

眼科領域における Cephadrine の検討

徳田 久 弥・葉 田 野 博

杏林大学医学部眼科学教室

(主任：徳田久弥教授)

萱 場 忠 一 郎

いわき市立常磐病院眼科

はじめに

Cephadrine (以後 CED と略) は 1969年, アメリカの Squibb 社にて開発された新しい半合成 Cephalosporin 系抗生剤で分子量 349.4, 白色の結晶性粉末である。本剤の特長は, その化学構造は CEX とよく類似し, 毒性も CEX 同様低毒性であり, 抗原性および腎毒性もきわめて低いといわれている。また, 本剤は経口, 静注, 筋注のいずれにも用いることができるとされているが¹⁾, 本邦には, はじめ経口剤として紹介され, 私共は, この経口剤(カプセル剤)について眼科領域に関し検討し, 若干の知見をえたので報告する。

1. 病原性ブドウ球菌に対する抗菌力

1973年度, 眼科を訪れた眼感染症患者の病巣から分離したコアグラゼ陽性ブドウ球菌20株に対する CED の感受性を CEX と比較して検討した。さらに, 1974年分離したコアグラゼ陽性ブドウ球菌 19株に対する CED の感受性を検討した。測定方法は, 日本化学療法学会標準法に準じて行なった。その成績は Table 1 のとおりである。

1973年度分離したコアグラゼ陽性ブ菌30株に対する CED および CEX の感受性分布をみると, ほぼ同じ分布を示し, CED の抗菌力は CEX とほぼ同様と思われ

た。

また, 1974年度のコアグラゼ陽性ブ菌19株に対する CED の感受性分布をみると, その MIC 分布は前年度とほぼ同じであるが, 耐性菌と思われる MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ を示す菌株が1株認められた。

2年間におけるブ菌の CED の MIC のピークは 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあることが知られた。

2. 家兎の血清内および房水内濃度

3 kg 前後の白色家兎に CED 50 mg/kg を経口投与し, その後, 一定時間毎に血液および房水を採取し, CED の移行濃度を測定した。

測定方法は, *Bacillus subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層カップ法によった。標準液は $1/10$ M, pH 7.0 の磷酸緩衝液を作製し, 標準曲線法により力価を算定した。

その成績は Table 2, Fig. 1 のとおりである。

血清内濃度のピークは投与後30分にあり, 240分までは確実に測定することができた。投与後6時間では痕跡を示すにすぎなかった。このことから, 血清内移行の持続は良好であるとはいいがたい。いっぽう, 房水内移行濃度を検討すると, そのピークは投与後60分にあり, 投与後240分までは測定可能であったが, 投与後360分では移行は認められなかった。やはり房水内の移行の持続は, あまり良好ではない。さらに CED の房血比を検討

Table 1 Sensitivity distribution of pathogenic *Staphylococci* to cephradine and cephalixin($\mu\text{g/ml}$)

$\mu\text{g/ml}$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
C E D (in 1973)				5	16	7	2			
C E X (in 1973)			1	0	15	9	5			
C E D (in 1974)				1	6	9	2	0	0	1

すると、血清内濃度のピーク時である投与後30分では5%、房水内濃度のピーク時である60分では16.2%を示し、房水内移行もあまり良好ではないと思われた。この

ことは眼内感染症に対しては、投与量を多くする必要性を示唆するものである。

3. 人の血清内濃度

CEDを1回250mgおよび500mgをVolunteer 6名に投与し、その後の血清内移行濃度を測定した。

測定方法は前記の方法と同一である。250mg投与群では6名のVolunteer中3名には投与後60分、180分、300分に採血し、ほかの3名は、投与後120分、240分、360分に採血し、その血清内移行濃度を測定した。また、500mg投与群では6名中3名には、投与後30分、120分、240分に採血し、ほかの3名は投与後60分、180分、360分に採血し、その血清内濃度を測定した。その成績はTable 3, 4, Fig. 2 のようである。

人にCEDを1回250mg経口投与し、その後の血清内移行濃度を検討すると、この実験の測定時間では投与後60分にピークがあり、5.4 $\mu\text{g/ml}$ を示し、3時間までは確実に測定でき、移行が認められたが4時間以後では

Table 2 Serum and aqueous humour concentrations of cephradine in rabbits after 50 mg/kg oral dose

$\mu\text{g/ml}$ min.	Serum level	Aqueous humour level	Aqueous humour/serum ratio (%)
30	6.0	0.3	5.0
60	4.3	0.7	16.2
120	2.4	0.5	20.8
180	1.0	0.3	30.0
240	0.4	0.2	50.0
360	<0.2	—	

Fig. 1 Serum and aqueous humour concentrations of cephradine in rabbits.

