

## Cephadrine に関する基礎的、臨床的研究

坂 義人・河田 幸道・西浦 常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 西浦常雄教授)

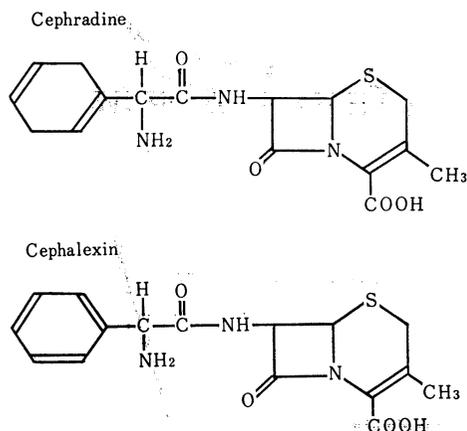
## はじめに

新抗生物質 Cephadrine (以下 CED と略) は, Squibb 社の研究所で開発された半合成 Cepharosporin 系抗生物質で, Fig. 1 に示すように Cephalexin (以下 CEX と略) にひじょうによく似た化学構造を有するが, このものは経口, 筋注, 静注といずれの経路でも投与可能で, この意味では唯一の Cepharosporin 系抗生物質である。

抗菌スペクトルは他の Cepharosporin 系抗生物質と同様に広範囲で, *Pseudomonas* など一部の菌種を除いたグラム陽性およびグラム陰性の細菌に広く及び, その抗菌作用は殺菌的で Penicillin と同様に細菌の細胞壁合成阻害によると考えられている。経口投与によりよく吸収され, 血性蛋白との結合率も低く (6%), 体内での代謝はきわめて少ないため, そのほとんどが未変化のまま腎, 肝, 脾, 皮膚, 肺などの臓器によく分布し, 250 mg 内服時でも細菌を抑制することができるような血中濃度がえられる。

急性毒性は低く, マウスにおける  $LD_{50}$  は静注, 経口ともに 4 g/kg 以上で, 腎毒性は認められず, 催奇形性も認められない。

Fig. 1 Chemical structures of cephradrine and cephalalexin



現在までの呼吸器系, 尿路性器系, 消化器系, その他の各種感染症における 1,174 例の臨床試験では, その 95% に有効な成績がえられている。副作用はそれらの 6% にすぎなかったが, ほとんどが胃腸症状で, 発疹は注射では 3%, 経口では 1% にみられたという<sup>1-4)</sup>。

われわれは三共株式会社から Cephadrine の試供をえたので, その臨床細菌学的検討を行ない, さらに経口剤による臨床効果の検討も行なってみたので, それらの結果を報告する。

## I. 基礎的検討

## 1) 尿路分離株の CED と CEX に対する感受性

最近, 尿路からえられた臨床分離株 146 株の CED と CEX に対する感受性 (MIC) を日本化学療法学会標準法で測定し, 両者を比較した (Table 1)。

多くの菌株は CED, CEX とともに 12.5~25  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示したが, なかでも *S. epidermidis* は 4 株とも両薬剤に対し 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  と一段と高感受性であった。しかし, *Ps. aeruginosa* の 26 株は CED, CEX とともに, >100  $\mu\text{g/ml}$  の耐性であり, また *S. fecalis* は CEX に対しては 5 株とも, >100  $\mu\text{g/ml}$  であったが, CED に対しては 3 株が >100  $\mu\text{g/ml}$  で, 2 株が 100  $\mu\text{g/ml}$  であった。全般的にどの菌株も CED と CEX に対する感受性は類似し, 両者の間には大きな差はみられなかった。

