

Cefadroxil の抗菌力および呼吸器感染症に対する臨床効果

渡辺 彰・青沼清一・佐々木昌子・大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

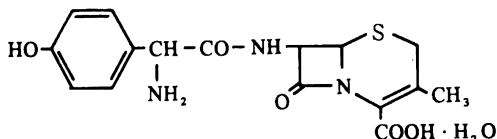
新しい経口用セファロスポリン系抗生物質の Cefadroxil について日本化学療法学会標準法に基づいて各種臨床分離株に対する MIC を測定し, Cephalexin (CEX), Cefazolin (CEZ) のそれと比較検討した。 *Staphylococcus aureus* 12株に対する抗菌力は CEX とほぼ同等であり, CEZ より2～3段階劣っている。 *Escherichia coli* 17株に対する抗菌力は CEX より1/2～1段階, CEZ より2～3段階各々劣っている。 *Klebsiella pneumoniae* 18株に対しては CEX より1段階, CEZ より3段階劣っている。 *Enterobacter* 4株は本剤, CEX, CEZ に対して同程度の強い耐性を示した。

呼吸器感染症25例(急性気管支炎9例, 肺炎10例, 肺化膿症1例, 蜂窩肺に伴う感染1例, 慢性気管支炎3例, びまん性汎細気管支炎1例), 尿路感染症1例(腎盂腎炎)の計26例に対して本剤の1日量 750 mg～1,500 mg を投与して得られた臨床効果は, 著効15例, 有効8例, やや有効2例, 無効1例であり, 有効以上の改善率は88.5%であった。本剤投与に伴う副作用として, 2例において GOT, GPT の上昇がみられ, うち1例では LDH の上昇と血小板数減少を伴ったが, いずれも一過性であり, その後改善を得ている。

I はじめに

Cefadroxil は米国 Bristol 社で開発された新しい経口用セファロスポリン系抗生物質であり, Fig. 1 に示す構造式を有する。すなわち Cephalexin の7位側鎖の phenyl 基を para-hydroxyphenyl 基で置換したものであり, ABPC と AMPC との関係と同じである。本剤の抗菌力およびスペクトラムは CEX とほぼ同等であるが, 特徴的なことは経口投与後, 血中濃度の立ち上がりやや遅れるものの, ピーク値は CEX とほぼ同じで, しかも血中濃度が長く維持される点である。血中濃度の半減期は CEX の2倍弱であり, また食事による影響は CEX の場合よりも少なく, このため臨床効果の向上を期待できるものと考えられる。

Fig. 1 Chemical structure of cefadroxil



今回, 私共は本剤の抗菌力および主として呼吸器感染症に対する本剤の臨床的, 細菌学的効果および副作用について検討を加えたので報告する。

II 抗菌力

主に喀痰由来の臨床分離株に対する本剤の抗菌力を日本化学療法学会標準法(寒天平板希釈法)に基づいて測

定し, CEX, CEZ の抗菌力と比較検討した。臨床分離株は *Staphylococcus aureus* 12株, *Escherichia coli* 17株, *Klebsiella pneumoniae* 18株, *Enterobacter* 4株の計51株である。接種菌量は 10^8 CFU/ml, 10^6 CFU/ml の双方を用い, タイピング・アパラーツによる接種で MIC を求めた。増菌には Trypticase Soy Broth (BBL), 抗菌力測定には Heart Infusion Agar (栄研) を用いた。

1) *Staphylococcus aureus* 12株に対する MIC の分布を Table 1 に示した。200 μ g/ml 以上の耐性を示した敗血症患者由来の1株を除いて, 本剤の MIC は 10^8 CFU/ml で 6.25～50 μ g/ml, 10^6 CFU/ml で 3.12～25 μ g/ml に分布し, そのピークはともに 6.25 μ g/ml にある。CEX とほぼ同等の抗菌力を示し, CEZ より3段階程度劣っている。

2) *Escherichia coli* 17株に対する MIC の分布を Table 2 に示した。本剤の MIC は 10^8 CFU/ml, 10^6 CFU/ml の双方で 1.56～>200 μ g/ml に分布し, 10^6 CFU/ml におけるピークは 12.5 μ g/ml にある。CEX より1段階, CEZ より2～3段階劣っている。

3) *Klebsiella pneumoniae* 18株に対する MIC の分布を Table 3 に示した。本剤の MIC は 10^8 CFU/ml で 0.78～>200 μ g/ml, 10^6 CFU/ml で ≤ 0.10 ～>200 μ g/ml に分布し, そのピークはともに 12.5 μ g/ml にある。CEX より1段階, CEZ より3段階劣っている。

