

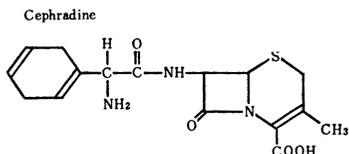
外科領域における Cephradine の基礎的, 臨床的検討

柴田 清人・藤井 修照・品川 長夫
 鈴木 芳太郎・村松 泰・高岡 哲郎
 内田 吉則

名古屋市立大学医学部第一外科学教室
 (主任: 柴田清人教授)

はじめに

Cephradine (以下 CED) は米国の Squibb 社で開発された新しい半合成セファロsporin系の抗生物質である。本剤の化学構造式は下記のごとく, 3- α -methyl-7-amino-cephalosporanic acid の誘導体で, 側鎖に phenylglycine を還元してえられる Cyclohexadienyl glycine を有するもので, Cephalexin (以下 CEX) にきわめて類似している。



本剤はほかのセファロsporin系抗生物質と同様に, グラム陽性およびグラム陰性細菌に対して広範囲に抗菌作用を示し, その作用は殺菌的である。また, 本剤は経口投与にて消化管からの吸収はきわめて良好であり, 高い血中濃度, 臓器内濃度がえられる。毒性に関しても CEX とほぼ同様であり, 抗原性, 腎毒性もきわめて低く, 動物実験において催奇性もみとめられていない¹⁾。本剤には経口用のカプセルのほかに, 筋注, 静注用の製剤もあり, ユニークなセファロsporin系の抗生物質である。我々は今回, 本剤に関して若干の基礎的検討を行なうとともに, 外科的感染症に対する本剤の, とくに経口用製剤の臨床使用成績について検討を行なったので報告する。

抗 菌 力

外科的感染症病巣から分離した黄色ブドウ球菌24株, 大腸菌26株の CED, CEX に対する最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を日本化学療法学会標準法 (pH 7.2, Heart infusion agar 使用, 接種菌量 10⁸/ml) にしたがって測定した (Table 1)。

黄色ブドウ球菌24株に対しては CED, CEX とともに 3.2 μ g/ml に MIC のピークがあり, しかも, すべての株が MIC 1.6~25 μ g/ml におさまるといふ両薬剤ともほぼ同様の感受性パターンを示した。また, Fig. 1 のように, 相関関係をみると CED, CEX の感受性はほぼ

Fig. 1 Cross resistance
 Staph. aureus 24st.

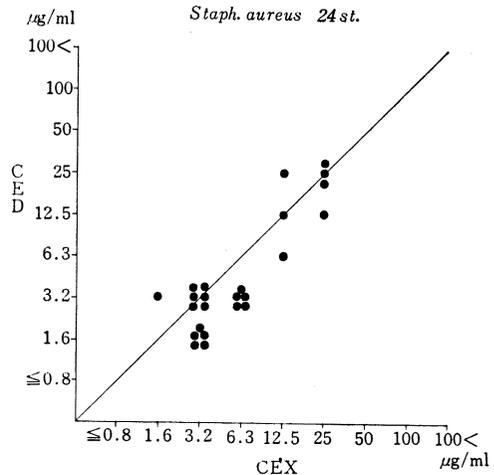


Table 1 In vitro activity of cephradine and cephalixin

| Strains | Drugs | | μ g/ml | | | | | | | | | |
|---------------------------|-------|---|------------|-----|-----|-----|------|----|----|-----|-------|--|
| | C | E | ≤ 0.8 | 1.6 | 3.2 | 6.3 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 100 < | |
| Staph. aureus (24 st.) | C | E | | 5 | 11 | 2 | 2 | 4 | | | | |
| | C | E | | 1 | 12 | 4 | 3 | 4 | | | | |
| E. coli (26 st.) | C | E | | | | | 2 | 13 | 8 | 2 | 1 | |
| | C | E | | | | | 3 | 14 | 6 | 3 | | |

同一であり、異なっても1段階の差であるが、MICの低いところではCEDがやや良好な感受性であった。

大腸菌についても、CED、CEXともに、ほぼ同様な感受性パターンであり、MICのピークは25 μ g/mlにあった。また、Fig. 2に示すように明らかに相関関係が認められた。

吸収, 排泄

1) ヒト血中濃度, 尿中排泄

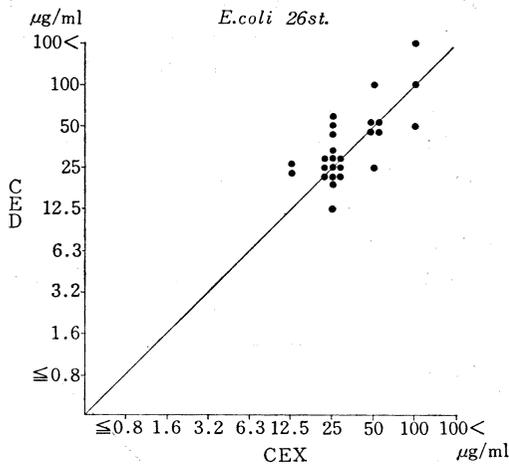
健康成人3例について、CED、CEX各500mgを早朝空腹時1回経口投与し、血中、尿中濃度のCross overを行なった。測定方法は、検定菌を枯草菌PCI-219株とする薄層カップ法によった。使用培地はpH 7.2の

