

Cefadroxil に関する臨床的研究

青河寛次・皆川正雄・柄川二郎

社会保険神戸中央病院産婦人科

山路邦彦・杉山陽子

近畿母児感染症センター

ブリストル研究所が開発した経口用 Cephalosporin である Cefadroxil (CDX) の抗菌作用・吸収、排泄ならびに臨床成績を追求したところ、次の知見を得た。

1. 抗菌作用：産婦人科領域で最近分離した諸種細菌：160株の CDX 感受性分布を、 10^8 cells/ml 接種し、化学療法学会標準法で測定した。*S. aureus* は $3.12 \mu\text{g/ml}$ を peak とし、 $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ 範囲に、*Klebsiella* sp., *E. coli* は $12.5 \mu\text{g/ml}$ を peak に $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に幅広く存する。*P. mirabilis* は $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に 70% が相当するが、他の *Proteus* sp. (Indol (+) 株) の MIC は高く、*Enterobacter*, *Pseudomonas* も高度耐性である。CEX, CGP-9000 (以下 CGP) と CDX の感受性分布には著差はない。

2. 吸収排泄：*M. luteus* ATCC 9341 を被検菌とする薄層法により、ヒト体内濃度を測定した。妊娠初期に比べ妊娠晚期婦人の血中濃度、尿中排泄は Ccr に相関し、やや Prolongation の傾向を示した。

3. 産婦人科感染：17例に対し、CDX を $0.75 \sim 2.0 \text{ g/day} \times 3 \sim 12$ 日間経口投与したところ、子宮癌術後骨盤死腔炎に対し著効を示すなど、12例：70.6% に有用であった。副作用、臨床検査の目立った変動はなかった。

4. Cefadroxil は軽症ないし中等症感染症に有用かつ安全な経口用 Cephalosporin C として、臨床応用可能と思われる。

Cefadroxil (CDX) はブリストル研究所が新しく開発した経口用 Cephalosporin で、7 位に置換基のフェニール核のパラ位に水酸基を有している。本剤は、従来の経口用 Cephalosporin 剤に比べてよく吸収され、持続性並びに食事による吸収の差異を最小限にするという点を改善したものとされる。そこで、本剤の臨床価値を明らかにするため、その抗菌作用、吸収排泄、臨床成績につき追求したので報告する。

I. 抗菌作用

産婦人科領域で最近分離した諸種好気性細菌：160株の CDX に対する感受性を測定した。

測定方法は 10^8 cells/ml 接種し、化療学会標準法に準じた平板希釈法を用いた。同時に経口 Cephalosporin である CEX, CGP-9000 (以下 CGP) に対する MIC 測定をも併施した。

S. pyogenes, *S. faecalis* は $\sim \leq 0.2 \mu\text{g/ml} \sim, >100 \mu\text{g/ml}$ と両極端に位置する MIC をえた。*S. aureus*：30株は $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の範囲に分布し、このうち 66.7% が $\sim \leq 3.13 \mu\text{g/ml}$ であるが、*S. epidermidis* もこれに近い所見である。

Klebsiella sp.：21株、*E. coli*：50株は $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ にややひろい分布を呈し、このうち 81.0, 86.0% が $\sim \leq 25 \mu\text{g/ml}$ である。一方、*Enterobacter* sp.：4株、*Citrobacter* sp.：2株、*S. marcescens*：5株はいずれも $\sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ である。*P. mirabilis*：13株、*P. vulgaris*：11株は $12.5 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、また、*P. morgani*：2株、*P. rettgeri*：3株、*P. inconstans*：2株はいずれも $\sim >100 \mu\text{g/ml}$ である。*P. aeruginosa*：5株も同様に $\sim >100 \mu\text{g/ml}$ である (Table 1)。

この CDX 感受性分布を、同時に測定した CEX, CGP に比べると、*S. pyogenes*, *S. aureus* は CEX, CGP よりもやや鋭い MIC であり、*Klebsiella* sp., *E. coli* は CEX に等しく、CGP よりもやや鈍い MIC である。*Enterobacter*, *Serratia* は 3 者等しい。*P. mirabilis* は CEX, CGP, CDX の順で僅かな MIC の差を認めるが、*P. vulgaris* は CDX が優れている。*P. aeruginosa* は 3 者共、高度耐性である (Table 2, Fig. 1~5)。

