

Cefadroxil に関する臨床的研究

真下 啓明*・国井 乙彦・深谷 一太**・岩田澁一郎

里見 信子・西谷 肇

東京大学医学研究所内科

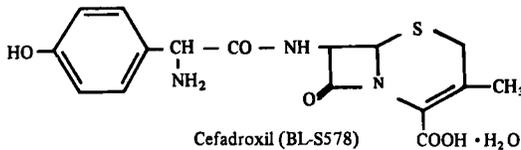
*現：東京厚生年金病院

**現：東芝林間病院

新しいセファロsporin系抗生物質 Cefadroxil は、臨床材料分離の大腸菌、クレブシエラ、プロテウス・ミラビリスに対して CEX と匹敵する抗菌力を示した。しかし両者の間には交差耐性の存在をみとめた。健康成人男子に Cefadroxil を空腹時および食後に cross over 法により投与したときの血中濃度は幾分の変動を示し、食後投与によりピーク値はやや低く、到達時間がやや遅れた。Cefadroxil 500mg を1日3回宛計10回連続投与し、血中濃度を第1, 4, 10回目の投与後に測定したが、その血中濃度曲線には差をみとめず、蓄積傾向を全くみとめなかった。臨床的に3例に使用した。胆嚢炎の1例と慢性腎盂腎炎の1例では無効、蜂巣織炎の1例は有効であった。

Cefadroxil は BL-S 578 として米国プリストル社において合成された経ロセファロsporin 剤であり、CEX と類似した構造を有し、OH 基1個が7位のベンゼン核のパラ位に加わったことのみが相違点であり、AMPC と ABPC との関係と軌を一にしている。Fig. 1 に本物質

Fig. 1 Chemical structure of cefadroxil



の構造式を示す。本物質はOH基1個の追加により CEX よりグラム陽性菌に対する抗菌力がいくぶん優れることと、食後投与したさいにも血中濃度曲線が変動し難いことなどを特色として登場した。本物質について行った諸検討成績について報告する。

方法ならびに成績

(1) 臨床材料分離株の感受性

臨床材料分離の大腸菌、クレブシエラ、プロテウス・ミラビリスについての本物質に対する感受性を日本化学療法学会標準法に準じて測定し、CEX に対する値と比較した。Table 1 に cefadroxil の MIC 値についてブイヨン1夜培養液とその100倍希釈液とをそれぞれ接種したときの分布を示す。両者の間の差は少く、平板1枚程度のものが多かった。CEX との MIC 値との相関を Fig. 2 に示すが、両者の MIC 値はほぼ匹敵し、交差耐性も明らかに存在した。

(2) 血中濃度・尿中排泄

健康成人男子6名の有志に空腹時と約400Calの食事摂取30分後に cefadroxil 500mg を cross over 法にて1回投与し、血中濃度・尿中排泄を測定した。その成績は Fig. 3 のようで空腹時投与のさいの血中濃度のピーク値は2時間後にあり 15.8 µg/ml を示し、食後投与時の血中濃度のピーク値は3時間後にあって 10.8 µg/ml を示した。食事によりピーク値とピーク値到達までの時間が影響をうけることが知られた。尿中排泄率は12時間

Table 1 Susceptibility of clinical isolates to cefadroxil

		µg/ml											
	No.	≤0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200	400	>400
<i>E. coli</i>	30	0x 100x				1 5	7 16	13 5	3* *	1	2	1 1	4 1
<i>Klebsiella</i>	6	0x 100x				1 2	3 2		1		1		1 1
<i>P. mirabilis</i>	7	0x 100x	1			1		3 3			2	1	2 1

* NIHJ

Fig. 2 Correllogram between cefadroxil and CEX

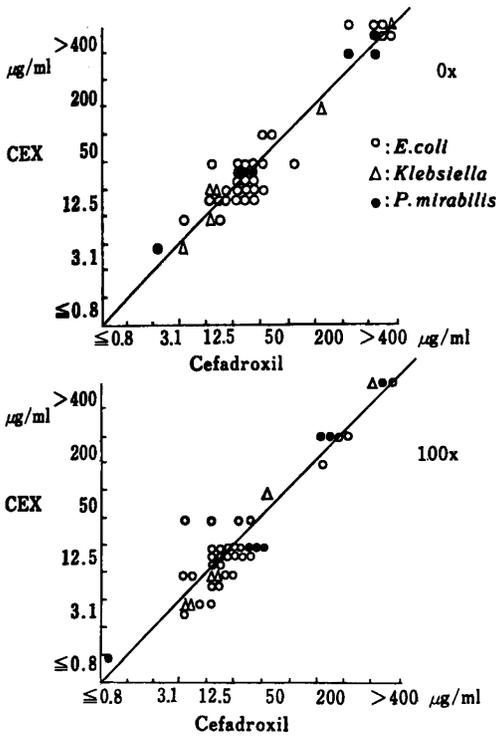


Fig. 3 Serum concentration and urinary recovery after oral administration of cefadroxil
Dose: 500 mg (potency), Cross over: N=6

