

Cefadroxil (BL-S 578) に関する基礎的、臨床的研究

大久保侃・岡本優子・右馬文彦

上田良弘・前原敬悟・牧野純子

関西医科大学第一内科

新 Cephalosporin 系抗生剤の1つとして米国プリストル社で開発された新しい経口剤 BL-S 578 (Cefadroxil) について基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

抗菌性: *Staph. aureus* 38株の Cefadroxil に対する MIC は $0.8 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ にあり、そのピークは $1.6 \mu\text{g/ml}$ で、Cephalexin (CEX) および CGP-9000 よりすぐれていた。*E. coli* 50株の Cefadroxil に対する MIC のピークは $50 \mu\text{g/ml}$ で、CEX や CGP-9000 よりやや劣るが、*Klebsiella* および *Proteus mirabilis* ではこれら比較薬剤の MIC と大差をみとめなかった。

臨床的検討: Cefadroxil を使用した20例のうち、Pickwickian syndrome, 再生不良性貧血および気管支喘息の各1例に合併した慢性気管支炎の計3例には無効で、急性気管支炎1例にやや有効、判定不能ないし保留の4例(寒冷凝集素価上昇2例、回盲部周囲炎を疑った1例および副作用で中止した1例)を除き、残り12例(急性咽喉炎2例、扁桃炎2例、慢性気管支炎3例、気管支肺炎1例、急性腎盂腎炎2例、慢性腎盂腎炎1例、急性膀胱炎1例)は有効と判定した。なお、急性気管支炎の1例に Cefadroxil 投与3日目に悪心、嘔吐および心窩部痛をきたし、また気管支肺炎例に2~3日後、一時的の下痢および好酸球増多(4→11%)がみとめられた。その他には認むべき副作用はなかった。

序 文

今回米国プリストル社で開発された新しい経口の Cephalosporin 剤である BL-S 578 (Cefadroxil) は CEX に劣らぬ製剤とされている¹⁾。われわれはこれについて基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

材 料 と 方 法

I 感受性検査

臨床より分離したグラム陽性およびグラム陰性菌について Cefadroxil に対する MIC を測定し、同時に CEX および CGP-9000 (Ciba-Geigy) のそれをもしらべて比較検討した。なお、測定方法は化学療法学会標準法(寒天平板希釈法)²⁾に依った。

II 臨床的検討

気道感染症15例(上気道炎4例、急性気管支炎3例、慢性気管支炎の急性増悪4例、気管支喘息に併発した感染症2例、気管支肺炎2例)、尿路感染症4例および回盲部周囲炎の疑われた1例、計20例に1日500mg~1500mgの Cefadroxil を経口投与し(食間)、その臨床的効果ならびに副作用について検討を加えた。

成 績

I 感受性検査

Staphylococcus aureus 38株の Cefadroxil に対する MIC は $0.8 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ にあり、そのピークは $1.6 \mu\text{g/ml}$ で、CEX および CGP-9000 よりすぐれている (Fig.

1)。各株の感受性の相関関係を Fig. 2 に示した。

以下同様に Distribution curve は Fig. 1A~D に、Correlogram は Fig. 2A~D に示す。

E. coli 50株の Cefadroxil に対する MIC のピークは $50 \mu\text{g/ml}$ にあり、他の2者よりやや劣る。相関図で見ても大多数の株は Cefadroxil の MIC が他のものの MIC と同等あるいは大きい。

Klebsiella pneumoniae 30株および *Prot. mirabilis* 21株に対する Cefadroxil の MIC は CEX および CGP-9000 のそれと大差はみとめられない。なお、接種菌液を100倍に希釈すると Cefadroxil の MIC は *E. coli* で約2段階、*Klebsiella* および *Proteus mirabilis* で約1段階低下した。

その他の *Proteus* 属の MIC を Table 1 に示したが、ほとんどの株が CGP-9000 および CEX 同様 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。また、*Serratia* 属20株もすべて $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。

II 臨床的検討

症例1 K. O. 37才 男 急性咽喉炎

胃潰瘍および周期性白血球減少症の患者で2日前より全身倦怠感、 39°C 台の発熱、肩凝りが強度となって来院した。当時、咽喉痛もあり、局所に強い発赤を認め、Cefadroxil 1日750mgの3日間投与で諸症状は殆ど消失した。

Fig. 1A Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to cefadroxil, CGP-9000, and CEX

