>Proteus mirabilis</i>	52	CEX			1	9	27	3			12	
		CED					31	8	1		12	
<i>Morganella</i>	42	CEX									42	
		CED								2	40	
<i>Rettgerella</i>	13	CEX								1	12	
		CED								1	12	
<i>Providencia</i>	11	CEX					1			4	6	
		CED						1		4	6	

coli NIHJJC-2 は CED 25.0 μ g/ml, CEX 12.5 μ g/ml であった。

臨床分離株に対する抗菌力の成績は Table 2, 3 に示し、主な菌種の CED と CEX との相関を Fig. 1~7 に呈示した。グラム陽性球菌のうち *Staphylococcus aureus* 70株は、両剤に対して 1.56~50 μ g/ml に分布しピークは 6.25 μ g/ml にあった。A群 β -*Streptococcus* 56株はいずれも感受性は良好であったが *Enterococcus* 69株は 100 μ g/ml 以上に CED 66株 (95.6%), CEX 62株 (89.9%) あり、耐性株が多くみられた。本剤のグラム陽性球菌に対する抗菌力はほとんど CEX と同等で相関した。

腸内細菌各菌種に対する本剤の抗菌力は、両薬剤ともに *Citrobacter* 40株中 1株を除き全株 100 μ g/ml 以上に分布し、*Salmonella typhi* 5株は 12.5~25 μ g/ml,

Fig. 3 Correlation of antibacterial activity between cephradine and cephalixin (69 *Enterococcus* strains)

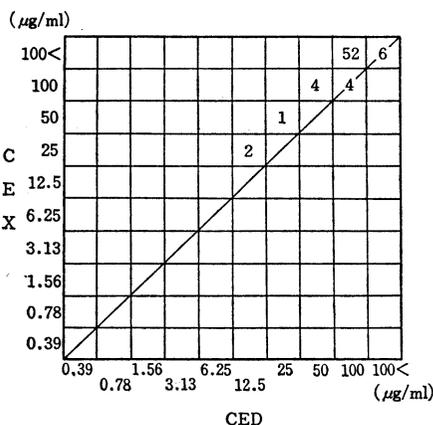


Fig. 4 Correlation of antibacterial activity between cephradine and cephalixin (72 *E. coli* strains)

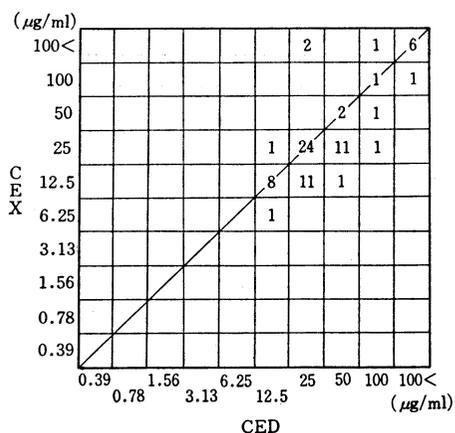


Fig. 1 Correlation of antibacterial activity between cephradine and cephalixin (70 *Staph. aureus* strains)

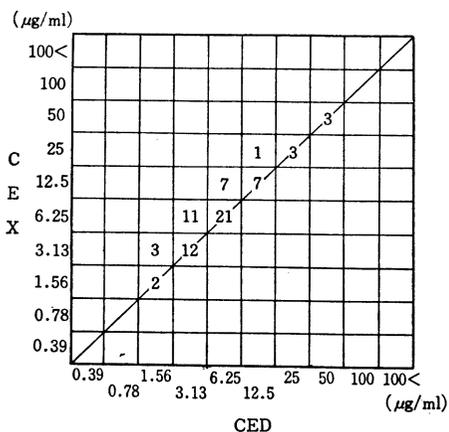


Fig. 2 Correlation of antibacterial activity between cephradine and cephalixin (56 β -*Streptococcus* strains)

