

## Cephadrine の産婦人科領域における臨床応用

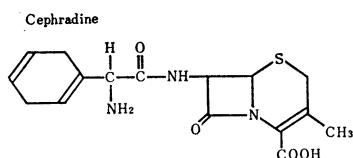
松田 静治・円野 幹彦

柏 倉 高・武田 行 匡

順天堂大学医学部産婦人科学教室

1955年に初めて合成された Cephalosporin 系抗生物質のその後の開発には目覚ましいものがあり、多くの誘導体が続々出現しているが、Cephadrine は 1969 年、米国 Squibb 社研究所で開発された新しい半合成 Cephalosporin である。本剤は下記の構造式を有し、大部分の penicillinase 産生ブドウ球菌などのグラム陽性菌およびグラム陰性桿菌に対して広い抗菌スペクトルを示し、経口投与で吸収が良好なことが指摘されている。とくに経口のほかに筋注、静注の可能な Cephalosporin 系抗生物質として一つの大きな特長を有している。

今回、我々は三共株式会社より本剤の経口剤の提供をうけ、各種分離菌に対する感受性試験、経口投与後の吸収、体内移行などの検討を行なうほか、産婦人科領域の各種感染症に臨床応用を試みる機会をえたので以下その成績を報告する。



## 基 礎 実 験

## 1. 感受性試験

臨床材料のうち、グラム陽性菌として病原由来（産褥熱、卵管溜膿腫、乳腺膿瘍、新生児膿皮症、術創化膿巣）の *Staphylococcus aureus* 22 株、グラム陰性桿菌として性器、尿路由来の *E. coli* 26 株を代表として選

び、本剤 (CED) および対照とした Cephalexin (CEX) に対する感受性試験を日本化学療法学会標準法で行ない、MIC を測定した。

まず *Staph. aureus* では MIC の分布は、1.56~25  $\mu\text{g/ml}$  にあり、Peak は 3.12  $\mu\text{g/ml}$  で被検株の過半数がこの値を示した。CEX でも本剤とほとんど同じ感受性態度を示し、Peak は同じく 3.12  $\mu\text{g/ml}$  にみられた。*E. coli* では 6.25~50  $\mu\text{g/ml}$  の間に感受性の分布がみられ、26 株中 17 株が MIC 12.5  $\mu\text{g/ml}$  の Peak 値を示した。対照の CEX でも、これとほぼ同様の成績がえられた (Table 1)。

## 2. 血中濃度

健康婦人 2 例を対象に CED 500 mg を早朝空腹時に 1 回経口投与し、 $\frac{1}{2}$ , 1, 2, 4 および 6 時間後に採血し、*Streptococcus hemolyticus* S-8 株を検定菌とする重層法により血中濃度を測定した。なお、標準液の希釈には pH 7.2 のリン酸 Buffer を使用した。

成績は Fig. 1 のとおりで、30 分値は平均 5.6  $\mu\text{g/ml}$  で、Peak は 1 時間にあり、平均 10.5  $\mu\text{g/ml}$  の値であった。以後、2 時間値は平均 6.8  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間値平均 1.9  $\mu\text{g/ml}$  と漸減し、6 時間後は測定不能であった。

## 3. 臍帯血、羊水移行

CED の臍帯血、羊水への移行を観察するため、分娩前に 1 回 500 mg を経口投与し、胎児娩出時の臍帯血、母体血および羊水を採取し濃度を測定した。測定値は血中濃度と同様である。対象産婦は 4 例で、投与後材料採取までの時間は 40 分から 3 時間 15 分である。

Table 1 Sensitivity tests of cephradrine and cephalixin

| Species              | Strains |       | M I C ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |      |      |      |      |      |    |    |     |      |
|----------------------|---------|-------|----------------------------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|
|                      |         |       | 0.19                       | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| <i>Staph. aureus</i> | 22      | C E D |                            |      |      | 4    | 14   | 1    | 2    | 1  |    |     |      |
|                      |         | C E X |                            |      |      | 5    | 13   | 2    | 1    | 1  |    |     |      |
| <i>E. coli</i>       | 26      | C E D |                            |      |      |      |      | 4    | 17   | 3  | 2  |     |      |
|                      |         | C E X |                            |      |      |      |      | 9    | 14   | 1  | 2  |     |      |