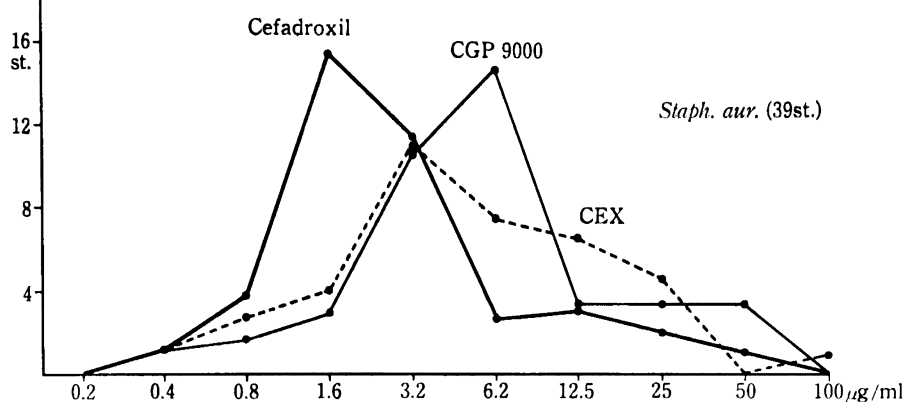
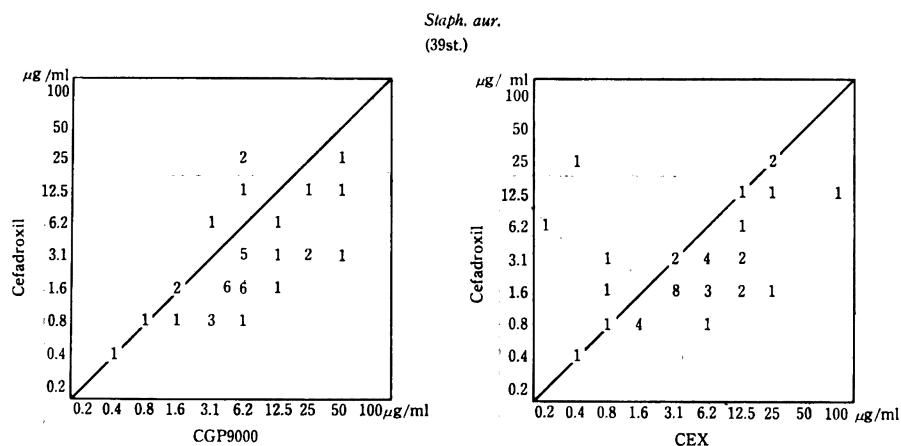


Fig. 2A Susceptibility correlogram of clinically isolated bacteria against cefadroxil, CGP-9000 or CEX



症例2 K. K. 41才 ♂ 急性咽頭炎

約25日前, 咽頭痛および39°C台の発熱をきたし, 某医で治療, 下熱したが咽頭痛がつづき, 咳が出現, ふたたび微熱をきたすようになって来院した。本剤を1日1500mg 5日間の投与ですべての症状が消失した。

症例3 M. H. 27才 ♂ 扁桃炎

元来, 慢性扁桃腫大のある患者で約10日前より頭痛および39°C台の発熱あり, 来院時, 扁桃の発赤, 腫脹ならびに苔をみとめた。本剤1日1500mgを2日間投与し, 3日目来院時には扁桃腫大はⅢ度よりⅡ度となり, 苔および発赤の消失をみ, 自覚症状もなくなっていた。以後消炎鎮痛剤のみを投与したが来院せず, 効果判定は3日目で有効とした。なお, 咽頭菌は *Streptococcus pyo-*

genes であった。

症例4 K. T. 30才 ♂ 扁桃炎

来院前日より咽頭痛ならびに頭痛があり, 来院当日38.7°Cに発熱した。当時扁桃発赤著明で, 苔が全面に認められた。本剤1日1500mgの投与で3日目頃より諸症状は漸次消失した。

症例5 T. H. 25才 ♀ 急性気管支炎

約3週前より咽頭痛をきたし, 次第に咳嗽および黄色粘性痰を伴うようになり, 去痰鎮咳剤とCEXを5日間使用したが軽快せず, 本剤を1日1000mg 4日間投与後, 寒冷凝集価の上昇が判明して中止, 効果判定は保留とした。なお, マイコプラズマ抗体価の上昇はみとめられなかった。

Fig. 1B Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to cefadroxil, CGP-9000, and CEX