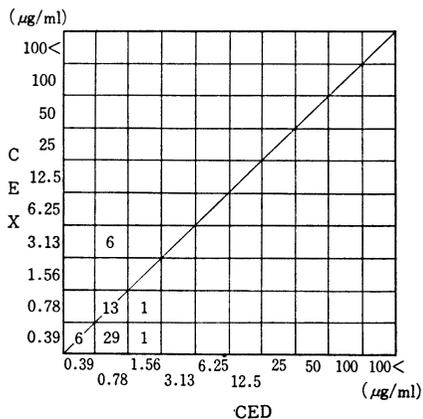


Fig. 5 Correlation of antibacterial activity between cephradine and cephalixin (69 *Klebsiella aerogenes* strains)

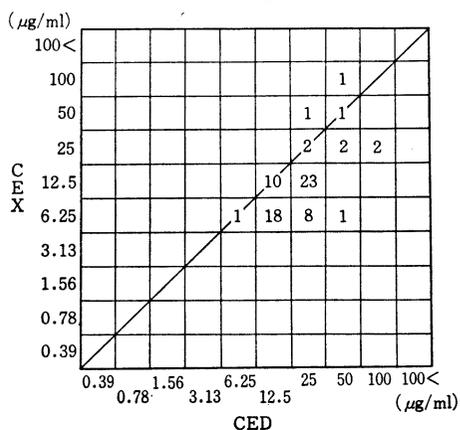


Fig. 6 Correlation of antibacterial activity between cephadrine and cephalixin (44 *Enterobacter aerogenes* strains)

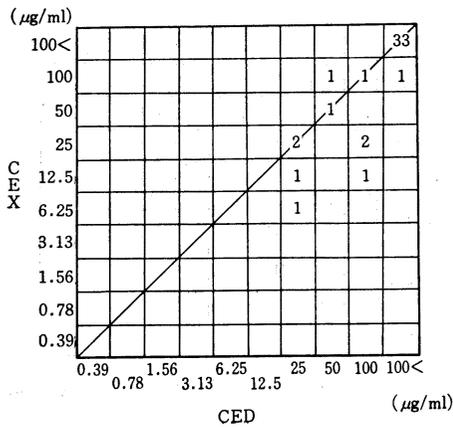
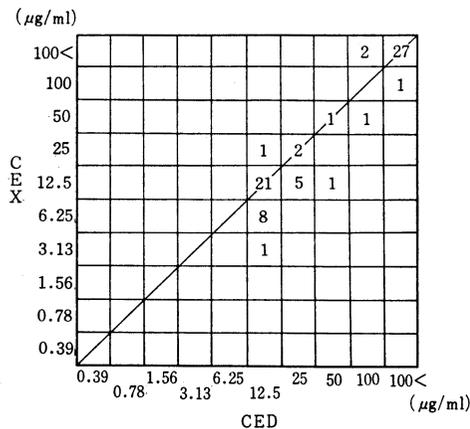


Fig. 7 Correlation of antibacterial activity between cephadrine and cephalixin (72 *Proteus* strains)



Shigella 8 株は 6.25~25 µg/ml にあった。 *Escherichia coli* 72 株は、 CEX 6.25 µg/ml 以上に、 CED 12.5 µg/ml 以上に分布し、 そのピークは両剤とも 25 µg/ml にあった。 *Klebsiella* 69 株では、 両薬剤とも 6.25~100 µg/ml に MIC があり、 CEX では 6.25~12.5 µg/ml、 CED では 12.5~25 µg/ml で最も多く阻止された。 *Klebsiella* を除く腸内細菌の 3 群菌 (*Enterobacter aerogenes* 44 株、 *Enterobacter cloacae* 37 株、 *Hafnia* 12 株、 *Serratia* 56 株) は、 両剤ともほとんど 100 µg/ml 以上にあり、 4 群菌 (*Proteus* 72 株、 *Morganella* 42 株、 *Retterella* 13 株、 *Providencia* 11 株) も同様 *Proteus mirabilis* を除きほとんど 100 µg/ml 以上に分布し、 耐性株が多くみられた。

