

Cefadroxil の内科的疾患への応用

辻本兵博・清水賢一・丸山博司

星ヶ丘厚生年金病院内科

Cefadroxil 1.0~1.5 g/日を3~14日間、呼吸器感染症9例、慢性尿路感染症の急性増悪4例、計13例に投与し、1例の著効を含む8例に有効、有効率75%という成績をえた。呼吸器感染症の殆どは、慢性気管支炎あるいは気管支拡張症の急性増悪症例で、1例を除き肺炎を併発していた。そのうち、マイコプラズマ肺炎および原発性非定型肺炎の3例を除くと、6例中5例83%に有効であった。尿路感染症も慢性膀胱炎の急性増悪の2例と腎盂炎2例で、いずれも *E. coli* 感染症で、臨床的に全例有効で、細菌学的に *E. coli* 全部消失したか、菌交代した。

副作用は1例に嘔気・食思不振で3日後に内服を中止した1例を認めたが、その後無治療で2~3日後に快復した。

最近開発された Cefadroxil は強力なしかも広範の抗菌力を発揮する半合成 Cephalosporin 内服剤である。その抗菌活性は、臨床材料分離株 602 株について、Cephalexin と Cefradine についての比較実験で、同程度の活性を示す¹⁾。しかし、Cefadroxil はマウスに対する *S. pyogenes* の実験的感染症に対しては、後2者よりはすぐれた抗菌力を示している¹⁾。

この事実は等量内服した場合、血中濃度の半減時間が Cefadroxil が後2者より長時間を要するという成績²⁾に一致している。

この新しい薬剤を呼吸器感染症および尿路感染症に応用することができた。その成績の概要を報告し、2~3の知見を加えたい。

I. 研究 方 法

1. 治療対象

呼吸器感染症9例—細菌性肺炎7例（マイコプラズマ肺炎2例を含む）、3年来の慢性気管支炎の急性増悪1例、ウイルス肺炎1例—および尿路感染症4例、計13例である。外来治療を中心としたので、病室の都合で入院が遅れた2例の重症例を除き、8例の中等症と軽症3例である。9例の呼吸器感染症のうち5例に気管支拡張症が基礎疾患として合併しており、1例に胸郭成形術の実施された肺結核治癒後に慢性気管支炎が合併している。いずれも10年以上の陳旧性のものである。尿路感染症4例中、5年以上の慢性膀胱炎の急性増悪1例を含む慢性膀胱炎の急性増悪3例が基礎疾患と同様に考慮され、13例中11例迄が感染症を基盤とした慢性基礎疾患を持った症例であった。

2. 治療方法

Cefadroxil 1.0ないし1.5 gを分3あるいは分4で内服せしめた。いずれも単独投与で、他の抗菌剤の併用

は禁じた。投与時間は7~14日間とした。上記症例に、Cefadroxil 治療前に抗生物質の投与されていたのは2例で、1例は無効、他の例は薬剤名も不明で効果も判定できなかった。

3. 薬効判定

肺炎に関しては、胸部X線陰影の全部消失を著効、面積で半分以上の消退を有効、2割の消退をやや有効、それ以下の場合を不変、2割以上の陰影の増加を増悪とした。

気道感染症においては、喀痰量、咳嗽の程度の著しい減少とその他 CRP、白血球数などの正常化を著効とした。喀痰量の半量以下に減少した場合と、その他の症状所見の改善をみる場合を有効とした。

尿路感染症の場合においては、次のようにして判定した。著効とは、投与前の尿より検出された起炎菌の消失は勿論、発熱の消失など自覚症状の日常生活に支障されない程度に迄3日以内に改善した場合をいう。起炎菌の消失と自他覚症状の消失が4~7日を要した場合、有効と判定した。7日以内に自他覚症状の消失をみたが、起炎菌の減少(10^4 以内)をみても消失に到らなかった場合をやや有効とした。自他覚所見の如何に拘らず、起炎菌が存続し、減少しても 10^4 以上の減少に達しないものを不変とした。

II. 治 療 成 績

1. 総合効果

治療効果の概要を Table 1 に示した。13例中、著効1例7.7%、有効8例61.5%、やや有効1例7.7%、判定不能1例であった。有効以上の有効率は12例中9例75.0%であった。

呼吸器感染症9例中適応外のマイコプラズマ肺炎と原発性異型肺炎3例を除く6例中1例に著効、4例に有効、

Table 1 Clinical evaluation of cefadroxil treatment in respiratory and urinary tract infections