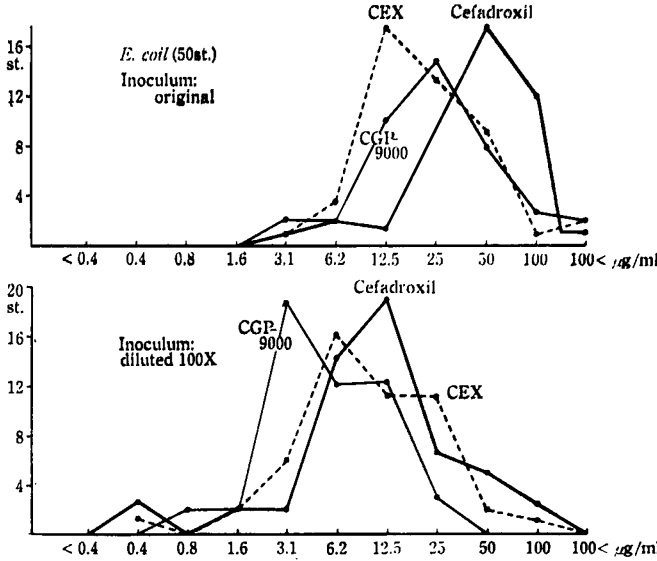


Fig. 2B Susceptibility correlogram of clinically isolated bacteria against cefadroxil, CGP-9000 or CEX

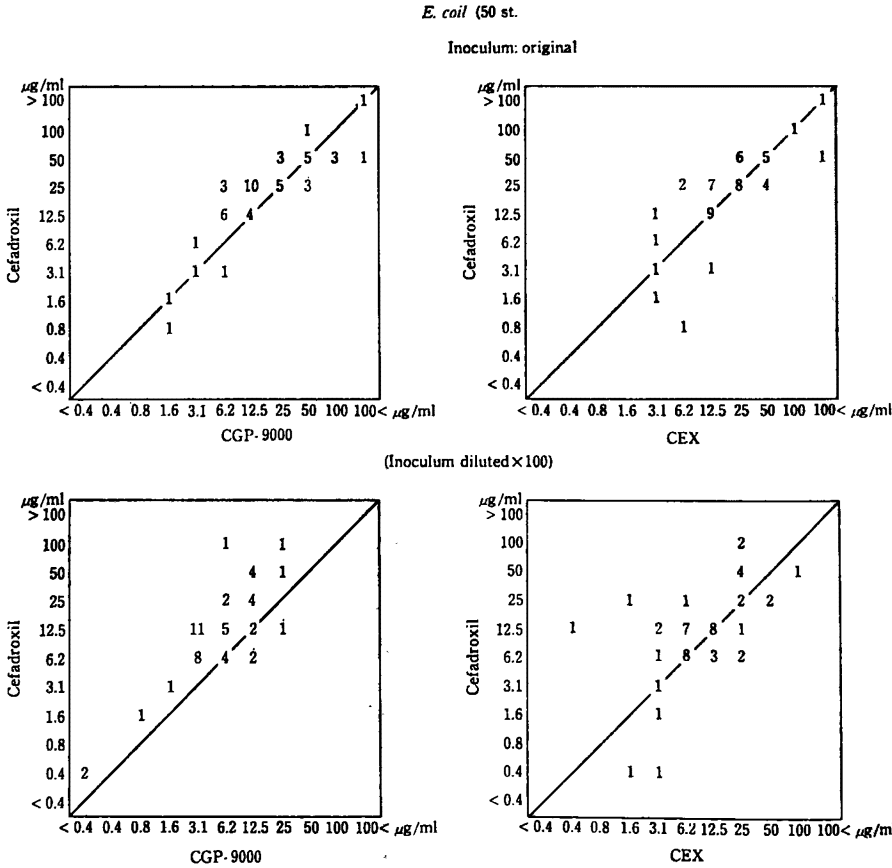


Fig. 1C Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to cefadroxil, CGP-9000, and CEX