Heart infusion 培地で、standardはpH. 7.2のphosphate bufferを使用した。また、尿の希釈にもpH. 7.2のphosphate bufferを使用した。

Table 2 Serum levels of caphradine (500 mg p. o. fasting) μ g/ml

| hrs. | 0 | 1/2 | 1 | 2 | 4 | 6 |
|----------------------|---|-----|------|-----|-----|-----|
| I. M. ♂ 43y. 57kg | 0 | 0.5 | 14.0 | 6.7 | 1.3 | 0.5 |
| K. O. ♂ 27y. 56kg | 0 | 9.2 | 15.3 | 4.6 | 0.6 | 0.5 |
| N. S. ♂ 32y. 68kg | 0 | 7.5 | 15.3 | 5.5 | 0.5 | 0.5 |
| mean | 0 | 5.7 | 14.9 | 5.6 | 0.8 | 0.5 |

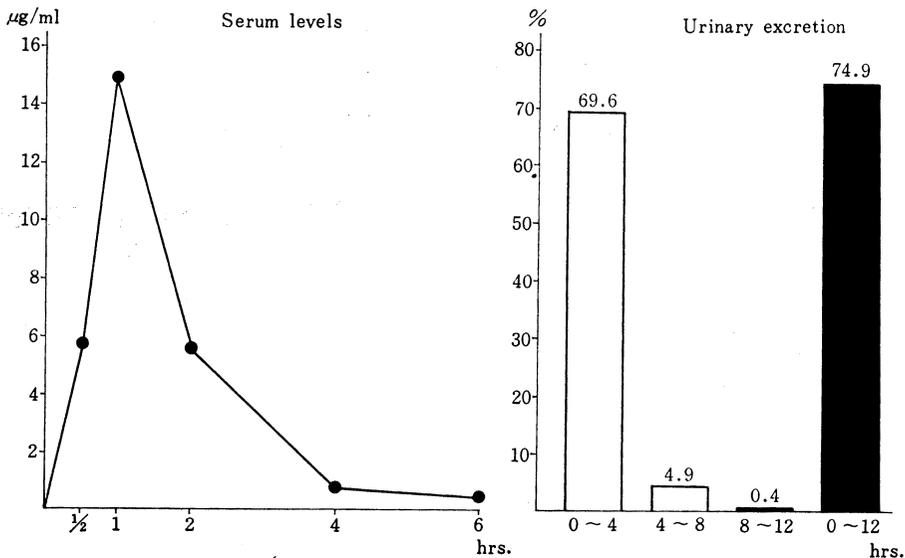
Fig. 2 Cross resistance



Urinary excretion of cephradine (500mg p.o. fasting)

| | hrs. | | | | |
|-------|------------|-------|------|------|--------------------|
| | | 0~4 | 4~8 | 8~12 | |
| I. M. | μ g/ml | 1,338 | 140 | 3.5 | 385.9mg (77.2%) |
| | ml | 260 | 250 | 850 | |
| | mg | 347.9 | 35.0 | 3.0 | |
| K. O. | μ g/ml | 1,150 | 43 | 4.1 | 303.5mg (60.7%) |
| | ml | 250 | 340 | 340 | |
| | mg | 287.5 | 14.6 | 1.4 | |
| N. S. | μ g/ml | 1,135 | 60 | 5.8 | 435.5mg (87.1%) |
| | ml | 360 | 410 | 400 | |
| | mg | 408.6 | 24.6 | 2.3 | |

Fig. 3 Serum levels and urinary excretion of cephradine after oral administration of 500 mg in healthy volunteers (fasting. n=3)



まず, CED 内服時の血中, 尿中濃度であるが (Fig. 3, Table 2), 血中濃度では3例平均で投与後30分で 5.7 $\mu\text{g/ml}$, 1時間で 14.9 $\mu\text{g/ml}$ とピークとなり, 2時間で 5.6 $\mu\text{g/ml}$, 4時間で 0.8 $\mu\text{g/ml}$ となり, 血中濃度の上昇は早い, また排泄も早いものであった。

各個人についてみても, 血中濃度のピークは投与後1時間にあり, 個人差は認められなかった。

尿中濃度も投与後0~4時間までのものが最も高濃度であり, いずれも 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度であった。3例平均の12時間尿中排泄率は74.9%と良好であり, しかもそのほとんどは投与後4時間までに排泄された。

