

外科領域における Cefadroxil の使用経験

新井健之・山田良成・斎藤敏明

川崎市立川崎病院外科

1) Cefadroxil を外科的感染症32症例に内服投与せしめ、その効果を臨床的、細菌学的に検討し、更に副作用につき検討した。

2) 疾患別に検討すると癌の6例全例、膿瘍8例中6例、炎症性粉瘤2例全例、急性乳腺炎7例中5例および他疾患5例に有効で、やや有効4例、無効4例であった。

3) 分離菌別に検討すると *Staphylococcus aureus* は8例中7例に有効、1例にやや有効であり、*Escherichia coli* 2例中有効1例、やや有効1例であった。他の菌は1例ずつで、このうち *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* には無効であった。

4) MIC を16株に測定し得たが、*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* の8例は12.5 µg/ml 以下で、*Pseudomonas aeruginosa* は100 µg/ml 以上であった。

5) 副作用は全例に認めなかった。

はじめに

Cefadroxil は米国 Bristol 社研究所において開発された新しい経口用半合成セファロsporin系抗生物質である。グラム陽性および陰性菌に対し広範な抗菌スペクトルを有し、Cephalexin と同等あるいはそれ以上の効果があると言われる。私達は当薬剤に対する臨床治験の機会を得たのでこの結果を報告する。

対象症例

1978年6月より1978年10月迄に当院外科にて通院または入院加療した外科的感染症32症例を対象とした。年令は19才より70才にわたり、男子13例、女子19例であった。その疾患別内訳は癌6例、膿瘍8例、炎症性粉瘤2例、急性乳腺炎7例、急性胆嚢炎1例、右足部感染1例、急性肺炎1例、急性膀胱炎1例、左乳房切断術後創感染1例、リンパ管炎1例、リンパ腺炎1例、毛髪嚢胞1例および急性膵炎1例である。

臨床検討法

Cefadroxil 投与は1日量750 mg が30例、1,500 mg が2例で全例1日2回に分けて内服せしめた。投与期間は2日から25日で総使用量は1.50 g から18.75 g であった。

臨床効果は次のように判定した。

1) 有効 (Table 中 (+))

i) 初診時本来ならば切開等外科的処置の適応と思われる症例で局所所見が著明であるが本剤を待期的に投与し、本剤投与後3～5日以内に自他覚的症状、所見の改善がみられ、外科的処置を行うことなく治癒し、その後症状の再燃を見ないもの。

ii) 補助的外科処置 (切開等) を加えた後、炎症所見

の改善、細菌の早期消失を認め、外科処置に比し、本剤使用がより有意義と判断され7～8日で治癒したもの。

2) やや有効 (Table 中 (+))

有効例に比し自他覚的症状、所見が軽いかまたは自他覚的症状、所見の改善がやや遅延したが本剤のみで治癒したもの。

3) 無効 (Table 中 (-))

本剤投与中自他覚的症状、所見が不変または増悪したもの。

細菌学的効果判定は次のように行った。

a : 菌消失, b : 菌減少, c : 菌消失せず, d : 菌消失するも再発, e : 不明

成績

32症例個々の成績は Table 1 に示すとおりである。

これら32症例を疾患別に分け、その主なものを検討すると Table 2 の如くである。癌は6例で起炎菌はまちまちであるが臨床的には全例有効で細菌学的には菌の検出できた4例中3例に菌の消失をみている。膿瘍は8例中臨床的に6例に有効で細菌学的には4例に菌が検出され、菌消失2例、菌の消失しないもの1例、菌は消失するも他菌に変わったもの1例である。炎症性粉瘤の2例は共に臨床的に有効で細菌学的にも菌消失をみている。急性乳腺炎は7例あり、臨床的に有効5例、やや有効1例、無効1例である。このうち2例に細菌が検出され、共に菌の消失をみている。

分離された菌種別に検討したのが Table 3 である。*Staphylococcus aureus* が最も多く8例で臨床的に有効7例、やや有効1例で無効例はなかった。細菌学的には8例中7例に菌消失をみた。*Escherichia coli* は2例に

