

外科領域における Cephadrine の基礎および臨床成績

石井 哲也・横山 隆・島 筒志郎
岸 大三郎・杉原 英樹・中井 志郎

広島大学医学部第一外科教室（主任 田口一美教授）

近年、耐性ブドウ球菌^{1,2)}、グラム陰性桿菌感染症^{3,4,5)}が増加し、感染症の様相も次第に変化しつつある。このような時点において Cephalosporin C 系抗生剤は現在最も汎用されている抗生剤の1つである。我々が今回検討の機会を持つことができた Cephadrine は1969年、米国 Squibb 社で開発された Cephalosporin C 系抗生剤で、耐性ブドウ球菌、グラム陰性桿菌に対して、抗菌作用を示す広範囲抗生剤である。

以下、我々が検討した事項につき若干の考察を加え報告する。なお、略号は化学療法学会の定めるところにしたがった。

I 成 績

A) 病巣由来各種細菌の抗生剤感受性分布 (Fig. 1)

感受性測定法は日本化学療法学会 MIC 小委員会⁶⁾の定める方式にしたがい、寒天平板希釈法により、0.2~100 $\mu\text{g/ml}$ の各濃度段階の抗生剤を加えた Heart infusion 寒天 (栄研) を作り、これにトリプトソーヤブイヨン (日水製薬) に培養した菌液を画線塗抹し測定した。

病巣由来 Coagulase 陽性ブドウ球菌26株の薬剤感受性分布は Fig. 1 のとおりで、Cephadrine (以下 CED と略す) の MIC をみると 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に Peak があり、その平均値は 3.9 $\mu\text{g/ml}$ で、大部分が 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布している。CER, CEX と比較すると CER は MIC の平均値 0.64 $\mu\text{g/ml}$ であり、CED よりも2濃度段階良好な感受性を示している。CEX は CED とほぼ同様の抗菌力を示した。

E. coli 65株に対する CED の感受性分布をみると、25 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に Peak を示す2峰性の分布を示し、MIC の平均値は 36 $\mu\text{g/ml}$ であった。CEX も全く同様の分布を示し、CER は1濃度段階良好な感受性を示している。*Klebsiella* 40株に対する CED の感受性分布をみると、12.5 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に Peak を示す2峰性分布を示し、MIC の平均値は 41 $\mu\text{g/ml}$ であった。CER はこれに比し、MIC の平均値 25 $\mu\text{g/ml}$ と、やや良好な感受性を示すが、CEX はほぼ同様の感受性

分布であった。

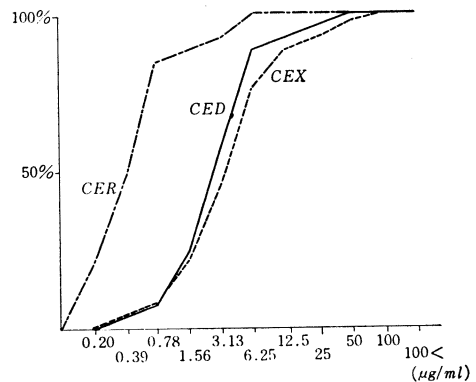
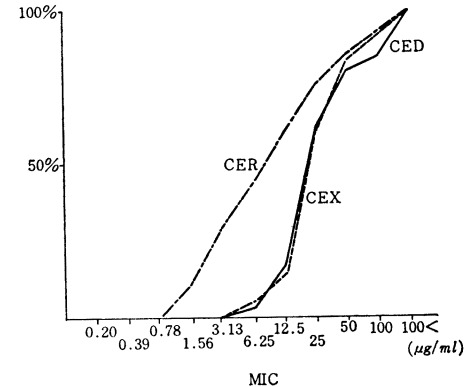
Proteus 17株に対しては、CED は、いずれも 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布しており、MIC の平均値 66 $\mu\text{g/ml}$ と、常用量では、臨床効果は期待できないものと思われた。

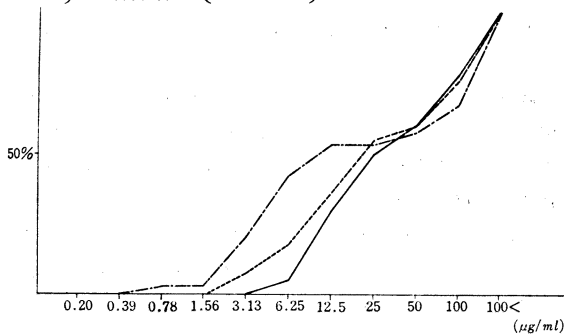
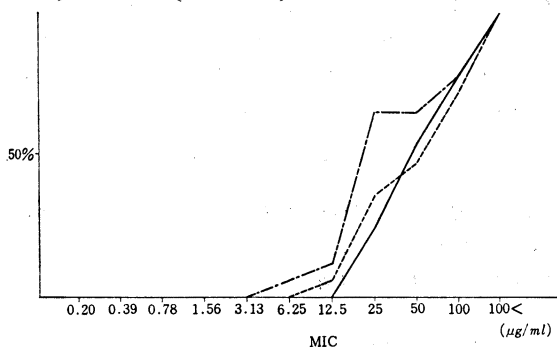
B) 吸収、排泄

