

Cefadroxil に関する基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・野口行雄・鈴木 寛・矢戸春美

永武 毅・渡辺貴和雄・森 葉子

長崎大学熱研内科

今 岡 誠

長崎県立多良見療養所

経口用新セファロsporin剤セファドロキシルについて基礎的臨床的研究を行った。呼吸器由来の溶連菌43株、肺炎球菌54株、黄色ブドウ菌15株の本剤のMICはCEXの1/2~1/4の値を示し、肺炎桿菌27株、大腸菌9株、エンテロバクター11株は、CEXと同等のMICを示した。大腸菌とエンテロバクターでは交叉耐性を認めた。本剤のラット臓器内濃度は投与15分後がピークで、血清、腎、肺、肝の順に高く、吸収がよいことを示した。本剤の喀痰中移行は、1回500mg食後3回投与の2例で検討したが、慢性気管支炎例では喀痰中ピーク濃度(1.5 µg/ml)に対する血清中ピーク濃度(38.0 µg/ml)の割合は4.1%で、私共の従来報告と同一の成績であった。慢性骨髄性白血病に合併する慢性細気管支炎例では16%と著しく高く、合併症の影響が考慮された。本剤を急性扁桃炎2例、急性気管支炎6例、慢性気管支炎1例の呼吸器疾患9例に1.5~2.0g分3~4で3~7日間投与した。肺炎球菌、黄色ブドウ菌を除菌し8例に有効以上の効果を得た。無効例はインフルエンザ菌性慢性気管支炎例で除菌されなかった。呼吸器感染症における本剤の適応は溶連菌、肺炎球菌、黄色ブドウ菌による感染症といえる。一方、尿路感染症11例では0.75~2.0g分3~4、4~10日間投与で全例に有効以上の効果を得た。投与後の臨床検査値に異常を示したものはなく、副作用は1例に嘔気があったが、継続投与は可能であった。

緒 言

セファドロキシルは米国 Bristol 社において開発された経口用セファロsporin剤で、その化学構造式はセファレキシン(CEX)と酷似し、CEXの7位のphenyl基をp-hydroxyphenyl基に置換したものである。その抗菌スペクトラムはCEXとほぼ同範囲¹⁾とされている。

経口用セファロsporin剤については、本邦において既に、CEX²⁾とセフラジン(CED)³⁾が臨床に用いられており、私共はインフルエンザ菌に対しても良好な抗菌力を有するセファトリジン(CFT)⁴⁾についての研究も行ってきた。これら薬剤の中で、本剤がいかなる役割を有し、いかなる位置を占めるかについて明らかにする目的で、主にCEXと対比しつつ基礎的研究として、呼吸器由来病原菌に対する抗菌力測定およびラット臓器内濃度測定、患者喀痰中移行濃度測定、臨床的研究として主に呼吸器感染症、尿路感染症患者を対象に本剤を投与し、臨床効果および副作用発現の有無などについて解析を行ったので報告する。

I. 基礎的研究

方法

1) 抗菌力測定

小児急性扁桃炎および急性咽頭炎の患児の咽頭培養にて分離された溶連菌43株、呼吸器感染症患者の喀痰から定量培養で $\geq 10^7$ /mlに分離された肺炎球菌54株、黄色ブドウ菌15株、肺炎桿菌27株、大腸菌9株、エンテロバクター11株について、セファドロキシルとCEXのMICを、化学療法学会標準法に準拠して測定した。溶連菌、肺炎球菌についてはHeart Infusion Agar(BBL)に脱線維馬血液を5%加えた培地を用い、 10^7 /mlの菌液を1白金耳接種にて測定した。その他の菌種についてはHeart Infusion Agar(BBL)を培地とし、 10^6 /mlの菌液を1白金耳接種にて測定した。

2) ラット臓器組織内濃度測定

100gのWistar系雄ラット1群3匹に、セファドロキシルとCEXをそれぞれ20mg/kgをエーテル麻酔下に経口投与し、経時的に脱血屠殺、血液は血清に分離後測定、肝・腎・肺については3倍量のPBS(pH7.2, 1/15M)を加えwaring blenderにて臓器ホモジネートをつくり測定した。

濃度測定はAntibiotic medium II(Difco)を培地とし、*Sarcina lutea* ATCC 9341を被験菌とするカップ法で行った。カップは検定プレートを用いた。

検査線（標準曲線）は各抗生物質の血清希釈系列および PBS (pH7.2, 1/15M) の希釈系列をつくり、最小自乗法によって回帰直線を求め、これにより、血清については前者を、各臓器については後者を用いて計算によって濃度を求めた。