II. 体内移行

妊婦 2 例につき CDX 500 mg を空腹時単回投与したさ

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
<i>S. pyogenes</i>	3	3									
<i>S. faecalis</i>	4	4									
<i>S. aureus</i>	30	5 15 9 1									
<i>S. epidermidis</i>	5	2 2 1									
<i>Klebsiella</i> sp.	21	2 12 3 4									
<i>Enterobacter</i> sp.	4	1 3									
<i>Citrobacter</i> sp.	2	1 1									
<i>E. coli</i>	50	4 25 14 3 4									
<i>S. marcescens</i>	5	5									
<i>P. mirabilis</i>	13	1 3 5 1 3									
<i>P.morganii</i>	2	2									
<i>P. vulgaris</i>	11	1 1 3 6									
<i>P. rettgeri</i>	3	3									
<i>P. inconstans</i>	2	2									
<i>P. aeruginosa</i>	5	5									

いの体内移行を追求した。測定方法は、*M. luteus* ATCC 9341 を被検菌とする薄層 cup 法を用いた。

24才の妊娠4カ月婦人例 (Ccr: 82 ml/min) では、投与30分後: 7.3 $\mu\text{g/ml}$, peak level にあたる1時間値: 15.8 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度である。その後血中濃度は急速に低下しはじめ、2, 4時間値: 12.7 $\mu\text{g/ml}$, 6.0 $\mu\text{g/ml}$ を経て、6, 8時間値: 3.1 $\mu\text{g/ml}$, 0.5 $\mu\text{g/ml}$ である。本例の尿中排泄は0~2時間値: 32.5%, 2~4, 4~6, 6~8時間値: 24.1, 13.0, 3.2%である。結局、尿中回収率(0~8時間)は72.8%になる (Fig. 6)。

次に、31才の妊娠8カ月婦人 (Ccr: 46 ml/min) の血中濃度は0.5, 1時間値: 1.4 $\mu\text{g/ml}$, 6.3 $\mu\text{g/ml}$ であり、前例よりも Peak level が遅れ、2時間値: 13.3 $\mu\text{g/ml}$ である。そして、4, 6, 8時間値は 10.8, 6.6, 3.3 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度推移を示した。このさいの尿中排泄量は0~2, 2~4, 4~6, 6~8時間値: 8.4, 14.9, 11.2, 7.3%であり、結局、尿中回収率は41.8%となる (Fig. 7)。

このように、妊娠月数に応じ Ccr が異なる場合には、上述のように血中濃度、尿中濃度排泄に影響のあることが判明した。

III. 臨床成績

産婦人科感染17例に対し、CDX を 750~2,000 mg/day \times 3~12日間経口投与し、その化学療法効果並びに生体への影響を追求した。

投与症例は、婦人性器感染: 6例、尿路感染: 11例であり、主に中等症~軽症感染を目標としたが、一部に重症感染をふくむ結果となった。臨床効果判定基準は、著効: 分離菌並びに主な臨床所見の急速な消退をきたした中等症以上の場合。有効: 通常の治療期間中に菌の消失並びに主な臨床所見の改善した場合。無効: 菌が消失しないかあるいは主な臨床所見が好転しない場合。不詳: なんらかの事由により化学療法効果を判定できない場合に分けた。また、生体への影響としては、胃腸症状、7

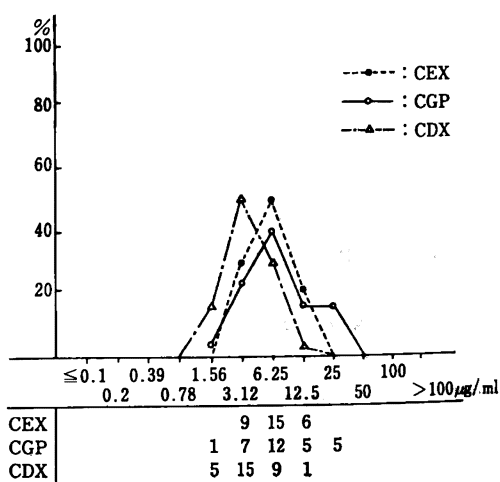
Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus*

Fig. 2 Sensitivity distribution of *Klebsiella* sp.