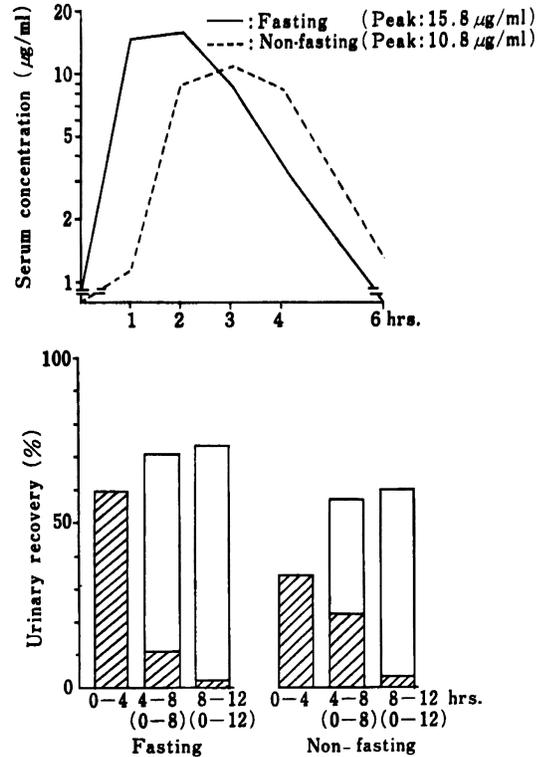
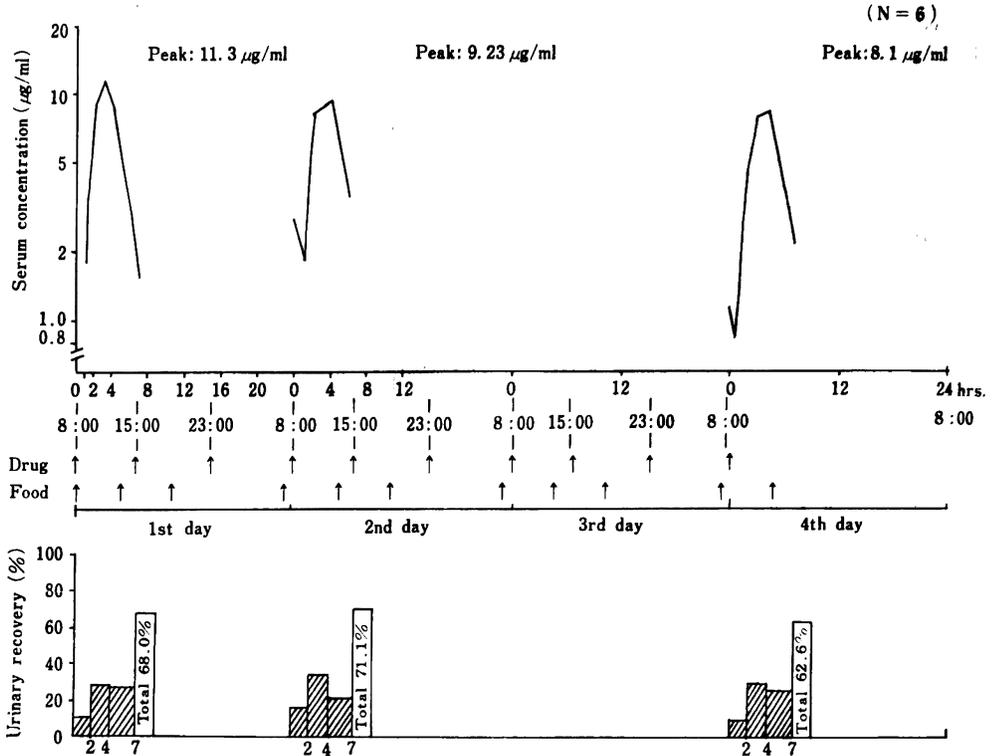