いっぽう, 同一条件にて行なった CEX の血中, 尿中濃度は Fig. 4, Table 3 に示した。

血中濃度は3例平均でみると, 投与後30分で 5.2 $\mu\text{g/ml}$, 1時間でピークとなり 16.0 $\mu\text{g/ml}$, 2時間で 7.9 $\mu\text{g/ml}$, 4時間で 1.0 $\mu\text{g/ml}$ であり, 各個人別にみてもピークはともに投与1時間後であり, 大きな個人差は認められなかった。尿中排泄についても, 3例ともに大差は認められず, 12時間尿中排泄率は3例平均で77.1%であり, そのほとんどは投与後4時間までに排泄された。

以上のように, CED, CEX の Cross over による血中, 尿中濃度を比較したが, 両薬剤間に大きな差は認められなかった。

2) ヒト胆汁中移行

臨床例について, CED の胆汁中移行を検討した。

測定方法は前記のとおりであるが, 胆汁中濃度測定 standard curve には pH 7.2 phosphate buffer を用いた。

CED の投与方法は, 各症例ともに早朝空腹時1回 500mg の経口投与を行なった。

第1の症例 (Fig. 5) は, 総胆管の完全閉塞した総胆

Table 3 Serum levels of cephalixin

(500 mg p. o. fasting)

$\mu\text{g/ml}$

| hrs. | 0 | 1/2 | 1 | 2 | 4 | 6 |
|----------------------|---|-----|------|-----|-----|------|
| I. M. ♂ 43y. 57kg | 0 | 0.8 | 14.3 | 9.8 | 1.5 | 0.9 |
| K. O. ♂ 27y. 56kg | 0 | 8.5 | 17.5 | 6.8 | 0.7 | — |
| N. S. ♂ 32y. 68kg | 0 | 6.2 | 16.1 | 7.2 | 0.7 | — |
| mean | 0 | 5.2 | 16.0 | 7.9 | 1.0 | 0.3↓ |

Urinary excretion of cephalixin (500 mg p. o. fasting)

| hrs. | 0~4 | | | | 4~8 | | | | 8~12 | | | | 0~12 | | | | | | |
|-------|------------------|-------|------|------|--------------------|------------------|-------|------|------------------|--------------------|------------------|-------|------------------|-----|--------------------|------------------|-------|-----|-----|
| | $\mu\text{g/ml}$ | ml | mg | | $\mu\text{g/ml}$ | ml | mg | | $\mu\text{g/ml}$ | ml | mg | | $\mu\text{g/ml}$ | ml | mg | | | | |
| I. M. | $\mu\text{g/ml}$ | 2,140 | 139 | 17.6 | 395.7mg (79.1%) | $\mu\text{g/ml}$ | 850 | 57 | 7.3 | 316.4mg (63.3%) | $\mu\text{g/ml}$ | 1,206 | 85 | 4.0 | 443.8mg (88.9%) | $\mu\text{g/ml}$ | 1,206 | 85 | 4.0 |
| | ml | 160 | 340 | 340 | | ml | 350 | 300 | 250 | | ml | 340 | 380 | 370 | | ml | 340 | 380 | 370 |
| | mg | 342.4 | 47.3 | 6.0 | | mg | 297.5 | 17.1 | 1.8 | | mg | 410.0 | 32.3 | 1.5 | | | | | |

Fig. 4 Serum levels and urinary excretion of cephalixin after oral administration of 500 mg in healthy volunteers (fasting. n=3)