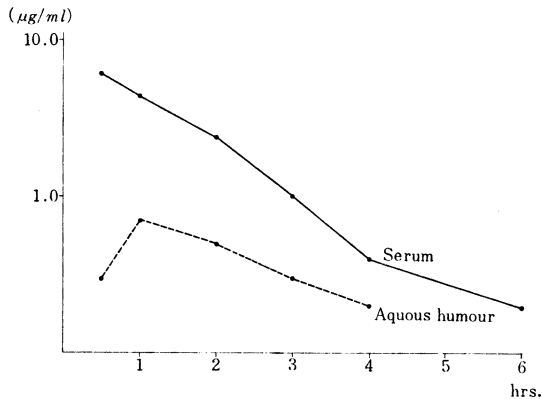


Fig. 2 Serum levels of cephradine in human subjects after oral administration

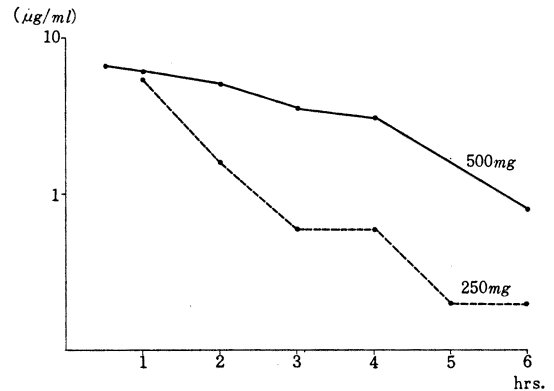


Table 3 Serum levels of cephradine in human subjects after a single 250mg oral dose

Name	Sex	Age	Body weight (kg)	min.					
				60	120	180	240	300	360
	F	20	50		0.7		1.3		<0.2
	F	20	50		1.8		<0.2		<0.2
	F	20	60		2.4		<0.2		<0.2
	F	33	48	1.2		0.5		<0.2	
	M	28	53	10.2		0.9		<0.2	
	M	28	54	6.0		0.4		<0.2	
Average				5.4	1.6	0.6	<0.6	<0.2	<0.2

Table 4 Serum levels of cephradine in human subjects after a single 500mg oral dose.

Name	Sex	min.		(μg/ml)					
		Age	Body weight (kg)	30	60	120	180	240	360
	F	20	50		2.1		6.0		1.2
	F	20	50		4.8		2.4		1.0
	F	20	60		11.5		2.4		0.2
	F	26	54	4.4		7.8		0.9	
	M	28	53	14.0		3.7		2.4	
	F	28	55	2.4		4.0		6.0	
Average				6.6	6.1	5.1	3.6	3.1	0.8

大部分は $<0.2 \mu\text{g/ml}$ を示した。投与後4時間で測定できたのは3名中1名だけであった。

CED 250mg 投与では、その血清内移行の持続は良好でない。また、この投与量で示す投与後60分のピーク時における移行濃度 $5.4 \mu\text{g/ml}$ は、1973年度分離したブ菌に対しては70%、1974年度のブ菌に対しては36.8%に対し、有効であるにすぎない。

いっぽう、家兎の実験からえられた房水内濃度がピークとなるときに房血比16.2%を人の場合にあてはめて人の房水内移行を推定すると、およそ $0.9 \mu\text{g/ml}$ となり有効濃度には達しない。

投与量を2倍の500 mgにし、その血清内濃度を測定すると、この実験の測定時間からみると投与後30分にてピークとなり $6.6 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後6時間に到るまで測定可能であり、投与後6時間で $0.8 \mu\text{g/ml}$ を示し、この投与量になると持続も良好となってくる。ピーク時の血清内濃度 $6.6 \mu\text{g/ml}$ は、1973年度ブ菌の93.3%に対し有効であり、1974年度ブ菌の89.4%に対し有効となる。この投与量による人の房水内移行を前述の方法にて推定してみると、およそ $1.0 \mu\text{g/ml}$ となり、この濃度も250 mg 投与の場合と同様十分な有効濃度とは思われない。

