

Cephadrine の外科領域における基礎的、臨床的検討

加藤 繁次・宮崎 道夫・橋本 正夫
田中 豊治・池田 武彦

東京歯科大学外科学教室（主任 加藤繁次教授）

セファロsporin系の新規抗生物質であるセフラジンについて若干の基礎的研究ならびに臨床成績について検討する機会をえたので報告する。

I 血中濃度および胆汁内濃度

総胆管結石にて入院した58才、男性に術後3週間目に CED 500 mg を経口投与し、投与後 1, 2, 3, 4, 5, 6 時間までの血中濃度および胆汁内濃度を測定した。測定法は *Sarcina lutea* ATCC 1001株、培地には Difco の Heart Infusion Agar (pH 7.2) を用い Thin Layer Cup Method にて行なった。なお、Standard curve は pH 7.2 のリン酸緩衝液 (PBC) 希釈で求めた。血中濃度では、投与2時間後に 2.2 $\mu\text{g/ml}$ と減少、以後測定不能となった。いっぽう胆汁内濃度では総胆管に挿入した T tube から流出する胆汁を経時的に採集し、その濃度を測定した。しかし、いずれも測定不能であり、他のセ

ファロsporin系抗生物質と同様 CED も胆汁移行がきわめて不良であることが推測される。血中濃度および胆汁内濃度に関するわれわれの成績は諸家の報告に比して、かなり低値を示しているが1症例にすぎず、この成績から全体を推測することは適当ではないと考えている (Fig. 1)。

II 感受性分布

本院外科外来および入院患者の外科的感染症から分離した *Staph. aureus* 22株、*E. coli* 11株に対する、CED を含む各種抗生物質の感受性を寒天平板希釈法にて測定した。培地は感受性ディスク用培地を使用し、各種抗生物質が 100 $\mu\text{g/ml}$ から 0.09 $\mu\text{g/ml}$ に至るように、それぞれ調整した。なお菌液は Brain Heart Infusion に20時間培養したものをスタンプ式接種器で接種し、20時間、37°C に放置し、肉眼的集落発生の有無によって MIC を測定した。本剤の *Staph. aureus* に対する MIC は 6.25~0.39 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示した。他のセファロsporin系抗生物質と比較して CEX より1希釈段階低く、CER とはほぼ同じ MIC を示した。また、他の抗生物質では GM が最もすぐれた抗菌力を示し 1.56~0.09 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布している。いっぽう *E. coli* 11株に対する MIC においても、本剤は 25~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、*Staph. aureus* の場合と同様に CEX に比して1希釈段階低く、また CER とは、ほぼ同じ抗菌力を示した。*E. coli* に対しても GM が最もよい MIC を示し 6.25~3.12 $\mu\text{g/ml}$ の間に存在した (Table 1, 2)。

III 組織内濃度

Rat に CED 100 $\mu\text{g/ml}$ を経口投与し、血清、肝、腎への移行性を Thin Layer Cup method にて測定した。なお検定菌、培地、Standard の pH 希釈液などは I と同様であ