Table 1 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to cefadroxil and other cephalosporins (12 strains)1) Inoculum size: 10^8 /ml

(μg/ml)

MIC	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
Cefadroxil							8	1	1	1			1
CEX							7	2	1		1		1
CEZ				5	2	2			1	1			1

2) Inoculum size: 10^6 /ml

(μg/ml)

MIC	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
Cefadroxil						3	6		2				1
CEX					1	7	1		2				1
CEZ			6	3			2						1

Table 2 Susceptibility of *Escherichia coli* to cefadroxil and other cephalosporins (17 strains)1) Inoculum size: 10^8 /ml

(μg/ml)

MIC	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
Cefadroxil					1		1	3	2	5			5
CEX				1		1	3	4	2	1			5
CEZ				1	1	2	2	3			3	2	3

2) Inoculum size: 10^6 /ml

(μg/ml)

MIC	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
Cefadroxil					1		2	9				1	4
CEX	1					2	6	3				2	3
CEZ	1				3	5		3			1	2	2

Table 3 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to cefadroxil and other cephalosporins (18 strains)1) Inoculum size: 10^8 /ml

(μg/ml)

MIC	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
Cefadroxil				1			1	5	3	2	1		5
CEX			1			1	4	3	2	1	1		5
CEZ			1	1		6			1		4		5

2) Inoculum size: 10^6 /ml

(μg/ml)

MIC	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
Cefadroxil	1						1	9	2				5
CEX		1				2	7	3			1		4
CEZ	1			1	4	3	2		2				5

Table 4 Susceptibility of *Enterobacter* to cefadroxil and other cephalosporins (4 strains)

1) Inoculum size: 10 ⁸ /ml												(μ g/ml)	
MIC	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
Cefadroxil													4
CEX													4
CEZ													4

2) Inoculum size: 10 ⁶ /ml												(μg/ml)	
MIC	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
Cefadroxil											1	1	2
CEX										1			3
CEZ									2				2

4) *Enterobacter* 4株に対する MIC の分布を Table 4 に示した。本剤の MIC は 10^8 CFU/ml で4株とも 200 μ g/ml 以上, 10^6 CFU/ml では 100 μ g/ml, 200 μ g/ml に各々1株ずつ, 他の2株が 200 μ g/ml 以上であった。CEX, CEZ の場合もほぼ同様の成績である。

III 臨床成績

1) 対象と薬剤投与方法

呼吸器感染症 25 例および尿路感染症 1 例の計 26 例に Cefadroxil を投与した。成績の概要を Table 5 に示した。対象に選んだ症例は軽症および中等症がほとんどである。

呼吸器感染症 25 例の内訳は, 急性気管支炎 9 例, 肺炎 10 例, 肺化膿症 1 例, 蜂窩肺に伴う感染 1 例, 慢性気管支炎 3 例, びまん性汎細気管支炎 1 例であり, 尿路感染症の 1 例は腎盂腎炎である。急性気管支炎 9 例中 4 例および肺炎 10 例中 2 例は基礎疾患を有している。腎盂腎炎の 1 例は肺癌に合併した例である。

症例の年齢分布は 25 才から 73 才まで, 平均 54.4 才であり, 性別は男性 11 例, 女性 15 例である。

投与量は, 1 日量 750 mg が 10 例, 1,500 mg が 16 例であり, いずれも 1 日 3 回投与である。

投与期間は 3 日間 (*P. aeruginosa* を分離したため投与を 3 日間で中止した例) から 21 日間にわたり, 平均投与日数は 11.5 日である。

総投与量は 4.5 g から 31.5 g にわたり, 平均 14.0 g である。

2) 有効性判定の基準

臨床効果の判定には, 臨床所見 (咳嗽, 喀痰, 発熱, 胸痛, 胸部ラ音等) および検査成績 (細菌学的所見, 赤沈値, 白血球数, 胸部レ線写真所見等) の改善を目標としたが, 私共は判定の基準をおおむね次のように設定し

ている。

著効; 喀痰中から病原菌が消失あるいは著明に減少し, 臨床症状の改善が速やかでかつ著しく, 投与開始 3 日以内に改善傾向が認められたもの, およびほぼこれに準ずるもの。

有効; 喀痰中から病原菌が消失あるいは著明に減少し, 臨床症状の改善が投与開始 1 週間以内に認められたもの, およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効; 細菌学的な効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの, または, 細菌学的な効果はなかったが, 投与開始 1 週間以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効; 細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの, あるいは悪化したもの。

