

Cephadrine の基礎的および臨床的研究

志摩 清・徳永 勝正・福田 安嗣
 浜田 和裕・関藤 公子・今村 重洋
 徳臣 晴比古

熊本大学医学部第一内科学教室

野津手 晴 男
 宮崎県立延岡病院

弘 雍 正
 国立療養所 豊福園

中原 豊彦
 新別府病院

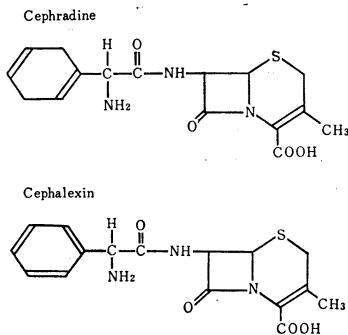
賀来 隆二
 水俣市立病院

金子 定邦
 出水市立病院

はじめに

Cephadrine (以下 CED) は米国で開発された Cephalospolin C 系の新規抗生物質であり、その分子式は C₁₆H₁₉N₃O₄S で Cephalexin (以下 CEX) と類似の構造式を有している (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structural formula of cephradine and cephalixin



本剤は経口投与にて良好な吸収がえられ¹⁾ 球、桿菌に対して広域抗菌スペクトラムを有する抗生剤である。今回、我々は本剤を用いて基礎的および臨床的検討を行ったので、その成績を報告する。

実験方法および成績

1. 抗菌力

CED の試験管内抗菌力を日本化学療法学会標準法²⁾にしたがい、寒天平板希釈法によって測定した成績を示している。

同時に実施したこれらの菌に対する CEX の抗菌力との比較を行なった。

i) *Staphylococcus aureus* 55 株

全株1.6~6.25 μg/ml にて、CED は発育を阻止し、CEX は 0.8~3.2 μg/ml で発育阻止が認められた。しかし、Peak は、CED, CEX とともに 3.2 μg/ml であつ

Table 1 Susceptibility correlation of clinically isolated *Staph. aureus* 55 strains to cephradine and cephalixin

(μg/ml)	>12.5								
12.5									
6.25									
3.2			8	20	3				
1.6			11	10	1				
0.8			2						
0.4									
<0.4									
CEX	<0.4	0.4	0.8	1.6	3.2	6.25	12.5	12.5	>12.5
CED	<0.4	0.4	0.8	1.6	3.2	6.25	12.5	12.5	>12.5

	CED	CEX
209-P	3.2	3.2

(μg/ml)

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinically isolated *Staph. aureus* 55 strains to cephradine and cephalixin

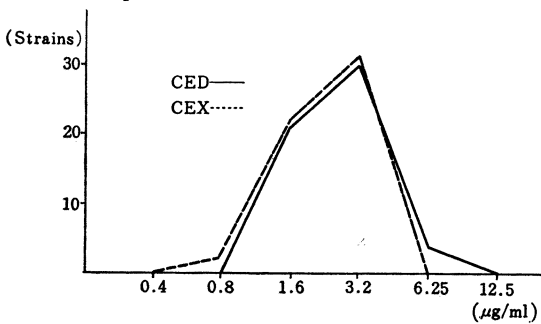
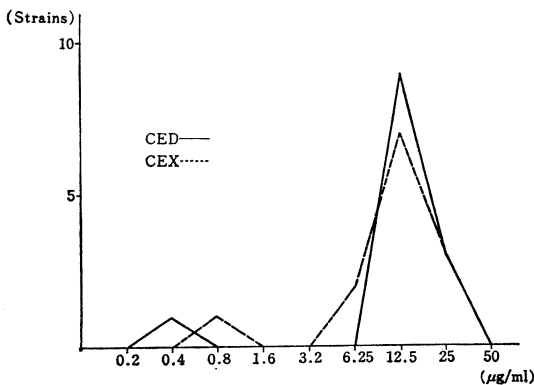


Table 2 Susceptibility correlation of clinically isolated *E. coli* 13 strains to cephradine and cephalixin

(µg/ml)	>25	25	12.5	6.25	3.2	1.6	0.8	0.4	>0.4	CEX	CED
>25											
25			1	2							
12.5			6	1							
6.25			2								
3.2											
1.6											
0.8							1				
0.4											
>0.4											
CEX	>0.4	0.4	0.4	0.8	1.6	3.2	6.25	12.5	25	25	<
CED	>0.4	0.4	0.4	0.8	1.6	3.2	6.25	12.5	25	25	<