Fig. 1 Blood level of cephradine. Dose : 500 mg

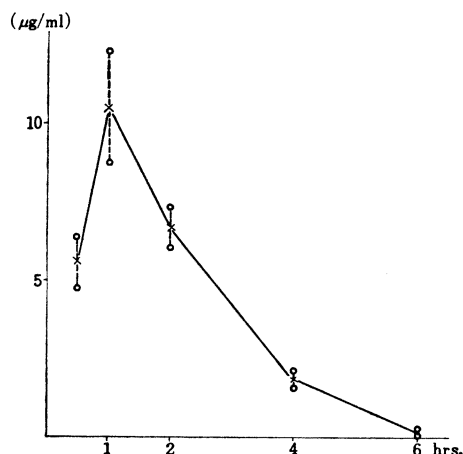
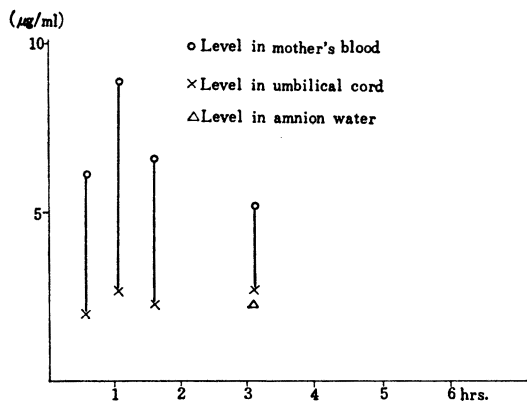


Fig. 2 Cephradine levels in umbilical cord and amnion water Dose : 500 mg



成績は Fig. 2 に示すとおりで、臍帯血中へは母体血の  $\frac{1}{2} \sim \frac{1}{4}$  の濃度移行 ( $2.0 \sim 2.7 \mu\text{g/ml}$ ) が認められた。羊水中濃度は 1 時間 30 分の症例で  $1.6 \mu\text{g/ml}$ 、3 時間 15 分の症例で  $2.2 \mu\text{g/ml}$  の値であり、いずれも臍帯血濃度に近づく傾向を示し、かつ時間の経過とともに移行が増す傾向がうかがわれた。

#### 4. 性器内移行

子宮筋腫、卵巣嚢腫の手術患者を対象に、術前本剤を 1 回投与し、手術時の剔出臓器、すなわち、子宮、卵管などをホモゲナイズして濃度を測定した。

対象は投与後 3 時間 40 分から 5 時間 20 分までの 3 例で子宮体部で  $0.62 \sim 1.1 \mu\text{g/ml}$  の移行が認められたが、卵管内移行は痕跡程度であり、卵巣嚢腫内容への移行は認められなかった (Table 2)。

#### 5. 乳汁内移行

健常褥婦 3 例に本剤 500 mg 1 回投与し、1, 2, 4 および 6 時間後に乳汁を採取し、上記の方法で濃度を測定したが、本剤はほかの合成 Cephalosporin と同じく乳汁内への移行は悪く、3 例とも 2 時間まで移行がみられず、4 時間以降で痕跡  $\sim 1.6 \mu\text{g/ml}$  認められる程度である (Table 2)。

### 臨床成績

Cephradine (CED) カプセルを産婦人科領域の臨床応用として骨盤内感染症、産褥乳腺炎、創感染症および尿路感染症など計 28 例に使用した。

投与方法は 1 日量  $1.0 \sim 2.0 \text{ g}$  で 1 日 4 回に分けて経口投与した。成績の一覧は Table 3, Table 4 に示すとおりである。

#### 1. 骨盤内感染症

産褥悪露滞留、子宮付属器炎、感染流産など 6 例に 1 日  $1.0 \sim 2.0 \text{ g}$ 、5~7 日間投与し、全例が有効であった。

Table 2 Levels of cephradine

| Levels in genitals (500 mg) |                 |                       |        | ( $\mu\text{g/ml}$ ) |         |                            |
|-----------------------------|-----------------|-----------------------|--------|----------------------|---------|----------------------------|
| Case                        | Diagnosis       | Time until collection | Mother | Uterus               | Oviduct | Ovarian cystoma's contents |
| No. 1                       | Hysteromyoma    | 3 hr. 40 min.         | 1.8    | 1.1                  |         |                            |
| No. 2                       | Hysteromyoma    | 5 hr. 20 min.         | 0.7    | 0.62                 | Trace   |                            |
| No. 3                       | Ovarian cystoma | 4 hr. 15 min.         | 1.5    |                      |         | 0                          |