3) 喀痰中移行濃度測定

慢性気管支炎患者 (H. Y. 76才, 66kg) 1例と慢性気管支細気管支炎に慢性骨髄性白血病を合併した患者 (I. U. 77才, 47 kg) 1例に、本剤 1回500 mgを毎食後 9時, 13時, 17時の 3回, 2日間投与し、第1回目の投与後 4時間までの血中濃度と 2日間に喀出された喀痰の濃度を測定した。喀痰は 20% N-アセチルシステイン 5分の 1量を加えホモジネートし測定に供した。

標準曲線は血清希釈系列を用いて作製した。被験菌、培地は前述のラットの場合と同一でカップ法で行った。

成績

1) 抗菌力

Table 1 にその成績を示した。グラム陽性球菌については、本剤は CEX よりも約 2～4 倍の抗菌力を示した。黄色ブドウ菌においては、MIC 分布は 1.56～3.13 $\mu\text{g/ml}$ の狭い範囲に分布するのに対し CEX では 1.56～12.5 $\mu\text{g/ml}$ の広い範囲に分布した。

グラム陰性桿菌については、本剤は CEX とほぼ同等の抗菌力を示した。肺炎桿菌 27 株において本剤の MIC 分布は 6.25～12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布したが、CEX では 3.13～12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。大腸菌、エンテロバクターでは本剤と CEX との間に交叉耐性が認められた。

2) 臓器内濃度

Fig. 1 にその成績を示した。本剤は 15分後にピークがあり、血清、腎、肺、肝の順に高く、それぞれ 234 $\mu\text{g/ml}$, 111 $\mu\text{g/ml}$, 46.9 $\mu\text{g/ml}$, 11.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。

CEX では、1時間後にピークがあり、腎、肝、血清、肺の順に高く、それぞれ 128 $\mu\text{g/ml}$, 34.4 $\mu\text{g/ml}$, 15.8 $\mu\text{g/ml}$, 10.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。

ラットにおいては、セファドロキシルの吸収は CEX より速やかであった。両剤とも腎から排泄されるタイプと考えられた。

3) 喀痰中濃度

Fig. 2 および Fig. 3 に示した。合併症のない慢性気管支炎の H. Y. 例では投与後 1 時間から血清中濃度が測定可能となり、3時間後にピーク値 38.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。喀痰中濃度は服用開始後 3 時間目の喀痰から測定可能となり、第 1 日目の夕食後 (3 回目) の服用後 1 時間半に喀出された喀痰がピーク値 1.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。喀痰中ピーク濃度の血清中ピーク濃度に対する割合は 4.1 % であった。本例の投与前の喀痰細菌定量培養で分離された

Table 1 MICs of cefadroxil and cephalixin
Streptococcus pyogenes 43 strains (10^7 CFU/ml)

	$\mu\text{g/ml}$						
	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25
Cefadroxil	6	32	3		1		1
Cephalexin			29	12		1	1

Streptococcus pneumoniae 54 strains (10^7 CFU/ml)

	$\mu\text{g/ml}$					
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
Cefadroxil	9	32	8	4	1	
Cephalexin		10	27	13	3	1

Staphylococcus aureus 15 strains (10^6 CFU/ml)

	$\mu\text{g/ml}$			
	1.56	3.13	6.25	12.5
Cefadroxil	6	9		
Cephalexin	1	5	4	5

Klebsiella pneumoniae 27 strains (10^6 CFU/ml)

	$\mu\text{g/ml}$		
	3.13	6.25	12.5
Cefadroxil		25	2
Cephalexin	7	15	5

E. coli 9 strains (10^6 CFU/ml)

	$\mu\text{g/ml}$				
	6.25	12.5	25	50	100
Cefadroxil	6	1		1	1
Cephalexin		7		1	1

Enterobacter spp. 11 strains (10^6 CFU/ml)

	$\mu\text{g/ml}$						
	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Cefadroxil	1		1	2	2	1	4
Cephalexin		2	1		4	1	3

細菌は α -*Streptococcus* 10^7 /ml, γ -*Streptococcus* 10^7 /ml, *H. influenzae* 10^4 /ml, *Neisseria catarrhalis* 10^7 /ml で有意な病原細菌は分離されなかった。濃度測定に、細菌が産生する β -lactamase の影響はなかったものと考えられる。

慢性骨髄性白血病を合併した慢性気管支細気管支炎の I. U. 例において、血清中濃度は服用後 1 時間から測定可能であり、3時間後にピーク値 20.7 $\mu\text{g/ml}$ を示した。喀痰中ピーク濃度は夕食後服用の 1～5 時間後 3.3 $\mu\text{g/ml}$ を示し、血清中ピーク濃度に対する割合は 16% と高値であった。本剤の投与前喀痰細菌同定培養成績は、 α -*Streptococcus* 10^7 /ml, γ -*Streptococcus* 10^8 /ml, *Candida albicans* 10^4 /ml, *E. cloacae* 10^4 /ml, *Neisseria catarrhalis* 10^7 /ml で、有意な病原細菌はなかった。濃度測定に、細菌が産生する β -lactamase の影響はなかったものと考えられる。末梢血白血球 $13200/\text{mm}^3$ のうち 20% は白血病