	CED	CEX
<i>E. coli</i> NIHJ · JC-2	12.5	12.5
<i>E. coli</i> CN314	12.5	25

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. coli* 13 strains to cephradine and cephalixin



た。標準菌株 209 p は、CED、CEX とともに 3.2 µg/ml にて阻止された。CED の抗菌力は CEX とほぼ同じ抗菌力を示している (Table 1, Fig. 2)。

ii) *E. coli* 13株

CED は、13株中 9 株は 12.5 µg/ml、3 株は 25 µg/ml 1 株は 0.4 µg/ml で発育を阻止し、CEX では、12株が 6.25~25 µg/ml にて 1 株が 0.8 µg/ml にて発育阻止が認められ、Peak は CED、CEX とともに 12.5 µg/ml であった。標準菌株 *E. coli* NIHJ. JC-2 は CED、CEX とともに 12.5 µg/ml *E. coli* CN-314 は 12.5 µg/ml および 25 µg/ml にて阻止された。*E. coli* においても、CED の抗菌力は CEX とほぼ同じ抗菌力を示している (Table 2, Fig. 3)。

iii) *Klebsiella pneumoniae* 12株

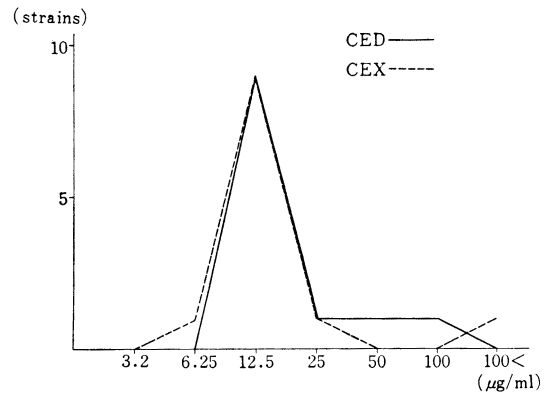
全株 12.5~100 µg/ml にて CED は発育を阻止し、CEX では、11株が 6.25~25 µg/ml にて発育を阻止さ

Table 3 Susceptibility correlation of clinically isolated *Klebsiella pneumoniae* 12 strains to cephradine and cephalixin

(µg/ml)	>100	100	50	25	12.5	6.25	3.2	<3.2	CEX	CED
>100										
100										
50										
25				1						
12.5				7	1	1				
6.25				1						
3.2										
<3.2										
CEX	<3.2	3.2	6.25	12.5	25	50	100	100	<	
CED	<3.2	3.2	6.25	12.5	25	50	100	100	<	

	CED	CEX
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12.5	6.25

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinically isolated *Klebsiella pneumoniae* 12 strains to cephradine and cephalixin



分けて蓄痰を行ない papain にて処理し³⁾, 遠沈し, 上清を検体に使用した。

指示菌は *Bacillus subtilis* PCI 219 株を使用し, 薄層平板カップ法にて行ない標準曲線を pH 7.2 磷酸緩衝液で希釈した。

症例構成は Table 6 のとおり, 全例結核療養所入院中の肺結核患者10例で, 年齢は38~78歳, うち男性9例, 女性1例である。

10例のうち7例は肺気腫および気管支拡張症を合併していた。これら全例に対し CED と CEX の Cross over を行なった。

Fig. 6, 7 は CED, CEX の血中および喀痰中濃度を測定した成績であり, 血中濃度では, CED, CEX と

Table 6 Diagnosis of patients

Name	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis
Y. O.	45	M	52	Phthisis
M. F.	41	M	41	" , Bronchiectasis
M. T.	46	M	50	" , Pneumatoxis pulmonum
Y. M.	62	M	45	" , Bronchiectasis
H. H.	78	M	33.5	" , "
K. Y.	72	M	51	" , Pneumatoxis pulmonum
T. O.	57	M	48	"
M. F.	38	M	51	"
Y. K.	62	M	43	" , Bronchiectasis
H. M.	52	F	46	" , "

