

Cefadroxil に関する基礎的、臨床的検討

栗村 統・玉木和江・佐々木英夫

国立具病院内科

森 岡 祐 介

国立具病院薬剤科

土井秀之・矢口博美・末田和子

国立具病院検査科細菌部

新しい内服用半合成 Cephalosporin 系抗生物質である Cefadroxil について、その抗菌力と臨床効果について検討した。その結果は次のとおりである。

1. 抗菌力：Gram 陽性菌では *Enterococcus* を除き強い抗菌力を示した。CEX と比較して、両者の間には差はみられなかった。Gram 陰性菌に対する抗菌スペクトルは他の Cephalosporin 剤と同じであるが、Cefadroxil の抗菌力はやや劣った。
2. 臨床効果：呼吸器感染症 6 例中 3 例に有効であった。無効の 3 例の起因菌はいずれも *Haemophilus* であった。*Streptococcus pyogenes* による急性扁桃炎に有効であった。尿路感染症 5 例は全例に有効であった。
3. 副作用：4 例に軽度の好酸球増多がみられた。

感染症に対する化学療法分野で、 β -lactam 環系抗生物質は、スペクトルの広さ並びに安全性の高さ故に、外来患者および入院患者に対し常用されている。今回 Bristol 社で開発された新しい内服用半合成 Cephalosporin 系抗生物質である Cefadroxil の供与をうけたので、我々はその抗菌力と臨床効果について検討した。

対象および方法

使用培地：感受性 disc 用培地「栄研」を用いた。

MIC 測定：化学療法学会標準法¹⁾に準じ、接種菌量は 10^6 とした。

Disc 法による抗菌力測定：各 disc にそれぞれ 5 μ g, 10 μ g, および 25 μ g の Cefadroxil を含むように作製した。比較に用いた disc は ABPC, CBPC, CER, CEZ および CEX の 3 濃度感受性 disc 「栄研」である。

臨床例：気管支肺炎 4 例、急性気管支炎 1 例、慢性気管支炎 1 例、扁桃炎 1 例、腎盂腎炎 4 例および前立腺炎 1 例の計 12 例である。この中で入院患者および外来患者はそれぞれ 6 名ずつである。投与法は 1 日量 1.5 g の 1 例を除き毎食後並びに就床前の 4 回投与である。

結果：当院に保存されていた臨床分離株に対する MIC の分布を Table 1 に示す。

Gram 陽性菌は、*Staphylococcus* と α -*Streptococcus* である。*S. aureus* および *S. epidermidis* は共に良い感受性を示し、過半数の株が 0.78 μ g/ml 以下であった。 α -*Streptococcus* に対しては、さほど良い感受性は見ら

れず、3.13 μ g/ml 以上の MIC であった。

Gram 陰性桿菌に対しては、*Staphylococcus* で見られたような良い感受性は見られなかった。*Klebsiella*, *E. coli* および *Salmonella* では、比較的感受性が高く、10 株中 9 株が 6.25 μ g/ml より低濃度の MIC を示した。次いで感受性が高かったのは、*Shigella*, *Haemophilus* および *Proteus mirabilis* で、大部分の株が 12.5 μ g/ml か、あるいはそれ以下の MIC を示した。*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* sp., *P. morganii* および *P. vulgaris* では、全部または大部分の株が 25 μ g/ml 以上の MIC を示した。

Disc 法による成績を Table 2 に示した。3 濃度の中で中濃度 (10 μ g/disc) 以下の濃度の disc で増殖が阻止された場合に感受性があると判定した。Gram 陽性菌では、Cefadroxil は CER, CEZ に比較するとやや抗菌力が劣る傾向があるが、CEX とは同程度の抗菌力を示した。ABPC 並びに CBPC と比較すると、Cefadroxil はほぼ同程度か又はより優れた抗菌力が見られた。*Enterococcus* のみは ABPC 並びに CBPC に強い感受性を示し、Cephalosporin 系抗生物質は劣り、特に CEX および Cefadroxil には殆ど感受性を示さなかった。Gram 陰性桿菌のうち *E. coli* および *Klebsiella* に Cefadroxil は良い抗菌力を示し、*Haemophilus*, *Salmonella* に対しても抗菌力が見られたが、他の Cephalosporin 系抗生物質に比べるとやや劣った。しかし *E. coli* では、ABPC,