Fig. 1 Tissue concentration in rats (n=3)

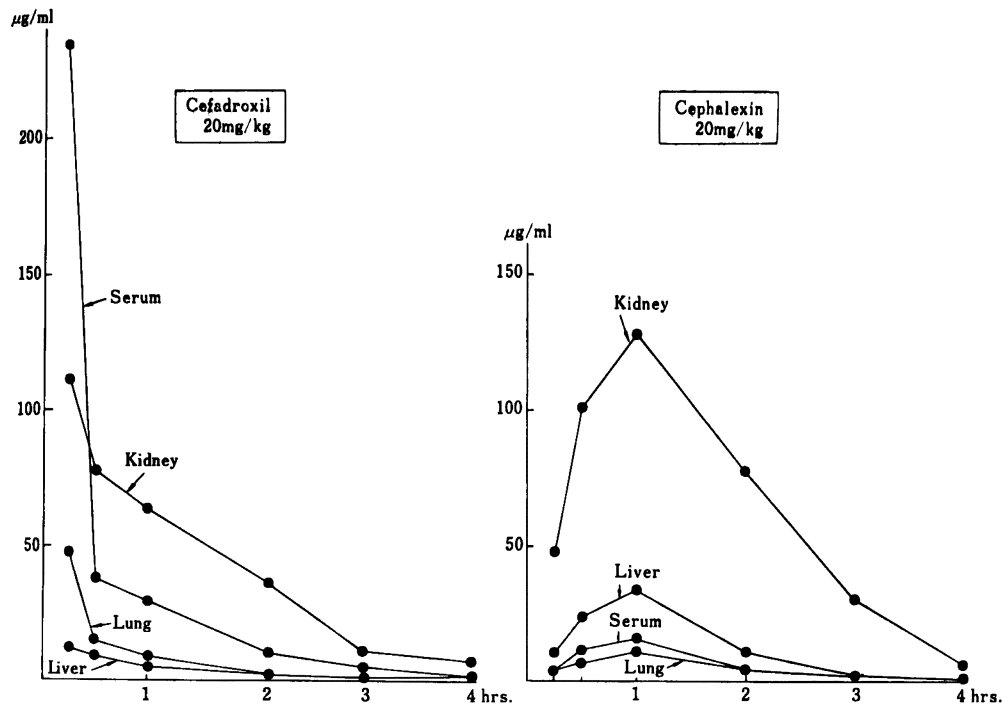


Fig. 2 Serum and sputum concentrations of cefadroxil Case: H.Y. Chronic bronchitis 76 y.o. 66kg