Table 1 Clinical trials with cefadroxil

No.	Case			Clinical diagnosis's	Etiologic agent	Dosage		Surgical procedure	Results		Side effect
	Name	Sex	Age			mgxTimes	Duration		Clinical	Bacteriological*	
1	S.H.	♀	34	Cholecystitis	n.d.	250x3	5	(-)	+	e	(-)
2	T.N.	♀	32	Abscess	n.d.	250x3	5	(-)	-	e	(-)
3	H.S.	♀	47	Pneumonia	<i>Diploc. pneum.</i>	500x3	12	(-)	+	a	(-)
4	T.O.	♂	25	Abscess	n.d.	250x3	4	Incision	+	e	(-)
5	K.M.	♀	27	Acute mastitis	<i>S. aureus</i>	250x3	8	(-)	+	a	(-)
6	T.H.	♂	36	Infection of r. foot	n.d.	250x3	4	Incision	+	e	(-)
7	M.I.	♂	22	Acute omphalitis	<i>S. aureus</i>	250x3	6	(-)	+	a	(-)
8	M.Y.	♂	57	Cystitis	<i>E. coli</i>	250x3	7	(-)	+	a	(-)
9	Y.O.	♀	34	Furuncle	<i>S. aureus</i>	500x3	6	Incision	+	a	(-)
10	M.K.	♂	40	Infected atheroma	<i>Diplococcus</i>	250x3	3	(-)	+	a	(-)
11	S.T.	♀	26	Abscess	<i>S. aureus</i>	250x3	5	(-)	+	a	(-)
12	M.T.	♀	70	Infection of l-mastectomy wound	<i>P. aeruginosa</i>	250x3	12	(-)	-	c	(-)
13	T.K.	♀	55	Acute mastitis	n.d.	250x3	25	(-)	+	e	(-)
14	E.K.	♀	26	Acute mastitis	n.d.	250x3	11	(-)	+	e	(-)
15	K.N.	♂	37	Furuncle	n.d.	250x3	5	Incision	+	e	(-)
16	T.K.	♂	52	Abscess	<i>E. coli, Enterobacter</i>	250x3	11	(-)	+	d	(-)
17	I.T.	♀	19	Abscess	n.d.	250x3	12	(-)	+	e	(-)
18	S.M.	♂	68	Infected atheroma	<i>S. aureus</i>	250x3	5	Incision	+	a	(-)
19	I.N.	♂	50	Abscess	<i>Klebsiella</i>	250x3	8	(-)	-	c	(-)
20	M.T.	♀	23	Abscess	n.d.	250x3	4	(-)	+	e	(-)
21	N.N.	♂	30	Furuncle	<i>S. aureus</i>	250x3	7	(-)	+	c	(-)
22	A.K.	♂	32	Lymphagitis	n.d.	250x3	3	(-)	+	e	(-)
23	H.H.	♀	62	Acute mastitis	n.d.	250x3	9	(-)	+	e	(-)
24	K.S.	♀	21	Acute mastitis	n.d.	250x3	6	(-)	-	e	(-)
25	T.S.	♀	43	Furuncle	<i>Proteus mirabilis</i>	250x3	4	Incision	+	a	(-)
26	S.K.	♂	48	Furuncle	n.d.	250x3	2	(-)	+	e	(-)
27	Y.K.	♀	40	Lymphadenitis	n.d.	250x3	5	(-)	+	e	(-)
28	Y.K.	♀	29	Acute mastitis	<i>S. aureus</i>	250x3	5	(-)	+	a	(-)
29	K.T.	♀	24	Pilonidal cyst	n.d.	250x3	10	(-)	+	e	(-)
30	S.S.	♀	34	Acute mastitis	n.d.	250x3	3	(-)	+	e	(-)
31	H.O.	♀	28	Abscess	<i>S. aureus</i>	250x3	4	(-)	+	a	(-)
32	H.O.	♂	27	Furuncle	<i>Micrococcus</i>	250x3	3	Incision	+	a	(-)