Table 1 MICs of cefadroxil to the clinical isolates

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											Total	
	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		>100
<i>S. aureus</i>				6		4							10
<i>S. epidermidis</i>		1	3	3		2	1						10
α - <i>Streptococcus</i>						1		1		1	1	1	5
<i>Citrobacter</i>								1	3	1	3	2	10
<i>Klebsiella</i>							9	1					10
<i>Enterobacter</i>							1		6		2	1	10
<i>E. coli</i>							9			1			10
<i>Salmonella</i>						1	8					1	10
<i>Shigella</i>							4	6					10
<i>Serratia</i>												10	10
<i>Acinetobacter</i>											4	6	10
<i>Hemophilus</i>							1	4					5
<i>P. aeruginosa</i>											1	9	10
<i>P. cepacia</i>									4	3	3		10
<i>P. maltophilia</i>												10	10
<i>P. morganii</i>											10		10
<i>P. mirabilis</i>								5	1				6
<i>P. vulgaris</i>												3	3

CBPC よりも良い抗菌力を示した。

臨床効果

Table 3 に示すように12例に使用した。症例1から症例6までは呼吸器感染症である。効果については、体温、喀痰量、咳嗽、胸部X線像の推移により判定した。

症例1および症例2は、共に気管支拡張症の増悪例で *Haemophilus* が分離された。1日2.0gで14日間投与したが効果はみられなかった。症例3は、やはり *Haemophilus* を起炎菌とする気管支肺炎である。経過中に強い右季肋部痛と黄疸が出現し、胆石症として第9病日に外科に転科した例である。Cefadroxil の投与は8日で中止したが、この時点ではX線像も改善されず、無効と判定した。症例4から症例6までは、*S. pneumoniae* による気管支肺炎と急性気管支炎である。1例のみ1日3.0gを投与したが、他はすべて2.0gで、投与日数も、14日が1例、7日が2例である。全例で効果がみられ、*S. pneumoniae* による呼吸器感染症に対する Cefadroxil の投与は、強力な手段の1つであることが実証された。

症例7は、*S. pyogenes* による急性扁桃炎である。2.0g 7日間の投与で治癒した。

症例8から症例12までは、前立腺炎1例を含む尿路感染症である。起炎菌と思われる分離菌は、*E. coli* 2例と、

その他 *Enterococcus*, *Klebsiella*, *S. epidermidis* のそれぞれ1例ずつである。使用量は1.5g/日が1例で、残りは2.0g/日である。使用期間は5日から14日にわたる。全例に効果がみられた。効果は自覚症状の改善と、尿所見の推移で判定した。

Cefadroxil 投与前後の検査所見を Table 4 に示す。GOT 値は症例3および症例11で上昇した。症例3はAl-Pも上昇している。症例3は前項でも述べたごとく、経過中に胆石症が発症し、後日、胆のう摘出術が施行された例で、GOT および Al-P の変化は Cefadroxil 投与とは関係がないと考えられる。症例11は、慢性肝炎の経過中に前立腺炎が発症した例で、平素からこの程度のGOT の変化はあり、Cefadroxil との因果関係はないと思われる。症例12で血清クレアチニン値がやや高値を示しているが、元来、腎石症の患者で、これも Cefadroxil との関係はないと思われる。症例2、症例9、症例11、症例12で軽度の好酸球増多が見られるが、発疹等は見られず、投与した12例全例に殆ど副作用と認められるものはなかった。