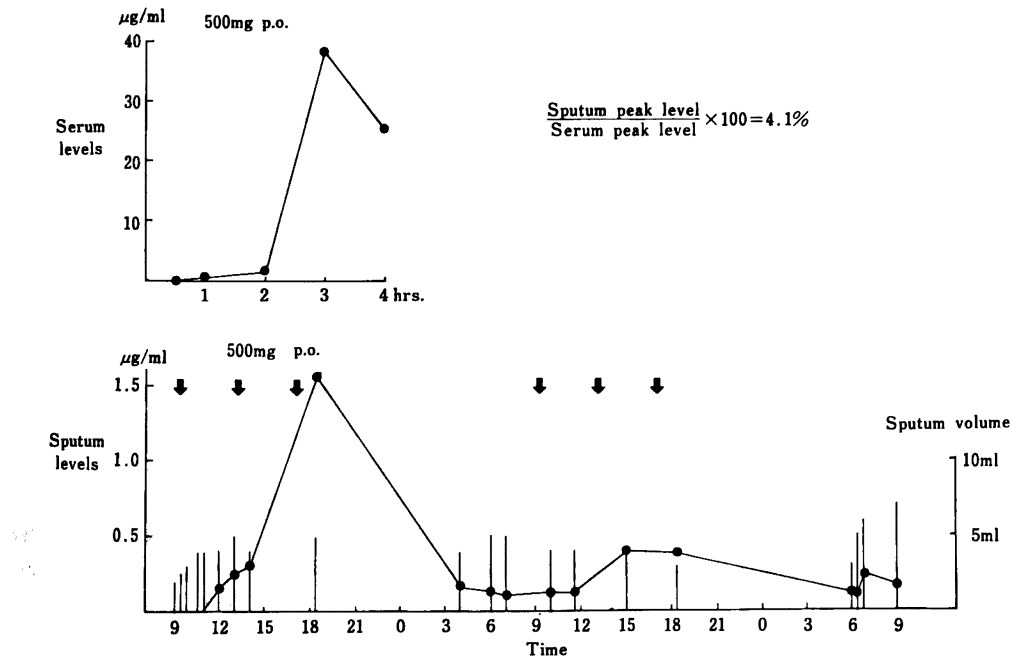
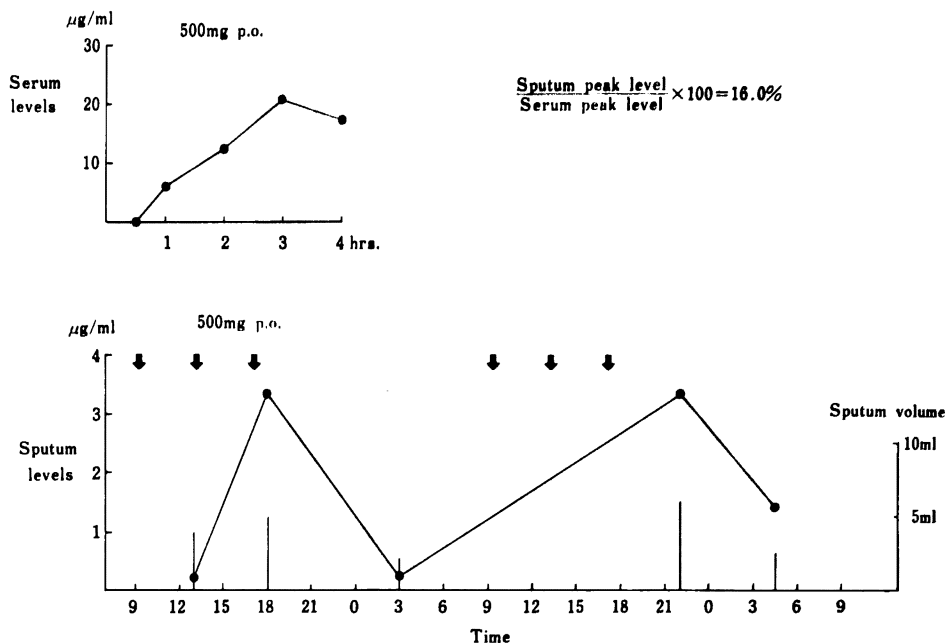


Fig. 3 Serum and sputum concentrations of cefadroxil
Case: I.U. Chronic bronchobronchiolitis, CML 77 y.o. 47kg



細胞であった。

II. 臨床的研究

対象と薬剤投与方法

a) 呼吸器感染症

セファドキシルの呼吸器感染症に対する臨床投与例は9例で、重症例は含まれず、全て中等症以下であった。内訳は急性扁桃炎2例、急性気管支炎6例、慢性気管支炎1例で、年齢分布は21才～72才までであった。慢性疾患が少ないため、70才以上の高齢者は2例だけであった。投与方法は1日1.5gまたは2.0gで分3または分4、食後服用とし、分4の場合は就寝前にも服用した。投与期間は症状の経過に応じて決定し、3～7日間投与した。

b) 尿路感染症

本剤の尿路感染症に対する臨床投与例は11例であった。重症例は含まれず、内訳は急性単純性膀胱炎10例、淋菌性尿道炎1例であった。年齢分布は19才～76才、70才以上の高齢者は1例のみで、女性が多く7割以上を占めた。投与方法は症状に応じ、1日0.75～2.0g毎食後および就寝前服用の分3または分4とし、4～10日間投与した。

c) その他の感染症

麦粒腫の1例に本剤を投与した。25才の女子で、1.5g分3、食後投与を行った。投与期間は2日間であった。

d) 有効性判定の基準

私共は呼吸器感染症について、以下に記すような基準を用いているが、尿路感染症およびその他の感染症についてもこの基準に準じて判定を行った。また、本剤投与前後の血液生化学的検査を行い、副作用の有無についても検討した。

著効：喀痰中から病原菌が消失し、臨床症状の改善が速やかで、かつ著しく、投薬48時間以内に改善傾向が認められるもの。

有効：喀痰中から病原菌が消失し、投薬1週間以内に臨床症状の改善が認められるもの。

やや有効：喀痰中から病原菌が消失または減少したが、臨床症状の改善が少なかったかあるいはなかったもの。

無効：細菌学的効果もなく、臨床症状の改善も認められなかったもの、あるいは悪化したもの。

e) 起炎菌のMIC測定

本剤投与の患者から分離された起炎菌9株について化学療法学会標準法に準じ、10%/mlの菌液、1白金耳接種にて本剤とCEXのMIC測定を行った。測定培地については、基礎的研究の抗菌力測定の場合と同一のものをを用いた。

