

Cephadrine の基礎的、臨床的検討

松本 慶蔵・木村 久男・野口 行雄
宇塚 良夫・西岡 きよ・本田 一陽

東北大学医学部第一内科学教室

前田 敏行

光ヶ丘スペルマン病院

尾形 和夫・堀野 豊

気仙沼公立総合病院

鈴木 隆一郎

宮城県成人病センター（呼吸器科）

鈴木 治

古川市立病院

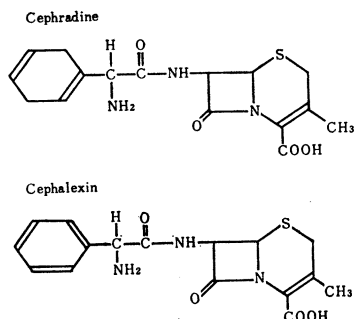
横山 紘一

山形県立中央病院

結 言

近年、感染症の分野において、弱毒耐性菌による難治性疾患が問題になっており、我々も起炎菌の変遷を報告し注意をうながしたり。しかし、セファロスポリン系薬剤は、その広い抗菌スペクトラムからも考えられるとおり、現況下においても依然として最も有用な薬剤の1つとして評価されている。今回、米国の Squibb 社で開発した Cephadrine は構造式が Cephalixin とひじょうに類似しており（Fig. 1）、経口投与で吸収がよく、広域の抗菌力を有し、毒性が少ないといわれており、私共は、その効果を基礎的に解析し、臨床的研究を行なったので、その結果を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of cephalixin and cephadrine



A 基礎的検討

1. 抗菌力

a) 方法

教室保存の臨床分離肺炎桿菌25株を用い、日本化学療法学会標準法により Cephadrine (CED) の最小発育阻止濃度を測定し、あわせて Cephaloridine (CER), Cephalixin (CEX) のそれと比較検討した。

b) 成績

成績は Table 1 に示したが、CED の MIC 分布は25株中23株とその大部分が 100 μ g/ml 以上の耐性株で、他は 12.5 μ g/ml のところにある2株であった。CEX の MIC 分布もほぼ CED と同様の傾向を示していた。CER でも 100 μ g/ml 以上の株が13株あったが、CED, CEX に比して低濃度にも分布がみられた。

2. ラットの組織内濃度

a) 方法

Wister 系ラット1群3匹ずつに CED 50mg/kg を筋注射し、経時的に血液、肝、肺、腎の組織内濃度を測定した。組織摘出後重量を測定し、倍量の pH 7.2 の PBS を加え、waring blender にて磨砕して、臓器乳剤を製し 10,000 rpm 30分遠心後その上清を被検体とした。測定は薄層 Cup 法で行ない、検定菌は Bacillus subtilis PCI-219株を用いた。なお、標準曲線は pH 7.2 の PBS

Table 1 Susceptibility of *Klebsiella* isolated from patients to cephradine

(25 Strains.)

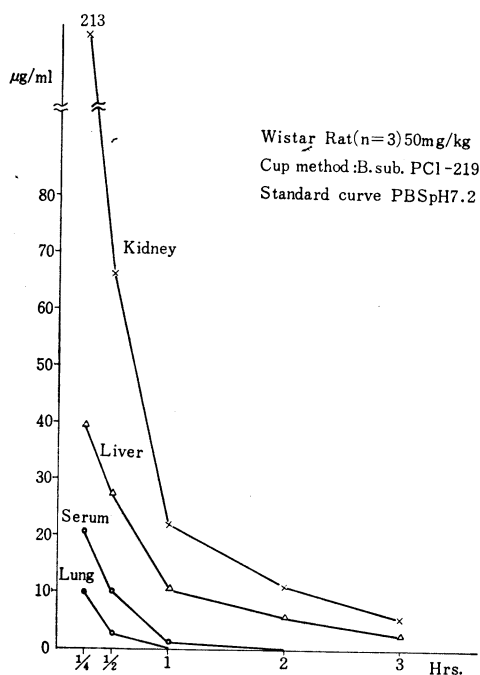
	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CER					3	4	2	2	1	4	9
CEX						1		2	3	6	13
CED							2			4	19

Table 2 Cephradine rat tissue concentration (50mg/kg i.m.)