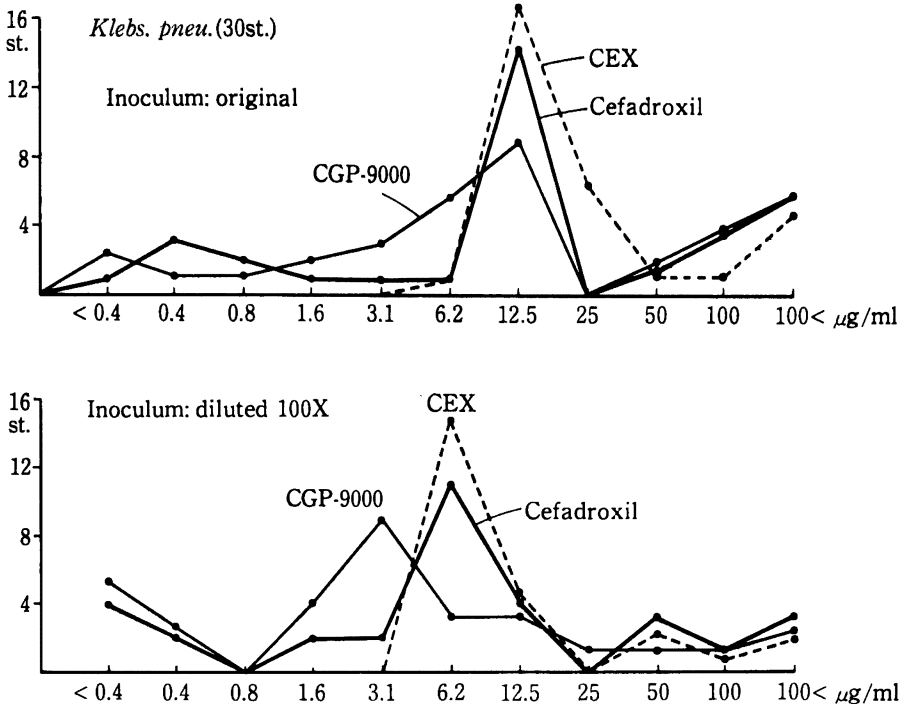


Fig. 2C Susceptibility correlogram of clinically isolated bacteria against cefadroxil, CGP-9000 or CEX

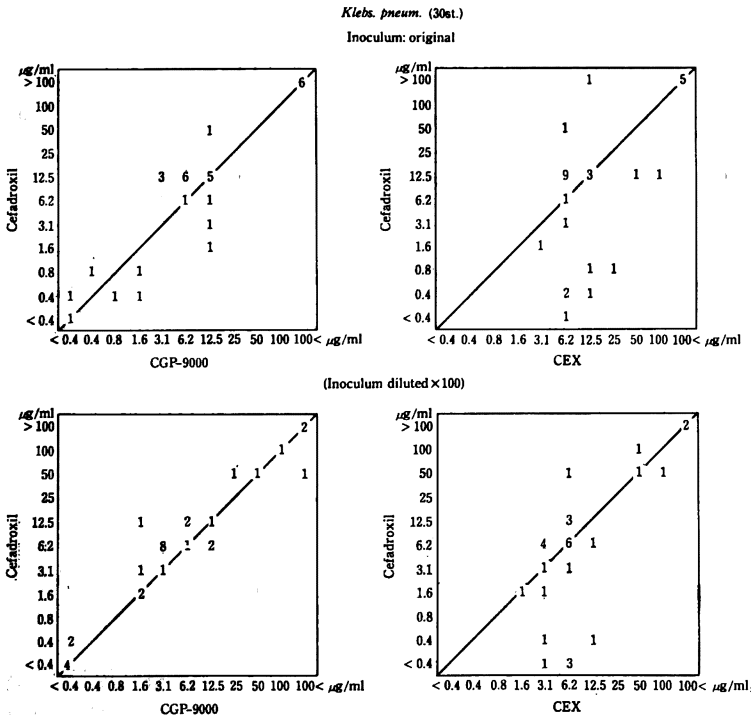


Fig. 1D Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to cefadroxil, CGP-9000, and CEX

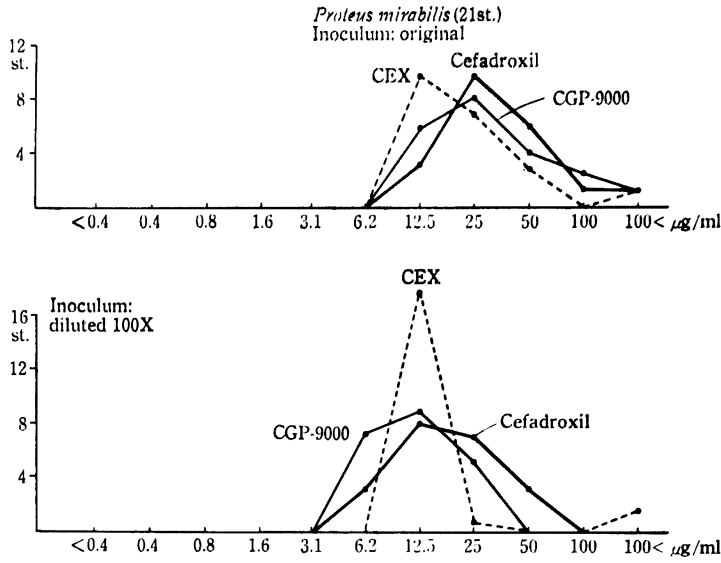


Fig. 2D Susceptibility correlogram of clinically isolated bacteria against cefadroxil, CGP-9000 or CEX