3) 成績

成績の概要を Table 5 に示した。

Cefadroxil を投与した 26 症例のうち呼吸器感染症 25 症例の臨床効果の内訳は, 著効 15 例, 有効 7 例, やや有効 2 例, 無効 1 例である。有効以上の改善率は 25 例中 22 例, 88% と優れた成績を示した。

尿路感染症の 1 例は腎盂腎炎であり, 起炎菌の分離は得られなかったが, 臨床症状と尿沈渣所見の改善が得られ有効と判定した。

呼吸器感染症 25 例における細菌学的効果を Table 6 に示した。本剤投与前の喀痰分離菌は *Streptococcus pneumoniae* 6 株, *Streptococcus pyogenes* 4 株, *Staphylococcus aureus* 4 株, *Enterobacter* 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* 1 株の計 16 株を数え, 他は常在菌のみを分離した。軽症例が多いためグラム陽性菌を多く分離した。本剤投与による細菌学的効果は, 菌消失 14 株 (うち 7 株は菌消失と同時に主にグラム陰性桿菌に交代して

Table 5 Therapeutic effect of cefadroxil on respiratory tract infection

No.	Age Sex	Diagnosis	Daily dose (g) x days	Organism isolated	Clinical symptoms	Clinical responses			Side effect	Clinical effect
						Fever (°C)	ESR (mm/h)	WBC (/mm ³)		
1	46 M	Bronchitis	0.75 x 7	normal flora ↓ normal flora	cough sputum (+) → (-) (+) → (-)	38.4 ↓ subsided	35 ↓ 7	4400 ↓ 3600	(-)	Excellent
2	69 F	Bronchitis	0.75 x 14	<i>S. aureus</i> ↓ <i>Kl. pneumoniae</i> <i>Pr. mirabilis</i>	cough sputum (+) → (-) (+) → (-)	38.5 ↓ subsided	30 ↓ 23	6500 ↓ 6100	(-)	Excellent
3	49 F	Bronchitis	0.75 x 7	normal flora ↓ normal flora	cough sputum (+) → (-) (+) → (-)	37.6 ↓ subsided	26 ↓ 5	4100 ↓ 4200	(-)	Excellent
4	53 F	Bronchitis	0.75 x 7	normal flora ↓ normal flora	cough sputum (+) → (-) wheeze (+) → (-)	37.6 ↓ subsided	10 ↓ 5	5300 ↓ 4500	(-)	Good
5	30 F	Bronchitis	1.5 x 14	<i>Str. pyogenes</i> ↓ (-)	cough sputum (+) → (-) (+) → (-)	37.2 ↓ subsided	17 ↓ 6	6300 ↓ 5200	(-)	Excellent
6	62 M	Bronchitis DM	1.5 x 7	<i>Enterobacter</i> ↓ <i>Str. pyogenes</i>	cough sputum (+) → (-) (+) → (-)	37.1 ↓ subsided	15 ↓ 6	7200 ↓ 4800	(-)	Excellent
7	59 M	Bronchitis Old pulm. tbc.	1.5 x 7	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	cough sputum (+) → (-) dyspnea (+) → (-)	38.6 ↓ subsided	10 ↓ 1	6500 ↓ 4200	(-)	Excellent
8	33 F	Bronchitis Bronchial asthma	0.75 x 14	<i>Str. pyogenes</i> ↓ (-)	cough sputum (+) → (-) wheeze (+) → (-)	37.4 ↓ subsided	2 ↓ 1	7500 ↓ 5000	(-)	Excellent
9	57 F	Bronchitis Bronchial asthma	1.5 x 14	normal flora ↓ normal flora	cough sputum (+) → (-) wheeze (+) → (-)	39.0 ↓ subsided	3 ↓ 3	6500 ↓ 5700	(-)	Good
10	25 F	Pneumonia	0.75 x 14	<i>Str. pyogenes</i> ↓ (-)	cough sputum (++) → (-) (+) → (-)	38.0 ↓ subsided	22 ↓ 7	5900 ↓ 4100	(-)	Excellent

(continued)