Fig. 6 Serum and sputum concentration of cephradine

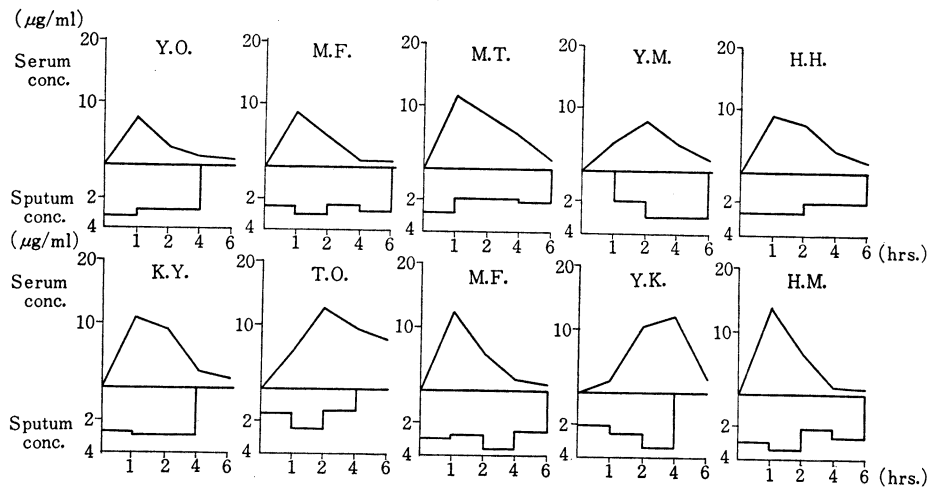


Fig. 7 Serum and sputum concentration of cephalexin

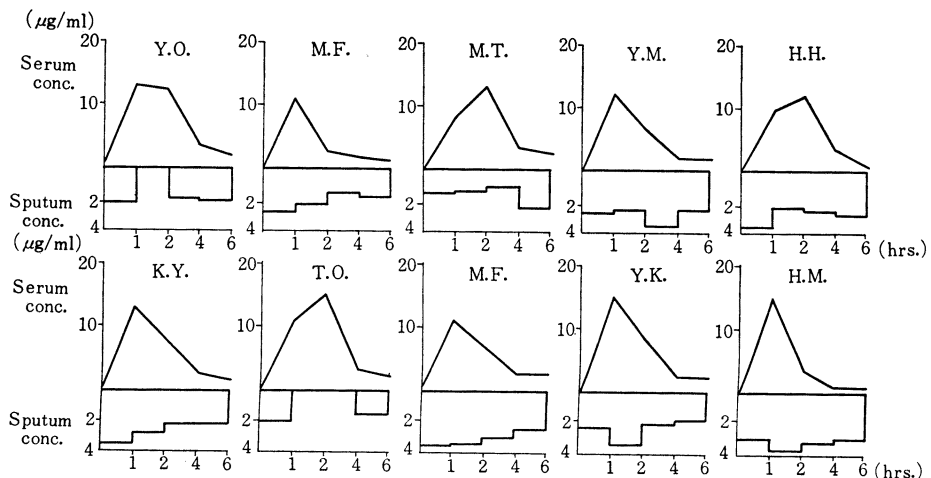


Fig. 8 Comparison of serum concentration of cephradine and cephalixin (Cross over method)