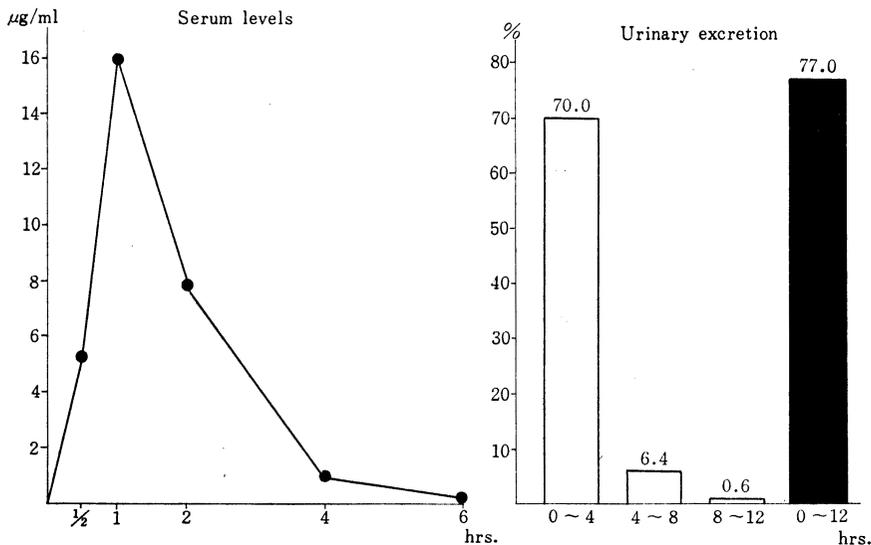


Fig. 5 Biliary excretion of cephradine in a cholangioma patient

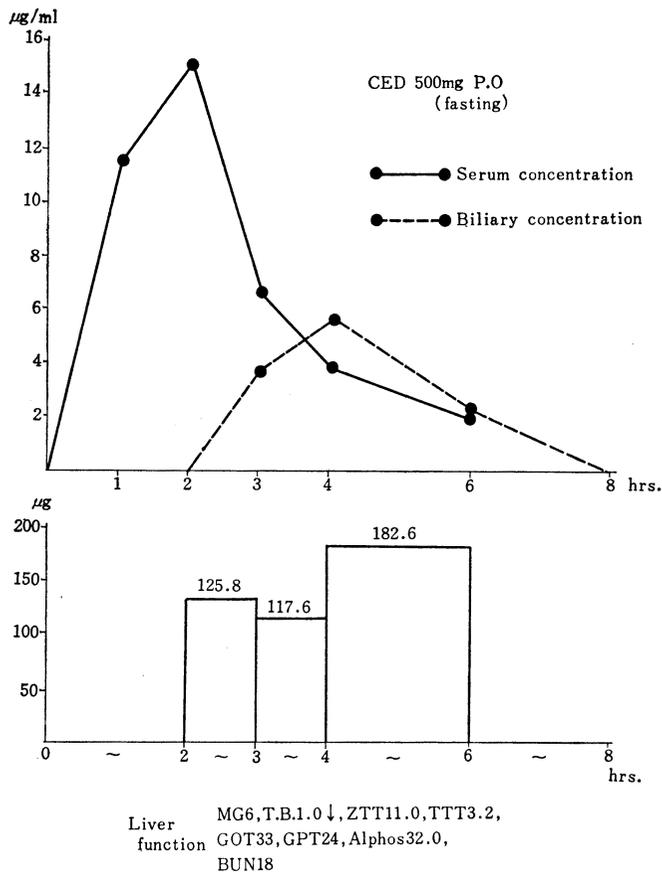
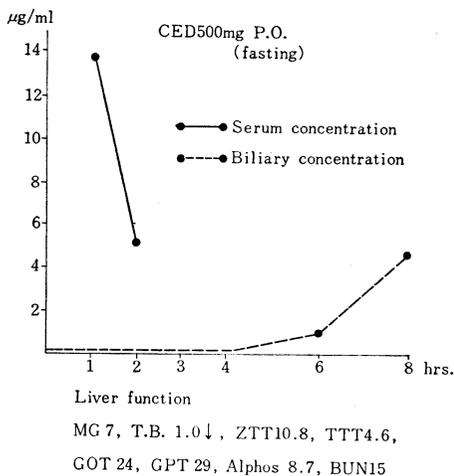


Fig. 6 Biliary excretion of cephradine in a leiomyosarcoma patient



管癌の患者で、第1期手術として外胆汁瘻が造設されたものである。外胆汁瘻造設後より胆汁は1日平均700~800mlの流出があり、肝機能はMG6, Total Bilirubin 1.0mg/dl以下, ZTT11.0, TTT3.2, GOT33, GPT24, Alkaliphosphatase 32.0KA単位であり, Alkaliphosphataseが高い値を示す以外は正常値となった時点において胆汁中移行を測定した。なお, BUNは18であった。血中濃度は2時間にピークがあり15.0 µg/mlであり, 6時間にも1.9 µg/ml認められた。いっぽう, 胆汁中には3時間後に3.7 µg/ml, 4時間後に5.6 µg/mlとピークとなり, 6時間後で2.2 µg/mlとなり, 8時間後では測定不能であった。胆汁中濃度は血中濃度の約1/2の濃度であった。8時間までの胆汁中総排泄量は426 µgであり, 排泄率は1%以下であった。

症例2 (Fig. 6) は Leiomyosarcoma の肝左葉への転移で, 肝左葉切除, 胆摘, 総胆管切開を施行し, 総胆管に T-tube が挿入された症例である。T-tube より流出した胆汁を採取したが, 流出量は少なかった。胆汁中移行測定時の肝機能, 腎機能は, MG7,

Total Bilirubin 1.0 mg/dl 以下, ZTT 10.8, TTT 4.6, GOT 24, GPT 29, Alkaliphosphatase 8.7 KA 単位, BUN 15 であった。