No.	Age Sex	Diagnosis	Daily dose (g) x days	Organism isolated	Clinical symptoms	Clinical responses			Side effect	Clinical effect
						Fever (°C)	ESR (mm/h.)	WBC (/mm ³)		
11	33 F	Pneumonia	0.75 x 14	normal flora ↓ normal flora	cough sputum (+) → (-) sputum (+) → (-)	37.8 ↓ subsided	7 ↓ 1	6400 ↓ 4600	(-)	Excellent
12	70 M	Pneumonia	0.75 x 14	<i>Str. pneumoniae</i> ↓ (-)	cough sputum (++) → (-) sputum (+) → (-)	36.9 ↓ 36.9	65 ↓ 13	6600 ↓ 4800	(-)	Excellent
13	38 F	Pneumonia	1.5 x 14	normal flora ↓ normal flora	cough sputum (++) → (+) sputum (+) → (-) chest pain (+) → (-)	39.0 ↓ subsided	132 ↓ 34	11800 ↓ 4500	GOT ↑ GPT ↑ LDH ↑ Plt. ↓	Fair
14	62 M	Pneumonia	1.5 x 14	normal flora ↓ normal flora	cough sputum (++) → (-) sputum (+) → (-)	38.0 ↓ subsided	20 ↓ 2	10400 ↓ 5000	(-)	Excellent
15	64 M	Pneumonia	1.5 x 21	<i>S. aureus</i> <i>Str. pneumoniae</i> ↓ <i>Kl. aerogenes</i>	cough sputum (++) → (-) sputum (+) → (-)	38.2 ↓ subsided	16 ↓ 1	5900 ↓ 4500	(-)	Excellent
16	37 F	Pneumonia	1.5 x 12	<i>Str. pneumoniae</i> +++ ↓ <i>Kl. pneumoniae</i> ++	cough sputum (++) → (-) sputum (+) → (-)	37.0 ↓ 36.8	36 ↓ 15	7800 ↓ 4900	(-)	Excellent
17	63 M	Pneumonia	1.5 x 3	normal flora ↓ <i>Ps. aeruginosa</i>	cough sputum (++) → (++) sputum (+) → (+) chest pain (++) → (++)	39.0 ↓ 39.0		16500 ↓	(-)	Poor
18	67 M	Pneumonia	1.5 x 14	normal flora ↓ normal flora	cough sputum (++) → (-) sputum (+) → (-) dyspnea (+) → (-)	38.9 ↓ subsided	39 ↓ 1	15900 ↓ 4500	(-)	Excellent
19	49 F	Pneumonia Bronchial asthma Cor pulmonale	1.5 x 14	<i>Str. pyogenes</i> 10 ⁷ /ml ↓ <i>Str. pyogenes</i> 10 ⁴ /ml	cough sputum (++) → (-) sputum (++) → (-) dyspnea (++) → (-)	37.9 ↓ subsided	70 ↓ 35	4600 ↓ 4900	(-)	Good
20	52 M	Lung abscess	1.5 x 5	<i>Str. pneumoniae</i> ↓ +++ <i>Str. pneumoniae</i> +++	cough sputum (++) → (++) sputum (+) → (+) chest pain (+) → (+)	39.0 ↓ 37.3	73 ↓ 85	7700 ↓ 6900	(-)	Fair

(continued)

No.	Age Sex	Diagnosis	Daily dose (g) x days	Organism isolated	Clinical symptoms	Clinical responses			Side effect	Clinical effect
						Fever (°C)	ESR (mm/h.)	WBC (/mm ³)		
21	73 M	Honey comb lung Secondary infection	1.5 x 11	<i>Str. pneumoniae</i> +++ ↓ <i>Serratia liquefaciens</i> +++	cough (+) → (-) sputum (++) → (-)	36.5 ↓ 36.7	130 ↓ 77	7400 ↓ 6400	GOT ↑ GPT ↑	Good
22	65 F	Chr. bronchitis Heart failure	0.75 x 14	<i>S. aureus</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i>	cough (+) → (-) sputum (++) → (-) dyspnea (+) → (-)	36.9 ↓ 36.8	30 ↓ 23	6500 ↓ 6100	(-)	Excellent
23	65 F	Chr. bronchitis Bronchial asthma	0.75 x 10	normal flora ↓ normal flora	cough (++) → (+) sputum (++) → (+) wheeze (+) → (-)	38.1 ↓ subsided	46 ↓ 26	5300 ↓ 6100	(-)	Good
24	61 M	Chr. bronchitis CO ₂ narcosis	1.5 x 14	<i>Str. pneumoniae</i> <i>Ps. aeruginosa</i> ↓ (-)	cough (++) → (-) sputum (++) → (+) dyspnea (+) → (-)	37.5 ↓ subsided	1 ↓ 1	6500 ↓ 8000	(-)	Good
25	69 F	Diffuse pan- bronchiolitis	1.5 x 14	normal flora ↓ normal flora	cough (++) → (-) sputum (+) → (-) dyspnea (+) → (-)	37.1 ↓ 36.8	30 ↓ 31	5700 ↓ 7100	(-)	Good
26	64 F	Pyelonephritis Cystitis (Lung cancer)	1.5 x 7	(-) ↓ (-)	lumbago (+) → (-) miction pain (+) → (-) (pyuria ⊕ → ⊖)	38.4 ↓ 37.4	99 ↓ 28	8700 ↓ 7500	(-)	Good

Table 6 Bacteriological effect of cefadroxil on respiratory tract infection

	Eradicated	Diminished	Persisted	Total
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 (3)*		1	6 (3)*
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	1		4
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (3)*			4 (3)*
<i>Enterobacter</i>	1 (1)*			1 (1)*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
Total	14 (7)*	1	1	16 (7)*

* Substituted for another potential pathogen after treatment.