Table 2 Serum concentration and urinary recovery after oral administration of cefadroxil
Dose: 500 mg (potency) Cross over: N=6

	Hrs. Case	Serum concentration (μg/ml)						Urinary recovery (%)			
		0	1	2	3	4	6	0-4	4-8	8-12	0-12
Fasting	1	0.0	18.0	15.5	6.2	3.1	0.0	62.4	7.6	1.9	71.9
	2	0.0	19.5	16.5	8.0	0.0	0.0	71.3	15.4	2.9	89.6
	3	0.0	21.0	14.5	6.5	3.4	0.0	77.6	9.3	2.5	89.4
	4	0.0	9.8	11.5	7.7	4.5	0.0	54.3	15.0	3.2	72.5
	5	0.0	3.5	21.0	13.5	5.8	0.0	64.8	12.6	1.3	78.7
	6	0.0	16.5	15.5	10.0	4.7	0.0	28.2	6.0	1.9	36.1
	$\bar{X} \pm S.E.$	0.0	14.7 ± 2.75	15.8 ± 1.26	8.7 ± 1.11	3.6 ± 0.82	0.0	59.8	11.0	2.3	73.0
Non-fasting	1	0.0	0.0	7.1	15.5	11.0	0.0	34.7	30.2	3.6	68.5
	2	0.0	0.0	13.0	14.0	10.5	0.0	37.6	15.1	3.0	55.7
	3	0.0	0.0	11.5	11.0	9.0	0.0	39.2	22.6	3.4	65.2
	4	0.0	0.0	3.7	4.2	7.9	4.1	21.8	43.7	5.7	71.2
	5	0.0	3.3	6.2	7.2	6.1	3.8	48.2	14.8	1.8	64.8
	6	0.0	3.5	11.5	13.0	6.1	0.0	24.4	9.9	2.0	36.3
	$\bar{X} \pm S.E.$	0.0	1.1 ± 0.72	8.8 ± 1.50	10.8 ± 1.77	8.4 ± 0.86	1.3 ± 0.83	34.3	22.7	3.3	60.3

Fig. 4 Serum concentration and urinary recovery in healthy volunteers received 10 consecutive doses of 500mg (potency) cefadroxil capsule on t. i. d. regimen



までで73.0%と60.3%であり、空腹時投与のときの方がやや大であった。Table 2 に個々の実測値を示す。このさいの血中濃度測定には *B. subtilis* ATCC 6633を用いる薄層カップ法により、標準曲線はコンセーラ希釈系列を用いて描いた。尿中濃度測定には pH6.0 磷酸緩衝液希釈の標準曲線を用いた。血清はそのまま、尿は同緩衝液にて10~100倍希釈して検体とした。

Cefadroxil 500mg を健康成人男子6名に1日3回宛、午前8時、午後3時、午後11時に投与し、食事は午前7時30分、午後1時、午後7時頃に摂取せしめ計10回連続投与を行った。血中濃度・尿中排泄を第1日第1回投与、第2日第1回投与、第4日の最終投与を行ったときに検索した。このさいの血中・尿中濃度測定には *M. luteus* ATCC 9341 を用いる薄層カップ法により、標準曲線はすべて pH6.0 磷酸緩衝液希釈により作製した。

その成績は Fig. 4 のようであり、第2、3回目の測定時には薬剤内服直前にえられた血中濃度値は内服後に一旦低下し、谷をつくってから上昇を示した。3回の測定において血中濃度・尿中排泄ともその模様に変動をみとめず、蓄積の証はなかった。Fig. 5 は3回の血中濃度

曲線を重ね合わせ、尿中排泄率を並べて示したものである。Table 3, Table 4 にそれぞれ血中濃度・尿中排泄率・尿中濃度の実測値を示す。

(3) 第1相試験

すべて本人承諾の下で投与が行われた、血中濃度・尿中排泄の項目で記載された健康成人男子6名については、連続投与のさい血液学的・生化学的諸検査などを投与開始前と第2日目第1回投与後と投与終了より1日後の3回施行して検討したが自覚症状をみとめず、本剤に由来すると思われる異常検査値の出現をみとめなかった。