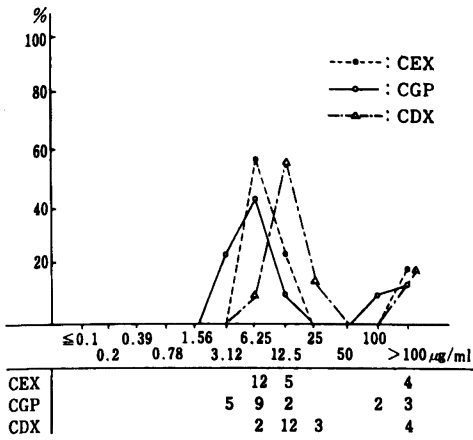


Fig. 5 Sensitivity distribution of *P. vulgaris*

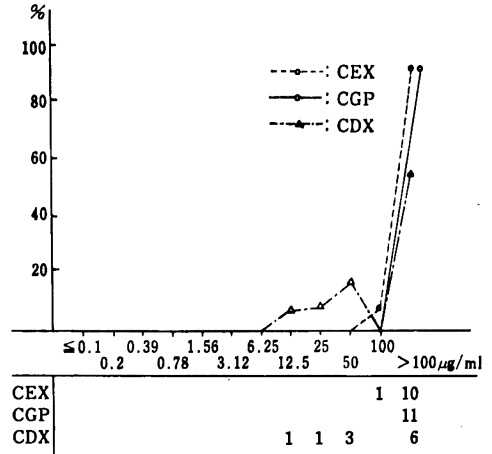


Fig. 3 Sensitivity distribution of *E. coli*

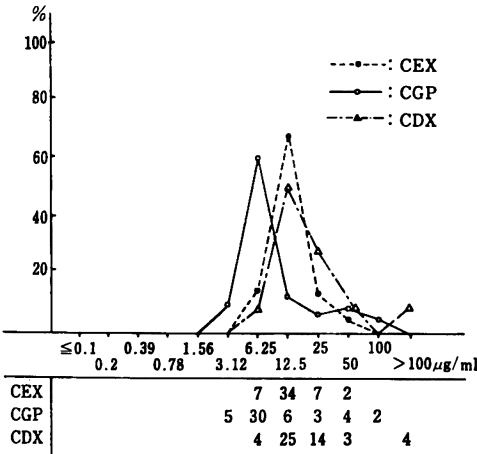


Fig. 6 Serum levels and urinary excretion of CDX

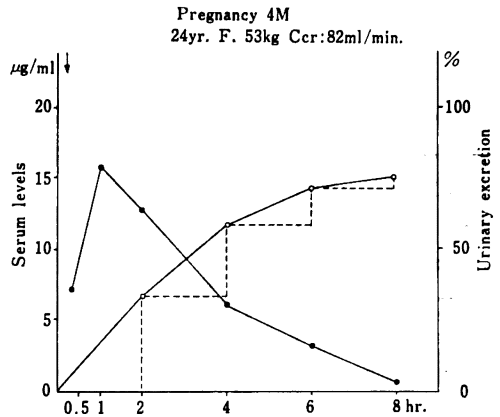


Fig. 4 Sensitivity distribution of *P. mirabilis*

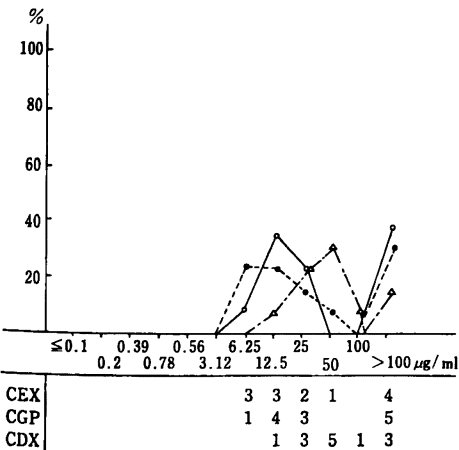


Fig. 7 Serum levels and urinary excretion of CDX

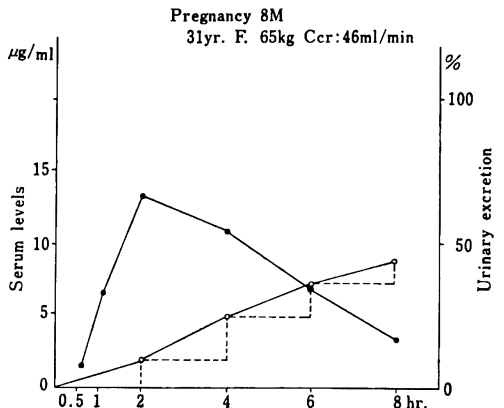


Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

			MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
			0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>S. pyogenes</i>	3	CEX CGP CDX		2	3 1	3									
<i>S. faecalis</i>	2	CEX CGP CDX											2	2	
<i>S. aureus</i>	30	CEX CGP CDX					1 5	9 15	15 9	6 5 1	5				
<i>S. epidermidis</i>	5	CEX CGP CDX						2	3 2 2	2 3	1				
<i>Klebsiella sp.</i>	21	CEX CGP CDX						5	12 9 2	5 2 12	3		2	4 3 4	
<i>E. coli</i>	50	CEX CGP CDX						5	7 30 4	34 6 25	7 3 14	2 4 3	2	4	
<i>Enterobacter</i>	9	CEX CGP CDX								1 1			1 2 1	7 6 8	
<i>Serratia</i>	5	CEX CGP CDX												5 5 5	
<i>P. mirabilis</i>	13	CEX CGP CDX							3 1	3 4 1	2 3 3	1 5	1	4 5 3	
<i>P. vulgaris</i>	11	CEX CGP CDX								1	1	3	1	10 11 6	
<i>P.morganii</i>	9	CEX CGP CDX										1	1	8 8 9	
<i>P. rettgeri</i>	8	CEX CGP CDX							1	1	1		1	6 6 7	
<i>P. inconstans</i>	7	CEX CGP CDX								1			3 2	4 4 7	
<i>Pseudomonas sp.</i>	7	CEX CGP CDX												7 7 7	

CGP = CGP-9000

レルギー反応などの副作用, 血液, 尿などの臨床検査の投与前後における変動を観察した(Table 3)。

a) 子宮付属器感染における効果

発熱 37.8°C, 下腹痛および圧痛性抵抗の明らかだった急性子宮付属器炎 (Case 14) は, はじめ CDX 250 mg \times 3/day \times 4 日間投与したが, 所見好転傾向がなく, 500mg \times 4/day に増量して効果を見とめた例である (Fig. 8)。