* a: Eradicated completely b: Eradicated partially c: Persisted d: Eradicated completely once, but recurred later e: Unknown

Table 2 Clinical results classified by disease

Clinical diagnosis	Case	Etiologic agent	Dosage		Surg. proced.	Result	
			mgxTimes	Sum(g)		Clinical	Bacteriological
A. Furuncle	9. Y.O.	<i>S. aureus</i>	500x3	9.00	Incision	++	a
	15. K.N.	n.d.	250x3	3.75	Incision	++	e
	21. N.N.	<i>S. aureus</i>	250x3	5.25	(-)	++	c
	25. T.S.	<i>P. mirabilis</i>	250x3	3.00	Incision	++	a
	26. S.K.	n.d.	250x3	1.50	(-)	++	e
	32. H.O.	<i>Micrococcus</i>	250x3	2.25	Incision	++	a
B. Abscess	2. T.N.	n.d.	250x3	3.75	(-)	-	e
	4. T.O.	n.d.	250x3	3.00	Incision	++	e
	11. S.T.	<i>S. aureus</i>	250x3	3.75	(-)	++	a
	16. T.K.	<i>E. coli, Enterobac.</i>	250x3	8.25	(-)	++	d
	17. I.T.	n.d.	250x3	9.00	(-)	++	e
	19. I.N.	<i>Klebsiella</i>	250x3	6.00	(-)	-	c
	20. M.T.	n.d.	250x3	3.00	(-)	++	e
	31. H.O.	<i>S. aureus</i>	250x3	3.00	(-)	++	a
C. Infected atheroma	10. M.K.	<i>Diplococcus</i>	250x3	2.25	(-)	++	a
	18. S.M.	<i>S. aureus</i>	250x3	3.75	Incision	++	a
D. Acute mastitis	5. K.M.	<i>S. aureus</i>	250x3	6.00	(-)	++	a
	13. T.K.	n.d.	250x3	18.75	(-)	+	e
	14. E.K.	n.d.	250x3	8.25	(-)	++	e
	23. H.H.	n.d.	250x3	6.75	(-)	++	e
	24. K.S.	n.d.	250x3	4.50	(-)	-	e
	28. Y.K.	<i>S. aureus</i>	250x3	3.75	(-)	++	a
	30. S.S.	n.d.	250x3	2.25	(-)	++	e

Table 3 Clinical results classified by causative bacteria

Etiological agent	Case	Clinical diagnosis	Dosage		Surg. proced.	Result	
			mgxTimes	Sum(g)		Clinical	Bacteriological
A. <i>S. aureus</i>	9. Y.O.	Furuncle	500x3	9.00	Incision	++	a
	21. N.N.	Furuncle	250x3	5.25	(-)	++	c
	11. S.T.	Abscess	250x3	3.75	(-)	++	a
	31. H.O.	Abscess	250x3	3.00	(-)	++	a
	18. S.M.	Infected atheroma	250x3	3.75	Incision	++	a
	5. K.M.	Acute mastitis	250x3	6.00	(-)	++	a
	28. Y.K.	Acute mastitis	250x3	3.75	(-)	++	a
	7. M.I.	Acute omphalitis	250x3	4.50	(-)	+	a
B. <i>E. coli</i>	8. M.Y.	Cystitis	250x3	5.25	(-)	+	a
	16. T.K.	Abscess	250x3	8.25	(-)	++	d
C. <i>Klebsiella</i>	19. I.N.	Abscess	250x3	6.00	(-)	-	c
D. <i>P. mirabilis</i>	25. T.S.	Furuncle	250x3	3.00	Incision	++	a
E. <i>Micrococcus</i>	32. H.O.	Furuncle	250x3	2.25	Incision	++	a
F. <i>Diplo. pneum.</i>	3. H.S.	Pneumonia	500x3	18.00	(-)	++	a
G. <i>Diplococcus</i>	10. M.K.	Infected atheroma	250x3	2.25	(-)	++	a
H. <i>P. aeruginosa</i>	12. M.T.	Infection of I-mastectomy wound	250x3	9.00	(-)	-	c