Levels in milk (500 mg)

| Case \ hr. | 1 | 2 | 3     | 4   |
|------------|---|---|-------|-----|
| No. 1      | 0 | 0 | Trace | 0   |
| No. 2      | 0 | 0 | Trace | 0.6 |
| No. 3      | 0 | 0 | 0     | 0   |

( $\mu\text{g/ml}$ )

Table 3 Cases treated by cephradine

| No. | Name  | Age | Diagnosis                          | Causative bacteria                            | Dosage        |      |       | Effect | Side-effect | Remarks                                        |
|-----|-------|-----|------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------|------|-------|--------|-------------|------------------------------------------------|
|     |       |     |                                    |                                               | Daily dose(g) | Days | Total |        |             |                                                |
| 1   | E. H. | 27  | Puerperal lochiometra              | <i>Peptococcus</i> (++)<br><i>E. coli</i> (+) | 1.0           | 5    | 5.0   | ++     | -           | Disc (CED)<br>+                                |
| 2   | T. T. | 32  | Right adnexitis                    |                                               | 1.0           | 6    | 6.0   | +      | -           |                                                |
| 3   | S. T. | 28  | " (after abortion)                 |                                               | 2.0           | 5    | 10.0  | ++     | -           |                                                |
| 4   | K. S. | 32  | Purulent operative wound           | <i>Staph. aureus</i>                          | 1.0           | 6    | 6.0   | +      | -           | + Postoperation of hysteromyoma                |
| 5   | M. N. | 24  | Abscess of Bartholin's gland       | <i>Bacteroides</i>                            | 1.0           | 4    | 4.0   | -      | -           | -                                              |
| 6   | S. T. | 22  | Abscess of puerperal mammary gland | <i>Staph. aureus</i>                          | 1.0           | 4    | 4.0   | -      | -           | + (PC, SM, CP, TC, KM, EM Resist.)             |
| 7   | M. K. | 26  | "                                  | <i>Staph. aureus</i>                          | 2.0           | 4    | 8.0   | -      | -           | + PC, SM, TC, KM, EM Resist.                   |
| 8   | S. K. | 29  | Puerperal mastitis                 |                                               | 2.0           | 8    | 16.0  | +      | -           |                                                |
| 9   | K. T. | 29  | "                                  |                                               | 1.0           | 5    | 5.0   | ++     | -           |                                                |
| 10  | M. T. | 24  | "                                  |                                               | 2.0           | 5    | 10.0  | +      | -           |                                                |
| 11  | T. Y. | 26  | Abscess of puerperal mammary gland | <i>Staph. aureus</i>                          | 2.0           | 7    | 14.0  | -      | -           | + (PC, SM, TC, EM, KM Resist.)                 |
| 12  | O. S. | 21  | Infectious abortion                | <i>E. coli</i><br><i>Peptococcus</i>          | 2.0           | 5    | 10.0  | +      | -           | <i>E. coli</i> + (CED)<br>(CP, SM, TC Resist.) |
| 13  | K. M. | 30  | Right adnexitis                    |                                               | 2.0           | 7    | 14.0  | +      | -           |                                                |
| 14  | N. S. | 24  | Left adnexitis                     |                                               | 2.0           | 7    | 14.0  | ++     | -           |                                                |

CED-disc (BBL) ; 30  $\mu$ g (-, +, ++)