考 按

Cefadroxil の抗菌力は、MIC および disc 法による感受性検査の結果から見ると、Gram 陽性菌に対しては

Table 2 Sensitivities of clinically isolated strains to antibiotics

	ABPC	CBPC	CER	CEZ	CEX	Cefadroxil	Total
<i>Staphylococcus aureus</i>	14	17	20	20	18	18	20
<i>epidermidis</i>	22	22	32	31	26	26	32
<i>Streptococcus</i>							
α	25	25	35	25	31	31	35
β	4	4	4	4	4	4	4
γ	2	2	2	2	2	2	2
<i>pneumoniae</i>	4	4	4	4	4	4	4
<i>Peptococcus</i>	2	2	2	2	2	2	2
<i>Corynebacterium</i>	15	17	18	17	15	14	19
<i>Enterococcus</i>	22	22	15	12	1	1	22
<i>E. coli</i>	13	13	33	35	35	29	37
<i>Klebsiella</i>	4	6	42	43	45	41	47
<i>Haemophilus</i>	54	52	42	37	37	19	56
<i>Enterobacter</i>	0	11	2	2	2	2	15
<i>Proteus</i>							
<i>morganii</i>	0	5	0	0	0	0	8
<i>vulgaris</i>	0	0	0	0	0	0	2
<i>mirabilis</i>	2	2	2	2	2	1	3
<i>rettgeri</i>	0	1	1	1	0	0	3
<i>inconstans</i>	0	4	0	0	0	0	4
<i>Pseudomonas</i> sp.	0	12	0	0	0	0	27
<i>P. cepacia</i>	0	1	0	0	0	0	17
<i>Citrobacter</i>	5	8	0	2	4	1	9
<i>A. anitratus</i>	2	7	1	0	0	0	7
<i>Salmonella</i>	6	6	6	6	6	3	6
<i>Serratia</i>	1	6	0	0	0	0	9
<i>V. parahemolyticus</i>	0	0	2	2	2	2	2
<i>Bacteroides</i>	0	1	0	0	0	0	3
Total							395

CEX とほぼ同程度で、臨床的に使用しても十分にその効果が期待できると思われる。Gram 陰性菌に対しては他の Cephalosporin 剤と同じ抗菌スペクトルを示したが、CEX よりやや劣るような印象をうけた。*Haemophilus* で特にその傾向が強かった。呼吸器感染症で Cefadroxil が無効であった 3 例すべての起炎菌と考えられる分離菌が *Haemophilus* であったことは、*in vitro* の成績と符号する。また *Streptococcus pneumoniae* および *S. pyogenes* による呼吸器感染症ならびに扁桃炎に対する Cefadroxil の効果も、*in vitro* の感受性から理解できる。一方、*in vitro* では殆ど感受性が見られなかった *Enterococcus* による尿路感染症に効果が見られた事実は、Cefadroxil の尿中回収率が 95% に達するためと思われる²⁾。尿路感染症全例に有効であったのは、この理

由によるものであろう。*In vitro* では、Cefadroxil の抗菌力は、*Enterococcus* よりも *Haemophilus* に優れることから、*Haemophilus* による呼吸器感染症にも Cefadroxil を増量することにより、効果が期待できるかも知れない。

投与後に GOT, Al-P, 血清クレアチニンの異常値を示した例があったが、何れの例も基礎疾患があり、Cefadroxil との関連性についてはむしろ否定的である。12 例中 4 例に軽度の好酸球増多をみたが、副作用のために投与を中止した例はなかった。摂食と血中濃度との関係、あるいは血中濃度の半減期の長いこと等²⁾、CEX よりも優れた面もあり、*in vitro* の抗菌力等からみても、Cefadroxil は CEX と同等か、あるいはそれ以上の効果が期待できる抗生物質と考えられる。