2) 健康成人男子における血中濃度および尿中排泄状況

実験方法： 32~35 才で、 体重 50~80 kg の健康成人男子 5 例について、 食後 1 時間後 CED 500 mg 内服した場合の血中および尿中濃度を測定した。 さらに、 1 週間後同様の条件で CEX 500 mg 内服した場合の血中濃度を Cross over により求め、 両剤を比較した。 測定方法は *Sarcina lutea* PCI-1001 を検定菌としたカップ法によった。 血中濃度測定には人血清を、 尿中濃度測定には pH 7.2 1/15 M リン酸緩衝液を標準曲線作製液とし、 尿は同液にて適宜希釈したもので測定した。

実験成績： 本剤の 5 例の血中濃度成績を Table 4 に示した。 本剤の吸収はかなり個人差がみられ、 内服後 1 例を除き 1 時間目にピークとなり 3.2~17.0 µg/ml であった。 平均して 1 時間目に最高 8.6 µg/ml をえ、 6 時間目には 0.1 µg/ml の活性値があった。 Cross over による CEX の血中濃度を Table 5 に示し、 両薬剤の平均血中濃度を図示したのが Fig. 8 である。 CEX は平均 1 時間目に最高 17.1 µg/ml で、 6 時間後にも 0.4 µg/ml みられ、

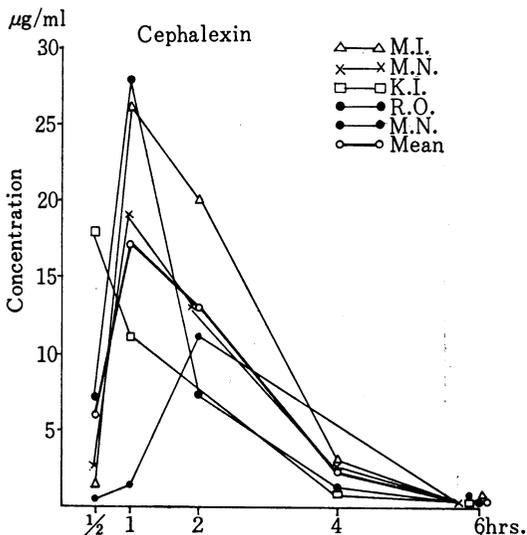
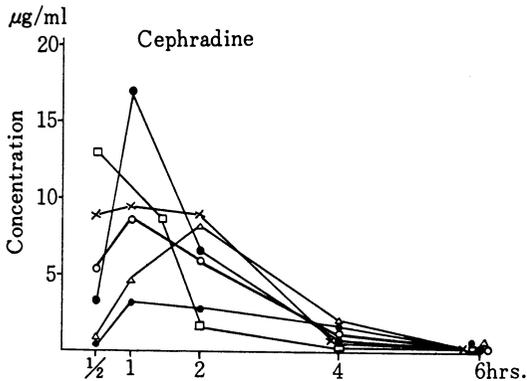
Table 4 Serum levels of cephadrine administered 500 mg orally in 5 healthy adults.

		hrs.		1/2	1	2	4	6
M. I.	32 yrs.	50 kg		0.3	4.8	8.2	2.2	0.1
M. N.	33	56		8.8	9.4	8.8	0.6	0.1
K. I.	35	80		13.0	8.6	1.8	0.4	0
R. O.	32	64		0.3	3.2	2.8	2.0	0.3
M. N.	32	64		3.4	17.0	6.2	0.6	0.1
Mean				5.2	8.6	5.6	1.2	0.1

Table 5 Serum levels of cephadrine administered 500mg orally in 5 healthy adults.

			hrs.	½	1	2	4	6
M. I.	32 yrs.	50 kg		1.5	26.0	20.0	3.4	0.4
M. N.	33	56		2.8	19.0	12.5	2.7	0.6
K. I.	35	80		18.0	11.0		0.9	0.2
R. O.	32	64		0.3	1.4	11.0		0.5
M. N.	32	64		7.0	28.0	7.2	1.1	0.5
Mean				5.9	17.1	12.7	2.0	0.4