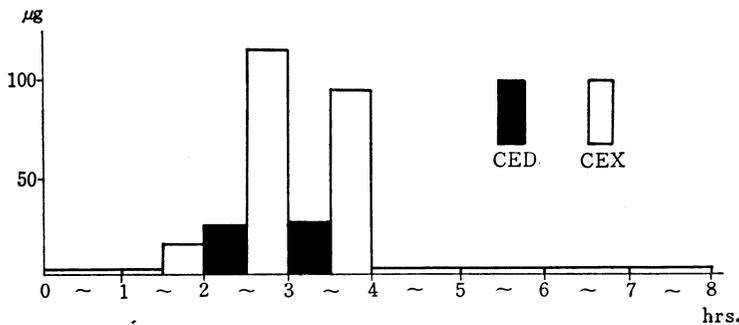
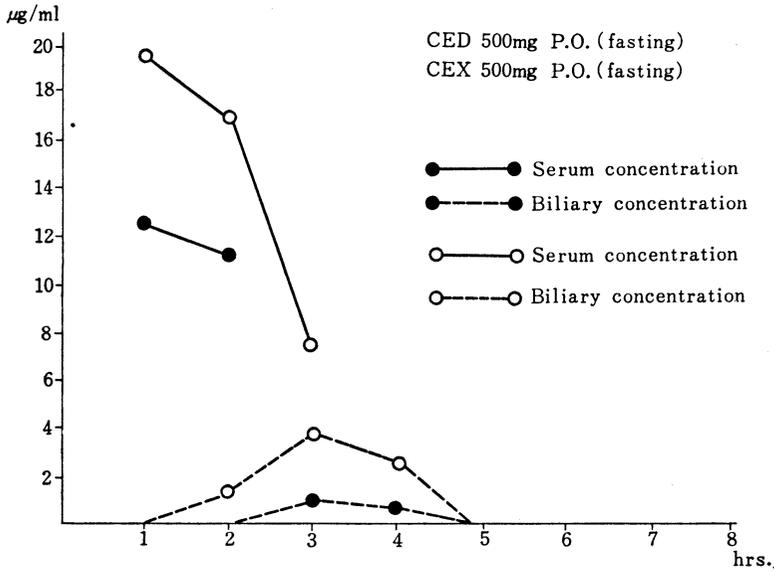
血中濃度は投与後1時間で13.8 µg/ml, 2時間で5.1 µg/mlであった。

胆汁中濃度は, 胆汁の流出が不良であったためか, 投与6時間後ではじめて1.0 µg/ml, 8時間後で4.8 µg/mlであった。最高血中濃度の約1/2の濃度が胆汁中濃度であった。

症例3 (Fig. 7) は, 総胆管癌で第1期手術として外胆汁瘻の造設された症例である。

胆汁の流出は1日平均600ml前後の量であった。本症例においてはCED, CEXのCross overを施行した。CED, CEXそれぞれ1回500mg早朝空腹時に経口投与した。

Fig. 7 Biliary excretion of cephradine and cephalixin in a cholangioma patient



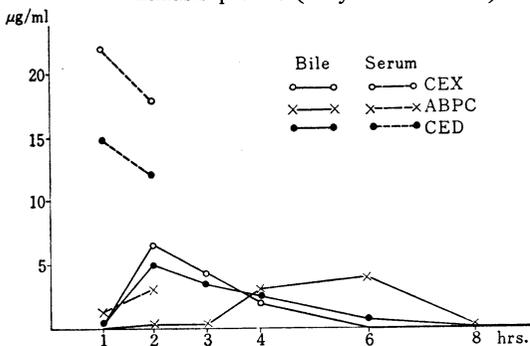
Liver function
 (CED treatment) MG26, T.B.12.0, D.B.7.5, ZTT5.8, TTT1.9, GOT79, GPT55, Alphos.15.4, BUN11,
 (CEX treatment) MG14, T.B.4.0, D.B.2.9, ZTT6.9, TTT3.7, GOT37, GPT25, Alphos.11.3, BUN11

CED は血中濃度が1時間 12.5 $\mu\text{g/ml}$, 2時間 11.3 $\mu\text{g/ml}$ であり, CEX は, 1時間 19.5 $\mu\text{g/ml}$, 2時間 17 $\mu\text{g/ml}$ で, CEX がやや高い血中濃度を示した。

胆汁中濃度は CED が3時間で 1.0 $\mu\text{g/ml}$, 4時間で 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であるのに対し, CEX は2時間で 1.2 $\mu\text{g/ml}$, 3時間で 3.9 $\mu\text{g/ml}$, 4時間で 2.7 $\mu\text{g/ml}$ と CED より高い値を示した。8時間胆汁中総排泄量は, CED 47 μg , CEX が 225.9 μg であった。なお, 本症例では, 測定時の肝機能に相違があり, CED 測定時では, MG26, Total Bilirubin 12.0 mg/dl , Direct Bilirubin 7.5 mg/dl , ZTT 5.8, TTT 1.9, GOT 79, GPT 55, Alkaliphosphatase 15.4 KA 単位であり, CEX 測定時では MG 14, Total Bilirubin 4.0 mg/dl , Direct Bilirubin 2.9 mg/dl , ZTT 6.9, TTT 3.7, GOT 37, GPT 25, Alkaliphosphatase 11.3 KA 単位であり, CED 測定時では肝機能障害が高度であった。