(4) 臨床成績

3例に使用した。胆嚢炎1例と慢性腎盂腎炎1例は無効、蜂巣織炎の1例は有効であった。

YO 例は肝硬変を有する患者で、発熱し血中から大腸菌を検出したが AMPC 投与で下熱した。しかし10日後の胆汁検査から大腸菌を検出したので AMPC 3日間投与に続いて本剤を1日1.5g 分3にて2週間投与した。終了後も胆汁中より同様に大腸菌を証明したので無効とした。

Table 3 Serum concentration in healthy volunteers receiving 10 consecutive doses of 500mg (potency) cefadroxil capsule on t. i. d. regimen (N=6)

Case	Serum level (µg/ml)									
	0 hr.	0.5 hr.	1 hr.	1.5 hr.	2 hr.	3 hr.	4 hr.	6 hr.	7 hr.	
1	1.15	0.96	1.6	4.6	7.6	10.0	8.5	2.5	1.6	
2	1.2	0.86	0.73	1.3	4.2	8.0	10.0	4.7	3.1	
3	1.6	1.15	1.5	1.2	3.9	11.0	10.5	3.1	1.9	
4	1.5	0.95	1.15	2.7	4.2	7.6	11.5	6.3	3.5	
5	0.74	0.76	3.0	5.0	5.9	4.1	2.8	1.4	0.95	
6	0.45	0.33	0.28	0.28	0.95	5.3	5.3	4.4	1.6	
$\bar{x} \pm S.E.$	1.11 ± 0.18	0.84 ± 0.11	1.38 ± 0.38	2.51 ± 0.79	4.46 ± 0.91	7.67 ± 1.08	8.10 ± 1.38	3.73 ± 0.71	2.11 ± 0.40	

2nd day

Case	Serum level (µg/ml)					
	0 hr.	1 hr.	1.5 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.
1	1.9	1.2	3.3	6.5	10.0	3.3
2	3.3	2.6	4.9	7.2	8.0	4.0
3	2.1	1.9	6.0	9.6	8.0	2.6
4	5.5	2.7	5.0	10.0	12.5	4.0
5	1.4	1.8	6.8	10.0	8.5	4.0
6	2.4	1.4	3.3	5.4	8.4	2.6
$\bar{x} \pm S.E.$	2.77 ± 0.60	1.93 ± 0.25	4.88 ± 0.58	8.12 ± 0.82	9.23 ± 0.72	3.42 ± 0.28

1st day

Case	Urinary recovery (%)						Urinary level (µg/ml)		
	0 - 2 hr.	2 - 4 hr.	4 - 7 hr.	0 - 7 hr.	Case	0 - 2 hr.	2 - 4 hr.	4 - 7 hr.	
1	11.5	44.6	28.4	84.5	1	460	930	790	
2	8.0	33.8	31.9	73.7	2	500	1300	650	
3	14.1	34.2	19.0	67.3	3	570	610	380	
4	1.4	7.3	52.6	61.3	4	83	95	720	
5	12.2	37.7	20.5	70.4	5	610	1450	500	
6	20.8	16.6	13.5	50.9	6	400	200	250	
\bar{x}	11.3	29.0	27.7	68.0	\bar{x}	437	764	548	

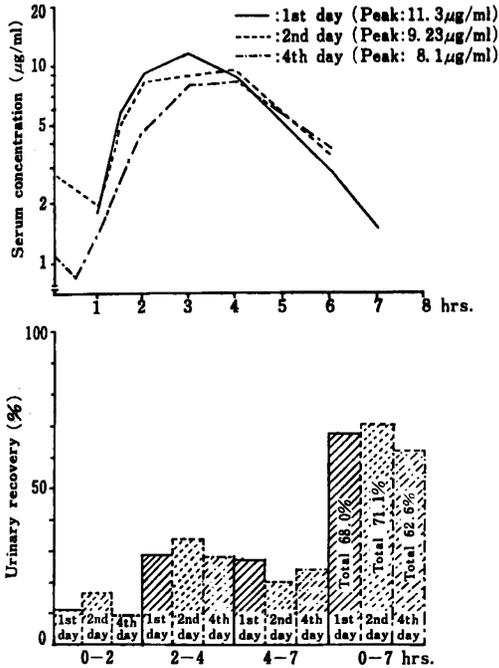
Table 4 Urinary recovery in healthy volunteers receiving 10 consecutive dose of 500mg (potency) cefadroxil capsule on t. i. d. regimen (N=6)