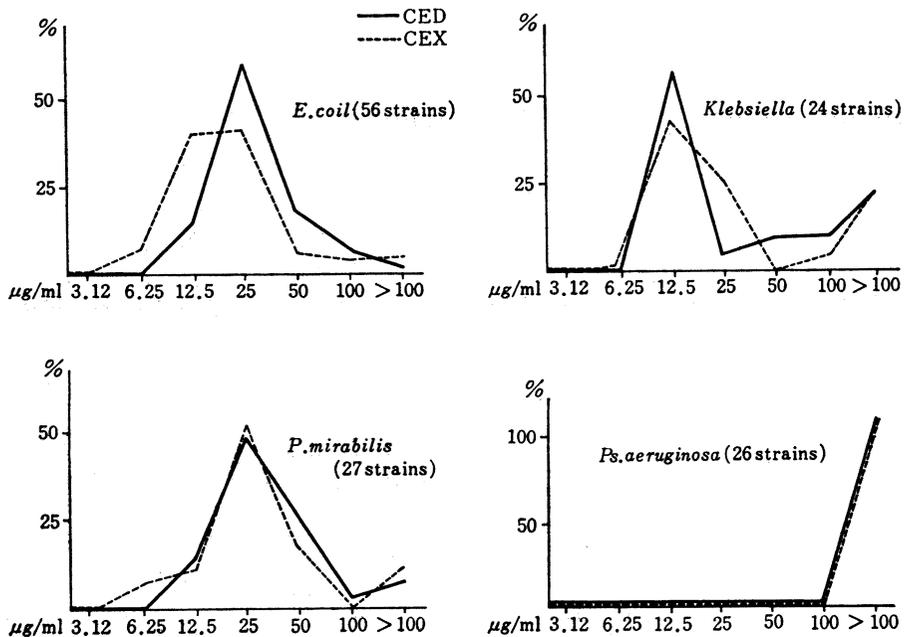
以上の菌株のうち, 株数の多い *E. coli* (56 株), *Klebsiella* (24 株), *P. mirabilis* (27 株) および *Ps. aeruginosa* (26 株) について, その感受性パターンを Fig. 2 に示す。*E. coli* についてみると, CED は 25  $\mu\text{g/ml}$  に 1 峰性のするどいピークがみられた。しかし, CEX では 12.5  $\mu\text{g/ml}$  と 25  $\mu\text{g/ml}$  がほぼ同じ高さになり, 全体に CED より感性側へ寄ったパターンになっている。25  $\mu\text{g/ml}$  以下の感性菌が CED では全体の 73% であるのに比し, CEX では 88% であった。

*Klebsiella* では 12.5  $\mu\text{g/ml}$  の感性株が CED に 54% みられたのに比し CEX では 40% で, ともに 12.5  $\mu\text{g/ml}$  にピークがみられた。また, 25  $\mu\text{g/ml}$  感性株が CEX

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates to cephradine and cephalixin

Organisms	Antib.	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )								No. of strains
		1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>E. coli</i>	CED			4	8	33	10	4	1	56
	CEX				22	23	3	2	2	
<i>Klebsiella</i>	CED			1	13	1	2	2	6	24
	CEX				10	6		1	6	
<i>Enterobacter</i>	CED					1				1
	CEX						1			
<i>Citrobacter</i>	CED					1				1
	CEX				1					
<i>P. vulgaris</i>	CED								2	2
	CEX								2	
<i>P. mirabilis</i>	CED			2	4	13	7	1	2	27
	CEX				3	14	5		3	
<i>Ps. aeruginosa</i>	CED								26	26
	CEX								26	
<i>S. epidermidis</i>	CED	1	3							4
	CEX	1	2	1						
<i>S. fecalis</i>	CED							2	3	5
	CEX								5	
Total	CED	1	3	0	25	49	19	9	40	146
	CEX	1	2	8	36	43	9	3	44	

(Standard method of the Japan Society of Chemotherapy)

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates to cephradine and cephalixin  
(Standard method of the Japan Society of Chemotherapy)



あるが、1 MIC 以上の濃度の CED の場合はすべて、少なくとも24時間以内は *E. coli* (JC-2) の増殖を抑制している。しかし、 $\frac{1}{2}$  MIC 濃度だけが約13時間後から無抗生剤培地のコントロールと同様のカーブで上昇した。しかし、平坦な線を描いたものは、すべて菌が死滅したわけではなく、1 MIC の場合は24時間後に生菌が認められている。抗生剤含有培地に接種したものはすべてが、増殖カーブの初期に、多少上昇し3時間後から下降を始めて、結果として小さな山を形成している。この時点で菌の形態を観察してみると、各濃度において、山の上昇時には、ほとんどの菌が filament になっており、もとの菌の何10倍ものきわめて長いものとなっている。とくに1 MIC 以上では spheroplast も多くみられた。しかし、下降した時点では filament は著しく減少していた。このことから、この山のできる理由として、菌が抗生剤と接触することにより、まず filament 化し、その結果として濁度が急に増し、次いで、さらに薬剤の影響を受けることによって溶菌がおこり、そのために濁度が低下したのではないかと考えている。 $\frac{1}{2}$  MIC のものでは24時間後でも filament が多く観察されたが、 $\frac{1}{2}$  MIC では薬剤の影響が弱く、溶菌にまで至らず、再増殖をきたす結果となったものと思われる。

同様の実験を CEX について行なったものが Fig. 4 であるが、CEX の場合も、やはり1 MIC 以上の濃度になると増殖は認められず、また、1 MIC のものだけが24時間後にも菌が生存していた。培養後の MIC は  $25 \mu\text{g/ml}$  または  $50 \mu\text{g/ml}$  で、培養前に比し大きな差はみられず、1管程度の違いであった。CED の場合は、培養初期に filament 形成によると思われる小さい山が認められたが、CEX では、このような増殖曲線上の変化はなく、また、培養6時間後では、各濃度とも filament 像はみられなかった。CEX で山ができなかった理由として、CEX では濁度を急激に増すほどの長い filament にはならなくて溶菌に進むためではないかと考えているが、現時点ではまだ明確な意義づけはできない。