腎機能の面では CED, CEX 測定時ともに異常は認められていない。CEX と比較し CED の胆汁中移行が低いことは, この肝機能障害の程度の差が大きく関与していると考えられた。

Fig. 8 Biliary excretion of cephradine, cephalixin and ampicillin in a choledocholithiasis patient (60 years old male)



症例4 (Fig. 8) は, 胆石症で総胆管の完全閉塞を起こした症例で, 黄疸軽減のための第1期手術として外胆汁瘻が造設されたものである。

本症例においては CED, CEX, Ampicillin (以下 ABPC) の各1回 500 mg 空腹時投与の Cross over を施行した。血中濃度は CED で1時間 14.8 $\mu\text{g/ml}$, 2時間 12.0 $\mu\text{g/ml}$, CEX は1時間 22 $\mu\text{g/ml}$, 2時間 18 $\mu\text{g/ml}$, ABPC は1時間 1.1 $\mu\text{g/ml}$, 2時間 2.9 $\mu\text{g/ml}$ であり, CEX, CED, ABPC の順に高かった。胆汁中濃度はピークでみると, CED が2時間で 4.9 $\mu\text{g/ml}$, CEX も2時間で 6.5 $\mu\text{g/ml}$, ABPC は6時間で 3.8 $\mu\text{g/ml}$ であり, 血中濃度と同じく胆汁中移行も CEX, CED, ABPC の順であった。

8時間胆汁中総排泄量は CED 585.2 μ g, CEX 467 μ g であり、総排泄量は CED が高い。

なお、測定時の肝機能は、3剤の間で多少の相異はあるが、ほぼ同程度の肝機能障害と考えられた。

すなわち CED, CEX 測定時で MG 20, Total Bilirubin 3.5, Direct Bilirubin 2.0, ZTT 21.0, TTT 11.2, GOT 41, GPT 24, Alkaliphosphatase 16.9 KA 単位, BUN 15 であり, ABPC 測定時で MG 16, Total Bilirubin 2.8, Direct Bilirubin 1.8, ZTT 17.6, TTT 12.4, GOT 46, GPT 24, Alkaliphosphatase 17.8 KA 単位, BUN 15 であった。

以上4例ではあるが、胆汁中移行については CEX とほぼ同程度と考えられる。また、肝機能障害により胆汁中移行は左右されるようである。

臨床使用成績

外科感染症 26 例に本剤を使用し、臨床効果を検討した。対象疾患としては癰 8 例、瘰癧 2 例、感染性粉瘤 1 例、急性化膿性乳腺炎 6 例、膿瘍 4 例、蜂窩織炎 2 例、挫創化膿 2 例、術後創感染 1 例であり、軟部組織の急性化膿性感染症が主体であった。患者年齢は 16 才～64 才、男子 9 例女子 17 例であった。

投与方法はカプセル剤として 1 回 500 mg 食後内服、1 日 3 回で、1 日量 1,500 mg の症例が 17 例、残る 9 例

は 1 回 250 mg を 6 時間毎に 1 日 1,000 mg を経口投与した。投与期間は 7 日間投与を原則としたが、短いもので 3 日間、長いもので 14 日間の投与を行なった。

効果判定基準は軟部組織の急性化膿性感染症に関しては発熱、発赤、腫脹、硬結、疼痛、熱感、排膿、白血球数、細菌学的検査などを勘案し、主要症状が薬剤投与後 3 日以内に消退したものを著効、主要症状の過半数が薬剤投与後 5 日以内に消退したものを有効、主要症状のうちいずれか 1 つ以上が 7 日以内に消退したものをやや有効とし、無効は 7 日間の投与の後にも一切消退しないか、増悪したものとした。また、そのほかの感染症に関しては上記の判定基準に準じて判定した。

使用症例 26 例のうち著効 5 例、有効 12 例、やや有効 7 例、無効 2 例であり、有効率は 65.4%、やや有効も含めた有効率は 92.3% であった (Table 4)。

26 症例のうち細菌の検索が施行された症例は 22 例であった。16 症例はその起炎菌が黄色ブドウ球菌、3 症例は白色ブドウ球菌であり、1 症例に大腸菌、さらに 1 症例に大腸菌と肺炎桿菌の混合感染があった。菌陰性例は 1 例だけであった。すべての菌株について CED かまたは CEX の感受性が測定されたが、いずれも良好な感受性を示した。26 症例のうち無効の症例の 2 例は、その起炎菌が、それぞれ大腸菌、大腸菌と肺炎桿菌の混合感染であり、グラム陰性桿菌に対しては無効であった。しか

