

Cefadroxil の産婦人科領域における臨床応用

松田静治・奥山輝明

鈴木正明・古谷 博

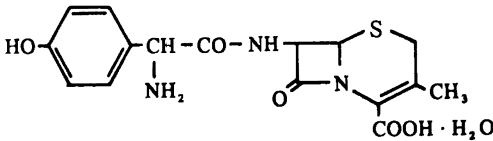
順天堂大学医学部産婦人科

Cefadroxil について基礎的検討と産婦人科領域感染症に対する臨床的検討を行なった。その結果は次の通りである。

1. 最近、臨床的に分離した各種細菌に対する感受性試験で、CDX は CEX と比較して、*S. aureus* に対しては1管程度優れた感受性を示したが、他の菌に対しては CEX とほぼ同等であった。
2. 骨盤内感染症、産褥乳腺炎、尿路感染症など23例の産婦人科感染症に使用し、18例に有効(78.3%)の成績を得た。
3. 副作用として特記すべきものは認めなかった。

Cefadroxil (以下 CDX と略す) は米国プリストル社で合成された経口用セファロスポリン剤である。本剤の構造式は下に示す如く、Cephalexin (CEX) に類似して

Fig. 1 Chemical structure of cefadroxil



おり、7位側鎖の置換基に OH 基を有している点が異なっている (Fig. 1)。特長として、抗菌力は CEX とほぼ同じであるが、溶連菌、黄色ブドウ菌など2, 3のグラム陽性菌で、CEX に比し、MIC が1~2管程優れているようである^{1), 2)}。また経口投与時の吸収が良好で、CEX とピーク濃度では差はないものの、血中濃度に持続性が見られること^{3), 4)}、および食事の影響を受けにくいとされている。

今回我々は、プリストル萬有製薬(株)より、本剤の提供をうけ、各種分離菌に対する感受性試験並びに産婦人科領域の感染症に対する臨床応用成績について検討したので、以下報告する。

I. 感受性分布

1) 材料と方法

臨床分離の黄色ブドウ菌、大腸菌、肺炎桿菌、プロテウスを用い、化学療法学会標準法に基づき、Heart infusion 寒天板を用いる倍数希釈法で、最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、あわせて CEX との対比を試みた。

2) 成績

本実験での MIC を接種菌量の原液 (10^8 /ml) とその100倍希釈で比較すると Table 1 のとおりで、累積分布

では Fig. 1 のようになる。

すなわち、黄色ブドウ菌20株に対する CDX の感受性分布は 0.78~12.5 μ g/ml で、ピーク値は、原液で 3.12 μ g/ml、100倍希釈では 1.56 μ g/ml とやや接種菌量による影響が認められた。

E. coli 28株に対する CDX の感受性分布は 3.12~100 μ g/ml で、ピーク値は原液で 12.5 μ g/ml、100倍希釈で 6.25 μ g/ml であった。

肺炎桿菌12株に対しては、CDX の感受性分布は 3.12~100 μ g/ml でピーク値は原液で 12.5 μ g/ml、100倍希釈で 6.25 μ g/ml であり、*P. mirabilis* では 12.5~50 μ g/ml に感受性分布が見られピーク値は 12.5 μ g/ml である。

CEX との比較では、CDX の MIC 分布は CEX とほぼ類似しているが、黄色ブドウ菌に対しては、原液、100倍液とも CDX がやや良かったようである。

II. 臨床成績

対象と方法

CDX の臨床応用として、産婦人科領域の骨盤内感染症、産褥乳腺炎、創感染症および尿路感染症など計23例に使用した。

投与方法は、1日量 0.75~1.5g で1日3ないし4回に分けて経口投与した。成績の一覧は Table 2 に示すとおりである。

1. 骨盤内感染症

子宮付属器炎など7例に1日 0.75~1.5g、4~6日間投与し、有効5例、無効2例であった。

本症の効果判定基準は、本剤投与により主要自覚所見が3日以内に著しく改善し、治療に至った場合を著効(++)、主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に向かった場合を有効(+)とした。なお無

Table 1 Sensitivity tests of cefadroxil and cephalixin

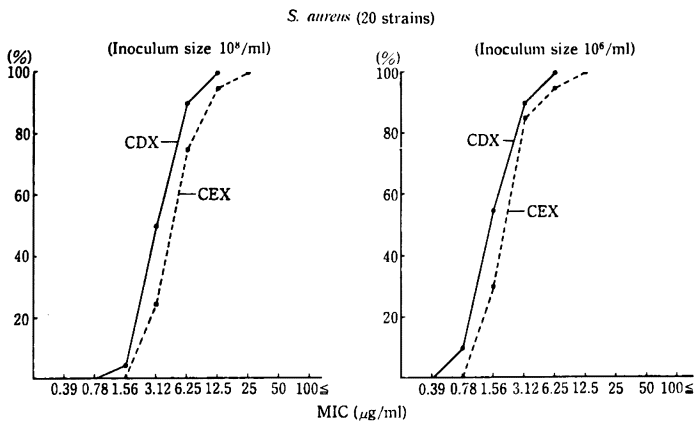
<i>S. aureus</i>		20 strains									
	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100	
CDX	$10^8/\text{ml}$			1	9	8	2				
	$10^6/\text{ml}$		2	9	7	2					
CEX	$10^8/\text{ml}$				6	9	4	1			
	$10^6/\text{ml}$			7	10	2	1				