以上の検討成績からみて、CEDの投与量を、眼感染症に対する効果の点からだけ論ずれば、少なくとも1回量500 mg以上が望ましく、その服用回数は、食事とともに併せる意味で日に3回か、または、さらに血清内濃度を高める点で4回にするか、この点は、さらに臨床的検討を続けなければならないと思われる。

4. 臨床成績

臨床治験にあたって効果判定の基準を次のように定めた。すなわち、本剤投与により病状の軽快治癒をみたとの有効(+)とし、本剤を投与しても病状の悪化をみ

たものを無効(-)とした。投与量は、ほかの薬剤の常用量と同様に比較的病状の軽度の麦粒腫には1g4分服として、その効果を検討した(Table 5)。いっぽう私共の実験成績からみて、比較的重症の麦粒腫および眼内手術後の感染予防に1日量1.5 g、3回分服とし、その効果も検討した(Table 6)。

1日量1 g、4回分服した症例は、内麦粒腫6例、外麦粒腫8例であった。治癒までの投与期間は3~6日間で3日間の投与が圧倒的に多く、有効例は14例中12例で有効率は85.7%であった。ほかの2例は本剤を3日間投与したにもかかわらず、病状は悪化し、ほかの抗生剤に変更した症例である。

このうち、1例は膿培養により *Staph. aureus* を検出した。本剤に対する感受性は未検であるが CER, MNC, MPIPC, GM には感受性がよく、JM, EM, CLM, LCM などには無効であった。

CEDの本症例に対する効果は、その有効率85.7%からみて、おおむね良好であると思われる。副作用については、胃腸障害、そのほかの自覚的な症状は、認められなかった。

つぎに、比較的重症と思われる麦粒腫3例および眼内手術の術後感染予防7例に1日量1.5 g、3回分服を行ない、その効果を検討した。

麦粒腫3例に対しては、投与期間3日間で、有効であった。しかし、1.5 g 投与群の症例が少ないため、はたして1 g 投与と明らかに効果に差があるかどうかは断定できない。

また、白内障術後感染予防5例および緑内障術後感染予防2例に対する効果をみると、投与期間7~10日間でいずれもその目的をはたしたことで有効であった。

これら7例の投与前の GOT, GPT と投与後の GOT GPT には、なんらの異常がなく、正常値であった。

Table 5 Cases treated with cephradine

Case	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Daily dose (mg×time)	Duration (day)	Effect	Side effect	Concomitant therapy & Remarks
1		M	29	56	Hordeolum internum	250×4	2	+	-	-
2		M	21	63	"	250×4	3	+	-	Colimycin -C eye-drop
3		F	23	43	"	250×4	3	+	-	-
4		M	21	65	"	250×4	3	+	-	-
5		M	9	25	"	250×3	3	-	-	Pus eliminated on 3rd day. <i>Staph. aureus</i> identified.
6		F	12	32	"	250×4	3	+	-	-
7		F	22	53	Hordeolum externum	250×4	2	+	-	-
8		M	42	74	"	250×4	5	+	-	-
9		F	64	42	"	250×4	3	+	-	-
10		M	10	36	"	250×4	6	+	-	-
11		F	29	64	"	250×4	3	+	-	-
12		F	23	25	"	250×3	3	-	-	-
13		M	39	60	"	250×4	3	+	-	-
14		F	52	39	"	250×4	3	+	-	-

Table 6 Cases treated with cephradine

Case	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Daily dose (mg×time)	Duration (day)	Effect	Side effect	Concomitant therapy
1		M	35	69	Hordeolum externum	500×3	3	+	-	-
2		F	25	50	"	500×3	3	+	-	-
3		M	45	68	"	500×3	3	+	-	-
4		F	65	45	Prevention of post-operative infection (cataract)	500×3	7	+	-	Colimycin -C eye-drop
5		F	67	43	"	500×3	7	+	-	"
6		F	79	65	"	500×3	10	+	-	"
7		F	70	55	"	500×3	10	+	-	"
8		F	63	56	"	500×3	7	+	-	"
9		F	79	42	Prevention of post-operative infection (glaucoma)	500×3	7	+	-	"
10		F	78	47	"	500×3	7	+	-	"