Table 4 Cases treated by cephradine

| No. | Name  | Age | Diagnosis                                                   | Causative bacteria             | Dosage        |      |       | Effect | Side-effect | Remarks (Disc)               |
|-----|-------|-----|-------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------|------|-------|--------|-------------|------------------------------|
|     |       |     |                                                             |                                | Daily dose(g) | Days | Total |        |             |                              |
| 1   | Y. N. | 36  | Cystitis                                                    | <i>E. coli</i>                 | 1.0           | 5    | 5.0   | ++     | -           | +                            |
| 2   | T. T. | 31  | "                                                           | <i>E. coli</i>                 | 2.0           | 5    | 10.0  | ++     | -           | +                            |
| 3   | K. I. | 32  | "                                                           | <i>E. coli</i> + <i>Enter.</i> | 1.0           | 7    | 7.0   | +      | -           | +                            |
| 4   | E. T. | 28  | "                                                           | <i>E. coli</i>                 | 1.0           | 5    | 5.0   | ++     | -           | +                            |
| 5   | M. M. | 25  | Pyelonephritis                                              | <i>E. coli</i>                 | 2.0           | 6    | 12.0  | ++     | -           | +                            |
| 6   | H. O. | 29  | "                                                           | <i>E. coli</i>                 | 2.0           | 6    | 12.0  | +      | -           | +                            |
| 7   | A. S. | 29  | Cystitis                                                    | <i>Staph. epiderm.</i>         | 1.0           | 4    | 4.0   | +      | -           | +                            |
| 8   | Y. U. | 33  | "                                                           | <i>E. coli</i>                 | 1.0           | 5    | 5.0   | +      | -           | +                            |
| 9   | S. T. | 27  | "                                                           | <i>E. coli</i>                 | 1.0           | 4    | 4.0   | ++     | -           | +                            |
| 10  | Y. Y. | 45  | Cancer of uterine neck, Bacterial urine during radiotherapy | <i>E. coli</i>                 | 1.0           | 4    | 4.0   | ++     | -           | +                            |
| 11  | S. N. | 53  | Cystitis (after myoma operation)                            | <i>E. coli</i>                 | 1.0           | 6    | 6.0   | ++     | -           | +                            |
| 12  | T. N. | 37  | " (after Porro's operation)                                 | <i>E. coli</i> + <i>Enter.</i> | 2.0           | 4    | 8.0   | -      | -           | -<br><i>Proteus</i> appeared |
| 13  | H. N. | 24  | " (puerperal)                                               | <i>E. coli</i>                 | 1.0           | 4    | 4.0   | ++     | -           | +                            |
| 14  | T. K. | 27  | "                                                           | <i>E. coli</i>                 | 2.0           | 4    | 8.0   | +      | Nausea      | +                            |

本症の効果判定基準は本剤投与により主要自他覚所見が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合を著効(++)、主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後、治癒に向かった場合を有効(+)とした。なお無効は3日経過しても主要自他覚症状が改善されない場合である(Table 3)。症例1の産褥悪露滞留は遷延分娩、前期破水後の発症で軽熱、悪露悪臭があり、子宮内より *Peptococcus* と *E. coli* が検出されたが、本剤投与後2日で解熱し、5日後は悪露所見も正常化し、子宮内培養は陰性となった。

症例3は人工妊娠中絶後の急性子宮附属器炎であるが、本剤投与後3日目に解熱し、子宮附属器の圧痛、抵抗などの局所所見も4日後には軽快した。

症例12の感染流産では子宮内より、*E. coli*, *Peptococcus* が証明されたが、この症例も本剤投与により解熱後、遺残胎盤の除去を行なった。検出 *E. coli* の CED 感受性を測定すると産褥悪露滞留例よりの *E. coli* と同じく MIC は  $12.5 \mu\text{g/ml}$  で、また、CED ディスクでも感受性を示した。

## 2. 産褥乳腺炎ほか

産褥乳腺炎3例、産褥乳腺膿瘍3例計6例に1日1.0~2.0g、4~8日間本剤を投与した。

膿瘍形成に至らぬ急性乳腺症の3例にはすべて本剤は有効であったが、*Staph. aureus* による乳腺膿瘍の3例は膿瘍化傾向が大で結局いずれも無効で切開を行なった(*Staph. aureus* の MIC は  $3.12 \mu\text{g/ml}$  2株、 $12.5 \mu\text{g/ml}$  1株で、これら3株はいずれも PC, SM, TC, EM, KM に耐性株である)。

そのほか、子宮筋腫術後の創化膿(*Staph. aureus* 分離)および *Bacteroides* によるバルトリン腺膿瘍の2例に使用し、前者には奏効したが、後者は無効に終わった。なお、分離 *Bacteroides* は CED ディスクでは感受性を示さなかった。