Table 7 General clinical effect of cefadroxil on respiratory tract infection

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
1) Acute bronchitis	4	1			5
2) Acute bronchitis with underlying disease	4				4
3) Acute pneumonia	7		1	1	9
4) Acute pneumonia with underlying disease		2			2
5) Lung abscess			1		1
6) Chronic respiratory tract infection	2	2			4
Total	17	5	2	1	25

いる), 菌数減少1株 (*Streptococcus pyogenes*), 菌持続1株 (*Streptococcus pneumoniae*) という良好な成績が得られている。

基礎疾患に注目して検討した臨床効果を Table 7 に示した。蜂窩肺に合併した感染の例は肺炎(基礎疾患あり)の項に入れた。比較的軽症例であるとは言え、基礎疾患を有する群や慢性気道感染症においても良好な成績を示した。しかし重症度の高い肺炎や肺化膿症の例では治療効果に限界があった。

以下に代表的な症例について経過概要を記す。

症例 7. 59才, 男, 気管支炎, 陳旧性肺結核

20日前から咳嗽, 喀痰が出現, 次第に増悪して発熱, 呼吸困難を伴うようになり当科を受診した。喀痰から *Staphylococcus aureus* を分離した。本剤投与を開始して5日目には上記症状は全く消失し, 菌の消失も得られて著効と判定した。

症例 13. 38才, 女, 肺炎

7日前から 39°C 台の発熱, 咳嗽, 喀痰, 胸痛が出現して当科を受診した。喀痰からは常在菌のみを検出した。本剤投与により咳嗽, 喀痰, 胸痛はやや改善し, 諸検査成績も改善傾向を示した。しかし胸部レ線写真上の右上中葉にわたる広汎な陰影は次第に空洞形成を示し, また肝機能検査成績の異常, 血小板数減少等が出現した

ため本剤の投与を中止した。Cefuroxime の投与に切替えてから急速な改善が得られ, 異常検査値も改善が得られた。本剤の臨床効果はやや有効とした。

症例 16. 37才, 女, 肺炎

10日前から咳嗽, 喀痰, 微熱が出現, 次第に増悪するため当科を受診し肺炎として入院した。喀痰からは *Streptococcus pneumoniae* を分離した。本剤投与開始後, 鏡発性胸膜炎と思われる胸痛が一時出現したが, 12日間の投与で臨床症状は全て改善し, レ線写真上の陰影もほぼ消失して著効とした。

症例 17. 63才, 男, 肺炎

3日前から 39°C 発熱, 胸痛, 息切れ, 咳嗽, 喀痰が出現, 急速に増悪して当科に入院した。右肺野に比較的広汎な陰影があり, 本剤の投与を開始した。投与開始前の喀痰からは常在菌のみを分離したが, 3日目の喀痰から *Pseudomonas aeruginosa* を分離し, 一時改善を示した臨床症状も再増悪を示したため菌交代症の発現により無効と考えて本剤の投与を中止した。Gentamicin 等の投与で改善が得られた。

症例 21. 73才, 男, 蜂窩肺に伴う感染

10日前から咳嗽と特に喀痰量の増加がみられ, 次第に発熱が出現するようになり当科に入院した。喀痰から *Streptococcus pneumoniae* を分離した。本剤の投与によ

Table 8 Laboratory findings before and after administration of cefadroxil (Before/After)