Case		Urinary recovery (%)				Urinary level ($\mu\text{g/ml}$)			
		0 - 2 hr.	2 - 4 hr.	4 - 7 hr.	0 - 7 hr.	0 - 2 hr.	2 - 4 hr.	4 - 7 hr.	4 - 7 hr.
1	15.6	34.8	22.8	73.2	820	870	760		
2	7.5	38.4	29.3	75.2	680	1700	900		
3	5.0	44.9	31.6	81.5	560	2100	980		
4	2.7	11.1	1.3	15.1	610	95	330		
5	17.3	18.0	13.9	49.2	540	340	580		
6	8.4	23.8	49.0	81.2	270	1400	980		
\bar{x}	9.4	28.5	24.7	62.6	580	1084	755		

Case		Urinary recovery (%)				Urinary level ($\mu\text{g/ml}$)			
		0 - 2 hr.	2 - 4 hr.	4 - 7 hr.	0 - 7 hr.	0 - 2 hr.	2 - 4 hr.	4 - 7 hr.	4 - 7 hr.
1	10.5	33.4	22.6	66.5	620	1450	610		
2	20.4	46.8	20.2	87.5	1700	1800	650		
3	21.8	56.3	21.1	99.2	1300	4200	620		
4	12.2	31.1	18.2	61.5	700	1350	320		
5	17.9	19.2	18.7	55.8	640	480	480		
6	18.0	16.7	21.6	56.3	750	245	490		
\bar{x}	16.8	33.9	20.4	71.1	952	1588	528		

Case	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)					
	0.5 hr.	1 hr.	1.5 hr.	2 hr.	3 hr.	7 hr.
1	0.06	1.4	6.0	10.1	13.0	0.9
2	ND	0.06	2.1	5.2	8.2	2.6
3	0.07	1.9	5.4	11.0	16.0	1.15
4	ND	0.14	1.45	6.2	15.0	3.0
5	ND	1.25	8.0	9.8	9.1	1.1
6	0.12	5.9	10.0	11.5	6.7	0.24
$\bar{x} \pm \text{S.E.}$	0.04 \pm 0.02	1.78 \pm 0.88	5.49 \pm 1.35	8.97 \pm 1.07	11.3 \pm 1.57	2.92 \pm 0.84

Fig. 5 Serum concentration and urinary recovery in healthy volunteers receiving 10 consecutive doses of 500mg (potency) cefadroxil capsule on t. i. d. regimen (N=6)



HO 例は左前腕の蜂巣織炎で発熱・局所痛・腫脹をみとめた。本剤を1日 0.75g 分3にて7日間投与により諸症状消退し有効とした。

SA 例はとくに症状はなかったが中間尿培養によりエンテロバクターを 10^5 /ml 以上みとめた慢性腎盂腎炎で本剤1日 1.5g 分3にて5日間使用したが菌数不変で無効とした。分離菌に対する本剤の MIC は100倍希釈液接種でも $400\mu\text{g/ml}$ 以上であり、無効も仕方がないものと思われた。あるいは評価対象から除外した方が適切かもしれない。3例ともに副作用をみとめなかった。症例一覧を Table 5 に示し、諸検査値を Table 6 に示す。

考 察

Cefadroxil は新しく登場した経ロセファロsporin系抗生物質であり、CEX と対比されるべきものである。グラム陽性球菌に対する抗菌力においては CEX にいくらか優るようであるが、グラム陰性桿菌に対しては同等であり、しかも CEX と交差耐性がほぼ完全にみとめられた。わが国において CEX の濫用に伴ってその耐性菌が増加しつつある現今、Cefadroxil もまた既にその効力を失いつつあるものといわざるをえない。

今回の連続投与時の第2、3回目の検査のさい、Cefadroxil 服用直前の濃度より服用後30分さらに1時間後の血中濃度の方が多くの例において低下を示し、その後に至ってはじめて上昇に転ずることが観察された。この現象は前日の最終投与を午後11時という遅い時間に行い、その後間もなく就眠したために吸収・分布・排泄と

Table 5 Clinical results with cefadroxil

Cases	Diseases	Organism isolated	Dosis		Clinical effect	Adverse effect
			Daily	Duration		
Y.O. 47y M	Cholecystitis	<i>E. coli</i> ++	0.5g×3	14 days	Poor	None
H.O. 23y M	Phlegmon	-	0.25g×3 with incision	7 days	Good	None
S.A. 44y F	Chronic pyelonephritis	<i>Enterobacter</i> > 10^5 /ml	0.5g×3	5 days	Poor	None