成績

Table 2 および Table 3 に示した。

Table 2 Clinical results of cefadroxil

No.	Case	Sex	Age	B.W.	Diagnosis	Causative organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dosage	Clinical effect	Side effect
1	M.Y.	F	21	45kg	Acute tonsillitis	Mixed infection		1.5gx 4 days	excellent	nausea
2	Y.H.	F	41	74kg	Acute tonsillitis	Mixed infection		1.5gx 3 days	good	(-)
3	Y.H.	F	28	43kg	Acute bronchitis	Mixed infection		1.5gx 6 days	fair	(-)
4	K.H.	F	21	57kg	Acute bronchitis (Pulmonary tuberculosis)	<i>Sta. aureus</i> $6 \times 10^8/\text{ml} \rightarrow (-)$	3.13 (6.25)	2.0gx 7 days	good	(-)
5	T.S.	M	65	58kg	Acute bronchitis	Mixed infection		1.5gx 6 days	good	(-)
6	K.O.	M	70	61kg	Acute bronchitis	<i>Str. pneumoniae</i> $2 \times 10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$	0.39 (0.78)	1.5gx 5 days	good	(-)
7	G.N.	M	54	51kg	Acute bronchitis (Pulmonary tuberculosis)	<i>E. coli</i> $\rightarrow (-)$		1.5gx 5 days	excellent	(-)
8	H.M.	F	58	58kg	Acute bronchitis	Mixed infection		1.5gx 4 days	good	(-)
9	G.O.	M	72	65kg	Chronic bronchitis	<i>Str. pneumoniae</i> $2 \times 10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$ <i>H. influenzae</i> $3 \times 10^8/\text{ml} \rightarrow 10^8/\text{ml}$	3.13 (3.13) 50 (50) >100 (>100)	1.5gx 4 days	poor	(-)
10	C.N.	F	56	40kg	Acute cystitis	<i>E. coli</i> $5 \times 10^8/\text{ml} \rightarrow (-)$		1.0gx 5 days	excellent	(-)
11	K.S.	F	55	40kg	Acute cystitis	Unknown		1.5gx 5 days	excellent	(-)
12	K.N.	F	21	62kg	Acute cystitis	<i>E. coli</i> $5 \times 10^6/\text{ml} \rightarrow (-)$	6.25 (12.5)	1.0gx 5 days	excellent	(-)
13	K.H.	F	51	38kg	Acute cystitis	Unknown		1.0gx 6 days	good	(-)
14	K.A.	F	34	53kg	Acute cystitis	<i>E. coli</i> $10^5/\text{ml} \rightarrow (-)$		1.0gx 10 days	excellent	(-)
15	U.M.	F	76	47kg	Acute cystitis	<i>E. coli</i> $10^5/\text{ml} \rightarrow (-)$		0.75gx 6 days	excellent	(-)
16	I.N.	F	26	52kg	Acute cystitis	<i>Sta. epidermidis</i> $9 \times 10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$	12.5 (25)	2.0gx 7 days	good	(-)
17	C.Y.	F	67	40kg	Acute cystitis	<i>E. coli</i> $5 \times 10^8/\text{ml} \rightarrow (-)$		1.0gx 4 days	good	(-)
18	K.K.	M	53	58kg	Acute cystitis (Stone of the kidney, DM)	<i>E. coli</i> $1 \times 10^6/\text{ml} \rightarrow (-)$		1.5gx 5 days	good	(-)
19	K.K.	M	53	58kg	Acute cystitis (Stone of the kidney, DM)	<i>E. coli</i> $9 \times 10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$	12.5 (6.25)	1.5gx 5 days	excellent	(-)
20	H.O.	M	19	65kg	Gonorrhea	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	100 (>100)	1.5gx 7 days	good	(-)
21	T.K.	F	25	50kg	Syze	<i>Sta. epidermidis</i> $\rightarrow (-)$		1.5gx 2 days	excellent	(-)