#### ii) 接種菌量の差による細菌増殖曲線の変化

CED, CEX の濃度は6コのセルとも  $\frac{1}{2}$  MIC ( $12.5 \mu\text{g/ml}$ ) と一定にし、いっぽう、各々のセルに接種する *E. coli* (JC-2) の菌量を最終的に  $10^4 \sim 10^8$  個/ml となるように変え、接種菌量が異なる場合の増殖態度を比較検討した。

Fig. 5 は CED について行なったものであるが、接種菌量が  $10^7$  個/ml,  $10^8$  個/ml と多いものでは、抗生剤の抑制効果は少なくとも biophography 上ではみられ

Fig. 4 Growth rate of *E. coli* in the medium containing cephalixin—Comparison between various concentrations— (Biophotometer: BIO LOG-II)

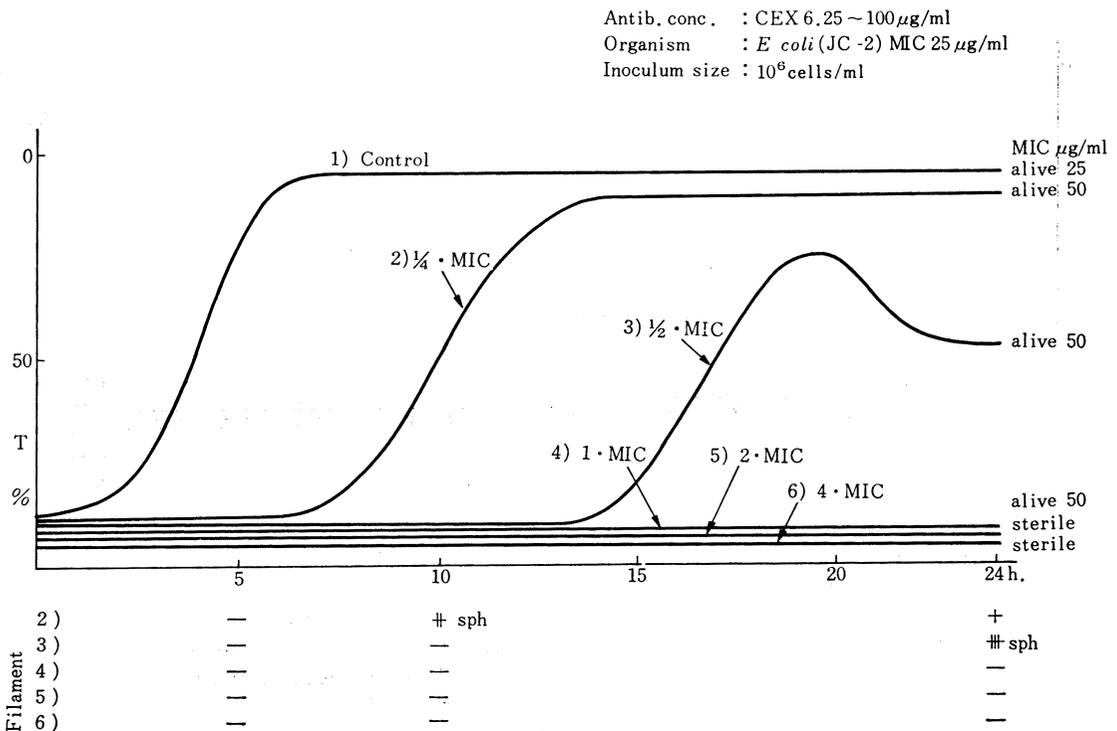


Fig. 5 Growth rate of *E. coli* in the medium containing cephradine—Comparison between various bacterial inoculum sizes— (Biophotometer : BIO LOG- II)

Antib. conc. : CED 12.5 μg/ml  
 Organism : *E. coli* (JC-2) MIC 25 μg/ml  
 Inoculum size : 10<sup>8</sup>~10<sup>4</sup> cells/ml