		Tissue ($\mu\text{g/ml}$)			
Time (min.)		Blood	Lung	Liver	Kidney
	15	21.0	9.9	39.6	213.0
	30	10.0	2.37	27.4	60.6
	60	2.0	0	10.5	22.2
	120	0	0	5.85	11.1
	180	0	0	2.55	5.4

Cup method *Bacillus subtilis* PIC 219
TSA (Difco) pH 7.2

Fig. 2 Tissue concentration of cephradine



希釈系列により作成した。

b) 成績

成績は Table 2 ならびに Fig. 2 に示した。Peak 値はいずれも15分にあり、腎、肝、血液、肺の順で、その値はそれぞれ 213 $\mu\text{g/ml}$, 39.6 $\mu\text{g/ml}$, 21.0 $\mu\text{g/ml}$, 9.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。血液と肺は2時間では測定可能な量は認められなかった。3時間における腎と肝の濃度はそれぞれ 5.4 $\mu\text{g/ml}$, 2.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。とくに腎における濃度が高く、排泄が速やかなための血中濃度の低下が早期に現われるものと考えられ、投与法に留意すべきことを示唆するものといえよう。

3. ヒトの血中濃度

a) 方法

i) 健康成人男子4名を対象とし、2名には食前に500mgのCEDを、他の2名には食後に500mgのCEDを服用させ、投与後30分、1時間、2時間、3時間、5時間および7時間目に採血し、分離した血清についてCED力価の測定を行なった。CED濃度の測定は枯草菌PCI-219株を検定菌とした薄層Cup法で行なった。なお標準液はpH7.2のPBS希釈系列を用いた。

ii) 健康成人男子3名を対象とし、2名には1gのCEDを、他の1名には2gのCEDを毎食後30分および就眠前の4回にわけて（前者では250mg、後者では500mgを1回分として）5日間連続投与し、毎日、朝服用後2時間ならびに昼服用後2時間に採血を行ない、その血中濃度を測定した。なお、初回服用前と、最終服用後24時間にも採血を行ない、濃度を測定した。測定法はi)と同様の方法で行なった。

b) 成績

i) 食前に服用したA症例とD症例のPeak時間はFig. 3に示すとおり、2時間と1時間であり、Peak値は5.9 $\mu\text{g/ml}$ と14.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。食後服用のB症例とC症例のPeak時間は3時間と2時間で、Peak値はそれぞれ6.2 $\mu\text{g/ml}$ と3.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。Peak時間は食前服用群が食後服用群に対して、早く、Peak値も食前服用群が高いと考えられるが、症例Cと症例Dと

では、その差が大きく、食前服用、食後服用ということからも、個体差の相違が大きく、吸収能の差も考慮すべきであろう。したがって、自験小数症例では食前服用、食後服用の差異については結論できなかった。

ii) 5日間連続投与血中濃度測定の成績は Fig. 4 に示

Fig. 3 Serum concentration of cephradine

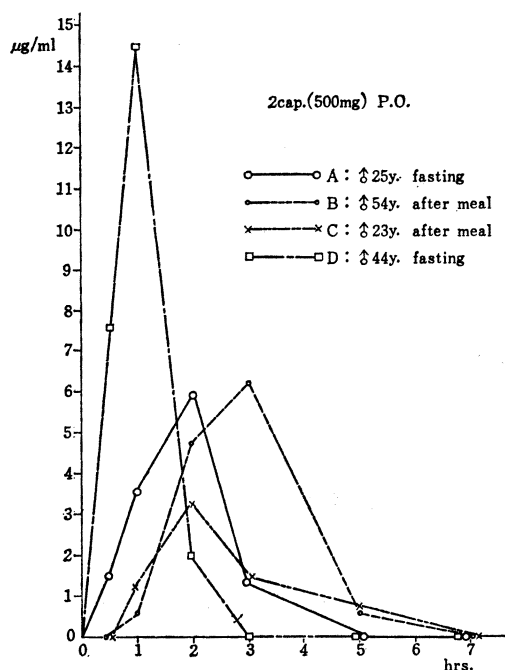
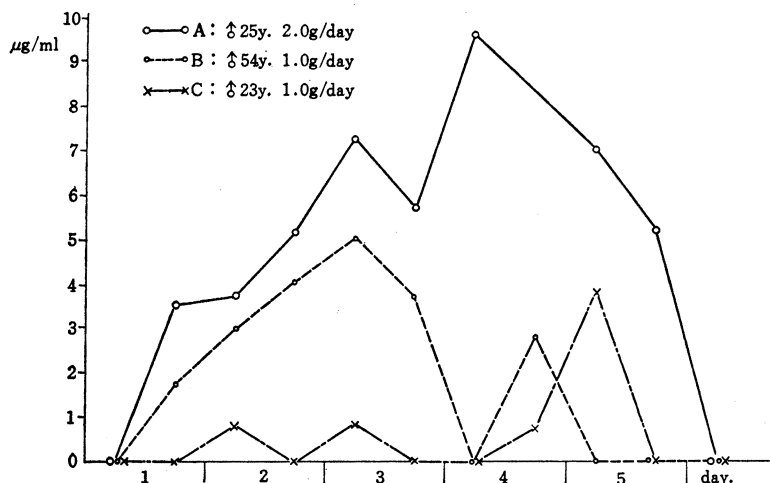