Fig. 8 Average serum levels of cephadrine and cephalixin administered 500 mg orally in 5 healthy adults (cross over)



本剤よりやや高い傾向にあった。

尿中排泄状況は Table 6 およびその平均排泄率を Fig. 9 に示した。尿量によりばらつきはあるが、本剤内服後 1～2 時間後に最高 870～6,800 µg/ml の濃度がえられた。6 時間までに 76.0～96.3% の高い排泄率を示し、平均 86.9% が排泄された。

3) Rat における臓器内濃度

実験方法：体重 200 g 前後の Wistar 系 Rat 雄 15 匹を用い、各 3 匹を 1 群となし、エーテル麻酔後 CED 20 mg/kg をゾンデを用いて胃内腔に投与した。投与後 30 分、1, 2, 4 および 6 時間目に屠殺し、血清、肺、肝および腎のそれぞれの濃度を 2) と同様の操作により測定した。血清を除く各臓器では 3 倍量の pH 7.2, 1/15 M リン酸緩衝液を加え、十分にホモゲナイズしそれを被検体とした。標準曲線も同液にて作成した。

実験結果：各 3 匹の平均値を Fig. 10 に図示した。投与後血清、腎、肺内濃度は 1 時間目に、肝は 2 時間目に最高となり、本剤の各臓器内濃度は腎>肝>血清>肺の順で高かった。血清濃度と各臓器内濃度との比率は、腎 3.51, 肝 1.88, 肺 0.54 であった。すなわち、本剤は腎に最もよく移行し排出され、肝へもかなり移行するが、肺には、それほど移行しない成績であった。

4) 臨床的検討

対象症例は、すべて呼吸器感染症に限定した。気管支肺炎 4 例、慢性気管支炎+舌葉部症候群 1 例の計 5 例で、年齢は 20 才から 63 才、男性 3 例、女性 2 例であった。

投与方法および投与量は、4 例は 2 g を毎食後および就寝前の 4 回分割経口投与、1 例は 1.5 g を毎食後 3 回投与した。投与期間は 7 日から 30 日で、総投与量は 14～60 g であった。

Table 6 Urinary excretion of cephradine administered 500mg orally in 5 healthy adults

Time	0 ~ 1/2	~ 1	~ 2	~ 4	~ 6	Total	Recovery
1. M. I. 32 yrs. 50 kg							
Volume (ml)	38	43	148	160	350	739	84.5
Level ($\mu\text{g/ml}$)	15	480	1,200	1,200	90		
Average (mg)	0.6	20.6	177.6	192	31.5	422.3	
2. M. N. 33 yrs. 56 kg							
Volume (ml)	20	20	64	130	160	394	96.3
Level ($\mu\text{g/ml}$)	1,400	6,800	3,600	300	300		
Average (mg)	28.0	136	230.4	39	48	481.4	
3. K. I. 35 yrs. 80 kg							
Volume (ml)	100	50	125	125	200	600	93.5
Level ($\mu\text{g/ml}$)	800	5,400	660	230	30		
Average (mg)	80	270	82.5	28.8	6.0	467.3	
4. R. O. 32 yrs. 64 kg							
Volume (ml)	65	25	75	100	270	535	84.6
Level ($\mu\text{g/ml}$)	20	540	91.0	2,750	240		
Average (mg)	1.3	13.5	68.3	275	64.8	422.9	
5. M. N. 32 yrs. 64 kg							
Volume (ml)	150	125	175	340	380	1,170	76.0
Level ($\mu\text{g/ml}$)	52	720	870	330	46		
Average (mg)	7.8	90	152.3	112.2	17.5	379.8	

Fig. 9 Urinary excretion of cephradine (Average value in 5 healthy volunteers administered 500 mg orally)