## 3. 尿路感染症

本剤を尿路感染症14例に使用した。対象は外来の急性

膀胱炎および入院中の腎盂腎炎、術後ならびに産褥の膀胱炎である。1日投与量は1.0gのもの9例、2.0gのものが5例で、治療日数は4~7日である。起炎菌の内訳は *E. coli* 単独11例、*E. coli*+*Enterococcus* 2例、*Staph. epidermidis* 1例である。

臨床効果の判定は自覚症状の改善、尿中細菌の消失、尿沈渣所見をもとに行なった。

成績は有効以上(+)以上13例、無効1例の結果をえたが、この無効例はポロ-術後の膀胱炎で、自覚症状に改善がみられず、4日投与後に *Proteus* の交代出現をみたもので、初回分離の *E. coli* は CED ディスクで感受性が認められなかった。

有効例の尿中細菌、症状消失までの投与日数は平均4~5日で、また、検索しえた起炎菌の本剤に対する感受性試験の成績ともよく一致した(Table 4)。

## 4. 臨床成績の総括

以上を総括すると、尿路感染症の有効率は92.8%、軽症ないし中等度感染が多い骨盤内感染症では全例有効、産褥乳腺炎の有効率は50%となり、全体として28例中23例82.1%に本剤の効果が認められた。

なお、1日投与量別の臨床効果比較では軽症の単純性尿路感染症の多い1日1.0g投与群の有効率が1日2.0g投与群より高い結果をえたが、これは使用対象疾患の差ならびに病型による差に基づくものと考えられる(Table 5)。

## 5. 副作用

経口投与による副作用には特記すべきものを認めなかった。また、一部の症例では投与前後の肝機能(S-GOT S-GPT ほか)、腎機能(BUN, 尿蛋白ほか)を検討したが、とくに異常所見を認めなかった(Fig. 3)。

## む す び

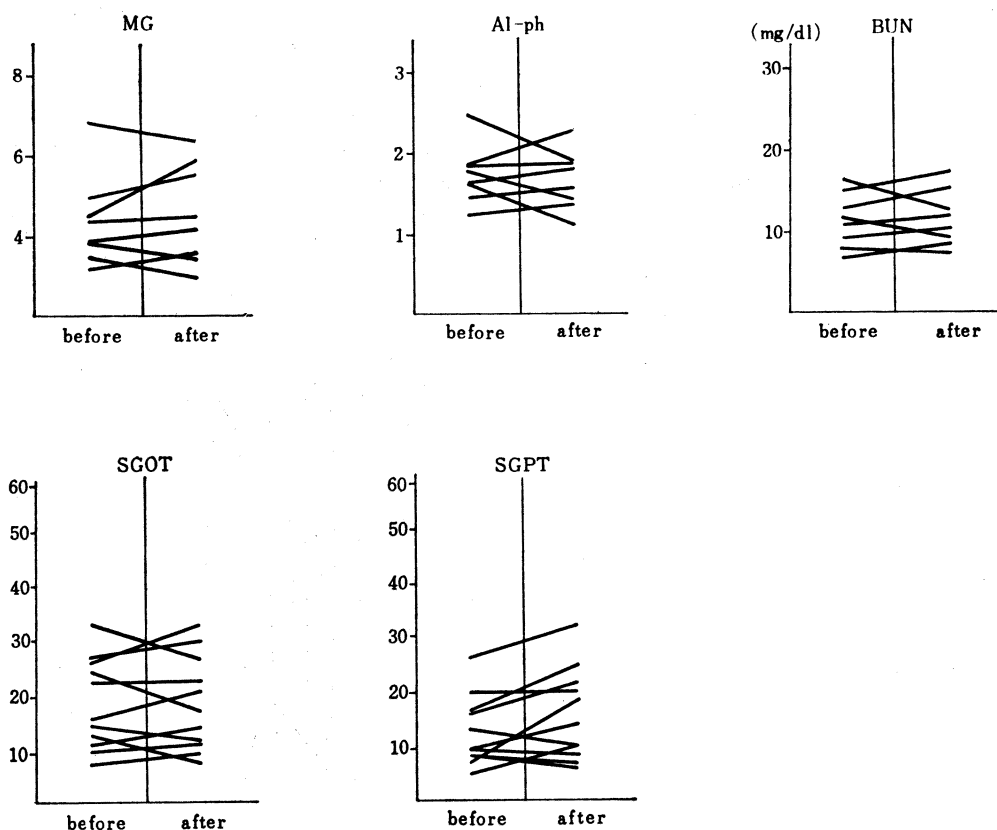
我々は Cephadrine (CED) について基礎的検討を試みるほか、産婦人科領域における臨床応用を行ない次の結果をえた。

