Cefadroxil に関する基礎的・臨床的検討

小林芳夫・富岡 一・小沢幸雄・山上恵一
慶応義塾大学内科・中央検査部

黄色ブドウ球菌に対する Cefadroxil の抗菌力を Cephalexin と比較した。Cephalexin の最小発育阻止濃度が 1.56～6.25 μg/ml である69株の黄色ブドウ球菌に対する Cefadroxil の最小発育阻止濃度は 1.56～3.13 μg/ml で多くの株に対し1段階優れた抗菌力を示した。しかし，Cephalexin の最小発育阻止濃度が 25 μg/ml 以上の15株に対しては Cefadroxil の最小発育阻止濃度は3株に対し 12.5 μg/ml，残る12株に対しては 25 μg/ml 以上で，黄色ブドウ球菌は，Cephalexin と Cefadroxil に対し，交差耐性を示した。

扁桃炎患者3例，右耳下腺腫脹1例，尿路感染症患者6例，計10例に Cefadroxil を投与した治験成績は7例が有効，2例がやや有効，無効が1例であった。副作用として特記すべきものはみとめられなかった。

序　文

経口用 Cephalosporin 剤として Cephalexin (CEX) が広く使用されている。筆者らはすでに CEX 耐性黄色ブドウ球菌について報告し，本菌感染症に本剤を使用する場合に十分に注意を払うべきであることを指摘した[1]。今回新しく，経口用 Cephalosporin 剤である Cefadroxil が開発されたので，本剤と CEX の黄色ブドウ球菌に対する抗菌力を *in vitro* で比較検討した。また Cefadroxil の臨床的検討もあわせて行なったので，その成績を報告する。

材料と方法および対象症例

1) 実験材料と方法

(1) 被検菌株：1977年11月から1978年7月までの間に慶応義塾大学病院臨床中央検査部微生物室細菌において各種臨床材料より分離・同定し，同一患者よりの重複分離株を除外した98株の黄色ブドウ球菌を使用した。

(2) 供試薬剤：Cefadroxil(日本ブリストル株式会社) および CEX (塩野義製薬株式会社) の標準品をそれぞれ会社より提供をうけて使用した。

(3) 抗菌力の測定法：化学療法学会標準法[2]に従い最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌液は Bacto-heart infusion broth の1昼夜培養菌液の100倍稀釈菌液を使用した。薬剤の濃度調整，稀釈，および菌液の稀釈には pH 7.2 の Phosphate buffered saline solution Delbecco (−)を使用した。平板培地の作製には Bact-heart infusion agar を使用した。

2) 対象症例

治験対象症例は扁桃炎患者3例，右耳下腺腫脹患者1例，急性膀胱炎患者3例，急性腎盂腎炎患者3例の計10例で，性別は男性2例，女性8例，年齢17歳から70歳まで，投与量は1日量 750 mg あるいは 1.0 g で，年齢，症状に応じて投与した。

成　績

1) 黄色ブドウ球菌に対する抗菌力の検討

Cefadroxil および CEX の黄色ブドウ球菌98株に対する MIC を Table 1 に示した。Cefadroxil は98株中81株に対し，1.56 μg/ml～6.25 μg/ml の MIC でそのうち55株に対してまでが 1.56 μg/ml の MIC を示した。残る17株中5株に対する MIC は 12.5 μg/ml，12株に対しては 25 μg/ml 以上の MIC で，そのうち4株に対する MIC は 100 μg/ml 以上であった。一方，CEX のこれら98株に対する MIC は76株に対し 1.56 μg/ml～6.25 μg/ml で，そのうち55株に対し 3.13 μg/ml の MIC であった。残る22株中7株に対し CEX は 12.5 μg/ml の MIC を示し，15株に対しては 25 μg/ml 以上の MIC を示していた。これら15株中5株に対しては CEX の MIC は

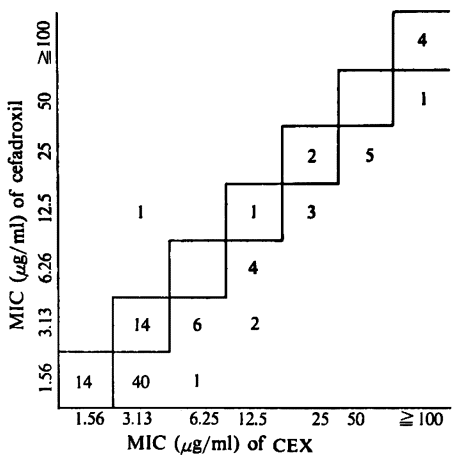
Table 1 Comparative minimum inhibitory concentrations of cefadroxil and cephalexin for *Staphylococcus aureus*