1) 血清中濃度 (Fig. 2)

健康成人男子、3名に CED をそれぞれ 500 mg 空腹時経口的に投与し、1, 2, 3, 4, 6 時間目に採血し測定した。測定法は Cup 法で、検定菌は *B. subtilis* ATCC

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates (accumulative curve)

a) *Staph. aureus* (26 strains)b) *E. coli* (65 strains)

c) *Klebsiella* (40 strains)d) *Proteus* (17 strains)

e) Mean and S. D. of MIC

		Cephra- dine	C E X	C E R
<i>Staph. aureus</i>	Mean	3.9	4.9	0.64
	S. D.	1.44	1.54	1.36
<i>E. coli</i>	Mean	36	35	16
	S. D.	1.37	1.18	2.05
<i>Klebsiella</i>	Mean	41	36	25
	S. D.	1.99	1.97	2.64
<i>Proteus</i>	Mean	66	66	41
	S. D.	1.59	1.41	1.85

(Mean: $\mu\text{g/ml}$, S. D.: Standard deviation)

6633を用い、培地は、H. I. agar、標準曲線は pH 7.4 の磷酸 Buffer を用いた。

結果は Fig. 2 のとおり、3名の平均値では、投与後1時間目に最高値を示し、11.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。投与後4時間では 0.97 $\mu\text{g/ml}$ と徐々に減少している。

2) 尿中排泄 (Fig. 3)

健康成人男子3名にそれぞれ、空腹時経口的に 500 mg を投与し、3時間目、6時間目に採尿し測定した。測定方法は血清中濃度と同様に Cup法で検定菌は *B. subtilis* ATCC 6633 を用いた。

結果は Fig. 3 のとおり、3時間以内に 56.8%, 62.8%, 49.8% と約 50~60% 前後に排泄された。6時間では、75%, 67%, 71% と尿中排泄は良好であった。

3) 胆汁中濃度 (Fig. 4)

胆道系手術後に T tube で総胆管ドレナージを行なった症例を対象として空腹時 CED 500 mg 経口投与し検討した (腸管への胆汁流出(+))。

Aは65才♀で、胆嚢結石、総胆管拡張(-)、肝機能正常の症例で、本例だけ、きわめて高値を示し、5時間目に最高濃度 10.4 $\mu\text{g/ml}$ に達した。Bは総胆管結石で、3時間目に最高濃度 2.6 $\mu\text{g/ml}$ 、Cは同様に総胆管結石で、4時間目に最高濃度 1.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。1例だけ高値を示したことについては不明であるが、総胆管への腸管内容の逆流、または、肝機能障害の程度などにより大きく左右されるのではないかと考えられる。

C) 臨床的検討

臨床的効果を検討するために、Table 1 に示すとおり、外科的表在感染症の患者を対象とした。投与方法はカプセル剤を経口的に 500 mg、1日3回、食後に服用するよう指導した。