Table 4 MIC against causative bacteria

Etiologic agent	Case	Clinical diagnosis	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
			10 ⁸	10 ⁶
<i>S. aureus</i>	7. M. I.	Acute omphalitis	0.78	0.78
	9. Y. O.	Furuncle	1.56	1.56
	11. S. T.	Abscess	1.56	1.56
	18. S. M.	Infected atheroma	6.25	3.12
	21. N. N.	Furuncle	3.12	1.56
<i>E. coli</i>	8. M. Y.	Cystitis	0.78	0.78
<i>Klebsiella</i>	19. I. N.	Abscess	12.5	6.25
<i>P. mirabilis</i>	25. T. S.	Furuncle	12.5	12.5
<i>P. aeruginosa</i>	12. M. T.	Infection of I-mastectomy wound	>100	>100

検出され、臨床的に有効1例、やや有効1例で細菌学的には菌消失1例、菌消失するも他菌再現1例であった。他に *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Micrococcus*, *Diplococcus pneumoniae*, *Diplococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* 各1例で、*Klebsiella* と *Pseudomonas aeruginosa* は臨床的に無効で細菌学的にも菌消失をみなかった。この菌以外の菌は共に臨床的に有効で細菌学的にも菌消失をみている。

分離された菌16株中 MIC を測定し得たものは Table 4 の如く9株である。*Staphylococcus aureus* は5株で、うち4株は 0.78~3.12 $\mu\text{g/ml}$ で1株は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。他は1株ずつで *Escherichia coli* は 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella* は 12.5 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus mirabilis* は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で *Pseudomonas aeruginosa* のみ 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

副作用は自他覚的症状、所見、血液検査、肝機能、腎機能、その他を検討したが32例全例に異常を認めず、副作用のために本剤投与を中止した症例はなかった。

考 察

Cefadroxil は新しい経口用半合成セファロsporin系抗生物質でグラム陽性および陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを持ち、その抗菌力は *Streptococcus pyogenes* では Cephalexin 以上、*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* 等では Cephalexin とほぼ同等と言われている。私達は今回上記の如く外科的感染症症例32例に Cefadroxil を経口投与し、その効果を検討し

た。

Cefadroxil の臨床的效果は有効24例、やや有効4例、無効4例であり、細菌学的には菌を検出し得た16例中12例に菌消失をみており、特に *Staphylococcus aureus* と *Escherichia coli* に対する MIC を参照すると外科領域の感染症に対し本剤感受性菌保有症例には優れた効果が期待できる。しかし MIC に関してはまだ症例も少なく今後更に検討すべきと考えている。

Cefadroxil の投与は1日750ないし1,500 mg 2~25日間、1.50~18.75 g にわたったが自他覚的症状、所見、血液、肝機能、腎機能等を検討して全例に副作用を認めず、安全な薬剤と考えられる。

謝 辞

本臨床治験に際し、ご協力を賜った当院中央検査科細菌部門 宮崎亮之助氏はじめ諸氏に深甚なる謝意を捧げる。

なお、本治験に用いた Cefadroxil はブリストル萬有製薬株式会社より提供された。

文 献

- 1) BUCK, R. E. & K. E. PRICE: Cefadroxil, a new broad-spectrum cephalosporin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11: 324~330, 1977
- 2) PFEFFER, M.; A. JACKSON, J. XIMENES & J. P. DE MENEZES: Comparative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalixin, and cephradine. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11: 331~338, 1977
- 3) HARTSTEIN, A. I.; K. E. PATRICK, S. R. JONES, M. J. MILLER & R. E. BRYANT: Comparison of pharmacological and antimicrobial properties of cefadroxil and cephalixin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 12: 93~97, 1977
- 4) LEITNER, F.; R. A. GOODHINES, R. E. BUCK & K. E. PRICE: Bactericidal activity of cefadroxil, cephalixin, and cephradine in an *in vitro* pharmacokinetic model. Internat. Soc. of Chemother. 746~748, 1978
- 5) JOLLY, E. R.: Human safety, tolerance, and pharmacokinetic studies of cefadroxil, a new cephalosporin antibiotic for oral administration. Curr. Therap. Res. 22: 727~736, 1977
- 6) セファドキシル中間研究会記録: 日本ブリストル・ラボラトリーズ株式会社、ブリストル萬有製薬株式会社, 1978