また、食後に服用させたためか、とくに胃腸障害などを訴える症例は認められなかった。

5. 結 論

1. コアグラゼ陽性細菌に対する CED の抗菌力は CEX とほぼ同様であり、その MIC のピークは 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にある。また、CED の MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ を示す菌株も認められた。

2. 家兎に 50 mg/kg 経口投与した場合、CED の血清内濃度は、投与後30分でピークとなり、6.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6時間後には 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下となり、房水内濃度は投与後60分でピークとなり、0.7 $\mu\text{g/ml}$ を示し、4時間後には 0.2 $\mu\text{g/ml}$ となり、6時間後には測定不能で持続時間はあまり良好のものではない。

3. 人に 250 mg 1回経口投与すると、その多くは投与後3時間までしか血清内移行が認められなかった。いっぽう1回 500 mg を投与すると、投与後6時間まで血清内移行が認められた。しかし、人の房水内移行を家兎の実験値から推定すると、投与後1時間で 250 mg 投与の場合は約 0.9 $\mu\text{g/ml}$ 、500 mg 投与の場合では約 1.0 $\mu\text{g/ml}$ で、いずれも有効濃度に達しない。したがって、眼内の感染症の場合には大量の投与が必要と思われる。

4. 臨床治験として CED 1 g/day, 4回分服を比較的軽度の麦粒腫14例に投与したところ、その有効率は85.7%であった。また、1.5 g/day, 3日回分服を比較的重度の麦粒腫および眼内手術後の感染予防に使用したが、きわめて良好な成績をおさめた。

参 考 文 献

1. HASSERT, G. L.; P. J. DE BAECKF, J, S. KULESZA, V. M. TRAINA, D. P. SINHA & E. BERNAL: Toxicological, pathological, and teratological studies in animals with cephradine. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3(6): 682~685, 1973
2. ZAKI, A.; E. C. SCHREIBER, I. WELIKY, J. R. KNILL & J. A. HUBSHER: Clinical pharmacology of oral cephradine. *J. Clin. Pharmacol.* 14: 118~126, 1974
3. NEISS, E.: Cephradine—a summary of preclinical studies and clinical pharmacology. *Journal of the Irish Medical Association-Supplement*. 66(6): 1~. 1973
4. 第22回日本化学療法学会新薬シンポジウム資料, 1974

INVESTIGATIONS OF CEPHRADINE IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

HISAYA TOKUDA and HIROSHI HATANO

Department of Ophthalmology, Kyorin University

(Chief : Prof. HISAYA TOKUDA)

CUICHIRO KAYABA

Clinic of Ophthalmology, Iwaki City Jyoban Hospital

1. Antibacterial activity of cephradine is almost the same as that of cephalexin against Coagulase positive *Staphylococcus*. Peak of MIC was distributed between 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$, except 100 $\mu\text{g/ml}$ in some strains.

2. Cephradine was administered orally in rabbits at a dose of 50 mg/kg to determine the serum concentrations. Peak of cephradine was 6.0 $\mu\text{g/ml}$ 30 minutes after the administration, and lowered to less than 0.2 $\mu\text{g/ml}$ after 6 hours. Peak of aqueous humor level was 0.7 $\mu\text{g/ml}$ 60 minutes after the administration, lowered to 0.2 $\mu\text{g/ml}$ after 4 hours, and undetermined after 6 hours, duration of the level being not so good.

3. Cephradine was administered orally once in humans at a dose of 250 mg, and the serum transfer was observed mostly only until 3 hours after the administration. On the other hand, when the administration was made once at a dose of 500 mg, serum transfer was recognized until 6 hours after the dosing. If the aqueous humor transfer in humans is presumed from the experimental values in rabbits, however, no effective level may not be obtained ; that is, about 0.9 $\mu\text{g/ml}$ 1 hour after the administration of 250 mg, and about 1.0 $\mu\text{g/ml}$ after that of 500 mg. Consequently, a large dose of cephradine should be administered in the intraocular infections.

4. Cephradine was applied clinically at a daily dose of 1 g divided into 4 in 14 cases of mild hordeolum, and the effective ratio obtained was 85.7%. Cephradine was administered too at a daily dose of 1.5 g divided into 3 in severe hordeolum and for preventing the infection after intraocular operation, and the results obtained were excellent.