Table 3 Laboratory findings

Case No.	RBCx10 ⁴		WBC		GOT		GPT		Al-Pase		BUN		Creatinine		ESR(1°)		CRP		Protein-uria	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	428	408	5600	4200	19	22	17	12	5.5	5.5	13	15.5	1.0	1.0	NT	24	4+	±	±	-
2	410	359	4700	3700	19	16	17	15	5.5	5.0	9	NT	1.0	NT	2	3	-	-	-	-
3	441	443	5600	5100	13	15	8	7	126	122	NT	12	NT	0.6	8	20	-	-	-	-
4	404	474	5800	6000	40	22	52	20	7	7	9.0	10	1.0	0.9	1	3	-	-	-	-
5	443	429	7200	5700	68	45	28	29	7.4	7.7	15	13	1.0	1.1	1	6	-	-	-	-
6	442	424	5700	4800	15	15	15	14	4.9	4.7	14.5	19.3	0.8	0.9	7	5	±	-	-	-
7	428	458	7200	5300	27	22	19	14	8.5	8.8	8.0	12	0.92	0.96	22	8	2+	-	-	-
8	428	464	10500	5300	26	17	18	22	5.6	7.8	17	15	0.92	0.90	25	16	3+	-	-	-
9	514	505	8700	6800	20	20	5	6	9.3	8.4	15	16	0.92	1.06	27	40	+	3+	±	±
10	348	349	3000	2400	25	19	17	17	10.5	8.5	11.5	11.5	1.0	1.1	18	NT	-	NT	-	-
11	344	363	4400	4700	22	25	14	14	9.0	8.5	11.5	11.5	1.0	0.9	25	15	+	±	-	-
12	448	NT	6000	5200	22	NT	14	NT	8.5	NT	14.6	NT	1.0	NT	52	38	3+	-	+	-
13	389	396	4900	5600	22	25	17	17	5.5	6	14	10	1.0	0.9	16	NT	-	-	-	+
14	413	408	6900	5800	22	19	12	9	4.3	3.8	10	15	0.9	0.9	5	4	+	+	-	-
15	421	447	7400	6300	28	22	26	19	11.6	10.7	10.0	12.1	0.98	0.91	18	12	3+	-	+	±
16	438	383	5700	5200	22	16	17	14	5.5	5.5	17.5	15.5	1.0	1.0	NT	NT	-	-	+	-
17	348	349	3000	2400	25	19	17	17	10.5	8.5	11.5	11.5	1.0	1.1	NT	NT	-	-	-	-
18	482	485	6500	6600	15	15	8	9	221	223	18	15	1.5	1.5	52	120	-	±	±	±
19	485	477	6600	7200	15	17	9	5	223	204	15	NT	1.5	NT	120	50	±	+	-	-
20	391	474	4300	4600	19	25	17	24	5.0	6	14	14	1.1	1.0	8	3	+	-	±	±
21	464	432	7900	10800	13	14	6	10	119	102	11	13	0.7	0.7	NT	NT	-	-	-	-

a) 呼吸器感染症の有効率は77.8%であった。細菌学的にその効果をみると、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、大腸菌を除菌したが、インフルエンザ菌は除菌されず無効であった。すなわち、症例9は、本剤投与前は肺炎球菌とインフルエンザ菌の混合感染であったが、本剤投与によりインフルエンザ菌の単独感染となり、喀痰、咳嗽が増加し、呼吸困難が悪化した無効例であった。本剤の肺炎球菌に対する MIC は3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、インフルエンザ菌に対する MIC は50 $\mu\text{g/ml}$ であった。

b) 尿路感染症の有効率は100%であった。細菌学的には大腸菌、表皮ブドウ球菌、淋菌を除菌し、これらの細菌に有効であった。

症例10は、本剤の MIC が $>100 \mu\text{g/ml}$ の大腸菌による感染症であった。1日分4回投与で著効を示し、本剤が尿中に100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度で排泄されることが示唆された。

症例20は淋菌性尿道炎である。本剤投与3日前から排尿時に尿道痛があり、尿道より膿の分泌があった。本剤1.5g分3回の7日間投与を行ったが、患者は症状がなくなったため来院せず、投与後の諸検査ができなかった。しかるに、4ヵ月後再感染して来院し、初感染が本剤投与により治癒したことを患者から確認した。Table 3の投与後の検査成績は4ヵ月後の成績を示した。患者から分離された淋菌の MIC は100 $\mu\text{g/ml}$ で、尿道感染病巣に本剤が100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度が得られたことを示すものである。

c) 麦粒腫の1例は、表皮ブドウ球菌による感染で、1.5g2日間の投与にて著効を示した。

d) 臨床検査成績および副作用

臨床検査値については Table 3 にその成績を示したが、本剤投与によって検査値に異常を来した症例はなかった。症例17, 18には直接クームステストを施行したがいずれも陰性であった。

副作用は症例1の1例のみで、本剤を昼・夕食後の2回服用後、夜間に嘔気が出現し、覚醒した。翌朝嘔気は消失し、食欲は良好であったが、本剤を服用したあと再び、軽度の嘔気が出現したため来院した。健胃剤の投与によって嘔気は消失し、継続投与は可能であった。

考 察

本邦においてセファロsporin系内服剤は抗菌力および抗菌スペクトラムが同等の CEX と CED がすでに広く用いられており、CFT の研究もなされてきた。これら薬剤の中で、CFT はインフルエンザ菌に対する MIC が3.13 $\mu\text{g/ml}$ に中心を有し、インフルエンザ菌が主たる病原菌である慢性気道感染症に対しても投与可能である点が特徴であった。

セファドロキシルについては、私共の成績では病原性の明確な呼吸器由来のグラム陰性棒菌に対しては CEX と同等の抗菌力であったが、グラム陽性菌に対しては CEX より2~4倍の抗菌力を有し、グラム陽性菌感染症に対して有効と思われる、本剤の特徴はこの点にあると考えられる。