Fig. 1 Serum and bile levels of cephradine

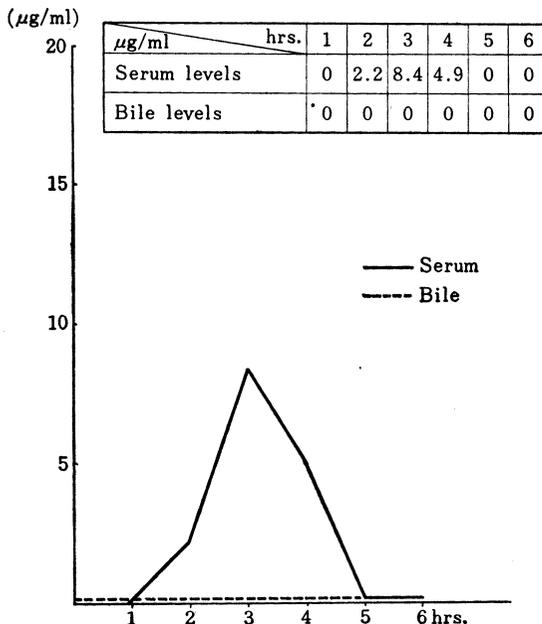


Fig. 2 Concentration of cephalixin in serum and organs

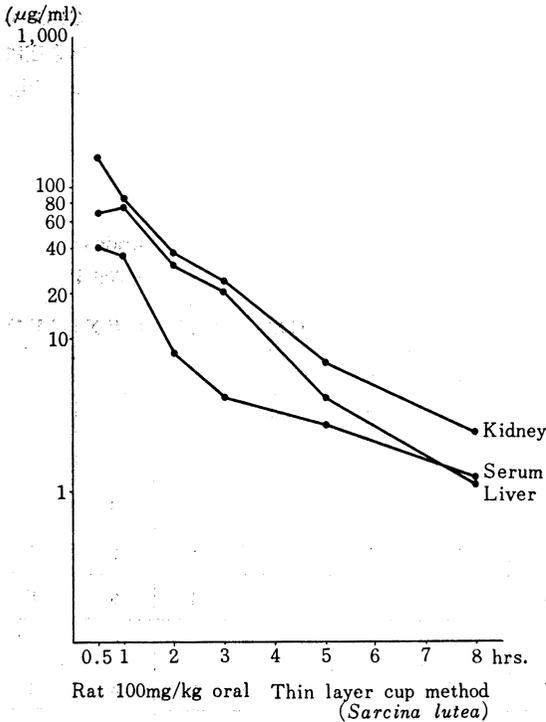
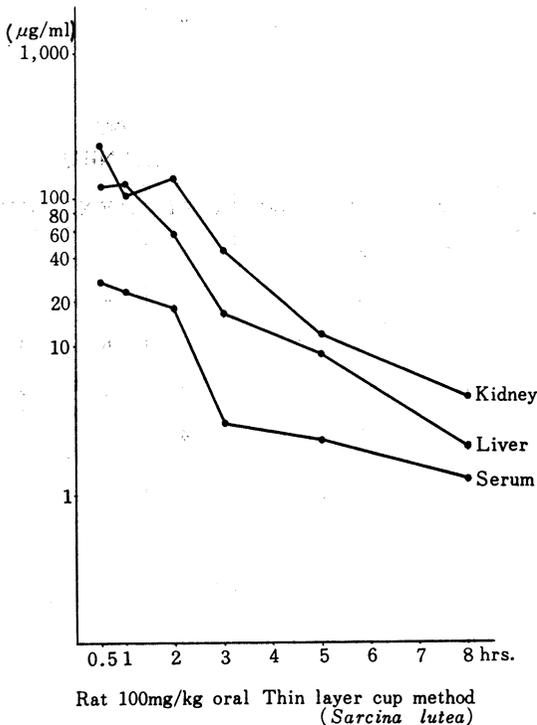


Fig. 3 Concentration of cephadrine in serum and organs



IV 臨床成績

各種の外科疾患中、主として表在性軟部組織感染症23例に CED をカプセル剤として1日1g、3～7日間投与し、その臨床効果を検討した。

効果判定は、本剤の投与中、発赤、腫脹、疼痛、熱感、硬結、排膿、起因菌などの変化が本剤投与後3日間以内に消退したものを著効、5日間以内に消退したものを有効、以上の所見のうちいずれか1つ以上が7日以内に消退したものをやや有効、7日間投与のちにも、いっさい消退しなかったものを無効と判定した。

年齢は20才～76才、男8例、女15例であり、疾患別では癰が10例、瘰癧が7例、感染性粉瘤2例、その他4例であった。

起因菌は不明8例を除いて *Staph. aureus* が12株、*Staph. epid.*, *Citrobacter*, *Proteus vulgaris* が各1株検出された。

Staph. aureus 12株に対する CED の MIC は 6.25～0.39 µg/ml の間に分布し、3.12 µg/ml が5株でピークを示した。

総合判定は、23例中著効を示したもの11例(47.8%)、有効6例(26%)、やや有効5例(21.8%)、無効1例であった (Table 3)。

V 副作用

23例中1例に下痢症状を認めたが1日後症状も軽快し以後下痢症状は出現しなかった。

なお、肝機能、腎機能などの臨床機能検査は今回は実施しなかった。

総括

主として Cephadrine の MIC、組織内濃度および臨床効果について報告したが、本剤の *Staph. aureus* および *E. coli* に対する MIC は CEX に比していずれも1希釈段階低い値を示し、それぞれ 6.25～0.39 µg/ml、2.5～6.25 µg/ml の間に分布している。また、組織内濃度は腎への移行がきわめて良好で30分値で血清の約10倍、肝の約2倍高値を示している。

臨床効果では、表在性軟部組織感染症23例中17例に有効で有効率74%であった。

以上、本剤は経口的セファロスポリン系抗生剤として広く繁用されているところの CEX と同様に尿路感染症を中心とした中等度感染症に対して、十分に使用しうるものと考えられる。