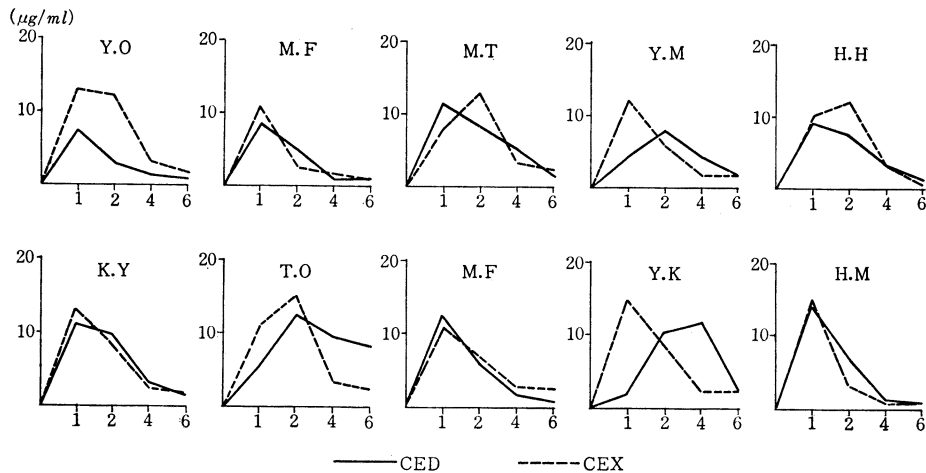
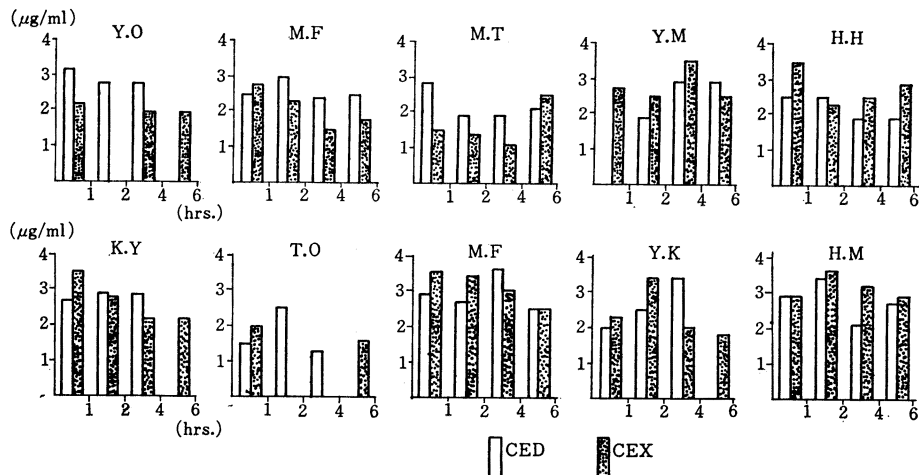


Fig. 9 Comparison of sputum concentration of cephradine and cephalixin (Cross over method)



もに、その Peak は 1 時間から 2 時間にあるが、CED の Y. K. の症例だけ 4 時間目にあった。

CED の Peak は 7.4~13.5 $\mu\text{g/ml}$ で平均 10.7 $\mu\text{g/ml}$ 、CEX の Peak は 11.0~15.0 $\mu\text{g/ml}$ で、平均 13.0 $\mu\text{g/ml}$ で、いっぽう、喀痰中濃度では、CED、CEX ともに一定の傾向はなく、Peak の平均は CED 2.6 $\mu\text{g/ml}$ 、CEX 2.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Fig. 8, 9 は CED と CEX の血中および喀痰中濃度を Cross over にて比較したものであり、血中濃度では CEX が CED より、やや高い傾向が認められたが、喀痰中濃度では、とくに差は認められなかった。

3. 臨床成績

対象は気管支肺炎 8 例、肺炎 1 例、肺化膿症 2 例の急性呼吸器感染症 11 例、および気管支拡張症 8 例、慢性気管支炎 5 例の慢性呼吸器感染症 13 例の計 24 例の呼吸器感

染症で、これらに対して、CED カプセルを 1 回 250~500 mg 1 日 4 回空腹時投与し、投与期間は 3~25 日である。

効果判定は原因菌の推移、WBC、血沈の推移、胸部 X 線像の陰影の推移および咳嗽、喀痰量などの自覚症状の改善を主治医の判断に従って行なった。

急性感染症の気管支肺炎 8 例中 6 例に WBC の減少、胸部 X 線像の改善、自覚症状の改善を認め、有効と判定した。喀痰から分離された菌は Gram 陽性球菌 1 例、溶連菌 2 例、ブ菌 1 例、大腸菌 2 例で、全例に菌の消失を認めた。また、2 例においても、3 日目に 6 日目に発疹および全身の痒痒感の出現をきたし、投与中止を行なった。