Fig. 4 Serum concentration of cephradine



すとおりの、2g 投与と 1g 投与において Dose response がみられるが、同一検者においても、日により、かなりの差がみられ食事内容、運動等の影響も考慮すべきであろう。

B 臨床的検討

a) 方法

肺炎 7 例、気管支肺炎 1 例、慢性細気管支炎 2 例、急性扁桃炎(化膿性) 1 例、急性腎盂腎炎 1 例、慢性腎盂腎炎 2 例、尿路感染症 6 例、肝膿瘍 1 例、計 21 例に CED を投与し、治療成績および副作用の検討を行なった。

対象とした患者年齢は 20 才から 76 才まで、男子 10 例、女子 11 例である。

基礎疾患、起炎菌、CED 投与量、投与期間、臨床効果などは Table 3 に示すとおりである。CED 投与はいずれも 1 日量を 3 あるいは 4 分割して投与し、4 回は毎食後と就寝前に内服させ、3 回投与は毎食後すぐに内服させた。

臨床効果の判定は臨床症状の消失と、起炎菌の消失したもの、あるいは起炎菌の決定が不可能な場合臨床症状の消失が 3 日以内に認められ、下熱、白血球の正常化等、臨床検査所見の改善が著明なものを著効とし、臨床症状が軽快しても起炎菌の消失せぬ場合、あるいは臨床検査所見の改善が著明でない場合を有効とし、臨床的にも細菌学的にも効果の認められぬ場合を無効とした。

b) 成績

結果は Table 3 にまとめて示した。疾患別にみると、呼吸器感染症では化膿性扁桃炎 1 例は著効で、肺炎 8 例中 6 例が著効、2 例が有効と判定され、慢性気管支炎 2 例では無効 1 例、有効 1 例であった。

肺炎 8 例中起炎菌を推定したのは 3 例でいずれも肺炎球菌であり、本剤の使用により菌が消失し、感受性の結果に一致した成績を示した。

無効例の No. 5 症例は起炎菌が緑膿菌で非適応例であり、No. 6 症例は起炎菌は本剤に感受性のある肺炎球菌と推定され本剤の使用により肺炎球菌は消失したもののインフルエンザ菌が出現、本菌はセファロスポリン系薬剤の感受性が低いため、他剤に変更