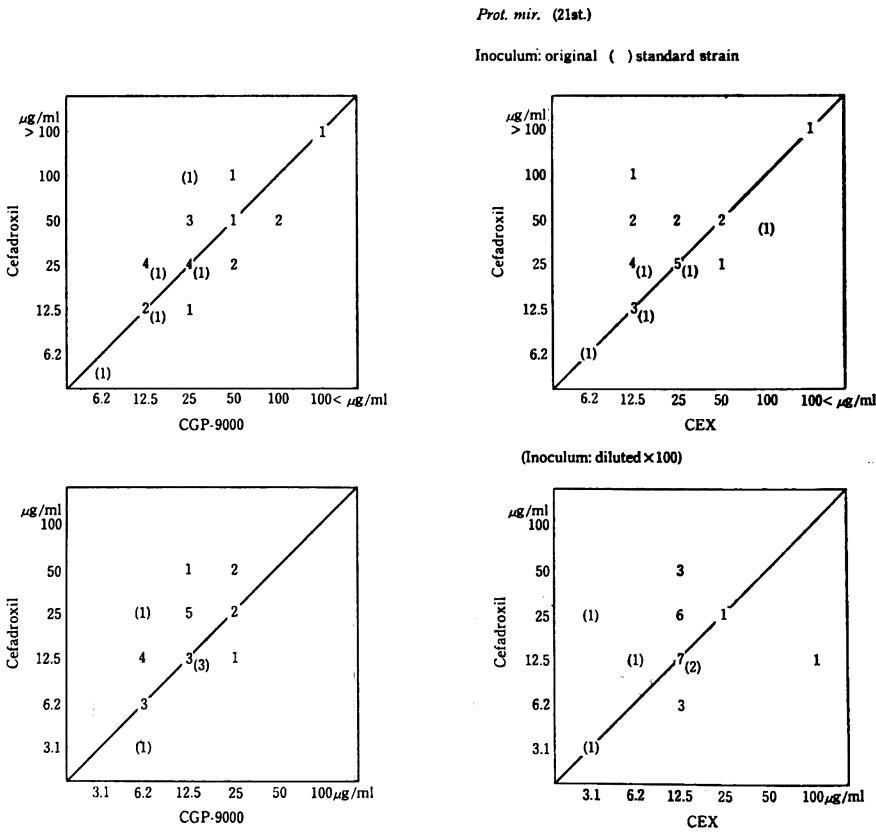


Table 1 MIC ($\mu\text{g/ml}$) of cefadroxil, CGP-9000 and CEX
—Other gram negative bacteria—

	Cefadroxil		CGP9000		Cephalexin	
	original	100 $\times$ diluted	original	100 $\times$ diluted	original	100 $\times$ diluted
<i>Proteus vulgaris</i> (6 strains)	100<	100<	100<	100<	100<	100<
	100<	100<	100<	100<	100<	100<
	50	100<	100<	100<	50	100<
	100<	100<	25	25	100	100<
	100<	100<	100<	100<	100<	100<
	100<	100<	100<	100<	100<	100<
<i>Proteus morganii</i> (2 strains)	100<	50	100<	100<	100<	100<
	100<	50	100<	100<	100<	6.2
<i>Proteus inconstans</i>	100<	100	100<	100<	100<	100
<i>Proteus rettgeri</i> (5 strains)	100<	100<	100<	100<	100<	100<
	100<	100<	100<	100<	100<	100<
	100<	100<	100<	100<	100<	100<
	100<	100<	100<	100<	100<	100<
	100<	100<	100<	100<	100<	100<

Serratia spp. (40 strains): all 100 $\mu\text{g/ml}$ <

症例6 T. N. 69才 ♀ 急性気管支炎

真性多血症および糖尿病で10年来通院加療中の患者で、2～3日来、咳嗽および喀痰をきたし、本剤 250 mg を2回服用後に心窩部痛、悪心および嘔吐をきたし中止した。当時の併用薬剤はそのまま投与をつづけたが、これら消化器症状をみとめなかったことより本剤の副作用と思われる。

症例7 K. O. 23才 ♀ 急性気管支炎

約12日間前より嘔声、発熱あり4日目より微熱、また10日目より胸痛をきたすようになった。この間消炎剤、去痰、気管支拡張剤を使用していたが効なく、本剤を1日750 mg 使用5日目頃に気道感染症状は消失したが、微熱および全身倦怠感持続し、Cefadroxil の投与を11日間で中止、以後神経安定剤の使用で下熱した。なお本症例は元来、低血圧症で通院中の患者である。

症例8 S. T. 78才 ♂ 慢性気管支炎

動脈硬化症および慢性気管支炎で通院中、約10日前より咳嗽および喀痰あり、やがて38°C 台の発熱をきたし、亮薬で2日間後下熱したが諸症例は残っていた。本剤1日750 mg を投与、漸次症状は軽快し、6日目に来院時、胸部乾性ラ音も消失していた。