肺炎の 1 例は原因菌不明であるが、WBC の減少、胸部 X 線像および自覚症状の著明な改善を認めた。

肺化膿症 2例はブ菌 1例, Gram 陽性球菌 1例で, ともに菌の消失を認めた。

また, WBC の減少, 胸部X線像および自覚症状の改善を認め, 有効と判定した。

すなわち, 急性感染症 11例中9例に有効であった (Table 7)。

慢性感染症の気管支拡張症 8例は有効 4例無効 4例で, 有効例の分離菌は Gram 陽性球菌 2例, Gram 陰性桿菌 2例で, 全例菌の消失を認めた。

無効 4例の分離菌は緑膿菌 2例, Gram 陰性桿菌 2例で, 全例菌の消失はなく, 胸部X線像, 自覚症状の改善も認められなかった。

慢性気管支炎 5例では全例有効であった。

これらの分離菌はブ菌 1例, 肺炎双球菌 1例, 溶連菌 1例, Gram 陰性桿菌 2例で, 全例菌の消失を認めた。

すなわち, 慢性感染症 13例中9例に有効であった (Table 8)。

分離菌別では, Gram 陽性球菌 9例, Gram 陰性球菌 2例では全例有効であったが, Gram 陰性桿菌10例についてみると, 有効 6例, 無効 4例である。

なお, 副作用はとくに認められなかった。さらに肝機能, 腎機能, 末梢血などの臨床検査成績上の異常値は認められなかった。

ま と め

CED は, CEX と類似の構造式を呈しており, その作用機序もにている。

我々が行なった各種菌種に対する試験管内抗菌力においても, 両者は, ほぼ同程度の抗菌力を示し, 上田⁴⁾, 大槻⁵⁾らも同様の成績を報告している。

いっぽう, 血清ならびに喀痰中濃度に関しても両者とも同様の結果をえているが, Cross over で比較した血中濃度において CEX が CED より, やや高値を示す

傾向がえられた。

上田⁴⁾は血中濃度に関し CEX とよく類似していると報告している。

急性ならびに慢性呼吸器疾患に対する臨床成績は, 急性呼吸器感染症においては, 11例中9例の有効を認めた。

慢性呼吸器感染症では 8例中4例が有効で, 無効例の分離菌は, 緑膿菌 2例, Gram 陽性桿菌 2例であった。

BENJAMIN⁶⁾は上, 下気道感染症に用い95%ないし100%と高い有効率を報告しているが, いずれもその分離菌は CED に感染性のある菌種の症例である。

いっぽう, KLASTERSKY⁷⁾は呼吸器感染症21例中9例42%の無効例を出している。

以上, 一般に試験管内実例と同様, 臨床成績においても, CEX とほぼ同程度の効果は期待されると考えている。

文 献

- 1) Medical Research Division, the Squibb, Institute for Medical Research. May 12. 1972
- 2) 日本化学療法学会 効果判定基準研究会 MIC 小委員会: Chemotherapy 16: 98, 1968
- 3) 野津手晴男: 日本内科学会雑誌 57: 2, 1968
- 4) 上田泰, 他 第22回日本化学療法学会総会抄録集143
- 5) 大槻雅子, 他 第22回日本化学療法学会総会抄録集 141, 1974
- 6) BENJAMIN M.; *et al.*: A new cephalosporin derivative, cephradine (TM), in the treatment of acute infective diseases. Current Therapeutic Research 14 (3): 104, 1972
- 7) KLASTERSKY J.; *et al.*: Cephradine-antibacterial activity and clinical effectiveness. Chemotherapy 18: 191 1973

Table 7 Clinical results of acute infections with cephradine

Case	Age	Sex	Diagnosis	Dose (g/day)	Duration (days)	Causative organisms	W B C	Chest X-ray	Subjective symptoms	Side effects	General clinical effect
1. M. Y.	61	M	Bronchopneumonia	2.0	14	G(+) coccus	↓	Improved	Improved	None	Excellent
2. M. S.	16	M	"	2.0	14	Hemolytic streptococci	↓	"	"	"	"
3. K. T.	71	F	"	2.0	7	Staphylococci	→	"	"	"	Good
4. H. M.	31	F	"	2.0	5	Hemolytic streptococci	↓	"	"	"	"
5. H. N.	31	F	"	2.0	25	<i>E. coli</i>	→	"	"	"	Fair
6. H. T.	51	M	"	2.0	7	"	↓	"	"	"	Excellent
7. T. I.	64	M	Pneumonia	2.0	9	Unknown	↓	"	"	"	"
8. N. T.	46	F	Pulmonary suppuration	2.0	14	Staphylococci	↓	"	"	"	Good
9. K. T.	60	M	"	2.0	21	G(+) coccus	↓	"	"	"	"
10. S. H.	55	F	Bronchopneumonia	2.0	3	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Exanthema (3rd day)	Unknown
11. E. Y.	39	F	"	2.0	6	<i>Neisseria</i>	→	Un-changed	Improved	General itching (6th day)	
* O. H.	69	F	Cholecystitis	2.0	14	<i>E. coli</i>	↓	Unknown	Improved	None	Good