Table 3 Clinical results of cephradine

Case No.	Name	Sex	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated Organisms			Dosage		Clinical response	Side effect
							before	Sensitivity #	after	Dose/day (g)	Duration (days)		
1	N. W.	F	20	45	Pneumonia	(-)	Unknown			2	11	Excellent	Eruption
2	T. I.	F	47	46	"	A.S.	"			2	14	"	(-)
3	R. W.	M	71	45	"	C. P. E.	<i>Pneumococcus</i>	#	(-)	2	9	"	(-)
4	K. K.	F	39	42	"	(-)	Unknown			2	14	"	(-)
5	N. K.	F	60	35	Chronic Bronchiolitis	Sinusitis	<i>Pseudomonas</i>	—	<i>Pseudomonas</i>	2	11	Failure	(-)
6	M. A.	F	62	55	"	(-)	<i>Pneumococcus</i>	+	H. inf.	2	19	Good	(-)
7	S. K.	M	56	48	Pneumonia	(-)	"	#	(-)	1 1/2	34 10 8	"	(-)
8	S. S.	M	65	61	Broncho-pneumonia	Hypertonia	"	#	(-)	2	15	Excellent	(-)
9	H. T.	M	28	60	Pneumonia	(-)	Unknown			2	34	"	(-)
10	T. A.	M	54	50	"	Hypertonia	"			2	11	Good	GOT ↑ GPT
11	H. H.	M	30	63	Acute tonsillitis	(-)	<i>Staph. aureus</i>	#	(-)	1.5	4	Excellent	Diarrhea
12	E. U.	F	52	65	Chronic pyelonephritis	Nephrolithiasis	<i>E. coli</i>	+	(-)	2	6	"	(-)
13	M. S.	M	31	53	"	(-)	<i>Staph. aureus</i>	#	(-)	2	7	"	(-)
14	K. Y.	F	76	46	Acute pyelonephritis	Cirrhosis of Liver	<i>E. coli</i>	+	N. T.	1.5	4	Failure	(-)
15	K. S.	F	59	50	U. T. I. **	Lung cancer	"	#	(-)	2	8	Excellent	(-)
16	K. S.	F	64		"	Cerebral thrombosis	"	+	N. T.	1.5	5	Unknown	(-)
17	N. S.	M	70	54	"	Hypertrophy of prostate	"	+	(-)	1.5	21	Excellent	Diarrhea
18	F. I.	F	71	42	"	Cerebral thrombosis	" 10 ⁸	+	<i>E. coli</i> 10 ²	1.5	16	Good	(-)
19	T. N.	F	67	46	"	Hypertonia	" 10 ⁸	+	" 10 ⁸	1.5	7	Failure	(-)
20	Y. U.	M	47		"	Spinal Cord Injury	"	—	N. T.	1.5	16	Good	(-)
21	F. W.	M	40	52	Abscess of Liver	(-)	Negative (blood bile)			3	10	"	(-)

* Sensitivity to CED (Disc method)

** Urinary tract infection

した例であり、判定は有効→菌交代とした。

No. 7 症例は本剤の増量により効果を認めた例である。本剤に感受性ある肺炎球菌が有意に検出後本剤 1 g を使用し熱型の安定化、白血球の正常化がみられたが、投与22日目頃から CRP 陽性、白血球増多がみられたので 2 g 10日間投与し、血沈値、白血球の正常化を認めた。さらに 3 g を 8日間本剤の投与を行ない、血沈値、白血球の正常化、CRP 陰性、胸部写真の改善を認め、軽快退院した。肝機能・腎機能の異常も認めなかった。投与量は化膿性扁桃炎の 1.5 g と No. 7 の症例を除きすべて 2 g で、総投与量は 6～78 g であった。

尿路感染症 9 例のうち、急性尿路感染症 4 例では著効 2 例、有効 1 例、判定不能 1 例で、判定不能の理由は投与後 4 日目に急性肺性心で死亡したためである。起炎菌は、いずれも大腸菌で、判定不能の例を除き、消失 2 例、減少 1 例であった。慢性尿路感染症 5 例では著効 2 例、有効 1 例、無効 2 例の成績で起炎菌は No. 13 症例の黄色ブドウ球菌以外は、すべて大腸菌であった。大腸菌 4 例中本剤に感受性の認められないものが 1 例あったが、臨床効果は有効と判定されている。また、無効 2 例の大腸菌に本剤の感受性が認められたが、1 例では菌の減少が認められず、ほかの 1 例では臨床症状の改善が認められなかった。

No. 21 の肝膿瘍を疑った症例では、血液培養、胆汁培養を頻回に施行したが、菌の検出はできなかった。しかし、本剤の使用により下熱、白血球数、血沈値の正常化をみた。臨床応用の成績は全体では、有効以上 81%、呼吸器感染症で 90.9%、尿路感染症で 66.6% の有効率であった。また、無効例中呼吸器感染症では難治性感染症に属する非適応例であった。