効果判定の基準は、当教室の方式にしたがい、

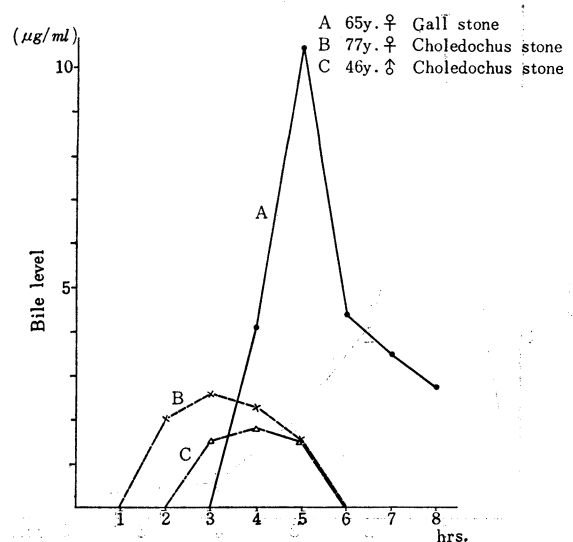
(卅)(著効): 投与後48時間以内に著しく症状の改善をみたもの。

(+)(有効): 投与後臨床症状が漸次改善したもの。

(+)(やや有効): 投与後しだいに症状の改善をみるがほかの因子が大きく関与したと考えられるもの。

Fig. 2. Serum concentration of cephradine after a single 500 mg oral dose

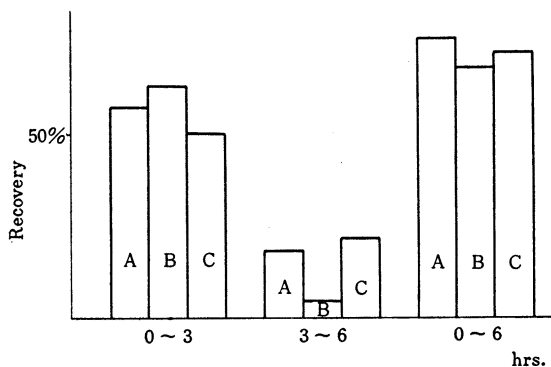
(3 fasting healthy subjects)



(一)(無効): 症状の不变もしくは増悪したもの。
とした。

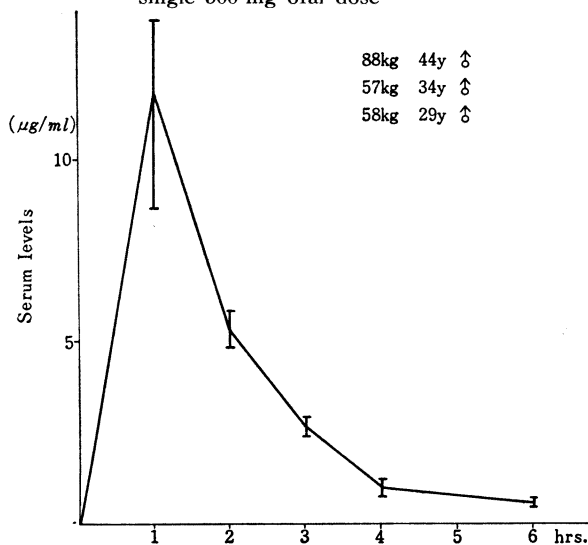
全症例は17例であり、その年齢は10才から83才にわた

Fig. 3 Urinary recovery of cephradine after a single 500 mg oral dose
(3 fasting healthy subjects)



		0 ~ 3	3 ~ 6	0 ~ 6 hrs.
A	$\mu\text{g/ml}$	1014	371	
	mg	284	91	375mg
	%	56.8	18.2	(75%)
B	$\mu\text{g/ml}$	1256	108	
	mg	314	21	335mg
	%	62.8	4.2	(67%)
C	$\mu\text{g/ml}$	905	346	
	mg	249	106	355mg
	%	49.8	21.2	(71%)

Fig. 4 Bile concentration of cephradine after a single 500 mg oral dose



っている。感染創から分離された細菌を検討すると、*Staph. aureus* 8例と最も多く、*Staph. epid.* 3例、*E. coli* 1例、*Proteus* 1例で、不明6例がみられた。

臨床効果の成績は、著効5例、有効9例、やや有効4例、無効1例であり、著効、有効例が全例の73.7%を占めている。無効例についてみると、症例4は難治性感染創で分離菌は *Proteus* であった。

Staphylococcus を検出した感染症の有効率は、84.6%であり、抗菌力も良好であったが臨床効果の面でもすぐれていた。

副作用については、来院する毎に、自覚症状の問診を行ない、また、他覚所見では、血液検査、尿検査などを行なったが、症例14の1例に嘔気、嘔吐をきたしただけで、本症例でも胃腸症状は一過性で投与を中止するには到らず、その他には特記すべき副作用を認めなかった。

II 結 語

以上の結果から、新抗生物質 Cephradine は、*Staph. aureus* に対してすぐれた抗菌力を示し、また、Gram 陰性桿菌の中でも、大腸菌、肺炎桿菌に対して有効であると考えられ、CEX と同等の抗菌力を有している。吸収、排泄の検討でも 500 mg 経口投与後1時間で 10 $\mu\text{g/ml}$ 前後の高い血中濃度をうることができ、また、尿中排泄も良好であることから、外科領域の感染症に対し、経口薬剤として副作用も少くないことと相まって、ひじょうに有用であると考えられた。なお、胆汁中濃度は症例により、かなり差異があり、投与量を検討して投与すれば、かなりの効果を期待することも可能であると考えられる。