Case	Age	Sex	Diagnosis	Stage	Underlying disease and complication	Dose (g x days)	Clinical effect	Side effect	Previous chemotherapy
1 M.Y.	44	F	Pneumonia	Far advanced	Bronchiectasis (5y<)*	1.5 x 14	Fair	None	None
2 H.D.	37	F	Pneumonia	Moderate	Bronchiectasis (15y)	1.5 x 11	Good	None	None
3 Y.U.	60	M	Pneumonia	Moderate	Bronchiectasis (10y<)	1.0 x 14	Good	None	None
4 T.Y.	68	M	Pneumonia	Minimum	Chronic bronchitis (Thoracoplasty-TB) (10y≤)	1.5 x 7	Good	None	None
5 T.I.	84	M	Pneumonia	Moderate	Chronic bronchitis (10y<)	1.0 x 14	Good	None	MINO x 7 days (Poor)
6 S.T.	73	M	Pneumonia (MP)**	Minimum	Bronchiectasis (15y)	1.0 x 7	Poor	None	None
7 H.D.	37	F	Pneumonia (MP)	Moderate	Bronchiectasis (15y)	1.0 x 3 (disrupted)	Unknown	Anorexia Nausea	None
8 Y.M.	30	F	Pneumonia (PAP)***	Moderate	—	1.0 x 7	Poor	None	None
9 K.H.	57	F	Acute exacerbated bronchitis	Moderate	Chronic bronchitis (3y<) Obesity, Hypertension	1.0 x 14	Excellent	None	None
10 Y.T.	48	F	Acute pyelitis (15 days)	Moderate	—	1.0 x 7	Good	None	None
11 T.F.	71	F	Acute pyelitis	Far advanced	Chronic cystitis (5y<)	1.0 x 8	Good	None	None
12 K.M.	74	F	Acute exacerbated cystitis	Minimum	Chronic cystitis Diabetes mellitus (7y)	1.0 x 11	Good	None	None
13 H.O.	49	F	Acute exacerbated cystitis	Moderate	Chronic cystitis (2y)	1.0 x 11	Good	None	None

* () : Duration of illness ** MP: Mycoplasma pneumonia *** PAP: Primary atypical pneumonia

Table 2 Bacteriological findings following cefadroxil treatment

Case No.	Causative or detected organism				Bacteriological effect
	Before treatment		After treatment		
1	<i>H. influenzae</i>	1 × 10 ⁸	<i>Candida albicans</i>	1 × 10 ⁸	Replaced
2	<i>H. influenzae</i>	5 × 10 ⁸	<i>H. influenzae</i>	1 × 10 ⁸	Persisted
3	<i>H. influenzae</i>	1 × 10 ⁷	<i>H. influenzae</i>	2 × 10 ⁶	Persisted
4	Normal flora		Normal flora		Unknown
5	<i>H. influenzae</i>	8 × 10 ⁷	<i>S. pneumoniae</i>	1 × 10 ⁹	Replaced
9	<i>H. influenzae</i>	1 × 10 ⁷	<i>Enterobacter cloacae</i>	2 × 10 ⁶	Replaced
			<i>K. pneumoniae</i>	1 × 10 ⁶	
			<i>H. influenzae</i>	3 × 10 ⁶	
10	<i>E. coli</i>	1 × 10 ⁸	<i>P. mirabilis</i>	1 × 10 ⁴	Replaced
			<i>S. faecalis</i>	7 × 10 ³	
11	<i>E. coli</i>	3 × 10 ⁶	<i>P. mirabilis</i>	2 × 10 ³	Replaced
			<i>Enterobacter cloacae</i>	1 × 10 ²	
12	<i>E. coli</i>	3 × 10 ⁸	<i>P. vulgaris</i>	5 × 10 ³	Replaced
			<i>P.morganii</i>	6 × 10 ³	
13	<i>E. coli</i>	1 × 10 ³	<i>P. mirabilis</i>	4 × 10 ⁴	Replaced
	<i>S. faecalis</i>	5 × 10 ⁵	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 × 10 ⁴	

1例やや有効で有効率は83.3%である。著効をえた慢性気管支炎の急性増悪例は軽症ではあったが、1日20回以上の膿性痰が3日後には2～3回の喀出に減少し、7日後には1回に減少した。症例 No. 1は重症で広範囲の陰影に発熱・白血球増多、多量の膿性痰、脱水などがあつた。入院病室なく外来で、Cefadroxilを1.5g投与した。X線像には改善を認めなかったが、白血球の正常化、膿性痰の減少などの所見の改善が認められたので、やや有効と判定した。ちなみに、その後入院しHR 756を点静し、陰影がほぼ消失した。

症例 No. 2, 3, 4, 5はいずれも感染症を惹起しやすい気道感染症に合併したもので、X線像は相当部分消失しても、完全には消えなかったので有効と判定した。勿論、膿性痰の減少、白血球数やCRPの正常化は認められている。