ラットにおいて、本剤は CEX より吸収が速やかで、血中濃度が高値を示し、肺へも CEX より高濃度に分布した。動物の種差によって吸収・臓器分布が異なることについては知られており、この成績がそのままヒトには当てはまらない。しかし、被験者が異なり cross over による測定ではないので正確な判定は下せないが、私共が報告した CEX 0.5g 投与の1例の血清中ピーク濃度(3.2 $\mu\text{g/ml}$)よりも、本剤0.5g 投与の2例での血清中ピーク濃度(38.0 $\mu\text{g/ml}$, 20.7 $\mu\text{g/ml}$)が高く、ヒトにおいても本剤の吸収がよいことがうかがわれる。本剤の喀痰中移行ピーク濃度は、合併症のない慢性気管支炎例において血清中ピーク濃度の4.1%, 1.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。この移行率は、私共が報告³⁾してきたセファロsporin 剤の移行率約4%と一致している。私共の気管支局所採痰法によって得られる気道分泌物中の抗生物質濃度³⁾は喀出痰濃度より2~10倍高いことが明らかになっており、1.5 $\mu\text{g/ml}$ の喀痰中濃度は、末梢気道においては3~15 $\mu\text{g/ml}$ の濃度となっていることが推定される。

一方、本剤を呼吸器感染症患者に投与した症例のうち、症例4の急性気管支炎における黄色ブドウ球菌、症例9の慢性気管支炎における肺炎球菌は、いずれも MIC が3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、本剤1日1.5~2.0gの投与で消失しており、3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度が病巣気道で得られていると考えられ、前述の末梢気道における推定濃度3~15 $\mu\text{g/ml}$ の妥当性を裏付けるものである。なお、慢性骨髄性白血病に合併した慢性気管支細気管支炎例で本剤の喀痰中移行率が16%と著しく高くなっていたが、本剤の喀痰への移行がよいことを示すものではなく、合併症である慢性骨髄性白血病が本剤の気道における透過性亢進に何らかの影響を及ぼしているのではないかと推測される。詳細は今後検討したい課題と考えている。

呼吸器感染症において有効率は77.8%であったが、やや有効1例、無効1例があり、やや有効例は、症例3の急性気管支炎で、投与前の白色粘性痰から分離された細菌は α -Streptococcus $2 \times 10^7/\text{ml}$ 、Neisseria catarrhalis $7 \times 10^6/\text{ml}$ であった。有意な病原細菌は分離されず、投与終了時の白色粘性痰からは α -Streptococcus $3 \times 10^6/\text{ml}$ 、H. parahemolyticus $7 \times 10^4/\text{ml}$ 、Neisseria $7 \times 10^5/\text{ml}$ が分離された。喀痰中細菌の菌数の減少は認められたが、主症状の咳嗽、喀痰の改善は遅延した。AMPC

に変更し、非ステロイド性抗炎症剤を併用したところ数日で治癒した。AMPC が本剤より優れた効果を示したことも考えられるが、抗炎症剤との併用が有効性に影響を及ぼしたとも考えられ、本剤投与中に抗炎症剤を併用していれば、速やかに治癒に向かったのではないと思われる。

無効例は症例9の慢性気管支炎例で、成績の項に記しているが、肺炎球菌とインフルエンザ菌の混合感染が本剤投与によりインフルエンザ菌の単独感染により悪化した症例である。インフルエンザ菌のMICは50 $\mu\text{g/ml}$ であり、病巣気道でこの濃度を得るには、理論的には1回投与量500 mg の場合病巣気道で3~15 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られるので、4倍以上の投与量が必要となり、インフルエンザ菌感染症は本剤投与の適用とはならない。慢性気道感染症に本剤を投与した場合には、インフルエンザ菌感染を誘導することも想定される。

以上、本剤の抗菌力の成績および病巣気道への移行率、臨床成績から呼吸器感染症における本剤の適応は、溶連菌、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌による感染症となろう。中等症では1日1.5 g 分3の5~7日間投与が一般的投与量といえよう。

尿路感染症において分離された大腸菌、表皮ブドウ球菌に対する本剤のMICは6.25~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布したが、>100 $\mu\text{g/ml}$ の症例においても本剤1日1 g 分4投与で有効であった。従って少なくとも本剤は尿中に>100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度で排泄されていると考えられる。これら細菌に対するCEXのMICは、セファドロキシルと同様6.25~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MICの成績か