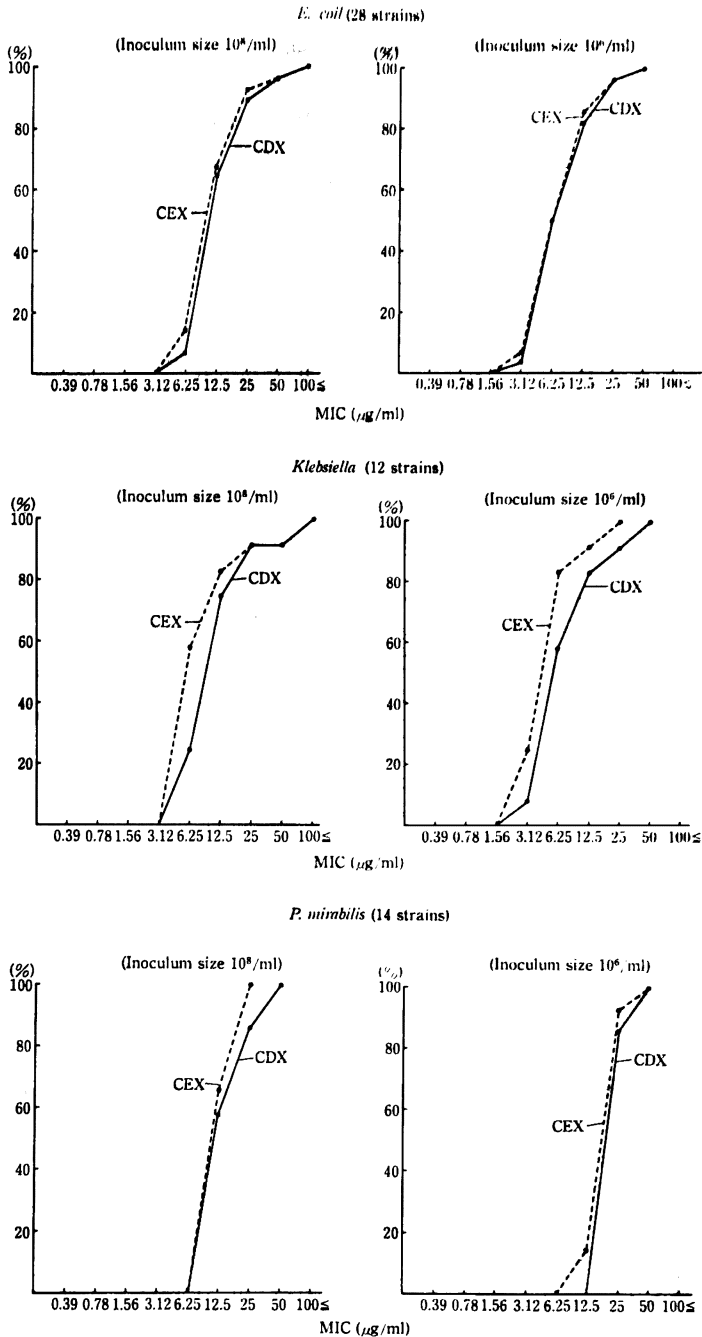
<i>E. coli</i>		28 strains									
	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100	
CDX	$10^8/\text{ml}$					2	16	7	2	1	
	$10^6/\text{ml}$				1	13	9	4	1		
CEX	$10^8/\text{ml}$					4	15	7	1	1	
	$10^6/\text{ml}$				2	12	10	3	1		

<i>Klebsiella</i>		12 strains									
	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100	
CDX	$10^8/\text{ml}$					3	6	2		1	
	$10^6/\text{ml}$				1	6	3	1	1		
CEX	$10^8/\text{ml}$					7	3	1		1	
	$10^6/\text{ml}$				3	7	1	1			

<i>P. mirabilis</i>		14 strains									
	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100	
CDX	$10^8/\text{ml}$						8	4	2		
	$10^6/\text{ml}$						12	2			
CEX	$10^8/\text{ml}$						9	5			
	$10^6/\text{ml}$					2	11	1			