症例9 K. Y. 34才 ♂ 慢性気管支炎

左官業で元来、慢性気管支炎があった。約10日前より

咳嗽あり、喘鳴を伴うようになった。急性増悪として本剤1日750 mg を使用、約1週間後諸症状の消失をみとめた。

症例10 T. O. 48才 ♀ 慢性気管支炎

Pickwichian 症候群の患者で慢性的に咳嗽および喀痰あり、喀痰菌は normal flora であったが本剤を1日1500 mg、5日間投与した。しかし症状は不変であった。

症例11 Y. K. 23才 ♀ 慢性気管支炎

再生不良性貧血の患者で、通院中咳嗽および喀痰をきたし、咽頭菌は normal flora であったが、本剤を1日1000 mg 7日間投与した。しかし症状は全く不変であった。

症例12 T. K. 22才 ♀ 慢性気管支炎

数年前より気管支喘息で通院中、発熱および咳嗽、喀痰の増加を認め、Josamycin を1日1200 mg 投与で下熱したが、他の症状が残っていたので7日目より本剤にきりかえ、1週間投与するも症状は不変であった。

症例13 T. M. 24才 ♀ 慢性気管支炎

甲状腺腫および気管支喘息のある患者で、来院4日前より咳嗽ならびに喀痰が増強、38°C 台の発熱をきたし来院、1日750 mg の Cefadroxil を4日間投与し諸症状の改善をみとめた。

症例14 S. K. 30才 ♂ 気管支肺炎

Table 2 Clinical trials of cefadroxil

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Doses (g) (mg) daily	(day) duration	Organism detected	Bacter. effect	Clin. effect	Side effect
1	K.O.	37	♀	Pharyngitis acuta	None	250×2	3	<i>α-haem. strep.</i>	unknown	+	None
2	K.K.	41	♂	Pharyngitis acuta	None	500×3	5	<i>H. parainf.</i> <i>Neisseria sp.</i>	unknown	+	None
3	H.M.	27	♂	Tonsillitis chr.	None	500×3	2	<i>Strep. pyog.</i> <i>Neisseria sp.</i>	unknown	+	None
4	K.T.	30	♂	Tonsillitis acuta	None	500×3	7	<i>H. parainf.</i> <i>Neisseria sp.</i>	unknown	+	None
5	T.H.	25	♀	Bronchitis acuta	None	250×4	4	<i>Neisseria sp.</i> <i>H. parainf.</i> <i>α-Strept.</i>	CHA 512 M.P. 84 > undetermined		None
6	T.U.	69	♀	Bronchitis acuta	Polycythaemia Diab. mellit.	250×2	1	—	undetermined		epigastric nausea vomiting
7	K.O.	23	♀	Bronchitis acuta	Hypotension	250×3	11	<i>Neisseria sp.</i> <i>α-haem. str.</i> <i>Candida</i>	unknown	±	None
8	S.T.	78	♂	Bronchitis chr.	Arteriosclerosis	250×3	10	<i>Klebsiella sp.</i> <i>Enterobac.</i> <i>St. epid.</i>	unknown	+	None
9	K.Y.	34	♂	Bronchitis chr.	None	250×3	12	<i>Klebsiella sp.</i> <i>Achromobact.</i>	eliminated	+	None
10	T.O.	48	♀	Bronchitis chr.	Pickwichian syndrome	500×3	5	normal flora	unknown	—	None
11	Y.K.	23	♀	Bronchitis chr.	Aplastic anemia	500×3	4	normal flora	unknown	—	None
12	T.K.	22	♀	Bronchitis chr.	Asthma bronch.	250×4	7	<i>Enterob. cloacae</i>	replaced	—	None
13	T.M.	24	♀	Bronchitis chr.	Asthma bronch.	250×3	4	<i>α-haem. strep.</i>	unknown	+	None
14	S.K.	30	♂	P.A.P.	None	250×3	12	CHA 64, M.P. 128 undetermined			None
15	K.T.	70	♂	Bronchopneumonia	None		30	<i>Klebsiella sp.</i>	eliminated	+	diarrhoea Eo. †
16	K.N.	29	♀	Pyeloneph. acuta	None	500×3	4	—	unknown	+	None
17	T.O.	33	♀	Pyeloneph. acuta	None	250×3	5	GPR <i>E. coli</i>	eliminated	+	None
18	H.M.	44	♀	Pyeloneph. chr.	None	250×4	5	<i>Staph. epid.</i> GPR	eliminated	+	None
19	T.M.	36	♀	Cystitis acuta	Subacute hepatitis	250×4	4	<i>Klebsiella sp.</i> <i>Enterobac. clo.</i>	eliminated	+	None
20	K.T.	39	♀	Perityphilitis chr.	None	250×3	5	unknown	undetermined		None