尿路感染症4例ではいずれも有効で、100%の有効率をえた。3例に慢性尿路感染症の既往歴があつたが、尿中白血球数を除く完全な臨床所見の改善をみた。症例 No. 11も高熱、脱水、食思皆無の重症例であつたが、Cefadroxil 1.0g投与でよく反応し、投与3日間で自覚症状消失し、7日後には臨床検査所見も正常化した。しかし、細菌学的に*E. coli*が他の細菌に置換した為に著効とは判定せず、有効とした。

2. 細菌学的効果

効果判定対象外—Cefadroxilの抗菌範囲をこえた症

例一の症例 No. 6, 7, 8の3例を除外して考えた。2例が正常細菌叢のみで、起炎菌と考えられるものが検出されなかった。他の4例の呼吸器感染症はいずれも、*H. influenzae*を $10^7 \sim 10^8$ /ml喀痰中より検出した。Cefadroxil治療により1例は*Candida albicans*に、1例は*S. pneumoniae*に置換されたが、他の2例は*H. influenzae*が依然として検出された。これらを臨床総合効果と対比すると菌置換2例はやや有効と有効各1例であり、起炎菌存続2例はいずれも有効であつた。臨床著効例 No. 9では*H. influenzae* 10^7 /mlが*H. influenzae* 3×10^8 /mlと減少し、*Enterobacter cloacae* 2×10^8 /ml、*K. pneumoniae* 1×10^8 /mlと置換されている。喀痰1mlに対する数値では上記のようにあまり有効でないかの印象をうけるが、1日の喀痰量は1/30以下に減少しているの、やはり著効には間違いなく、Cefadroxil 2週間投与後放置しても、再燃をみなかった。

尿路感染症はいずれも*E. coli* $10^8 \sim 10^9$ /mlの感染症であつたが、1例は*E. coli* 10^8 /mlと*S. faecalis* 5×10^8 /mlの混合感染であつたが、これらは*Proteus*属、*S. faecalis*, *Enterobacter cloacae* et *aerogenes*に置換した。慢性経過の3例は当然といえるかもしれないが、急性腎盂炎の1例も発症は15日前で、この間に抗生物質が使用されており、証拠はないが、慢性尿路感染症であつたかもしれない。

III. 副作用

患者の訴えによる副作用は、投与2日後から食思不振、嘔気が出現した1例のみである。3日後に耐えられないと自ら中止した。その後は無治療により、自然に3日後には快復している。又、他覚的な副作用も観察しえなかった。

検査所見としては、その概要を Table 3 に一括した通りである。尿所見は表に示さなかったが、投与前と比較して異常所見は認められなかった。赤血球および Hb 値には治療前後を通じて有意の変化を示した例はみあた

らない。また、BUN、クレアチニン値には正常範囲を逸脱した症例に遭遇しなかった。肝機能検査では、No.11において ALP 値が 11.0 U から 13.6 U (正常値 $\leq$ 12.0) へ増加している。

IV. 考 按

Cefadroxil を呼吸器感染症9例、尿路感染症4例、計13例に投与して、著効1例を含む8例に有効—有効率75.0%—という成績をえた。抗菌スペクトラムを逸脱したマイコプラズマ肺炎と原発性非定型肺炎の3例を除くと、10例中9例90%という高率に有効であった。この成

Table 3 Haematological and biochemical findings before and after cefadroxil treatment

Case	Treatment	WBC	RBC ($\times 10^4$)	Hb (mg/ml)	I.I.	GOT (u)	GPT (u)	AL-P	BUN	Creati- nine	BSG (mm)	CRP
1	Before	10400	412	12.7							55	7+
	After	7000	420	12.6	(0.5)	21	10	4.1	6.2	0.7	28	2+
2	Before	7800	367	11.2	4	10	8	5.4			28	2+
	After	3200	370	10.4	5	13	8	5.8	11.2	0.9	14	—
3	Before	3900	502		5	22	14	6.2			21	4+
	After	3300	433	14.5	5	27	15	6.1	11.5	1.0	18	—
4	Before	4300	330	12.1	(0.5)	20	13	4.2	8.9	0.9	20	1+
	After	5100	308	11.9	(0.8)	17	20	12.2	16.8	0.3		—
5	Before	8600	405	13.8	5	15	11	4.9	18.9	0.9	32	3+
	After	4500	396	13.6	5	13	8	8.3	14.5	0.9	27	1+
6	Before	6400	421	14.7	6	10	9	5.8	12.8	0.9	7	±
	After	7200	414	14.4	6	13	9	5.3	13.3	1.0	7	—
7	Before	4100	431	11.9	5	9	7	7.5	10.4	0.7	18	±
	After	5500	407	11.5	6	11	6	6.9	8.2	0.6	35	—
8	Before	6000	425	13.8	5	10	7	5.8	9.7	0.9	30	5+
	After	5900	413	13.3	5	8	8	5.2	11.0	0.7		—
9	Before	7900	444	13.6	5	20	17	5.0	15.5	1.3	59	1+
	After	5400	432	13.7	5	22	21	6.2	8.6	1.1	37	—
10	Before	5000	383	11.6	8	10	12	5.3		0.7	13	1+
	After	4800	365	11.4	6	16	12	4.9		0.7	8	—
11	Before	7700	344	12.0	8	37	27	11.0	16.3	1.0	62	6+
	After	5500	352	12.0	7	23	20	13.6	17.2	1.0	110	—
12	Before	4900	359	12.3	/	14	9	7.6	19.7	0.7	32	
	After	5000	363	12.1	/	10	9	7.8	22.5	0.8		
13	Before	10100	438	13.9	6	10	10	5.7	12.8	0.7	6	
	After	4500	440	12.9	5	13	10	5.8	11.2	0.8	5	