終りに御指導を賜った田口一美教授に深甚なる謝意を表します。

参 考 文 献

- 1) 石井哲也：外科領域における病院内薬剤耐性ブドウ球菌交叉感染防止に関する研究。Chemotherapy 13: 283, 387, 1965
- 2) MITSUHASHI, S.: Epidemiological and genetical study of drug resistance in *Staphylococcus aureus*. Jap. J. Microbiol. 11: 49, 1967
- 3) 石井哲也、他：外科手術に関連する抗菌性化学療法。麻酔と蘇生 8: 59, 1972
- 4) 上村良一、他：外科領域における変形菌感染症の治療。臨床と研究 47: 822, 1970
- 5) 石井哲也、他：緑膿菌感染症の治療方針。広島医学 25: 658, 1972
- 6) 石山俊次、他：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 16: 98, 1968

Table 1 Clinical effect of cephradine

No.	Age & Sex	Diagnosis	Causative organism	Daily dose × Duration(day) Drug combined	Course	Effect	Side effect
1	20 M	Abscess formation on hip	<i>Staph. epid.</i>	1,500mg×7 (-)	Inflammation mostly resolved on day 5.	+	-
2	21 M	Carbuncle on Abdominal wall	<i>Staph. aureus</i>	1,500mg×3 (-)	Inflammation mostly resolved on day 3. Cured on day 5.	++	-
3	30 F	Cellulitis on neck	<i>Staph. aureus</i>	1,500mg×7 (-)	Fever dropped on day 3. Inflammation mostly resolved on day 7.	+	-
4	68 F	Infected wound on left leg	<i>Proteus</i>	1,500mg×7 (-)	Inflammation not abated	-	-
5	26 F	Carbuncle on abdominal wall	<i>Staph. aureus</i>	1,500mg×7 (-)	Inflammation mostly resolved on day 7.	+	-
6	22 M	Infected wound on right little finger	not detected	1,500mg×4 (-)	Cured on day 3.	++	-
7	34 F	Furuncle on genital region	<i>Staph. aureus</i>	1,500mg×4 (-)	Inflammation mostly resolved on day 3.	+	-
8	83 M	Furuncle on head	<i>Staph. aureus</i>	1,500mg×4 (-)	Inflammation mostly resolved on day 3.	++	-
9	37 F	Furuncle on face	<i>Staph. aureus</i>	1,500mg×4 (-)	Cured on day 7.	+	-
10	59 F	Infected atheroma on neck	not detected	1,500mg×4 (-)	Inflammation mostly resolved on day 4.	+	-
11	39 M	Cellulitis on left hand	not detected	1,500mg×7 (-)	Inflammation resolved on day 7.	+	-
12	10 M	Cellulitis on right thigh	not detected	1,500mg×4 (-)	Inflammation mostly resolved on day 3. Cured on day 7.	+	-
13	25 M	Infected atheroma on right thigh	<i>Staph. epid.</i>	1,500mg×5 pontal	Inflammation mostly resolved on day 7.	+	-
14	33 M	Infected wound on upper lip	<i>Staph. epid.</i>	1,500mg×4 (-)	Inflammation abated on day 3.	++	+ Nausea
15	71 M	Abscess formation on abdominal wall	<i>E. coli</i>	1,500mg×4 (-)	Inflammation mostly abated on day 5.	+	-
16	69 M	Furuncle on frontal region	<i>Staph. aureus</i>	1,500mg×3 (-)	Inflammation abated on day 2.	++	-
17	58 M	Furuncle on right knee	<i>Staph. aureus</i>	1,500mg×4 persontin	Inflammation mostly abated on day 5.	+	-
18	20 M	Cellulitis on left ring finger	not detected	1,500mg×3 (-)	Inflammation mostly resolved on day 3.	+	-
19	39 M	Abscess formation on abdominal wall	not detected	1,500mg×10 (-)	Inflammation mostly resolved on day 7. but secretion continued.	+	-

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF CEPHRADINE IN THE FIELD OF SURGERY

TETSUYA ISHII, TAKASHI YOKOYAMA, SHIRO SHIMAZUTSU
DAIZABURO KISHI, HIDEKI SUGIHARA and SHIRO NAKAI

First Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine
(Director : Prof. KAZUMI TAGUCHI)

A new antibiotic cephradine has an excellent antibacterial activity against *Staph. aureus*, and may be effective against *E. coli* and *Kleb. pneumoniae* among Gram negative bacilli. The antibacterial activity of cephradine is similar to that of cephalixin. In the investigation on its absorption and excretion, a high blood concentration is obtained as 10 $\mu\text{g/ml}$ 1 hour after an oral administration of 500 mg, and an excretion in urine is excellent as well. Cephradine is expected thus to be very useful with a little side effect as an oral drug for the infections in surgical field. The bile concentration of the drug varies fairly by case. Cephradine may be expected to be effective considerably if the drug is administered at an adequate dose.