Case No.	Total dose (g)	B/A	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb. (g/dl)	Plt. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (7~40 KU)	GPT (4~30 KU)	AL-P (0~10 KAU)	BUN (8~20 mg/dl)	Creatinine (0.7~1.7 mg/dl)	Urine albumin
1	5.25	B A	478 437	14.4 13.4	8.6 5.9	24 20	17 16	6.9 6.6	19.8 17.5	1.3 0.9	(-) (-)
2	10.5	B A	405 388	12.3 12.9	25.5 22.8	22 21	30 7	9.1 7.3	14.1 12.5	0.9 0.8	(-) (-)
3	5.25	B A	423 406	11.9 11.6	42.5 33.6	19 13	17 12	4.9 5.0	16.1 13.1	0.8 0.7	(-) (-)
4	5.25	B A	447 450	13.9 13.5	17.3 18.1	20 16	10 10	5.9 6.0	11.0 10.0	0.9 0.9	(-) (-)
5	21.0	B A	468 467	13.8 13.8	28.8 29.0	13 14	9 11	5.9 5.0	14.6 14.0	0.8 0.7	(-) (-)
6	10.5	B A	400 397	12.0 12.7	11.0 10.7	36 34	38 38	6.5 6.0	20.0 19.0	0.9 0.9	(-) (-)
7	10.5	B A	507 500	15.6 15.0	21.6 22.2	20 18	12 16	7.1 7.0	15.1 15.0	0.7 0.7	(-) (-)
8	10.5	B A	444 450	13.7 13.8	20.1 22.1	10 8	8 9	3.5 3.7	18.8 10.5	0.7 0.7	(-) (-)
9	21.0	B A	462 460	14.3 13.8	20.8 20.5	12 15	12 9	8.7 7.2	12.0 10.0	1.1 1.0	(-) (-)
10	10.5	B A	498 450	15.5 14.3	21.5 22.1	18 16	12 10	7.2 7.1	10.0 11.0	0.7 0.7	(-) (-)
11	10.5	B A	399 395	12.4 12.3	12.0 14.2	14 11	12 10	4.0 4.3	11.0 12.0	0.8 0.8	(-) (-)
12	10.5	B A	430 435	14.1 14.2	15.0 16.1	12 11	10 10	8.1 7.0	16.0 15.0	1.3 0.8	(-) (-)
13	21.0	B A	330 441	12.1 13.6	21.4 8.6	19 104	11 86	9.4 9.3	15.0 13.0	0.7 0.9	(+) (-)
14	21.0	B A	450 452	15.2 14.6	25.4 26.1	17 15	15 15	4.5 4.0	17.1 16.0	0.9 0.7	(-) (-)
15	31.5	B A	441 451	13.7 13.1	17.2 19.0	17 15	9 9	8.3 6.0	24.3 22.0	1.2 1.2	(-) (-)
16	18.0	B A	374 356	11.6 10.8	22.0 17.0	13 16	16 9	3.5 2.4	14.1 18.5	0.9 0.9	(-) (-)
17	4.5	B A	409 468	13.6 14.8	9.7 N.D.*	26 23	21 22	7.7 8.8	16.4 20.1	0.6 0.8	(-) N.D.*
18	21.0	B A	500 510	15.6 15.6	10.9 10.0	13 15	13 14	8.2 8.0	19.2 17.0	1.1 1.0	(-) (-)
19	21.0	B A	442 408	12.9 12.3	16.6 26.4	24 17	14 7	9.8 8.6	16.0 14.0	0.6 0.7	(-) (-)

(continued)

Case No.	Total dose (g)	B/A	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb. (g/dl)	Plt. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (7~40KU)	GPT (4~30KU)	AL-P (0~10KAU)	BUN (8~20mg/dl)	Creatinine (0.7~1.7mg/dl)	Urine albumin
20	7.0	B	396 398	12.7 12.9	N.D.* N.D.*	45 24	56 42	15.8 10.1	10.5 9.2	1.1 1.0	(+) (+)
21	16.5	B	364 322	11.2 10.3	21.0 22.0	18 31	13 36	4.4 4.5	27.8 17.0	1.5 1.3	(-) (-)
22	10.5	B	405 388	12.3 12.9	25.5 22.8	22 21	30 7	9.1 7.3	14.1 12.5	0.9 0.8	(-) (-)
23	7.5	B	426 410	13.3 12.8	16.2 18.2	17 15	8 6	7.7 6.6	20.0 19.6	1.1 1.2	(-) (-)
24	21.0	B	590 660	17.9 20.6	10.0 15.4	12 12	10 10	5.9 5.8	13.7 13.2	1.0 1.0	(-) (-)
25	21.0	B	412 411	12.3 12.0	26.9 16.7	10 11	7 7	5.6 5.4	11.0 11.3	0.8 0.9	(-) (-)
26	10.5	B	362 305	11.4 10.1	24.0 26.0	24 7	24 9	4.5 4.4	19.5 20.1	0.8 1.0	(+) (+)