Table 6 Laboratory findings

before
after

Cases	RBC	Hb	Ht	WBC	E %	ESR	GOT	GPT	Al-P	CRP	Urinalysis
Y.O.	298	11.8	35	4600	8	16	61	24	12.3		
	300	12.4	35	5100	12		56	24	14.2		
H.O.	482	15.1	42	10100	3	24	20	14	3.6	6+	normal
	468	14.4	39	6800	1	41	19	17	5.5	2+	normal
S.A.	499	16.0	45	5400		14					
	437	14.2	40	7600		7					

いう薬剤の体内移動の速度が遅延し、著しく長時間血中濃度が維持され、その継続が服用直前の残存値として測定され、起床により正常化した排泄速度のために始まった減少が次の薬剤服用のための濃度上昇が始まるより先に把握されたものと推測される。しかしさらに仔細な検討が必要であろう。

Cefadroxil の投与において血中濃度はよく上昇し CEX と匹敵した。また食後投与において血中濃度のピーク値が幾分低く、その到達時間に遅れが観察された。全く影響をうけないというわけにはいかなかったが、大きく影響される同類の抗生剤も知られており、比較的少いということができよう。

仔細に検討すると Cefadroxil は CEX より半減期がやや長く、尿中排泄がややおくれ、従って分布容積がやや大きいという相違が見出されている^{1),2),3),4)}。血中・尿中濃度が CEX より長く維持されたという成績から CEX より投与間隔をより長くしうるといふ示唆がえられ、本剤の臨床使用においては大多数の例に1日3回投与が行われ、所期の成績を収めることができたと考えられた。実際面で投与回数減らすことが可能となったことは一利点といえよう。

AMPC と ABPC を比較したとき抗菌力には差はなかったが、同量投与時の血中濃度が AMPC は ABPC の2倍ないしそれ以上に達すること、血中濃度曲線が食事

の影響をうけ難いことなどの利点をもたらした。Cefadroxil と CEX との比較では抗菌力に大差なく、同量投与時の血中濃度にもほとんど差をみとめず、付加された OH 基からはこの面からの利点はえられないようであった。しかし食事の影響をうけ難いことは共通して認められたということができよう。

文 献

- 1) Buck, R. E. & K. E. Price: Cefadroxil, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicro. Agents & Chemother.* 11 (2): 324-330, 1977
- 2) Pfeffer, N.; A. Jackson, J. Ximenes & J. P. De Menezes: Comparative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalixin, and cephradine. *ibid.* 11 (2): 331-338, 1977
- 3) Hartstein, A. I.; K. E. Patrick, S. R. Jones, M. J. Miller & R. E. Bryant: Comparison of pharmacological and antimicrobial properties of cefadroxil and cephalixin. *ibid.* 12 (1): 93-97, 1977
- 4) Ginsburg, C. M.; G. H. Mc Cracken, Jr., J. C. Clahsen & M. I. Thomas: Clinical pharmacology of cefadroxil in infants and children. *ibid.* 13 (5): 845-848, 1978
- 5) Eshelman, F. N. & D. A. Spyker: Pharmacokinetics of amoxicillin and ampicillin: Cross over study of the effect of food. *ibid.* 14 (4): 539-543, 1978

CLINICAL STUDIES ON CEFADROXIL

KEIMEI MASHIMO*, OTOHIKO KUNII, KAZUFUTO FUKAYA**, KŌICHIRO IWATA,
NOBUKO SATOMI and HAJIME NISHIYA

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

*Present address: Tokyo Welfare Pension Hospital

**Present address: Toshiba Rinkan Hospital

Antibacterial activity of cefadroxil, a new oral cephalosporin derivative, was comparable to that of cephalixin against clinical isolates of *E. coli*, *Klebsiella* and *Proteus mirabilis*. Almost complete cross resistance was found between both cephalosporins.

Cefadroxil was administered to healthy male volunteers at fasting and postprandial state by cross over method, and a slight difference was observed in the course of serum level. Peak value decreased slightly after the administration at postprandial state, as well as the time to peak value was prolonged slightly.

Cefadroxil was multi-administered at a dose of 500mg 3 times a day, and this dosage was well tolerated, as well as no tendency of accumulation was found.

Three patients were clinically treated with cefadroxil. As the results, no response was obtained in each 1 case of cholecystitis and chronic pyelonephritis, and effectiveness was proven in 1 case of phlegmon.