Fig. 2 Cumulative percentage of MIC against clinically isolated organisms





効は3日経過しても主要自覚症状が改善されない場合である。

症例1の流産後の子宮内膜炎であるが、本剤投与3日目に解熱し、子宮付属器の圧痛抵抗などの局所所見も消失、軽快した有効例である。

症例6は、子宮卵管造影術施行3日後より下腹痛と下

腹部の圧痛、少量の性器出血を見た(右)子宮付属器炎であるが、本剤投与3日後には解熱、圧痛なども軽快した。

2. 外生殖器感染症ほか

バルトリン腺炎1例、ソケイ淋巴腺炎1例、外陰部膿瘍3例、外陰部瘻2例、急性乳腺炎1例の計8例に、1

Table 2 Cases treated with cefadroxil

No.	Name	Age	Diagnosis	Causative bacteria	Dosage			Effect	Side effect	Remarks
					Daily dose (g)	Days	Total			
1	K.Y.	29	<i>Endomyometritis</i> (after abortion)	<i>Peptococcus</i> <i>S. epidermidis</i>	1.5	5	7.5	+	-	
2	A.U.	22	<i>Endomyometritis</i> (after abortion)		1.5	6	9.0	+	-	
3	T.S.	21	Intrauterine infection (after abortion)	<i>Klebsiella</i>	0.75	6	4.5	+	-	
4	N.T.	22	Right adnexitis	<i>E. coli</i> (α - <i>Streptococcus</i>)	0.75	5	3.75	-	-	
5	K.F.	21	Right adnexitis		0.75	4	3.0	-	-	
6	N.T.	30	Right adnexitis	<i>S. aureus</i>	0.75	4	3.0	+	-	
7	S.H.	29	Left adnexitis		1.5	4	6.0	+	-	
8	H.H.	29	Suppurative vulvitis	<i>S. aureus</i>	1.5	5	7.5	+	-	
9	S.K.	24	Furuncle of hiatus	<i>S. aureus</i>	0.75	4	3.0	+	-	
10	S.H.	32	Abscess of Bartholin's gland	<i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i>	1.5	4	6.0	-	-	
11	J.O.	23	Inguinal lymphadenitis	<i>E. coli</i>	0.75	4	3.0	+	-	
12	M.N.	30	Puerperal mastitis		0.75	7	5.25	+	-	
13	K.O.	35	Suppurative vulvitis	<i>S. aureus</i>	0.75	4	3.0	+	-	
14	F.G.	18	Suppurative vulvitis	<i>S. aureus</i>	0.75	4	3.0	+	-	
15	Y.T.	36	Furuncle of hiatus	<i>S. aureus</i>	0.75	4	3.0	-	-	
16	K.S.	28	Cystitis	<i>E. coli</i>	0.75	4	3.0	+	-	
17	R.N.	43	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.5	4	6.0	+	-	
18	S.K.	27	Cystitis	<i>E. coli</i>	0.75	6	4.5	+	-	
19	T.A.	48	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.0	4	4.0	+	-	
20	T.O.	68	Cystitis	<i>E. coli</i>	0.75	5	3.75	+	-	
21	T.S.	47	Cystitis	<i>Enterococcus</i>	0.75	5	3.75	-	-	
22	K.O.	25	Cystitis	<i>Klebsiella</i>	1.0	4	4.0	+	-	
23	L.I.	61	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.5	4	6.0	+	-	

Table 3 Clinical results of cefadroxil

CDX Dose/day	Case	Clinical results		Effective ratio (%)
		Effective	Ineffective	
0.75 g	14 (4)	10 (3)	4 (2)	71.4 (75.0)
1.0 g	2 (2)	2 (2)	0 (0)	100 (100.0)
1.5 g	7 (2)	6 (2)	1 (0)	85.7 (100.0)
Total	23 (8)	18 (7)	5 (3)	78.3 (87.5)

Figures in parenthesis indicated urinary tract infection

Table 4 Laboratory findings

Case No.	Age	BUN		GOT		GPT		Creatinine		WBC	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	29									9600	7200
2	22		11		24		14		1.2	9800	6600
3	21		10		11		5		1.2	14400	9200
4	22									8900	8600
5	21	10.5	11.5	12	13	6	9		0.8	10200	13700
6	30		12		24		10			9200	6500
7	29									9600	7300
10	32									8300	6800
11	23									7000	7200
12	30									10200	7100
13	35									7200	
14	18									7600	6800
15	36									7700	6900
19	48									4900	
20	68	17		11		5			0.7	4700	
21	47			18		9				4600	
22	25									7100	
23	61									8500	