() : total bilirubin value

績は内服剤としては期待通りの良好な成績であった。

細菌性（マイコプラズマを除く）肺炎5例中4例と慢性気管支炎の急性増悪1例には、いずれも *H. influenzae* を喀痰より検出した。

そのうち、3例は菌交代、3例は *H. influenzae* が残存していた（1例は多数菌種が検出されたので重複）。5例共慢性気管支炎ないし気管支拡張を基礎疾患として2、3～10年以上も罹患していた事が背景にあることから、著効（胸部X線像の完全消失と排菌の陰性化）をうることは困難なことは十分予想され、菌交代の認められることも当然であろう。しかし、胸部X線像の改善、臨床像として膿性痰の著しい減少、CRPの陰性化、白血球数の正常化、その他炎症に付随した自覚的所見の改善は十分に観察されたので有効とした。*H. influenzae* の存続した症例も喀痰喀出回数が半減以上減少し、1回の喀出量も少なくなっており、1日全体量としては1/3～1/10以下に減少したと考えられるから、*H. influenzae* の菌量も著しく減少したと考えられる。

一方、*H. influenzae* に対する薬剤のMICは平均27.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ¹⁾であることから、大体この付近にMIC分布があると考ええると、薬効の十分発揮できる場合と、やや有効程度の薬効の上限に近いと考えられ、上記呼吸器感染症に対する効果は妥当と考えられる。

このような考え方からすると、尿路感染症の場合、本報告の経験例は *E. coli* 感染症で、MICは低いので²⁾尿中から除かれたという成績とよく一致する。菌交代したとはいえ、臨床所見も殆ど改善したので、有効と考えている。すなわち、Cefadroxilの抗菌力に対する評価が低下するものではない。

以上、僅かの症例であったが、主として中等症以下の内科的感染症に対してCefadroxilが有効である事がわかった。しかし、用量、投与日数に関しては、考察を加えるだけの資料がえられなかった。今後の検討にまちたい。

本論文の要旨は第27回日本化学療法学会総会（昭和54年6月7日・於・福岡）にて発表した。

文 献

- 1) BUCK, R. E. & K. E. PRICE: Cefadroxil, a new broad-spectrum cephalosporin. Antimicrob. Agents & Chemother. 11: 324～330, 1977
- 2) PFEFFER, M.; A. JACKSON, J. XIMENES & J. P. DE MENEZES: Comparative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalexin, and cephradine. Antimicrob. Agents & Chemother. 11: 331～338, 1977
- 3) ブリストル・レポートによる。

APPLICATION OF CEFADROXIL IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

TAKEHIRO TSUJIMOTO, KENICHI SHIMIZU and
HIROSHI MARUYAMA

Department of Internal Medicine, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

Cefadroxil, a new cephalosporin derivative, was clinically applied on 9 cases of respiratory tract infection and 4 cases of urinary tract infection. Cefadroxil was given orally at a daily dose of 1.0 g or 1.5 g dividing 4 or 3 times. In one case of primary atypical pneumonia, the administration was disrupted 3 days after the onset of treatment by side effects of anorexia and nausea.

In overall evaluation, good result was obtained in 9 cases, 75 % of 12 cases subjected to analysis. Out of 8 respiratory tract infections, 1 acute exacerbation of chronic bronchitis and 7 bacterial pneumonia containing 2 mycoplasma pneumonia, good results were shown in 5 cases (62.5%). Cefadroxil was effective in all 4 cases of urinary tract infection, though there was included a case of chronic cystitis for 3 years or over. All of them were infected with *E. coli*, which was replaced by other gram-negative bacilli after cefadroxil treatment.