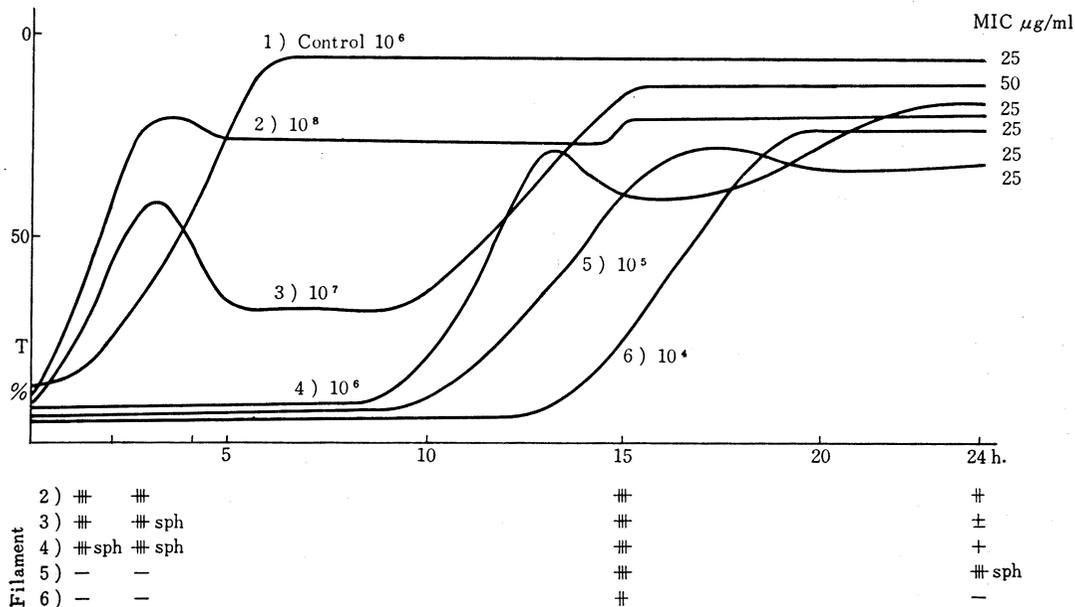
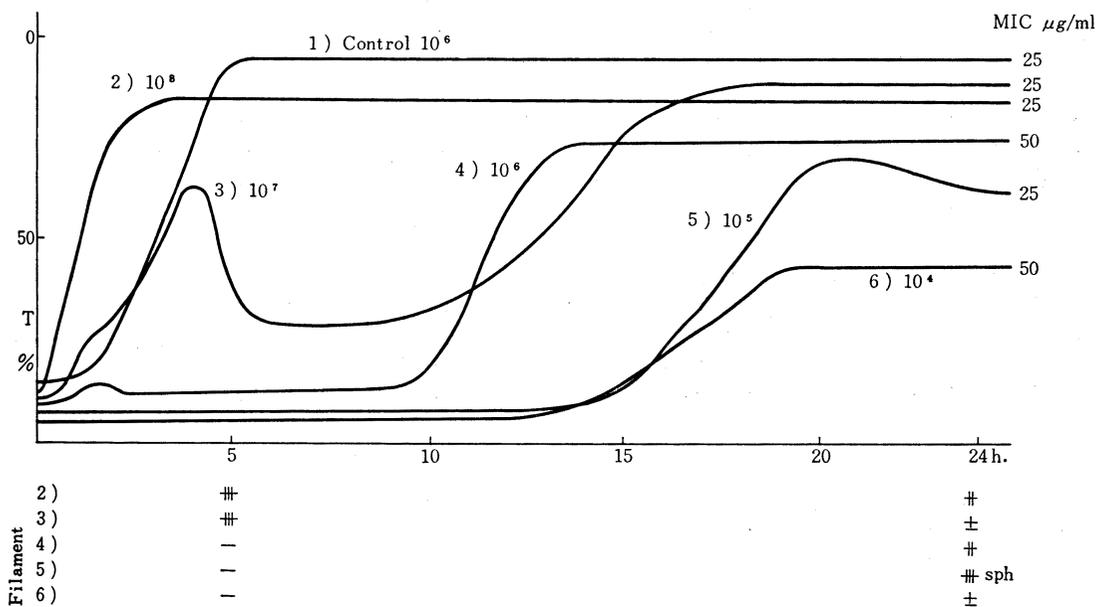


Fig. 6 Growth rate of *E. coli* in the medium containing cephalixin —Comparison between various bacterial inoculum sizes— (Biophotometer : BIO LOG- II)

Antib. conc. : CEX 12.5 μg/ml  
 Organism : *E. coli* (JC-2) MIC 25 μg/ml  
 Inoculum size : 10<sup>8</sup>~10<sup>4</sup> cells/ml



ず、培養直後から増殖を開始している。しかし、 $10^6$  個/ml 以下と接種菌量が少なくなると約9時間以上増殖が抑制され、それ以後上昇カーブを描いている。その場合、接種菌量の少ないものほど増殖抑制時間が長く、また菌の形態変化をみると、培養2時間、4時間後では菌量 $10^8 \sim 10^6$  個/ml 接種のものだけ filament が多くみられ

たが、15時間後になるとすべてのセルに filament が多くみられるようになった。一般に、接種菌量の多いものは培養初期に filament が多くみられるのに比し、接種菌量の少ないものではおくらず filament 化がおこるようである。これは接種菌量が少ない場合には薬剤の作用が強く、ただちに溶菌することが多く、ある程度薬剤の