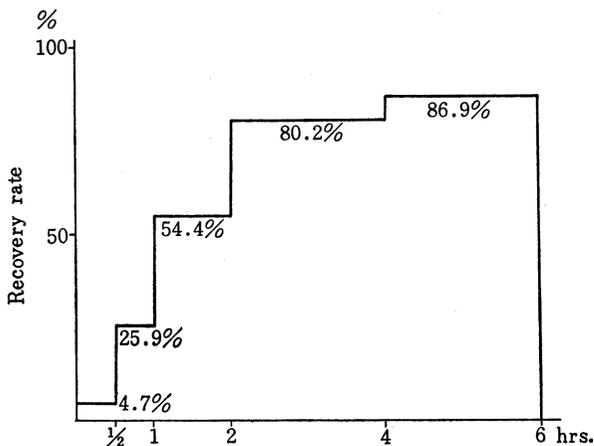
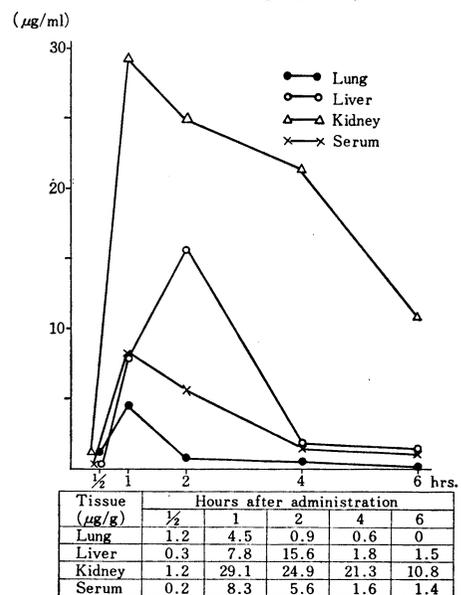


Fig. 10 Average tissue concentration of cephradine administered 20mg/kg orally in 3 Wistar rats



臨床効果は、白血球数、CRP、血沈、胸部X線などの検査所見や体温の推移、咳嗽、喀痰などの臨床経過から、総合的に著効(卅)、有効(卅)、やや有効(-)、無効(-)と判定した。起炎菌は1例を除き明らかにせず、起炎菌消失による効果の判定はできなかった。

臨床成績は一括して Table 7 に示し、本剤使用前後の主な検査成績を Table 8 に示した。

臨床効果は、著効1例、有効2例、やや有効2例であった。

本剤投与による副作用は、症例1に軽度の一過性の

SGOT、SGPTの上昇がみられた以外はとくになく、アレルギー性反応、胃腸障害、血液障害なども認めなかった。

ここに副作用をみた1症例について述べる。

症例1 63才 男 公務員 (Fig. 11)

臨床診断：気管支肺炎

昭和45年から気管支喘息のもとに治療をうけていた。

昭和48年1月下旬から咳嗽、喀痰と38℃の発熱をみ、2月上旬胸部X線撮影の結果、異常陰影を指摘され入院し

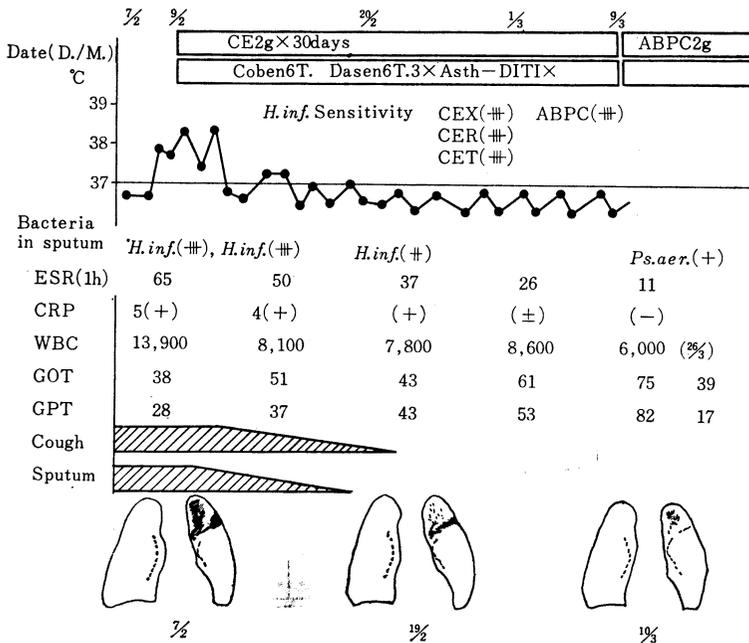
Table 7 Effect of cephadrine in respiratory infectious diseases