日 0.75~1.5 g, 4~7日間本剤を投与した。

S. aureus の検出された外陰部膿瘍3例は本剤投与(4~5日, 0.75g/日または1.5g/日)により全例有効であったが, 外陰部膿瘍(*S. aureus*)の2例は1例有効, 1例無効であり, *Bacteroides* によるバルトリン腺膿瘍には無効であった。また, 乳腺炎, ソケイ淋巴腺炎にはいずれも効果が認められた。

3. 尿路感染症

本剤を尿路感染症8例に使用した。対象は全て外来の急性膀胱炎である。1日投与量は0.75g 4例, 1.0g 2例, 1.5g 2例で治療日数は4~6日である。起炎菌の内訳は, *E. coli* 単独6例, *Klebsiella* 1例, *Enterococcus* 1例である。

臨床効果の判定は自覚症状の改善, 尿中細菌の消失, 尿沈渣所見をもとに行なった。

成績は有効以上(十以上)7例, 無効1例の結果を得たが, この無効例は子宮頸癌I期術後の症例で, 自覚症状に改善がみられず, 5日後にも尿中細菌は消失しなかった。なお本例での *Enterococcus* に対し, CDX ディスクでの感受性は十分であった。

有効例の尿中細菌, 症状消失までの投与日数は平均4日で, また検索しえた起炎菌の本剤に対する感受性試験ともよく一致した。

4. 副作用

経口投与による副作用には特記すべきものを認めなかった。また一部の症例では, 投与前後に肝機能(S-GOT,

S-GPT ほか), 腎機能(BUN, Creatinine ほか)を検討したが, とくに異常を認めなかった(Table 4)。

III. 考 按

近年化学療法法の進歩が目覚ましい一面, 耐性菌の増加や治療に抵抗する難治症例が多くみられるようになった。かかる趨勢のもとでは抵抗力, 吸排の面で特色のある新抗生剤の開発がもたれる訳で, 最近多くの新薬の登場をみた Cephalosporin 系でこの感が強い。また一方では既存の抗生剤に類似したものについても, そのメリットに関心もたれている。

今回検討した CDX は, 血中濃度の持続性に多少 CEX との差のあることが指摘されているが, 抗菌力の上では CEX とほぼ類似したものと考えてよく, われわれの成績では CDX は *S. aureus* においては MIC (10^6 /ml) 1.56 μ g/ml に感受性のピークを有し, CEX の 3.12 μ g/ml よりやや低いほかは CEX とほぼ同様の抗菌力が得られている。しかしこの成績は Cefatrizine にくらべると本剤の MIC は高い。

臨床応用として本剤を骨盤内感染症, 尿路感染症など23例に使用し, 有効率78.3% (18例)の結果を得たが(Table 3), わが領域では骨盤内感染症, 外生殖器感染症, 産褥乳腺炎や尿路感染症が主な対象疾患であり, 本剤が経口剤であることより, これらのうち軽症ないし中等度感染症が治療の対象となると思われる。殊に尿路感染症の有効率87.5%は, 本症患者の主対象が外来の急性尿路感染症患者であることを考慮すると, まずまずの成績で

あろう。さらに、骨盤内感染症では7例中5例有効(71.4%), 外陰膿瘍, バルトリン腺炎などの外生殖器感染症でもこれに近い臨床効果をあげることができた。しかし、抗菌力からみて初期治療に十分効果が期待できる *S. aureus* による産褥乳腺炎については症例の少ないことから今後の検討にまちたい。

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.; R. E. JACKSON, J. XIMENES & J. P. DE MENEZES: Comparative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalixin, and cephadrine. *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) JOLLY, E.; D. M. HENNESS & D. RICHARDS: Human safety, tolerance, and pharmacokinetic studies of cefadroxil, a new cephalosporin antibiotic for oral administration. *Current Therapeutic Research* 22, 5: 727~737, 1977
- 5) 松田静治, 他: Cefatrizine の産婦人科領域における臨床的検討, 産科と婦人科 43: 845~850, 1976

CLINICAL APPLICATION OF CEFADROXIL IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, TERUAKI OKUYAMA, MASAOKI SUZUKI
and HIROSHI FURUYA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Juntendo University, School of Medicine

Laboratory examinations were performed on cefadroxil, and clinical investigations were carried out as well on various infections in the field of obstetrics and gynecology. The results obtained were as follows.

1. Susceptibility tests were examined with cefadroxil on various bacteria clinically isolated recently. The results obtained were 1 grade superior to cephalixin (CEX) against *S. aureus*, whereas almost the same as CEX against other bacteria.
2. Cefadroxil was applied clinically in 23 cases of various infections in the field of obstetrics and gynecology as pelvic infection, puerperal mastitis and urinary tract infection, and effectiveness was obtained in 18 cases (78.3%).
3. No noteworthy side effects were observed with cefadroxil.