Table 8 Clinical results of chronic infections with cephradine

Case	Age	Sex	Diagnosis	Dose (g/day)	Duration (days)	Causative organisms	W B C	Chest X-ray	Subjective symptoms	Side effects	General clinical effect
1. A. T.	57	F	Bronchiectasis	1.0	4	<i>Pseud. aeruginosa</i>	→	Unchanged	Unchanged	None	Ineffective
2. A. H.	45	F	"	1.0	14	"	→	"	"	"	"
3. N. Y.	37	F	"	2.0	8	<i>Neisseria</i>	↓	Slightly improved	Improved	"	Fair
4. H. M.	41	M	"	2.0	10	G(+) coccus	→	Improved	"	"	Good
5. H. M.	42	M	"	2.0	14	G(-) bacillus	→	"	"	"	"
6. T. M.	46	M	"	2.0	10	"	→	Slightly improved	Slightly improved	"	Fair
7. M. H.	52	F	"	2.0	7	"	→	Unchanged	Unchanged	"	Ineffective
8. M. Y.	62	M	"	2.0	10	"	→	"	"	"	"
9. A. H.	85	F	Chronic bronchitis	1.0	21	<i>Staphylo coccus</i>	↓	Improved	Improved	"	Good
10. K. H.	72	M	"	1.0	14	<i>Diplococcus pneumonia</i>	↓	Unchanged	"	"	"
11. S. G.	80	M	"	1.0	7	Hemolytic streptococci	↓	Improved	"	"	"
12. O. Y.	45	M	"	2.0	10	G(-) bacillus	↓	Unchanged	Slightly improved	"	Fair
13. K. M.	55	M	"	2.0	10	"	↓	"	"	"	"

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEPHRADINE

KIYOSHI SHIMA, KATSUMASA TOKUNAGA, YASUTSUGU FUKUDA,
KAZUHIRO HAMADA, KIMIKO SEKIFUJI, SHIGEHIRO IMAMURA
and HARUHIKO TOKUOMI

First Department of Internal Medicine, Kumamoto University

HARUO NOZUTE

Miyazaki Prefectural Nobeoka Hospital

TAKAMASA HIROMU

National Sanatorium Toyofuku-en

NORIIHIKO NAKAHARA

Shin Beppu Hospital

RYUJI KAKU

Mizumata City Hospital

SADAKUNI KANEKO

Idemizu City Hospital

Structural formula is similar each other between cephradine and cephalexin as well as action mechanism. The present authors have examined the *in vitro* antibacterial activity against various bacteria, and the antibacterial activity was almost the same between two drugs, similarly to the results reported by UEDA, OHSUKI and others. The measurement of the concentrations in serum and sputum resulted in the similarity between two antibiotics, and yet rather higher values were obtained with cephalexin than with cephradine in regard to the blood concentrations tested by cross over method. UEDA reported that the blood levels of cephradine were closely similar to those of cephalexin.

Cephradine was applied clinically in both acute and chronic respiratory infections, and the results obtained were effective in 9 cases out of 11 cases for the acute, while effective in 4 cases out of 8 cases for the chronic. Bacteria isolated from ineffective cases consisted of 2 cases of *Pseudomonas aeruginosa* and 2 cases of Gram-positive bacillus.

BENJAMIN reported a high effective ratio as 95%~100% in upper and lower respiratory tract infections, all isolates being sensitive to cephradine.

In contrast to this, KLASTERSKY reported a high ineffective ratio of 42%, that is, 9 cases out of 21 cases of respiratory infections.

From the above results, cephradine may be expected to demonstrate an almost the same effect as cephalexin, both *in vitro* results and clinical ones.