No.	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Bacteria in sputum	WBC	CRP	ESR (1 h)	Chest Rx-ray	Response	Side effect
				Daily dosis	Admin. days.	Total dose							
1	63	M	Broncho-pneumonia	2 g	30	60g	<i>Haemophilus influenzae</i>	13,900 ↓ 6,000	5 (+) ↓ (-)	65 ↓ 11	Improved	卅	GOT ↑ GPT ↑
2	45	M	Broncho-pneumonia	2 g	7	14g	<i>α-Streptococcus Neisseria</i>	4,600		80 ↓ 22	Improved	卅	-
3	60	M	Broncho-pneumonia	1.5g	18	27g	<i>α-Streptococcus Neisseria</i>	5,900 ↓ 5,500	5 (+) ↓ (-)	78 ↓ 27	Slightly improved	卅	-
4	58	F	Chr. bronchitis Lingual lobe syndrome	2 g	7	14g	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	4,500 ↓ 4,600	(-) ↓ (-)	14 ↓ 23	Unchanged	+	-
5	20	F	Broncho-pneumonia	2 g	9	18g	<i>α-Streptococcus Neisseria Enterococcus</i>	5,200 ↓ 4,300	(-) ↓ (-)	12 ↓ 20	Slightly improved	+	-

Table 8 Laboratory findings

Case	RBC (×10 ⁴ /mm ³)		SGOT (u.)		SGPT (u.)		Alp. (KAU)		Urea N (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
No. 1	461	455	38	75	28	82	7.5	9.5	15	11
No. 2		402	43	45	31	40	7.4	10		
No. 3	455	411	87	61	50	48	7.0	7.0	15	15
No. 4	421	408	30	20	13	11		5.1		12
No. 5	337	400	32	37	22	24	6.9	9.4	11	9

Fig. 11 Case No. 1 Bronchopneumonia 63 yrs. male



た。

身長 163cm, 体重 44kg。チアノーゼ, 貧血・黄疸・太鼓ばち指などはなかったが, 胸部理学的所見として左上肺に湿性ラ音を聴取した。胸部X線像は左上肺に均等な浸潤影を認め, 喀痰から毎回 *Hemophilus influenzae* (*H. inf.*) を検出した。本菌は, Cephadrine 系抗生物質にはすべて感受性があったので, CED 2g 1日分4の投与を試みた。発熱そのほか咳嗽, 痰などは改善したが, 炎症所見, 胸部X線所見は緩徐ながら改善がみられ, 喀痰からの *H. inf.* も投与後30日目には消失した。しかし, そのときの肝機能検査で SGOT 75, SGPT 82 に上昇がみられたので中止し, ABPC に変更した。中止後約20日目の検査では SGOT 39, SGPT 17 と正常に復した。なお, 本患者の *H. inf.* に対する血清抗体価は 1,000 倍以上であり, *H. inf.* による気管支肺炎であることを確診している。

考 案

新しく開発された Cephadrine (CED) は, Cephalosporine 系抗生剤で経口投与, 筋注さらには静注も可能な薬剤である。本剤の化学構造は, 同系抗生剤 Cephalexin (CEX) に類似し, 体内では代謝されないで排泄される。本剤は, その製造過程上 Cephalexin の成分が数%混じっているが, 私たちが通常行なっている生物学的活性測定にはこれは何ら影響ないとされている¹⁾。