Table 5 Clinical results of cephradine

| CED<br>Dose/day | Case    | Clinical results |             | Effective ratio (%) |
|-----------------|---------|------------------|-------------|---------------------|
|                 |         | Effective        | Ineffective |                     |
| 1.0 g           | 15 (9)  | 13 (9)           | 2           | 86.7 (100.0)        |
| 2.0 g           | 13 (5)  | 10 (4)           | 3 (1)       | 76.9 (80.0)         |
| Total           | 28 (14) | 23 (13)          | 5 (1)       | 82.1 (92.8)         |

Figures in parenthesis indicate urinary tract infection.

Fig. 3 Results of various tests before and after cephradine administration



1) 最近の臨床分離株の CED 感受性試験を行ない、*Staph. aureus* では MIC 3.12  $\mu\text{g/ml}$  に感受性の Peak を有し、*E. coli* では 6.25~50  $\mu\text{g/ml}$  の間に MIC の分布があり、かつ感受性値の Peak は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  に認められたほか、CEX とほぼ同様の抗菌力がえられた。

2) 500 mg 経口投与後の血中濃度の Peak は 1 時間後にえられ (平均 10.5  $\mu\text{g/ml}$ )、胎児側移行も臍帯血中に母体血の  $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{4}$  程度の濃度移行が認められ、そのほか、羊水中への移行も証明しえた。

3) 本剤の性器内移行を証明しえたが、乳汁内移行はほかの合成 Cephalosporin と同じく一般に低い。

4) 臨床応用として骨盤内感染症、産褥乳腺炎、尿路感染症など計 28 例に使用し、有効率 82.1% (23 例) の成績をえた。

5) 副作用として特記すべきものを認めていない。また、投与前後の諸検査成績でも、とくに異常を認めなかった。

#### 参 考 文 献

- 1) WELIKY, I.; *et al.*: Cephradine: absorption, excretion and tissue distribution in animals of a new cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 49~54, 1974
- 2) ZAK A.; *et al.*: Clinical pharmacology of oral cephradine. *J. Clin. Pharmacol.* 14(3): 118~126, 1974
- 3) LIMSON, B.; *et al.*: A new cephalosporin derivative, cephradine, in the treatment of acute infective diseases. *Current Therapeutic Research* 14 (3): 101~106, 1972
- 4) KLASTERSKY,; *et al.*: Cephradine—antibacterial activity and clinical effectiveness. *Chemotherapy (Basel)*. 18: 191~204, 1973

(本論文の要旨は第 22 回日本化学療法学会総会で発表した。)

## CLINICAL APPLICATION OF CEPHRADINE IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, MIKIHICO ENNO,  
TAKASHI KASHIWAGURA and YUKIMASA TAKEDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University School of Medicine

Laboratory tests were made with cephradine, then the drug was applied clinically in the field of obstetrics and gynecology, and the following results were obtained.

1) Sensitivity tests were performed with cephradine on the strains isolated clinically. *Staph. aureus* showed a peak of sensitivity at MIC 3.12  $\mu\text{g/ml}$ . *E. coli* demonstrated a distribution of MIC between 6.25 ~50  $\mu\text{g/ml}$ , and a peak of sensitivity was observed at 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , antibacterial activity being almost the same as that of cephalixin.

2) Blood levels of cephradine were measured after an oral administration of 500 mg. Peak obtained 1 hour later was 10.5  $\mu\text{g/ml}$  on an average. As for faetal transfer of the drug, levels in umbilical cord were  $\frac{1}{2}$  to  $\frac{1}{4}$  of those in mother's blood, and levels in amnion water were proved too.

3) Levels in genitals were proved with cephradine, while levels in milk were generally low with cephradine similarly to those of other synthetic cephalosporins.

4) Cephradine was applied clinically in 28 cases, including pelvic infection, puerperal mastitis, urinary tract infection and others. Effective ratio obtained was 82.1% (23 cases).

5) No remarkable side effect was noticed with cephradine. No special abnormality was recognized with the drug in various tests before and after the administration.