Table 2 Therapeutic results of cephradine

No.	Age	Sex	Daily dose (g) × day	Diagnosis	Isolated organism			Effect		Clinical effect	Side effect
					Strains	Counts /ml	MIC $\mu$ g/ml	Pyuria	Bacteria		
1	33	F	1.0×3	A.S.C.	<i>S.epidermidis</i>	$5 \times 10^5$	3.12	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
2	49	M	1.0×4	A.S.C.	<i>E.coli</i>	$10 \times 10^5$	12.5	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
3	44	F	1.0×3	A.S.C.	<i>Enterobacter</i>	$2 \times 10^5$	25	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
4	57	M	1.0×4	A.S.C.	<i>E.coli</i>	$> 10^7$	12.5	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
5	62	F	1.0×3	A.S.C.	<i>E.coli</i>	$> 10^7$	25	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
6	63	F	1.0×3	A.S.C.	<i>E.coli</i>	$1 \times 10^5$	25	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
7	49	F	1.0×3	A.S.C.	<i>E.coli</i>	$> 10^7$		Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
8	24	F	1.0×2	A.S.C.	<i>P.mirabilis</i>	$> 10^7$		Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
9	54	F	1.0×3	A.S.C.	<i>E.coli</i>	$54 \times 10^5$	12.5	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
10	63	M	1.0×5	A.S.P.	<i>E.coli</i>	$10 \times 10^6$	25	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
11	66	F	1.0×4	C.R.C.	<i>E.coli</i>	$> 10^7$	100	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
12	58	M	1.0×3	C.C.P.	<i>S.fecalis</i>	$2 \times 10^5$	$> 100$	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
13	71	F	1.0×3	C.C.C.	<i>S.epidermidis</i>	$> 10^7$	3.12	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
14	23	F	1.0×3	A.S.C.	<i>E.coli</i>	$> 10^7$	25	Improved	Eliminated	Good	(-)
15	48	F	1.0×4	A.S.C.	<i>E.coli</i>	$17 \times 10^5$		Disappeared	Eliminated	Good	(-)
16	30	F	1.0×3	A.S.C.	<i>E.coli</i>	$> 10^7$	12.5	Persisted	Eliminated	Good	(-)
17	36	F	1.0×3	A.S.C.	<i>E.coli</i>	$45 \times 10^5$	50	Disappeared	Eliminated	Good	(-)
18	53	F	2.0×2	A.C.P.	<i>E.coli</i>	$> 10^7$	25	Improved	Eliminated	Good	Nausea
19	23	M	1.5×5	A.epidid	/	/	/	Symp.very	Improved	Good	(-)
20	31	M	1.0×4	C.C.C.	<i>E.coli</i>	$57 \times 10^5$	12.5	Improved	Eliminated	Good	(-)
21	68	F	1.0×3	C.C.C.	<i>S.fecalis</i>	$> 10^7$	$> 100$	Persisted	Eliminated	Good	(-)
22	8	F	0.75×10	C.C.C.	<i>E.coli</i>	$31 \times 10^5$	25	Improved	Eliminated	Good	(-)
23	57	M	1.0×3	C.C.C.	<i>S.fecalis</i>	$> 10^7$	100	Improved	Eliminated	Good	(-)
24	28	F	1.0×3	C.C.C.	<i>P.mirabilis</i>	$> 10^7$	12.5	Disappeared	Eliminated	Good	(-)
25	25	F	1.0×3	C.R.C.	unknown			Improved	Eliminated	Good	(-)
26	44	F	1.0×8	C.C.P.	<i>E.coli</i>	$30 \times 10^5$	50	Improved	Eliminated	Good	(-)
27	9	M	1.0×3	C.C.P.	<i>P.mirabilis</i>	$63 \times 10^3$	12.5	Improved	Eliminated	Good	(-)
					<i>S.epidermidis</i>	$< 10^3$	3.12		Eliminated		
28	46	F	1.0×3	C.C.C.	<i>P.vulgaris</i>	$> 10^7$	$> 100$	Persisted	<i>P.vulgalis</i>	Poor	(-)
29	72	F	1.0×3	C.C.C.	<i>S.fecalis</i>	$4 \times 10^5$	100	Improved	<i>S.faecalis</i>	Poor	(-)
30	12	F	0.75×3	C.C.C.	<i>Citrobacter</i>	$77 \times 10^5$	25	Not changed	<i>P.vulgalis</i>	Poor	(-)
					<i>Klebsiella</i>	$< 10^3$	$> 100$				
31	76	M	1.0×3	C.C.C.	<i>Ps.aeruginosa</i>	$> 10^7$	$> 100$	Not changed	<i>P.aeruginosa</i>	Poor	(-)
					<i>S.fecalis</i>	$< 10^3$	$> 100$				

\*; Urine culture was not performed but the organism was eliminated microscopically.