こういう意味も含め, 私たちは本剤を既存の CEX と比較し, その特長をみい出すことを目的として本研究を行なった。

細菌性肺炎に対する CED-CEX 二重盲検比較試験は別途集計者から一括報告される予定であるので, 私たちは, 抗菌力, 人における吸収排泄や呼吸器感染症における臨床効果などについて, 副作用を観察しながら検討を行なった。

患者由来菌に対する本剤の抗菌力は, おおむね CEX と同様であった。グラム陽性球菌3菌種 (*Staphylococcus aureus* 70株, A群 β -*Streptococcus* 56株, *Enterococcus* 69株) では, *Enterococcus* は両剤に対して耐性菌が多かつ

たものの, *Staphylococcus aureus* は全株 50 μ g/ml 以下に分布し, そのうちの80%は 6.25 μ g/ml 以下に分布した。A群 β -*Streptococcus* の本剤に対する感受性は大部分が 0.39~0.78 μ g/ml と良好であった。

グラム陰性桿菌のうち *Pseudomonas aeruginosa* をはじめとするブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌は, 両剤に対して耐性を有する株が多かった。腸内細菌のうち, *Klebsiella* では CED より CEX が1管ほど抗菌力の点においてすぐれていたが, ほかの腸内細菌ではほぼ同等の抗菌力を示した。

Klebsiella を除く腸内細菌3菌種 (*Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*) は, 通常 Cephalosporin 系抗生物質には耐性であるとされている³⁾。RAMIREZ は Cephalothin (CET) と Colistin (CL) の感受性を利用して, この3菌種を分類しうるのではないかと述べており, CET および CL 感受性は *Klebsiella*, CET 耐性 CL 感受性は *Enterobacter*, CET 耐性 CL 耐性は *Serratia* としている。Penicillin 系抗生剤を使用するとそれに感受性のない *Klebsiella* が高頻度に出現するし, さらには菌交代症を起した症例も私たちは経験したが⁴⁾, これと同様, Cephalosporin 系抗生剤を使用すると *Serratia*, *Enterobacter* がよく検出されることは日常経験するところで, 抗生剤療法上十分注意を払う必要がある。

Rat 臓器内濃度分布は, 腎>肝>血清>肺の順であり, これは CEX のパターンと同様であった⁵⁾。

健康成人5人における血中濃度は、両剤とも食後1時間目に内服させ Cross over により求めたが、吸収は良好で1時間目にピークとなり、本剤は CEX よりやや低い濃度を示した。本剤は食事による影響もあるとされているが⁶⁾、いずれにしろ 私達の行なった同一条件下での実験では実測値において CED が CEX より特に高いという成績は得られなかった。本剤はすみやかに排泄され、その半減期はほぼ1時間30分であった。

呼吸器感染症5例に本剤を使用したところ、全例に効果がみられた。症例1は *Hemophilus influenzae* を起炎菌としたもので、30日間もの投与により緩徐ながら同菌の消失をみたものである。インフルエンザ桿菌性感染症の治療をする場合、Cephalosporin 系抗生剤の効果はあまり期待し難いことは私たちもしばしば経験しており⁷⁾、その治療には ABPC か CP が第1選択剤とされている。

本剤使用による副作用は1例に SGOT, SGPT の上昇がみられたが、中止することにより正常化した。

ま と め

新しく開発された Cephalosporin 系抗生物質である Cephadrine について、基礎的、臨床的検討を行ない次のような結果をえた。

1. 各種臨床材料からの分離菌（グラム陽性球菌 195 株、グラム陰性桿菌 481 株）および教室保存の標準菌株 21 株計 697 株についての抗菌力を Cephalexin と比較した。Cephadrine は各菌種に対しほぼ Cephalexin と同等の抗菌力を認めたが、*Klebsiella* では1管ほど劣っていた。

2. 健康成人に食後1時間目に内服した場合の血中濃度および尿中排泄率を Cephalexin と Cross over で検討したところ、血中濃度のピークは平均1時間目にあっ