らみると尿路感染症に対する臨床効果は本剤とCEXはほぼ同等と考えられる。

本剤投与例で臨床検査値に異常を来した症例はなく、副作用発現は嘔気のあった1例だけで、本剤は安全で、副作用の少ない薬剤といえる。

本研究に用いたCefadroxilは日本ブリストル・ラボラトリーズ㈱から提供された。

文 献

- 1) Buck, R. E. & K. E. Price: Cefadroxil, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 11: 324~330, 1977
- 2) 松本慶蔵, 荒井澄夫, 横山紘一, 西岡きよ, 荒井一男, 中村隆, 斎藤順治: Cephalexin の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 18: 878~883, 1970
- 3) 松本慶蔵, 木村久男, 野口行雄, 宇塚良夫, 西岡きよ, 本田一陽, 前田敏行, 尾形和夫, 堀野豊, 鈴木隆一郎, 鈴木治, 横山紘一: Cephadrine の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 23: 98~105, 1975
- 4) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 今岡誠, 中島康雄, 渡辺貴和雄, 荒井澄夫, 木村久男, 西岡きよ, 本田一陽: Cefatrizine に関する基礎的・臨床的研究—インフルエンザ菌およびインフルエンザ菌呼吸器感染症を中心に—. *Chemotherapy* 24: 1800~1807, 1976
- 5) Matsumoto, K. & Y. Uzuoka: Concentrations of antibiotics in bronchiolar secretions of the patients with chronic respiratory infections. *Chemotherapy (New York)* 4: 73~78, 1976

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFADROXIL

KEIZO MATSUMOTO, YUKIO NOGUCHI, HIROSHI SUZUKI, HARUMI SHISHIDO,
TSUYOSHI NAGATAKE, KIWAO WATANABE, YOUKO MORI,
MAKOTO IMAOKA and TETSUYA ISEKI

The Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

Laboratory and clinical studies on cefadroxil were performed with following results.

1) MIC values of cefadroxil against respiratory pathogenic organisms were measured. MICs of cefadroxil against 43 strains of *Streptococcus pyogenes* ranged from 0.1 $\mu\text{g/ml}$ to 6.25 $\mu\text{g/ml}$, and those of cephalixin were in the range from 0.39 $\mu\text{g/ml}$ to 6.25 $\mu\text{g/ml}$. MICs of cefadroxil against 54 strains of *Streptococcus pneumoniae* ranged from 0.78 $\mu\text{g/ml}$ to 12.5 $\mu\text{g/ml}$, and those of cephalixin were in the range from 1.56 $\mu\text{g/ml}$ to 25 $\mu\text{g/ml}$. MICs of cefadroxil against 27 strains of *Klebsiella pneumoniae* ranged from 6.25 $\mu\text{g/ml}$ to 12.5 $\mu\text{g/ml}$, and those of cephalixin 3.13 $\mu\text{g/ml}$ to 12.5 $\mu\text{g/ml}$. MICs of cefadroxil against 9 strains of *E. coli* ranged from 6.25 $\mu\text{g/ml}$ to 100 $\mu\text{g/ml}$, and those of cephalixin were in the range from 12.5 $\mu\text{g/ml}$ to 100 $\mu\text{g/ml}$. MICs of cefadroxil against 11 strains of *Enterobacter* spp. were more than 3.13 $\mu\text{g/ml}$, and those of cephalixin more than 6.25 $\mu\text{g/ml}$.

2) After oral administration of cefadroxil 20 mg/kg in rats, tissue concentrations reached peak values in 15 minutes. The peak levels in tissues were high in serum, kidney, lung and liver in order, and each value was 234, 111, 46.9, 11.6 $\mu\text{g/ml}$. After oral administration of cephalixin 20 mg/kg in rats, tissue concentrations reached peak values in 1 hour. The peak values were high in kidney, liver, serum and lung in order, and each value was 128, 34.4, 15.8, 10.8 $\mu\text{g/ml}$.

3) In the study on one patient with chronic bronchitis, serum concentration reached peak of 38.0 $\mu\text{g/ml}$ in 3 hours after oral administration of cefadroxil 500 mg (7.6 mg/kg). In this patient, peak concentration in sputum was 1.5 $\mu\text{g/ml}$ after oral administration of cefadroxil 500 mg t. i. d. In the study on another patient with chronic bronchobronchiolitis combined with chronic myelogenous leukemia, serum concentration reached peak of 20.7 $\mu\text{g/ml}$ in 3 hours after administration of cefadroxil 500 mg (10.6 mg/kg). In this patient, peak concentration in sputum was 3.3 $\mu\text{g/ml}$ after oral administration of cefadroxil 500 mg t. i. d.

4) Cefadroxil was administered orally to 21 patients. Cefadroxil was administered to 9 cases of respiratory infections at a daily dose of 1.5 g~2.0g, and 2 cases responded excellent, 5 cases well, 1 case fair and 1 case poor. Cefadroxil was administered to 11 cases of urinary infections at a daily dose of 0.75g~2.0g, and 6 cases responded excellent, and 4 cases well. Cefadroxil was administered to one case of stye at a daily dose of 1.5g with excellent response.

5) As side effects, nausea was observed in one case.