Table 3 Clinical effects of cefadroxil

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Isolate	Dosis (g/day)	Duration (day)	Efficacy	Adverse reaction	
1	K.	69	M	Chr. bronchitis	<i>Haemophilus</i>	2.0	14	-	-	OP
2	T.	78	F	Bronchopneumonia	<i>Haemophilus</i>	2.0	14	-	-	IP
3	H.	58	F	Bronchopneumonia	<i>Haemophilus</i>	2.0	8	-	?	IP
4	K.	75	M	Bronchopneumonia	<i>S. pneumoniae</i>	2.0	14	+	-	IP
5	Y.	34	F	Bronchopneumonia	<i>S. pneumoniae</i>	3.0	7	+	-	OP
6	I.	35	F	Acute bronchitis	<i>S. pneumoniae</i>	2.0	7	+	-	OP
7	A.	44	F	Tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	2.0	7	+	-	OP
8	H.	81	F	Pyelonephritis	<i>Enterococcus</i>	2.0	5	+	-	IP
9	K.	74	F	Pyelonephritis	<i>Klebsiella</i>	2.0	14	+	-	IP
10	T.	28	F	Pyelonephritis	<i>S. epidermidis</i>	2.0	7	+	-	IP
11	N.	63	M	Prostatitis	<i>E. coli</i>	1.5	14	+	-	OP
12	M.	66	F	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	2.0	7	+	-	OP

OP: out-patient, IP: in-patient

Table 4 Laboratory findings before and after cefadroxil treatment

No.		GOT	A1-P (Bod. U)	WBC	RBC ($\times 10^4$)	EOS (%)	ESR (mm/h)	Coombs' test	CRP	Creatinine (mg/dl)
1	b	30	3.7					-	2.5+	1.5
	a	18	3.4	8100	469	1	12	-	2.5+	1.25
2	b	32	3.6	6800	387	0	68	-	2+	
	a	41	4.5	7600	394	5	57	-	0.5+	1.0
3	b	37	2.8	9900	416	1	66		-	0.7
	a	362	9.0	12200	407	1				0.5
4	b	30	3.0	16900	416	1	61	-	5+	
	a	34	2.5	8900	453	4	35	-	1+	
5	b	26	4.0	9400	533		23		3+	0.5
	a	18	2.9	3400	475		3		0.5+	1.25
6	b	16	1.9	21300	440	1	35		6+	0.6
	a	14	1.4	5100	432	1	7		-	0.5
7	b	51	2.8	9300	390	1	10			
	a	42	2.4	5100	403	0	43			0.6
8	b	33	4.9	7000	498	0	32		3+	
	a	22	4.8	5900	502	0	55	-	1+	
9	b	21	5.2	6900	307	1	50	-	4+	1.0
	a	37	4.6	4600	325	6	65	-	0.5+	1.5
10	b	32	1.7	10100	427	1	32	-	3+	
	a	26	2.6	11400	382	1	15	-	-	1.0
11	b	64	2.2	8200	426	1	16	-	1+	
	a	102	2.2	4900	434	5	2	-	-	
12	b	32	4.5	5200	438	5	28	-	1+	
	a	44	5.6	7700	419	7	27	-	-	2.0

b: before, a: after

- 文 献
- 1) 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
 - 2) HENNESS, D. M. & D. RICHARDS: Oral bioavail-

ability of cefadroxil, a new semisynthetic cephalosporin. Clin. Therapeutics 1 (4): 263~273, 1978

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFADROXIL

OSAMU KURIMURA, KAZUE TAMAKI and HIDEO SASAKI
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

YUSUKE MORIOKA
Department of Pharmacy, Kure National Hospital

HIDEYUKI DOI, HIROMI YAGUCHI and KAZUKO SUEDA
Department of Bacteriology, Kure National Hospital

1) Cefadroxil showed excellent antimicrobial activity against Gram-positive bacteria with the exception of *Enterococci*. Antibacterial activity of cefadroxil was found to be equal to that of cephalexin.

Against Gram-negative *bacilli*, though the spectrum of cefadroxil was the same as that of other cephalosporins, the activity of cefadroxil was somewhat inferior to that of cephalexin.

2) Cefadroxil was administered to 6 cases of respiratory tract infection. Among them 3 cases of pneumococcal infection were fairly cured, and remaining 3 cases of *Haemophilus*-infection were not responded to the drug. To acute tonsillitis caused by *S. pyogenes*, the antibiotic showed good result. Excellent response was obtained in all of 5 cases of urinary tract infection.

3) No marked adverse reactions were observed in the clinical trials.