て、8.6 $\mu\text{g/ml}$ 、Cephalexin は 17.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、Cephalexin にやや高い傾向があったが、食事との関係も否定はできなかった。本剤は6時間までに平均86.9%排泄された。

3. Rat 臓器内濃度では、腎に最も高く、次に肝、血清、肺の順であった。

4. 呼吸器感染症5例に使用し、著効1例、有効2例、やや有効2例の成績を得た。副作用は1例に SGOT, SGPT の軽度上昇を認めたが、中止により正常化した。

文 献

- 1) Cephadrine 三共学術部資料
- 2) 石山俊次, 上田泰, 桑原章吾, 小酒井望, 古屋暁一, 紺野昌俊, 藤井良知: 最小発育阻止濃度測定法の標準化について。Chemotherapy 16(1): 98, 1968
- 3) RAMIREZ, M. J.: Differentiation of *Klebsiella-Enterobacter (Aerobacter)-Serratia* by biochemical tests and antibiotic susceptibility. Appl. Microbiol. 16(10): 1548~1550, 1968
- 4) 原耕平, 齊藤厚, 那須勝: 菌交代症とくに *Klebsiella* とペニシリン系抗生物質, 第21回日本化学療法学会西日本支部総会シンポジウム。昭和48年11月(於奈良)
- 5) 高平好美, 齊藤厚, 加来正敏, 原耕平, 井上和義, 猿渡勝彦: Cephalexin の基礎的検討および呼吸器感染症への応用。Chemotherapy 18(8): 1038~1045, 1970
- 6) HARVENGT, C.; P. DE SCHEPPER, F. LAMY & J. HANSEN: Cephadrine absorption and excretion in fasting and nonfasting volunteers. J. Clin. Pharmacol. 13: 36~40, 1973
- 7) 原耕平, 齊藤厚, 那須勝, 中富昌夫, 岩永正明, 堤恒雄, 伊勢宏治: 呼吸器感染症における Cephadrine。Jap. J. Antibiotics 27(2): 174~181, 1974

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON A NEW ANTIBIOTIC CEPHRADINE

MASARU NASU, ATSUSHI SAITO, TSUNEO TSUTSUMI,
MASATAKE HIROTA, MASAOKI IWANAGA, MASAO NAKATOMI,
NOBUHIRO HORIUCHI and KOHEI HARA

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
(Chief : Prof. KOHEI HARA)

KATSUHIKO SAWATARI, SHINKO MOCHIDA and AI HAYASHI
Laboratory of Test, Hospital attached to Nagasaki University School of Medicine

Laboratory and clinical studies have been performed on a new antibiotic of cephalosporin family, cephradine, and the following results were obtained.

1. Antibacterial activity of cephradine was compared with that of cephalixin on 697 strains in total, consisting of bacteria isolated from various clinical materials (Gram-positive bacteria 195 strains and Gram-negative bacilli 481 strains) and standard strains preserved in our Department 21 strains. As a result, antibacterial activity of cephradine was almost the same as that of cephalixin against all species, while 1 grade inferior against *Klebsiella*.

2. Cephradine was administered orally 1 hour after meal in healthy adults to compare both blood concentration and urinary recovery with those of cephalixin by means of a cross over test. Peak of blood level was 8.6 $\mu\text{g/ml}$ on the 1st hour on an average, while 17.1 $\mu\text{g/ml}$ with cephalixin. Cephalixin seems to present rather higher concentration than cephradine, though a relation was not denied with diet. Cephradine was excreted at 86.9% on an average within 6 hours.

3. As for the organ levels in rat, they were the highest in kidney, followed by liver, serum and lung in order.

4. Cephradine was applied clinically in 5 cases of respiratory infections, and the results obtained were remarkably effective in 1 case, effective in 2 cases, and slightly effective in 2 cases. As a side effect with cephradine, SGOT and SGPT values rose slightly in 1 case, and they were normalized following the drug interruption.