C 副作用

CED 投与21例中 4 例に副作用が認められた。内訳は発疹 1 例、下痢 2 例、GOT、GPT の上昇 1 例であった。発疹は本剤投与後 10 日目に出現したが、投薬の中止により自然に消退した。下痢は 1 例は 3 日後、他例は 7 日後にみられたが、程度は軽く、投与を続けているうちに消失した。GOT、GPT の上昇を認めた症例は、本剤投与前に GOT、GPT に異常のあった症例で、上昇を認めた時点で、投与を中止し、1 週後に ICG などの検査を行なったが、異常は認められなかった。

他の症例では投与前後で Table 4 に示すとおり、腎、肝機能などに特別の変化は認めなかった。

考 察

本剤の呼吸器感染症における有効率は 90.9% で、尿路

感染症における有効率は 66.6% であった。J. KLASTERSKY²⁾ らの基礎疾患にすべて癌性疾患を有する呼吸器感染症、尿路感染症に本剤を使用した報告では、それぞれ有効率は 57.1%、52.1% の成績であった。また、ほか³⁾ の急性呼吸器感染症に本剤使用の報告では有効率は 32 例中 31 例有効で、ほぼ 100% に近い値を示している。

我々の成績で呼吸器疾患において、J. KLASTERSKY らの報告に比べよい結果をえたのは、基礎疾患に重症例が少なくなく、起炎菌も本剤に感受性の高い菌が多かったためと考える。しかし、全体で 81% の有効率は本剤の有用性を支持するものと考ええる。

なお、本剤の使用で菌交代を示した症例は 1 例にみられただけであるが、一般に抗菌薬剤を慢性呼吸器感染症に使用した際、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌等の起炎菌の消失後、臨床症状が急に増悪する場合があるが、その場合インフルエンザ菌が出現していることが多く⁴⁾、インフルエンザ菌はセファロスポリン系薬剤に感受性が低いので、症状の変化に留意し、早期に対策をすべきである。

我々は、すでにセファロスポリン系の経口剤である CEX について検討し報告⁵⁾したが、同じ経口剤である本剤と比較すると、両者の差はつげたく、ほぼ等しい抗生物質と考えられよう。血中濃度の低下が早期に現われることなどを考慮すると、投与量、投与方法も検討する余地があろう。CED 経験例 21 例中発疹をきたしたものの 1 例あったが、投与中止により消退した。また、GOT、GPT の上昇を認めた例が 1 例あり、中止後 ICG などの肝機能検査も行なったが、異常は認められなかった。主な副作用は上記 2 例で、ほかはほとんどみるべき副作用を認めなかった。

結 論

1. CED の肺炎桿菌に対する抗菌力は CEX のそれとほぼ等しい成績であった。CER の抗菌力は CED と CEX に比しやや良い成績であった。

2. Rat 組織内濃度（筋注時）は腎、肝、血液、肺の順であった。Peak 値はいずれも 15 分にあり、3 時間で測定可能なのは腎と肝だけであった。

3. 食前服用と食後服用の血中濃度の Peak 値ならびに Peak 時間は食前服用群が高く、早いと考えられるが、自験少数症例ではその差については結論できなかった。