Table 4 Results of clinical trial with cephradine

| No. | Case | Age (year) | Sex | Diagnosis | Daily dose (mg×times) | Duration (day) | Causative organism | Sensitivity | Response | Side effect | Remarks |
|-----|------|------------|-----|-----------|-----------------------|----------------|----------------------|---|-----------|-------------|----------|
| 1 | T.I. | 16 | M | Furuncle | 250×4 | 4 | <i>Staph. aureus</i> | CEX # CET # CER # TC # ABPC + CP # | Excellent | — | Incision |
| 2 | H.K. | 50 | F | " | " | 8 | " | CEX # JET # CER # TC # ABPC # CP # | Good | — | " |
| 3 | S.S. | 21 | F | " | 500×3 | 5 | " | CED 3.12 CEX 3.12 CER # TC — ABPC — CP # | Excellent | — | " |
| 4 | K.U. | 20 | F | " | " | 3 | — | — | Good | — | |
| 5 | H.Y. | 51 | F | " | " | 4 | <i>Staph. aureus</i> | CEX # CET # CER # TC # CP # CEZ # | " | — | Incision |
| 6 | K.T. | 64 | M | " | " | 7 | " | CED 6.25 CEX 6.25 CER # CET # CEZ # TC — CP # | Fair | — | |
| 7 | T.K. | 20 | M | " | " | 7 | <i>Staph. epid.</i> | CER # ABPC # MIPC # TC # CP + EM — | " | — | Incision |
| 8 | K.F. | 30 | F | " | " | 7 | <i>Staph. aureus</i> | CEX # CER # CET # CEZ # TC # GM # | " | — | |

Table 4 (Continued)

| No. | Case | Age (year) | Sex | Diagnosis | Daily dose (mg×times) | Duration (day) | Causative organism | Sensitivity | Response | Side effect | Remarks |
|-----|------|------------|-----|--|-----------------------|----------------|-------------------------------------|---|-----------|-------------|-----------------------------------|
| 9 | S.N. | 49 | F | Panaritium | 250×4 | 10 | <i>Staph. aureus</i> | — | Fair | + | |
| 10 | N.N. | 37 | F | " | 500×3 | 6 | " | CED 3.12 CEX 3.12 CER # TC # CP # EM # | Good | — | Incision |
| 11 | K.Y. | 18 | M | Infected atheroma | " | 7 | <i>Staph. epid.</i> | CED 1.56 CEX 1.56 CER # TC # ABPC # CP # | Good | — | " |
| 12 | K.M. | 28 | F | Acute suppurative mastitis | 250×4 | 16 | <i>E. coli</i> | CER # CET # CER # TC # ABPC # CP # | Poor | — | Puncture (on 3rd & 10th day) |
| 13 | Y.S. | 22 | F | " | " | 6 | <i>Staph. aureus</i> | CER # CET # CER # TC # ABPC # CP # | Good | — | |
| 14 | A.N. | 24 | F | " | " | 5 | " | CER # CET # CER # TC + ABPC # CP + | " | — | |
| 15 | T.O. | 24 | F | " | 500×3 | 9 | " | CER # CET # CER # TC # ABPC # CP # | Fair | — | Incision |
| 16 | H.N. | 48 | F | " | " | 7 | Negative | | Excellent | — | " |
| 17 | T.F. | 47 | F | " | " | 3 | — | | " | — | |
| 18 | K.T. | 20 | F | Abscess | 250×4 | 8 | <i>Staph. aureus</i> | CER # CET # CER # TC # ABPC # CP # | Fair | — | Incision Protease administered |
| 19 | M.T. | 30 | M | " | 500×3 | 7 | <i>Staph. aureus</i> | CED 3.12 CEX 6.23 CER # CET # TC # CP # | Good | — | Incision |
| 20 | T.K. | 27 | F | " | " | 7 | <i>Staph. epid.</i> | CED 6.25 CER - ABPC - TC - CP # | " | — | Incision Protease administered |
| 21 | M.M. | 59 | F | " | " | 7 | — | — | " | — | |
| 22 | S.K. | 49 | F | Plegmone | 250×4 | 5 | <i>Staph. aureus</i> | CER # CET # CER # TC # ABPC # CP # | " | — | |
| 23 | T.M. | 30 | M | " | 500×3 | 6 | — | — | Fair | — | |
| 24 | H.S. | 19 | M | Infected contused wound | " | 3 | <i>Staph. aureus</i> | CED 3.12 CEX 3.12 CER # CET # TC # CP # | Excellent | — | Incision |
| 25 | Y.S. | 20 | M | " | " | 6 | " | CER # CP # GM # KM # CL # | Good | — | Incision |
| 26 | R.O. | 24 | M | Infected wound after operation of cholelithiasis | 250×4 | 4 | <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> | CER # CET - CER + CEX # CET # CER + | Poor | — | |