A.S.C.; Acute Simple Cystitis

C.C.C.; Chronic Complicated Cystitis

A.S.P.; Acute Simple Pyelonephritis

C.C.P.; Chronic Complicated Pyelonephritis

A.C.P.; Acute Complicated Pyelonephritis

C.R.C.; Chronic Recurrent Cystitis

作用の弱くなった頃に filament を作り、さらに一方では増殖を開始する細菌もできてくるのではないかと考えている。

次に抗生剤を CEX に代えて行なったのが Fig. 6 であるが、CED の場合とほぼ同様の増殖カーブを描いている。菌量が  $10^7$  個/ml,  $10^8$  個/ml と多いものでは培養 5 時間後に filament が多くみられたが、 $10^5$  個/ml にな

ると 24 時間後に filament, spheroplast がみられるようになった。この辺の関係は CED の場合と相似している。培養後の MIC は 25~50  $\mu\text{g/ml}$  で培養前に比し、CED 同様大きな開きはみられなかった。

Biophotometer を用いた実験でも、CED, CEX とともに、ほぼ同様の結果がえられ、両薬剤の抗菌作用は、ほぼ同等と考えられる。ただ CED 含有培地でできる filament は CEX 含有培地のそれより長くなる傾向がみられた。

Table 3 Criteria for evaluation of clinical response

Excellent	Both urinary findings and symptoms were disappeared completely
Good	Urinary findings were clearly improved
Poor	There were no remarkable changes in urinary findings

Table 4 Clinical effect of cephradine on genito-urinary infection

Diagnosis		Excellent	Good	Poor	No. of cases
Acute	Simple cystitis	9	4	0	13
	Simple pyelonephritis	1	1	0	2
	Epididymitis	0	1	0	1
	Subtotal	10	6	0	16
Chronic	Recurrent cystitis	1	1	0	2
	Complicated cystitis	1	5	4	10
	Complicated pyelonephritis	1	2	0	3
	Subtotal	3	8	4	15
Total		13	14	4	31

## II. 臨床的検討

### 1) 疾患別効果

急性症16例、慢性症15例、計31例の尿路器感染症患者に CED を投与して臨床効果を検討した。各症例の詳細は Table 2 に一覧したが、年齢は 8 歳から 76 歳にわたり、男性 9 例、女性 22 例で、投与方法は 1 日 1 g を 6 時間毎に 4 回に分けて、3 日間ないし 4 日間投与するのを原則としたが、1 日 2.0 g (No. 18), 1.5 g (No. 19) が各 1 例、および、小児の 750 mg (No. 22, No. 30) が 2 例あった。

また、投与期間は少ないものが 2 日間で 2 例 (No. 8, No. 18), 多いものでは 8 日間 (No. 26) および 10 日間 (No. 22) が各 1 例であった。

効果判定基準は Table 3 に示すとおりであるが、対象となる疾患が、急性症、慢性症あるいは単純性、複雑性と各種のものが混在しているので、今回は尿所見、とくに細菌培養上の変化を主として臨床効果の判定を行なった。なお、判定は原則として CED を 3~4 日間投与した時点で行なっている。したがって、臨床効果は薬効判定を主旨として行なっているが、著効症例は治癒例である。

Table 4 は疾患別の臨床効果を示したものであるが、

Table 5 Susceptibility of clinical isolates to cephradine

Organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )								No. of strains
	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>E. coli</i>			5	6	2	1		14	
<i>Klebsiella</i>							1	1	
<i>Enterobacter</i>				1				1	
<i>Citrobacter</i>				1				1	
<i>P. vulgaris</i>							1	1	
<i>P. mirabilis</i>			2					2	
<i>Ps. aeruginosa</i>							1	1	
<i>S. epidermidis</i>	3							3	
<i>S. fecalis</i>						2	3	5	
Total	3	0	7	8	2	3	6	29	

急性症では急性膀胱炎13例、急性腎盂腎炎2例および急性副睾丸炎1例の計16例であり、そのうち10例に著しい効果が認められ、ほかの6例にも明らかに効果が認められたため、急性症には、全例に効果が認められたことになる。

慢性症は再発性膀胱炎2例、複雑性膀胱炎10例、複雑性腎盂腎炎3例の計15例であったが、複雑性膀胱炎のうち4例には効果が認められなかった。効果の認められなかった4例のうち3例が女性で、神経因性膀胱のため膀胱に機能異常があり、残りの1例は前立腺摘除術後の *Ps. aeruginosa* と *S. fecalis* の混合感染を有していた。慢性症の有効率は73%となる。