4. 5 日間連続投与時の血中濃度を測定し、2 g 投与と 1 g 投与において Dose response がみられた。

5. 呼吸器感染症 11 例、泌尿器感染症 9 例、肝膿瘍 1 例、計 21 例に Cephradine 1 日 1.5～3.0 g を経口投与

Table 4 Laboratory findings

Case No.	Urine findings						BUN		GOT		GPT		APase		WBC(×10 ³)	
	Protein		RBC/HPF		WBC/HPF		before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
	before	after	before	after	before	after										
1	-	-	many	0-1	0-1	0-1	10	10	11	24	16	29	3.4	6.6	124	66
2	-	-					25	15	122	14	62	12	24.3	8.1	214	52
3	-		0-1		0-1		15		16		35		4.4		109	87
4	-	-	1-3	0	8-10	0	10	10	32	26	27	27	5.3	5.8	72	43
5	-	-	0	0	0-1	1-2	13	10	13	13	6	8			69	69
6	-	-					15		16	8	8	2	7.8		103	93
7	-		0-1		1-2		11.5	10.8	36	34	31	25	6	5	117	52
8	-		3-5		0-1		15		22	26	29	35	8.9		124	87
9	±	-	0-1	0-1	3-4	3-4	14.1		35		30		5		69	90
10	-	±	1-2	1-2	0-1	3-5	9.8	15.9	55	70	44	63	8	4	105	156
11			3-5	3-4	5-8	1-4	12.8	15.0	37	36	42	42	9	14	180	88
12	+	±	8-12	2-4	6-10	0-1	16	18	17	20	18	17			63	75
13	+	-	7-10	0-1	20	1-2	18	15	21	20	17	19	6		75	83
14	±		6-7		50		42		150		52		17		158	
15	+	+	0-1	0-1	29-30	2-3	14	17	23	28	20	21		7.6		101
16	+	+	0		20-30		12		50		28		7		88	
17	+	-	2-3	0-1	30-40	4-6	21	13	27	24	27	16	12.5	13		
18	+	±	8-10	1-2	30-46	4-5	13	18.5	23	25	17	19	7	5.8	64	82
19	+	±	2-10		20		16	24	27	24	23	18	7.8	8.5	80	68
20	+	-	1-2	1-2	7-12	1-2	10.5	10.5	25	12	16	7	6.5	4.5	64	50
21	-						19	13	25	29	12	15	10	9.5	107	60

し、著効11例、有効6例、無効3例、不明1例の成績をえた。

6. 発疹1例、下痢2例、GOT、GPT 上昇1例、計4例の副作用が認められた。下痢2例は投与を継続中改善され、発疹とGOT、GPTの上昇例は投薬中止により正常化した。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 他: 原因菌の変遷, モダンメディア 19 (5): 245~252, 1973
- 2) KLASTERSKY, J.; *et al.*: Cephadrine, Chemotherapy (Basel) 18: 191~204, 1973
- 3) BENJAMIN M. LIMSON *et al.*: a New Cephalosporin derivative Cephadrine, in the Treatment of acute infective disease. Current Therapeutic Research 14(3): 101, 1972
- 4) 松本慶蔵: インフルエンザ菌性慢性呼吸器感染症の基礎的臨床的研究。感染症学会雑誌 48(4): 117~125, 1974
- 5) 松本慶蔵, 他: Cephalexin の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 18(6): 878, 1970

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEPHRADINE

KEIZO MATSUMOTO, HISAO KIMURA, YUKIO NOGUCHI,

YOSHIO UZUKA, KIYO NISHIOKA, ICHIYO HONDA

The first Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine

TOSHIYUKI MAEDA

Hikarigaoka Spellman Hospital

KAZUO OGATA, YUTAKA HORINO

Kesenuma Public General Hospital

RYUICHIRO SUZUKI

Miyagi Prefectural Adult Disease Center Hospital

OSAMU SUZUKI

Furukawa City Hospital

KOICHI YOKOYAMA

Yamagata Prefectural Central Hospital

Laboratory and clinical studies of cephadrine were performed with following results.

1) Susceptibility :

Cephadrine showed MIC values of 12.5~>100 μ g/ml against 25 strains of *Klebsiella* isolated from sputa. The distribution of MIC of cephadrine against *Klebsiella* was almost equal to that of cephalixin.

2) Tissue distribution in rats :

After intramuscular administration of cephadrine 50mg/kg, the peak levels were measured in kidney, liver, blood and lung in order. They attained the peak at 15 minutes in all tissues.

3) Serum levels after oral administration in men :

There was a tendency that peak levels after preprandial administration were higher than after postprandial administration.

4) Clinical application :

Cephadrine was administered orally to 21 patients (respiratory infection 11 cases, urinary infection 9 cases, liver abscess 1 case) at a daily dose of 1.5~3.0g. Cephadrine was remarkably or moderately effective in 17 of 21 patients.

5) Adverse reactions :

Some side effects were observed in 4 cases ; diarrhea in 2 cases, exanthema in one case and mild elevation of serum GOT and GPT in another case. The two patients suffering from diarrhea were improved, however in spite of consecutive administration of cephadrine. And the others were restored to normal by cessation of administration.