	No. of strains with indicated MIC (μg/ml)						
	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
Cefadroxi	55	22	4	5	7	1	4
CEX	14	55	7	7	5	5	5

100 μg/ml 以上であった。

次に Cefadroxil と CEX のこれら98株に対する MIC の相関を Fig. 1 に示した。Fig. 1 に示したように，CEX の MIC が 1.56 μg/ml である14株に対する Cefadroxil の MIC は 1.56 μg/ml であったが，CEX の MIC が 3.13 μg/ml である55株中40株に対し Cefadroxil の MIC は 1.56 μg/ml，14株に対し 3.13 μg/ml，1 株に対し 12.5 μg/ml であった。CEX の MIC が 6.25 μg/ml であった 7 株に対しても Cefadroxil の MIC は 1.56 μg/ml～3.13 μg/ml であり，CEX の MIC が 12.5 μg/ml であった 7 株中 6 株に対し Cefadroxil の MIC は 3.13 μg/ml～6.25 μg/ml と，CEX に比較して Cefadroxil は黄色ブドウ球菌に対し，1 段階程度優れた抗菌力を示していた。

Fig. 1 Correlogram of MICs of cefadroxil and cephalexin for *Staphylococcus aureus*



しかし CEX の MIC が 25 μg/ml 以上である15株について検討してみると，これら15株に対する Cefadroxil の MIC も 12.5 μg/ml 以上で，しかも12株までに対して 25 μg/ml 以上の MIC であった。すなわち黄色ブドウ球菌は，CEX と Cefadroxil に対し交差耐性を示していた。

2) 臨床的検討

Table 2 に Cefadroxil 投与10症例全例を示した。扁桃炎 3 例中 T. W. 例および S. O. 例は発熱，咽頭痛，扁桃腫大などの自他覚所見の改善および消失を認め有効と判定した。無効と判定した M. I. 例は，17歳の女性で幼少時より扁桃肥大を認め，扁桃炎をくり返している症例であるが，Cefadroxil 投与後扁桃粘液の培養にて常在菌叢より *Haemophilus parahaemolytics* に菌交代を認め，かつ咽頭痛，発赤などの改善を認めぬため無効と判定した。

第 4 例の K. K. 例は Sjögren 症候群にて外来 follow up 中，右耳下腺に膿瘍を形成し，膿より α-溶血連鎖球菌，緑膿菌，表皮ブドウ球菌が検出された。Cefadroxil 1.0g 5 日間投与により，耳下腺腫脹軽減した。排膿による効果も考慮し，また緑膿菌も同時に検出されていたことから，一応やや有効と判定した。

次に Cefadroxil を投与した尿路感染症 6 例の臨床効果についてふれる。S. A. 例は昭和53年 7 月38°C の発熱および腰痛を認め近医受診，抗生剤（薬剤名不明）投与

Table 2 Cases treated with cefadroxil

Cases	Age	Sex	Diseases	Cefadroxil		Isolated organisms	Results
				Dosis(g)	Days		
T.W.	39	♀	Tonsillitis	1.0	7	*Haemophilus parahaemolyticus*	good
S.O.	31	♂	Tonsillitis	1.0	7	Resident flora	good
M.I.	17	♀	Tonsillitis	1.0	7	Resident flora → *Haemophilus parahaemolytics*	poor
K.K.	50	♀	Abscess	1.0	5	α-hemolytic *streptococcus* *Pseudomonas aeruginosa* *Streptococcus epidermidis*	fair
S.A.	29	♀	Acute cystitis	0.75	7	*Staphylococcus aureus* *Corynebacterium*	good
S.N.	70	♀	Acute cystitis	0.75	28	*Escherichia coli* (>10^5/ml)	good
N.M.	58	♀	Acute cystitis	0.75	28	*Escherichia coli* *Citrobacter* (>10^5/ml)	fair
T.S.	54	♂	Acute pyelonephritis	0.75	17	*Escherichia coli* (>10^5/ml)	good
K.O.	22	♀	Acute pyelonephritis	0.75	14	*Escherichia coli*	good
T.I.	26	♀	Acute pyelonephritis	0.75	14	*Pseudomonas aeruginosa* *Enterococcus*	good