## 2) 細菌学的検討

### i) 菌種とCEDに対する感受性

CED 投与の対象となった症例から分離された33株の中、*E. coli* が16株と約半数を占めて圧倒的に多く、次いで *S. fecalis* が5株、*S. epidermidis* 3株および *P. mirabilis* 3株で他は各1株であった。このうちMICの測定ができなかった4株を除いた29株についてみると

Table 6 Relation between the fate of clinical isolates and its MIC

Eliminated	3		7	7	2	2	3
Replaced				1			1
Persisted						1	2
Fate of bact.	3	12	6	12	5	5	10
MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	3	12.6	25	12.5	25	50	100 >100

(Table 5), *E. coli* は14株中11株が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  および  $25 \mu\text{g/ml}$  で、その大半が感受性であった。

*Klebsiella*, *P. vulgaris*, *Ps. aeruginosa* および *S. fecalis* に  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌が計6株認められた。しかし、全体では  $12.5 \mu\text{g/ml}$  および  $25 \mu\text{g/ml}$  の感受性を示したものが比較的によく、 $25 \mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示したものが18株で全体の62%にみられた。

### ii) 細菌のMICとその消長

CED 投与前に分離された33株のうち28株は投与後に菌が消失し、3株が存続し、残りの2株は菌が交代した。なお、33株中4株は投与後の尿培養が行なえなかったが、鏡見上、尿中に細菌が証明されなかったため菌消失とみなした。菌が消失したもののMICは  $3.12 \sim >100 \mu\text{g/ml}$  にわたってみられたが、菌が存続した3株は、そのすべてが  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  の耐性菌であった (Table 6)。しかし、 $100 \mu\text{g/ml}$  あるいは  $>100 \mu\text{g/ml}$  のMICを示した菌がすべて存続したわけではなく、消失したのもみられ、それは慢性症から分離された *E. coli* 1株と *S. fecalis* 4株であった。CEDは経口投与によっても、そのほとんどが未変化のまますみやかに血中や臓器に移行し、その大半が尿中に排泄される。たとえば、HARVENGTら<sup>3)</sup>によれば、CED 500 mg 内服後の血中濃度は1時間後に約  $20 \mu\text{g/ml}$ 、2時間後にも  $8 \sim 9 \mu\text{g/ml}$  の濃度を保ち、尿中へは6時間で94%が排泄されている。尿中濃度は4～6時間値でも  $167 \mu\text{g/ml}$  の高濃度がえられている。これらの症例では、感染病巣が、尿に直接接触するが、あるいは尿中に高濃度に排泄されたCEDの影響を強くうける部位に限られていたために菌が消

Table 7 Clinically isolated bacteria and its fate after cephradine therapy

Organisms	Acute				Chronic				Total
	Eliminated	Replaced or significantly decreased	Persisted	Sub-total	Eliminated	Replaced or significantly decreased	Persisted	Sub-total	
<i>E. coli</i>	12			12	4			4	16
<i>Klebsiella</i>				0		1		1	1
<i>Enterobacter</i>	1			1				0	1
<i>Citrobacter</i>				0		1		1	1
<i>P. vulgaris</i>				0			1	1	1
<i>P. mirabilis</i>	1			1	2			2	3
<i>Ps. aeruginosa</i>				0			1	1	1
<i>S. epidermidis</i>	1			1	2			2	3
<i>S. fecalis</i>				0	4		1	5	5
unknown				0	1			1	1
Total	15	0	0	15	13	2	3	18	33

失したものとと思われるが、いっぽう、生体側の因子なども大いに関与しているのではないかと考えられる。菌交代のおこったものは1例で、MIC 25  $\mu\text{g/ml}$  の *Citrobacter* と >100  $\mu\text{g/ml}$  の *Klebsiella* が CED 投与後 >100  $\mu\text{g/ml}$  の *P. vulgaris* に交代した。

### 3) 疾患別にみた菌種とその消長 (Table 7)

急性症からえられた株は、*E. coli* 12株、*Enterobacter* 1株、*P. mirabilis* 1株および *S. epidermidis* 1株の計15株であり、これらはすべて CED 投与後に消失した。しかし、慢性症からの *P. vulgaris* 1株、*Ps. aeruginosa* 1株および *S. fecalis* 1株は投与後も菌が存続し、やはり慢性症では菌が消失しにくいことを示している。*E. coli* は急性症、慢性症から合わせて16株分離されたが、そのすべてが CED 投与後に消失した。すなわち、急性症では100%の除菌効果が認められたが、慢性症では18株中13株72%であり、全体としては85%の除菌効果であった。

### 4) 副作用

CED 投与前後に問診によって副作用を調べた。腎盂腎炎の1例 (No. 18) に嘔気が認められたが、このものは1日2g 投与しており、2日間で中止している。しかし、このときに感冒症状および 38°C~39°C の発熱があり、嘔気が CED だけによっておこったものと断定はできない。他の症例では胃腸障害、薬疹などの副作用を訴えたものは1例もみられなかった。