来院2日前より咳嗽および鼻閉があり、翌日より、それらが増強し、37.6°Cに発熱、本剤を1日750mg、11日間投与、そのうちに下熱、CRPの改善をみとめているが、本例は寒冷凝集素価およびマイコプラズマ抗体の上昇があり、PAPと考えられ、Cefadroxilの効果は判定保留とした。

症例15 K. T. 70才 ♂ 気管支肺炎

約7日前ウィスキーを多量に飲んでから嘔声、発熱、ついで咳嗽および喀痰があり、他医でCEXの投与をう

けるも下熱せず、当科へ紹介された。当時、右肺中～下野に肺炎の像をみとめ湿性ラ音も聴取した。Cefadroxilを1日1500mg 4日間投与したが、3日目より下痢をきたし、患者は勝手に減量し250mgのカプセルを1回1カプセルとし、1日750mg服用し、初診後1週目に来院した。その時はCRPも+5より+1となり胸部X線も著明に改善、ラ音も消失していた。以後、ふたたび1日1500mg服用するも下痢をきたさず、計30日間投与した。投与20日目に好酸球が11%（投与前4%）と増加し

ていたが、中止20日目の検査では2%となった。

症例16 K. N. 29才 合 急性腎盂腎炎

てんかんで精神科で加療中の患者で、約1週間前より全身倦怠感、悪寒、戦慄および頭痛をきたし、腰痛が強度となって当科を受診した。本剤を1日1500mg投与し

て諸症状は著明に改善された。

症例17 T. O. 33才 女 急性腎盂腎炎

約3日前、中腹部および腰部に疼痛をきたし、翌日悪寒、戦慄をもって38°C~40°Cに発熱、頭痛、全身倦怠感を伴い、近医で解熱剤を投与されたが軽快せず本院を訪

Table 3 Laboratory findings before and after cefadroxil administration

No.	Before After	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Thrombo. ($\times 10^4$)	BUN (mg/dl)	GOT (u.)	GPT (u.)	Al-P (BLu.)
1	B	11.4	410	6100	—	12	39	43	6.3
	A	11.0	401	*2100	47.7	13	31	38	5.6
2	B	13.0	443	8100	20.4	13	11	4	5.2
	A	12.5	420	7800	22.3	12	12	4	5.4
5	B	12.9	429	6100	31.2	13	13	3	5.4
	A	12.7	433	6400	—	15	15	5	6.1
7	B	12.1	377	6500	27.5	11	15	6	4.3
	A	12.3	391	6000	28.8	12	13	6	4.7
8	B	12.1	384	7500	30.8	15	25	13	7.3
	A	12.4	387	5900	—	10	27	15	7.2
9	B	14.3	453	7700	20.5	13	16	6	7.0
	A	13.9	444	5400	21.6	15	15	7	6.6
10	B	15.8	509	7800	29.1	16	27	24	5.8
	A	13.4	449	6900	29.1	9	23	21	5.1
11	B	14.6	457	7800	8.7	6	35	50	7.9
	A	12.7	420	7100	4.4	8	38	56	9.2
12	B	15.0	486	11000	—	6	17	7	5.8
	A	15.4	495	13100	34.4	4	21	8	6.4
13	B	13.2	483	8100	23.0	—	19	9	3.8
	A	13.0	482	8700	—	8	18	6	4.1
14	B	15.0	458	8900	16.1	12	23	16	6.6
	A	16.3	500	5900	—	17	27	25	7.7
15	B	14.2	455	8900	—	12	18	13	7.1
	A	15.4	501	7500	—	—	19	16	5.7
16	B	14.4	469	5300	—	—	16	11	6
	A	12.2	396	3500	—	—	16	6	7.1
19	B	13.2	416	7300	19.8	10	★ 223	★ 249	★ 24.0
	A	14.3	455	8300	32.1	11	283	261	26.2
20	B	10.2	415	4400	11.0	15	17	7	3.7
	A	10.1	406	5100	12.0	12	—	—	—

* Recur. leucop.