り喀痰量の著明な減少と胸部レ線陰影の改善等を得て有効と判定した。

症例 22. 65才, 女, 慢性気管支炎, 心不全

上記診断にて外来で経過観察中, 咳嗽, 喀痰, 呼吸困難等の出現があり, 急性増悪としてジギタリス剤と共に本剤を投与したところ, 4~5日で呼吸困難は消失し, 咳嗽, 喀痰も改善した。喀痰分離菌の *Staphylococcus aureus* も消失が得られて著効と判定した。

4) 副作用

本剤を投与した26例中に皮膚症状や胃腸症状の副作用を示したものはなかった。

本剤の投与前後における末梢血, 肝機能, 腎機能, 尿蛋白の検査成績を Table 8 に示した。各検査値は上段が本剤投与前, 下段が投与後である。

症例21(蜂窩肺2次感染, 有効例)で GOT, GPT の軽度上昇がみられ, 本剤の投与中止後改善している。症例13(肺炎, やや有効例)では GOT, GPT の上昇と共に血小板数減少, LDH の上昇がみられ, 本剤の投与中止後に改善傾向を示した。いずれの例も本剤による障害である可能性が高い。症例1例で血小板数減少があるが常に低値を示している症例である。

以上のほかには, 特に本剤に関連あると思われる異常検査値はなかった。

IV 考 察

近年の抗生物質の進歩は, 特にセファロスポリン系抗生物質において著しく, 注射用の薬剤においては抗緑膿菌作用を持つものも現われている。一般用の経口剤として現在用いられているものは Cephalexin (CEX), Cefradine (CED) がほとんどであるが, これらの薬剤では吸収された後の血中濃度の持続が短い, という欠点がある。そのため有効性にもう一步の観があった。これを克服するために CEX そのものを徐放性製剤として徐々に吸収させる試みもあるが, 今回検討した Cefadroxil も, 血中濃度の持続を目的として Pharmacokinetics 的な観点から開発されたもの, と言える。本剤は CEX の7位側鎖の phenyl 基を para-hydroxyphenyl で置換したものであるが, これは ABPC に対する AMPC と同じ関係である。

本剤の抗菌力は, グラム陽性菌では CEX, CED とほぼ同程度であるが, *Streptococcus pyogenes* では1段階ほど優れており, グラム陰性菌では CEX, CED とほぼ同程度である, とされる¹⁾。*Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* の増殖曲線におよぼす影響は CEX と比較してより殺菌的である, とされる²⁾。マウスにおける実験感染に対する防御効果においても CEX より強力である, とされる¹⁾。

次に最も特徴的なことは、ヒトに経口的に投与した場合の薬動力学的な成績である。本剤がその血中濃度のピークに達する時間は CEX に比しやや遅れるものの、ピーク値はほぼ同程度となり、しかも半減期が長く、そのためより長く血中濃度が持続する¹¹⁾こととなり、抗菌力を発揮する時間が CEX に比し、かなり長いものと考えられる。

本剤の連続投与での蓄積はみられず、また食事による影響も少ない、とされる¹¹⁾。さらに1日量 6g 程度までの内服が可能であり¹²⁾、Placebo を投与した症例との比較でも、胃腸症状の発現率に差異は少なかったという報告¹³⁾がある。

以上の特徴により、本剤は CEX と同量の投与あるいはより少ない回数での投与でも、同等あるいはそれ以上の効果が期待できるものと考えられる。

今回の私共の基礎的検討では薬動力学的な面の検討は行ない得なかった。当施設の臨床分離株に対する抗菌力は *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* に対しては CEX と同等、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対しては CEX より1段階劣る、という成績であった。

私共が今回本剤を投与した対象は軽症ならびに中等症を中心とする呼吸器感染症25例および尿路感染症1例の計26例である。これらの症例群の背景因子とそれに伴う治療効果の解析は先に簡単に記した (Table 7)。これを詳しくみると、急性気管支炎では、基礎疾患の有無を問わず、本剤の1日量 0.75~1.5g の投与で十分な治療効果が得られた。肺炎の群では基礎疾患の有無を問わずほぼ十分な治療効果が得られたが、一部の重症度の高い肺炎および肺化膿症では治療効果が限界が認められた。

慢性気道感染症の群では高い治療効果が得られたが、軽症例だけでありまた症例数も少なく、今後さらに検討を加える必要がある。

今回の検討では気管支拡張症の例は1例もなかったが、私共の経験¹⁴⁾によれば経口剤では治療効果に限界があり、注射剤を投与すべきである、と考えている。

同じ経口剤でもペニシリン系の薬剤と比較した場合、セファロsporin系薬剤では治療効果の発現に若干の遅れがみられる。すなわち私共の経験した Bacampicillin 投与群¹⁵⁾では肺炎の全有熱例の平均解熱期間が投与開始後3.17日であるのに対し、本剤では同じ肺炎例の全有熱例の平均解熱期間は4.57日であった。肺炎例ではこのような差異が認められたが、気管支炎例では両群に差はなく各々3.5日と3.44日であった。このあたりにセファロsporin系の経口剤の特性があり臨床応用上考慮すべき