Table 3 Cases treated with cephradine

No	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Causative organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Single dose (mg)	Times / day	Days	Total dose (g)	Effect	Side effect	Adjuvant therapy
						AB P.C.	C P	KDM	E M	T C	G M	CER	CEX	CED								
1	66	♀	60	Furuncle of left upper arm	<i>Staph. aureus</i>	25	3.12	0.09	100	50	0.18	0.09	1.56	3.12	250	4	7	7	7	Fair	—	—
2	36	♀	56	Furuncle of right knee	<i>Staph. aureus</i>	0.78	1.56	0.18	0.39	0.09	0.18	0.09	1.56	1.56	250	4	3	3	3	Good	—	—
3	33	♂	73	Furuncle of left buttocks	<i>Staph. aureus</i>	0.39	3.12	0.18	0.18	0.09	0.09	0.09	3.12	1.56	250	4	7	7	7	Good	—	—
4	37	♀	50	Infected atheroma of right buttocks											250	4	3	3	3	Excellent	—	—
5	50	♀	40	Felon of right 1st finger	<i>Staph. epidermidis</i>	6.25	6.25	0.78	12.5	12.5	0.78	3.12	0.09	0.18	250	4	7	7	7	Fair	—	Onychectomy
6	20	♂	58	Furuncle of left buttocks	<i>Citrobacter</i>	+	—	—	—	—	—	—	—	—	250	4	3	3	3	Excellent	—	—
7	20	♀	48	Furuncle of face											250	4	3	3	3	Excellent	—	—
8	55	♀	61	Infected pierced wound	<i>Staph. aureus</i>	0.09	3.12	0.18	0.18	0.09	0.18	0.09	1.56	1.56	250	4	7	7	7	Good	—	—
9	49	♂	54	Furuncle of neck	<i>Staph. aureus</i>	12.5	50	50	100	50	0.18	0.09	3.12	3.12	250	4	7	7	7	Good	—	—
10	59	♂	62	Acute lymphonodis of left neck											250	4	3	3	3	Good	—	—
11	21	♂	64	Felon of right 3rd finger	<i>Staph. aureus</i>	1.56	3.12	0.18	0.18	0.09	0.18	0.09	1.56	1.56	250	4	3	3	3	Excellent	—	—
12	40	♂	65	Felon of right little finger											250	4	3	3	3	Excellent	—	—
13	28	♀	48	Felon of left 3rd finger	<i>Staph. aureus</i>	0.09	3.12	0.18	0.18	0.09	0.09	0.09	0.78	0.39	250	4	7	7	7	Fair	—	—
14	28	♀	60	Omphalitis	<i>Proteus. vulgaris</i>	♯	♯	♯	—	—	—	♯	♯	♯	250	4	3	3	3	Excellent	—	—
15	20	♀	45	Furuncle of face	<i>Staph. aureus</i>	100	25	50	100	50	0.18	0.39	3.12	0.78	250	4	3	3	3	Excellent	—	—
16	36	♀	63	Felon of left 1st toe											250	4	7	7	7	Good	—	—
17	32	♀	51	Acute lymph angitis of left upper arm											250	4	3	3	3	Excellent	—	—
18	35	♀		Felon of left 1st toe											250	4	7	7	7	Fair	Diarrhoea	—
19	76	♀	45	Furuncle of left upper arm	<i>Staph. aureus</i>	1.56	3.12	0.18	0.18	0.09	0.09	0.09	1.56	3.12	250	4	3	3	3	Excellent	—	—
20	48	♀	53	Felon of left 3rd finger											250	4	3	3	3	Excellent	—	—
21	52	♂	52	Infected atheroma of right arm	<i>Staph. aureus</i>	0.78	0.78	0.09	0.18	0.78	0.09	6.25	6.25	6.25	250	4	7	14	14	Poor	—	Incision
22	36	♂	52	Furuncle of right neck	<i>Staph. aureus</i>	25	50	100	100	100	1.56	6.25	25	3.12	250	4	7	7	7	Fair	—	Incision
23	20	♀	48	Furuncle of right face	<i>Staph. aureus</i>	0.09	3.12	12.5	100	50	0.18	0.09	0.78	3.12	250	4	3	3	3	Excellent	—	—

参考文献

- 1) ATEF ZAKI; *et al.*: Clinical pharmacology of oral cephradine. *J. Clinic. Pharmacol.* 14: 118~126, 1974
- 2) NEISS, E. S.: A summary of preclinical studies and clinical pharmacology *J. Irish Med. Ass.* 66 (6): 1~12, 1973
- 3) 中川圭一, 他: 第22回日本化学療法学会総会シンポジウム "cephradine", 1974

LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATIONS OF CEPHRADINE IN SURGICAL FIELD

SHIGETSUGU KATO, MICHIO MIYAZAKI, MASAO HASHIMOTO,
TOYOHARU TANAKA and TAKEHIKO IKEDA

Department of Surgery, Tokyo Dental College
(Chief: Prof. SHIGETSUGU KATO)

The present paper deals with the MIC, concentration in tissues and clinical effect on cephradine (abbr. CED).

The MICs of cephradine against *Staph. aureus* and *E. coli* are all 1 dilution grade lower than those of cephalixin, values being distributed between 6.25~0.39 $\mu\text{g/ml}$ and 2.5~6.25 $\mu\text{g/ml}$ respectively. As to the concentrations of cephradine in tissues, transfer in kidney is quite excellent, values at 30 minutes exhibiting about 10 times in serum and about 2 times in liver.

As for the clinical effects of cephradine, the effectiveness was obtained in 17 cases out of 23 cases of superficial soft tissue infections, effective ratio being 74%.

Cephradine may be thus used satisfactorily for the infections of middle grade centering around urinary tract infection, similarly to cephalixin which is widely employed as an oral cephalosporin antibiotic.