★ Hepatitis subacuta

れた。Cefadroxil を1日750 mg 投与, 3日目より諸症状が著明に改善された。

症例18 H. M. 44才 男 慢性腎盂腎炎

3年前より毎年、夏に全身倦怠感、微熱および腰痛をきたし、医治をうけるも軽快せず、本年も7月初めより同じ症状をきたして5日目に来院した。尿に腎盂腎炎の所見があり、本剤を1日1000 mg 5日間の投与で尿所見は著明に改善され、諸症状も消失した。

症例19 T. M. 36才 男 急性膀胱炎

5月初め頃より全身倦怠感が強度であったが、放置していたところ、約5日前より、下腹部痛、排尿痛、残尿感ならびに尿の濁濁を訴え来院、急性膀胱炎として本剤を1日1000 mg 投与、4日目に来院したときには尿所見ならびに諸症状の改善をみとめていた。ただし本症例は初診時の肝機能検査で異常があり、恐らく5月頃より肝炎があり、そこへ膀胱炎が併発したものと思われ、以後そのための入院となった。

症例20 K. T. 39才 男 回盲部周囲炎

約2〜3日前より右下腹部痛および微熱をきたして来院、本剤を1日750 mg, 7日間投与したが不変、その後、神経安定剤および乳酸菌製剤でよかった。その後、注腸透視で回盲部の haustration の低下をみとめるも回盲部末端部は著変はみとめられなかった(病日25日目の検査)。本例は判定保留とした。

これら臨床的に Cefadroxil を投与した結果、20例中、1例は副作用で中止、2例の PAP および回盲部周囲炎の1例は判定保留、無効3例、やや有効1例、残り12例に有効であった。

以上 Cefadroxil の投与前後に実施し得た血液生化学的検査成績を Table 3 に示したが、本剤によると思われる著変はみとめ得なかった。

考案ならびに結論

米国 Bristol 社で開発された内服 Cephalosporin 剤、Cefadroxil につき検討した結果、抗菌性では、Cefadroxil の臨床分離菌 (*Staph. aureus*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* および *Klebsiella*) について MIC を測定したところ、*Staph. aureus* には CEX や CGP-9000 よりすぐれ、*E. coli* では、これらより劣る MIC を得た。しかし *Klebsiella* および *Proteus mirabilis* では比較薬剤の MIC と大差をみとめなかった。

20例の臨床例に Cefadroxil を使用したが、判定不能4例、無効3例、やや有効1例、有効12例で、経口 Cephalosporin 剤として満足すべき臨床効果が得られた。

全例が外来患者で、使用前後に十分な生化学的検査

がなされていないものもある。症例1では本剤投与前6,100の白血球が投与後2,100となっているが、本例は周期性白血球減少症があり本剤によるとはいえない。心窩部痛などの消化器症状をきたしたものが1例、一過性下痢、ついで好酸球増多をきたしたものが1例あった。

以上のように Cefadroxil の抗菌力を従来の内服 Cephalosporin 剤 (CGP-9000, CEX) と比較検討した結果、ほぼ同等の臨床成績が得られることを示唆する成績を得、事実、臨床例に用いた成績でも、経口 Cephalosporin 剤としてほぼ満足すべき効果がみられ、副作用少なく、本剤は十分臨床応用に値する抗生剤と認められる。

文 献

- 1) Bristol 社: Cefadroxil 文献集
- 2) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法について
Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
Chemotherapy 23: 1~2, 1975

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFADROXIL

HIROSHI ŌKUBO, YURUKO OKAMOTO, FUMIHIKO UBA,
YOSHIHIRO UEDA, KEIGO MAEHARA and JUNKO MAKINO
First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

Cefadroxil, a new cephalosporin derivative developed by Bristol Company, was examined on its *in vitro* antibacterial activity and its clinical effectiveness.

1) *In vitro* antibacterial activity against bacteria isolated from human infection foci:

MICs of the drug against *Staph. aureus* were mostly 1.6 or 3.1 $\mu\text{g/ml}$, that is more active than cephalixin and CGP-9000 (Ciba-Geigy). Cefadroxil showed similar activity to the other two drugs, whereas against *E. coli*, *Prot. mirabilis* and *Klebsiella* spp., each peak was located at 50, 25 and 12.5 $\mu\text{g/ml}$ respectively. The activity of the drug was thus slightly inferior with *E. coli*, while it was almost the same with *Prot. mirabilis* and *Klebsiella* spp. MIC of cefadroxil descended remarkably in each strain species with 100 fold diluted bacterial inoculum.

2) Clinical trials:

Cefadroxil was administered clinically per os at a daily dose of 750 ~ 1,500 mg in 20 patients of various infections (upper respiratory tract infection 4, acute bronchitis 3, chronic bronchitis 6, pneumonia 3, and pyelonephritis 3, and acute cystitis and ileitis terminalis each 1). Out of 16 cases evaluated, 12 cases responded well to the treatment.

As to the side effects of abnormal laboratory data attributable to the drug, only one patient showed gastric symptom and another one diarrhea with eosinophilia.

From the above results, cefadroxil may be expected to be available for one of cephalosporin derivative for oral use.