点であろう。

分離菌別にみた臨床効果の傾向は先に述べた細菌学的効果の解析の結果 (Table 6) をほぼ反映している。今回の症例ではグラム陽性菌が検出数のほとんどを占め、これに対しての本剤の治療効果は十分である。グラム陰性菌については今後の検討を待ちたいが、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* を起炎菌とする例でも軽症例であれば十分な治療効果を期待できるものと考えられる。

以上、本剤の呼吸器感染症の化学療法における本剤の位置づけを検討したが、第1次選択薬としての適応は次の通りである、と考える。

- ① 急性気管支炎の群では基礎疾患の有無を問わずに十分な治療効果を期待できる。
- ② 急性肺炎の群でも、基礎疾患の有無にかかわらず軽症および中等症の例では十分な治療効果を期待できる。
- ③ 慢性気道感染症の軽微な急性増悪。
- ④ グラム陽性菌を起炎菌とする場合は十分な治療効果を期待できる。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* の場合は軽症例では治療効果を期待できる。

文 献

- 1) BUCK, R. E. & K. E. PRICE : Cefadroxil, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11 : 324~330, 1977
- 2) LEITNER, F.; R. A. GOODHINES, R. E. BUCK & K. E. PRICE : Bactericidal activity of cefadroxil, cephalixin, and cephradine in an *in vitro* pharmacokinetic model. *Amer. Soc. Microb.* 2 : 755~757, 1978
- 3) PFEFFER, M.; A. JACKSON, J. XIMENES & J. P. DE MENEZES : Comparative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalixin, and cephradine. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11 : 331~338, 1977
- 4) HENNESS, D. M.; D. RICHARDS, P. J. SANTELLA & J. RUBINFELD : Oral bioavailability of cefadroxil, a new semisynthetic cephalosporin. *Clinical Therapeutics* 1 : 263~273, 1978
- 5) JOLLY, E. R.; D. M. HENNESS & D. RICHARDS : Human safety, tolerance, and pharmacokinetic studies of cefadroxil, a new cephalosporin antibiotic for oral administration. *Current Therapeutic Research* 22 : 727~736, 1977
- 6) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 今野 淳, 林 泉 : Bacampicillin の呼吸器感染症に対する臨床効果。 *Chemotherapy* 27 (S-4) : 77~83, 1979

ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND CLINICAL EFFECT OF CEFADROXIL ON RESPIRATORY AND URINARY TRACT INFECTIONS

AKIRA WATANABE, SEIICHI AONUMA, MASAKO SASAKI,
KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO

Division of Internal Medicine, The Research Institute for
Tuberculosis and Cancer, Tohoku University

IZUMI HAYASHI

Division of Internal Medicine, Iwaki Kyoritsu City Hospital

In vitro antimicrobial activity of cefadroxil, a new oral cephalorporin, was examined against various strains of clinical isolates, and the activity was compared among three cephalosporins, cefadroxil, cephalixin and cefazolin.

Twelve clinically isolated strains of *Staphylococcus aureus* were inhibited the growth by cefadroxil at almost the same concentration as cephalixin and 4 to 8 fold higher concentration than cefazolin.

Minimum inhibitory concentration of cefadroxil was 1.5 to 2 fold higher against 17 strains of *Escherichia coli* than that of cephalixin, and 4 to 8 fold higher than that of cefazolin.

Against 18 strains of *Klebsiella pneumoniae*, MIC of cefadroxil was 2 and 8 fold higher than that of cephalixin and cefazolin.

Four strains of *Enterobacter* revealed to be refractory to cefadroxil and 2 other cephalosporins.

Twenty-five patients of respiratory tract infection and one of urinary tract infection were treated by oral administration of cefadroxil at a daily dose of 750 to 1,500 mg.

As the results, therapeutic effect was excellent in 15 cases, response was good in 8 patients including a patient of pyelo-cystitis, fair in 2 patients, and poor in 1 patient.

During the treatment of cefadroxil, 2 patients exhibited an elevation of serum transaminase, s-GOT and s-GPT, and 1 of them showed further an elevation of serum lactic dehydrogenase, LDH, as well as a decrease of platelet.

Abnormal values of laboratory findings were only transient, and serum level and platelet count returned to normal soon after the withdrawal of the drug.