し、黄色ならびに白色ブドウ球菌の症例ではすべて臨床効果は良好であった。感受性の面からみても黄色ブドウ球菌を起炎菌とする感染症に対しては良好な結果が期待できると考えられる。

副作用として26症例中1例に上腹部痛を訴えた症例があった。しかし、その程度は軽く投薬を中止しなければならぬようなものではなかった。そのほかの症例においてもアレルギー、その他副作用は認められなかった。

なお、投薬前に肝機能検査で異常値を示した症例No26については投薬後、肝機能および腎機能検査を行なったところ、GOT 218→250, GPT 208→250, Alkaliphosphatase 7.3→9.3 (KA法)の成績がえられたが、これは本剤によるものか否かは不明である。

腎機能は、BUN 9→8 で特に異常は認められなかった。

結 語

(1) 抗 菌 力

外科病巣から分離した黄色ブドウ球菌、大腸菌に対する抗菌力は CED, CEX ともにほぼ同様の感受性を示した。

(2) 吸収, 排泄

健康成人3例に CED 500 mg, CEX 500 mg を空腹時1回投与し血中濃度、尿中排泄の Cross over を行なった。血中濃度、尿中排泄ともに両薬剤はほぼ同様のパターンを示した。

臨床例4例について胆汁中移行を測定した。CED, CEX ともに、その胆汁中移行は良好であり、両薬剤ともに肝機能異常の存在により、その胆汁中移行は阻害された。

(3) 臨床使用成績

外科領域において軟部組織の急性化膿性感染症を主体として使用した。26例中、著効5例、有効12例、やや有効7例、無効2例であり、やや有効も含めた有効率は92.3%であった。

副作用として1例に上腹部痛を訴えた症例があったが、投薬中止までには至らなかった。1例については、肝機能、腎機能検査を行なったが本剤によると思われる異常は認められなかった。

参 考 文 献

- 1) HASSERT, G. L.; *et al.*: Toxicological, pathological, and teratological studies in animals with cephradine. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3: 682~685, 1973
- 2) MIRAGLIA, G. J.; *et al.*: Comparison of the chemotherapeutic and pharmacodynamic activities of cephradine, cephalothin, and cephaloridine in mice. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3: 270~273, 1973
- 3) HARVENGT, C.; *et al.*: Cephradine absorption and excretion in fasting and nonfasting volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 13: 36~40, 1973
- 4) KLASTERSKY, J.; *et al.*: Cephradine. *Chemotherapy (Basel)* 18: 191~204, 1973
- 5) LIMSON, B. M.; *et al.*: A new cephalosporin derivative, cephradine in the treatment of acute infective diseases. *Current Therapeutic Research* 14: 101~106, 1972
- 6) SCHOLAND, T. E.; *et al.*: Clinical evaluation of cephradine, a new oral cephalosporin. *Amer. J. Med. Science.* 267: 111~116, 1974

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEPHRADINE IN SURGICAL FIELD

KIYOHITO SHIBATA, MICHITERU FUJII, NAGAO SHINAGAWA,
YOSHITARO SUZUKI, TORU MURAMATSU, TETSURO TAKAOKA
and YOSHINORI UCHIDA

The First Department of Surgery, Nagoya City University, School of Medicine
(Director : Prof. KIYOHITO SHIBATA)

Some laboratory experiments have been made on a new antibiotic cephradine, and this drug has been applied clinically in an oral preparation in the surgical infections. The following conclusions were reached.

(1) Antibacterial activity

Antibacterial activity of cephradine and cephalexin against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* isolated from surgical lesions, demonstrated almost the same sensitivity with two drugs.

(2) Absorption and excretion

Cephradine (500 mg) and cephalexin (500 mg) were administered once at fasting in 3 healthy adults, and blood level and urinary excretion were examined by cross over test. Both blood level and urinary excretion showed almost the same pattern with two drugs.

Biliary excretion was measured in 5 clinical cases. Both cephradine and cephalexin were excreted well in bile, and the biliary excretion was obstructed by the presence of abnormality in hepatic function with both drugs.

(3) Result of clinical application

Cephradine was applied mainly in acute suppurative infections of soft tissues in the field of surgery. Out of 26 cases treated, the results obtained were excellent in 5 cases, good in 12 cases, fair in 7 cases and poor in 2 cases, effective ratio being 92.3% including fair cases. As a side effect with cephradine, one patient complained of a pain in epigastric region, and yet the drug interruption was not necessary. In other cases, no abnormality was observed in hepatic and renal functions so far as the tests were performed.