Table 5 Results of laboratory examination

Case	WBC		RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		B.S.R.		GOT (U)		GPT (U)		BUN (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	4700		396		13.8		17/40		13		9			
2	7300	8400	434	407	14.4	13.4			13	13	9	4		
3	11400	5600	395	425	13.4	14.2	81/100			20		0		
4	14200	5500	434	418	14.1	13.9	70/106	17/48	15	16	25	27	10.6	10.1
5	5100		425		12.5									
6	6800	5100	435	461	14.6	15.0	47/74		14	16	7	10	19.6	21.8
7	7600	6300	457	471	14.7	15.0	2/5		14	15	10	18	11.3	
8	7600		316		11.1									
9	6300		379		13.1		26/58		15		7		15.8	
10	10500		457		14.8		14/50		16		9		14.2	
11	4600	4700	475	460	14.5	13.6	6/23		15		8		9.0	
12	7700	8900	474	488	15.2	15.2	15/35	16/40	25	29	14	16		
13	8400	9500	445	437	13.9	14.1		19/45	17	11	10	11		
14	7500	9600	465	472	13.6	13.9			19	18	7	9	12.4	10.1
15		6100		498		16.7			41	35	54	47		
16	10100	7600	488	512	16.5	16.6			18	21	13	23	16.9	20.3
17	5900	5700	410	433	10.3	10.7	55/93	45/85	9	11	6	6	8.4	14.3
18	7000	7200	441	432	14.4	14.4	31/60	28/63	14	20	3	7	14.5	12.8
19	10100	11800	352	337	9.2	11.8	84/123	65/101	8		8		14.5	
20	6300		455		13.7			26/						
21	12400	7800	399	402	14.0	13.9	69/99	60/96	14	25	3	0	13.9	14.3
22	7600		440		15.7									
23	7600	5500	423	410	14.8	14.2	20/49	13/23	18	22	19	17		
24	6800		428		13.0									
25	5400	4900	394	396	13.3	13.5				14		10	14.3	
26	5000		436		14.8									
27	6500		430		14.6		15/		11		7		11.9	
28	5900	4000	414	418	12.4	12.6			14		6		12.9	
29	9900	7200	420	448	12.5	12.7	13/	12/	15	15		7	9.8	14.2
30	6000		450		13.3		9/25			7		4		11.0
31	3500		421		12.6		20/		12		12		8.7	
32	5300		514		16.7		30/49		12		20		13.0	

PRELIMINARY CLINICAL TRIALS WITH CEFADROXIL IN THE SURGICAL FIELD

TAKEYUKI ARAI, YOSHINARI YAMADA and TOSHIAKI SAITO

Department of Surgery, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital,

Clinical studies of cefadroxil were made on 32 cases in the surgical field, and the following conclusions were obtained.

1. As to the clinical effects, cefadroxil was remarkably effective in six cases with furuncle, six cases with abscess, two cases with infected atheroma, five cases with acute mastitis and five cases with other infection, and was effective in four cases and not effective in four cases.

2. As to the bacteriological effects, cefadroxil was effective against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and several Gram-positive and -negative species, but was not effective against *Pseudomonas aeruginosa*.

3. MICs of five strains of *Staphylococcus aureus*, one strain of *Escherichia coli*, one strain of *Klebsiella* and one strain of *Proteus mirabilis* were ranged between 0.78~12.5 µg/ml of the drug, while those of one strain of *Pseudomonas aeruginosa* were higher than 100 µg/ml.

4. Cefadroxil was administered at the dose of 750~1500 mg for 2~25 days. No side effects were observed in the liver, kidney and hematopoietic system.