され,一時軽快するもmicroscopic haematuriaの持続を指摘され8月26日本院を受診した。尿培養検査では菌数は3,360個/mlで,黄色ブドウ球菌および*Corynebacterium*が少数検出されたに過ぎなかったが,Cefadroxil 1日量750 mg 7日間投与により尿沈渣所見は改善し,尿培養検査成績も陰性のため有効と判定した。S. N. 例は大腸菌が尿中より10^5個/ml以上検出された膀胱炎の症例であるが,Cefadroxilの投与により自他覚所見の消失,菌陰性化を認め有効と判定した。N. M. 例は大腸菌,*Citrobacter*を尿中より10^5個/ml以上分離した症例であるが,Cefadroxilの投与により尿沈渣所見の改善はみたものの,投与後,腸球菌,*Citrobacter*が10^5個/ml以上検出されるためやや有効と判定した。

残る3例の急性腎盂腎炎は全例有効であった。T. S. 例は尿中より大腸菌が10^5個/ml以上検出され,腰痛,38°C以上の発熱を認め,嚢胞腎を基礎疾患とする症例であるが,Cefadroxilにより解熱,自他覚所見の改善,菌陰性化を認め有効と判定した。K. O. 例はNalidixic Acid投与無効の急性腎盂腎炎例で尿培養検査では明らかな起炎菌は不明であったが,解熱,尿沈渣所見の改善を認めたため有効と判定した。最後にT. I. 例であるが,くり返す尿路感染症のため近医にて治療を受けていたが,発熱および排尿時の不快感が持続するため昭和53年9月24日本院を受診した。左CVA tendernessおよびmicroscopic haematuriaを認め,Cefadroxil投与により症状,検査所見の消失改善をみたため有効と判定した。明らかな起炎菌は不明であった。

なお投与例全例外来患者のために,血液検査などの検査は不十分であったが,発疹,発熱,悪心,嘔吐,下痢など特記すべき副作用は認められなかった。

考　察

経口用Cephalosporin剤としてCEXが広く使用されているが,CEX耐性黄色ブドウ球菌の出現については筆者らは既に報告した。今回新しい経口用Cephalosporin剤としてCefadroxilが開発された。そこで黄色ブドウ球菌に対する本剤の抗菌力をCEXと比較したが,本剤はCEX感性株では,CEXに比し優れた抗菌力を示していた。しかしCEX耐性株には本剤も抗菌力が低いことが明らかとなった。従って,黄色ブドウ球菌感染症に本剤を使用する場合には,十分注意を払うべきであると考えられる。

今回の臨床治験では,黄色ブドウ球菌が明らかな原因菌と考えられる症例には遭遇しなかったため,今後本菌感染症に対する本剤の効果については検討を続けていきたい。本剤を使用した各種疾患10例中7例に有効例を認め,特記すべき副作用を認めなかったことは,上気道感染症あるいは尿路感染症に対する経口剤としては使用に耐える薬剤であると考えられよう。

文　献

1) 富岡　一,小林芳夫,山上恵一,小沢幸雄: Cefaclorに関する基礎的,臨床的検討。Chemotherapy 27 (7): 237～242, 1979
2) 日本化学療法学会:最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 23 (8): 1～2, 1975

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES WITH CEFADROXIL

YOSHIO KOBAYASHI, SUSUMU TOMIOKA, YUKIO OZAWA
and KEIICHI YAMAGAMI
Department of Medicine, School of Medicine, Keio University Hospital

Minimum inhibitory concentration of Cefadroxil was determined to *Staphylococcus aureus* by two fold agar dilution method in order to compare with that of cephalexin. *Staphylococcus aureus* tested was 98 strains isolated from clinical materials at Keio University Hospital from 1977 to 1978, and inoculum used was a 100 fold dilution of heart infusion broth overnight culture.

Cefadroxil was more active than cephalexin against cephalexin sensitive strains. Cefadroxil inhibited 55 strains at 1.56 μg/ml, while cephalexin inhibited only 14 strains at the same level. In contrast, cephalexin needed 25 μg/ml or more to inhibit 15 strains, whereas cefadroxil needed the same level against 12 out of 15 strains.

In clinical practice, cefadroxil was administered to 10 patients of various diseases at a daily dose of 0.75 g or 1.0 g, and 7 patients were successfully treated. No side effects were observed with the antibiotic.