BUTLER<sup>5)</sup> は急性尿路器感染症に CED を1日2g 経口投与し、17例中13例 (76%) に効果を認め、また、MCLEAN<sup>6)</sup> は、おもに慢性症20例に1日2g 筋肉内投与して90%の効果を認めており、副作用はいずれも軽微なものであったとしている。

われわれの経験でも1日1g の経口投与にもかかわらず、ひじょうにすぐれた効果がえられており、また、副作用も31例中1例に嘔気のみみられただけである。なお、今回は肝機能、腎機能、血液学的検査などの臨床機能検査は実施していない。

## ま と め

尿路から分離された146株について行なった CED の各菌種に対する抗菌力および抗菌スペクトラムは CEX とほぼ同様であった。

Biophotometer を用いた細菌の増殖曲線の検討による実験でも、CED および CEX は  $\frac{1}{2}$  MIC 濃度では、ともに初めは *E. coli* (JC-2) の増殖を抑制するが、約13時間頃から増殖が認められた。また、1 MIC 濃度中では増殖はしないが、24時間後に生菌が認められ、2 MIC 以上になると24時間後には菌は死滅していた。

接種菌量を変えて行なった場合も、菌量が  $10^8$ 、 $10^7$  個/ml と多いものでは菌を接種した直後から両者ともに増殖の開始がみられたが、 $10^6$  個/ml 以下になると、少なくとも9時間以上菌の増殖を抑制しており、これらの傾向は両薬剤とも同様で、CED と CEX の抗菌力の間に大きな差はないものと思われた。しかし、CED の場合は、培養初期に一過性の山がみられ、この時点で filament が多くみられたのに反し、CEX では、この変化がないため、CED のほうが filament を作りやすい傾向があると思われた。

各種尿路器感染症31例に CED を経口投与で用いて治療した結果、16例の急性症は全例とも、また、15例の慢性症のうち11例 (73%) に効果が認められた。

以上から Cephadrine は安全で、しかも治療効果のすぐれた抗生剤といえる。

なお、本剤の臨床使用に際し、岐阜市民病院泌尿器科部長、木村泰治郎博士に御協力いただき感謝いたします。

## 文 献

- 1) NEISS, E. S.: Cephadrine-A summary of preclinical studies and clinical pharmacology. *Journal of the Irish Medical Association* 66: Suppl., 1~12, 1973
- 2) KLASTERSKY, J.; D. DANEAU & D. WEERTS: Cephadrine-Antibacterial activity and clinical effectiveness. *Chemotherapy (Basel)* 18: 191~204, 1973
- 3) HARVENGT, C.; DE SCHEPPER, P., F. LAMY, & J. HANSEN: Cephadrine, absorption and excretion in fasting and nonfasting volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 13: 36~40, 1973
- 4) LIMSON, B. M.; R. E. SIASOCO & F. P. DIAL: A new cephalosporin derivative, cephradrine, in the treatment of acute infective disease. *Current Therapeutic Research* 14: 101~106, 1972
- 5) BUTLER, M.: Clinical trial: Cephadrine in the treatment of urinary tract infection. *Journal of the Irish Medical Association* 66: Suppl., 13~15, 1973
- 6) MCLEAN, P.: Cephadrine in the treatment of urinary tract infections. *Journal of the Irish Medical Association* 66: Suppl., 16~17, 1973

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEPHRADINE

YOSHIHITO BAN, YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

(Director : Prof. TSUNEO NISHIURA)

Basic and clinical studies were carried out on cephradine, a new semisynthetic cephalosporin.

1) Susceptibilities to cephradine and cephalexin were tested on 146 strains newly isolated from genitourinary tract infections. The results indicated that antibacterial activities and sensitivity distributions to cephradine were almost the same as those to cephalexin.

2) Bacterial growth rate in a medium containing cephradine or cephalexin was observed by means of a biophotometer (BIO-LOG II). The influences were investigated about the antibiotic concentration, inoculum size of organism (*E. coli* NIHJ JC-2), morphological change, and MIC after the experiments.

The growth rates in the presence of cephradine were almost the same to those in the presence of cephalexin in various experiments. The MIC's after experiments were not greatly changed from that of before those cultures.

Both antibiotics gave similar results each other in the biophotometric studies, except that cephradine seemed to have a tendency to promote filamentation than cephalexin.

3) Thirty-one patients with genitourinary infections were treated with cephradine at a daily dose of 1 g for 3 or 4 days, and the therapeutic results were evaluated both clinically and bacteriologically.

All the acute infections (16 cases) responded well to the drug, and good results were obtained in 11 out of 15 chronic cases (73%).

4) No side effect was observed throughout the course of the treatment of cephradine, except for nausea only in one case.