遷延流産のため子宮内容除去術後も 37.6°C 前後の発熱と下腹痛, 性器出血のあった Case 15 では, CDX 0.5 g \times 3/day \times 4 日間投与で好転しないため, 他剤に変更し

た (Fig. 9)。

b) 子宮感染における効果

下腹痛, 性器出血を主訴としたため外妊を疑診した子宮筋層内膜炎 (Case 13) は, CDX 2.0 g/day \times 3 日間投与にかかわらず, 38.1°C 発熱や圧痛性抵抗も好転しないので, CS-1170 注に変更した (Fig. 10)。

c) 骨盤腹膜炎などにおける効果

子宮癌術後骨盤死腔炎で術後尿路感染合併例 (Case 16) には, CDX 2.0 g/day \times 5 日間投与した。腔断端膿性分泌には *S. aureus*, *E. coli* を純培養状に検出し, 同時に細菌尿 (*E. coli*), 膿尿を呈した。本例のように, 重

Table 3 Clinical results of cefadroxil

No.	Age (yr)	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Isolated organisms	MIC (mg/dl)	CDX (mg) x (times) x (days)	Effect	Side effect	Remarks
1	32	F	54	Acute Bartholinitis			500 x 4 x 8	Good	-	
2	47	F	62	1) Climacteric bleeding 2) Acute simple cystitis	Urine	<i>E. coli</i>	12.5	250 x 4 x 4	Good	
3	27	F	50	1) Cervical erosion 2) Acute simple cystitis	Urine	<i>E. coli</i>	6.25	250 x 4 x 4	Good	
4	56	F	44	1) Chronic cystitis 2) Senile vagino-cervicitis	Urine	<i>Citrobacter</i>	>100	250 x 4 x 5	Poor	CS-1170: effective
5	27	F	62	1) Pregnancy (9M), Spontaneous pneumothorax, SFD 2) Chronic UTI	Urine	<i>S. marcescens</i>	>100	250 x 4 x 4	Poor	CXM; ineffective T-1551: effective
6	28	F	47	1) Pregnancy (5M) 2) Asymptomatic bacteriuria	Urine	<i>E. coli</i>	6.25	250 x 3 x 5	Good	
7	25	F	56	1) Pregnancy (8M) 2) Asymptomatic bacteriuria	Urine	<i>E. coli</i>	12.5	250 x 3 x 5	Good	Appearance of Eumycetes in vagina
8					Urine	<i>E. coli</i>	25	250 x 3 x 5	Good	
9	24	F	51	1) Pregnancy (2M) 2) Asymptomatic bacteriuria → Acute cystitis	Urine	<i>E. coli</i>	12.5	250 x 3 x 5	Good	Appearance of Eumycetes in vagina
10	62	F	50	1) Senile vagino-cervicitis 2) Acute cystitis	Urine	<i>E. coli</i>	12.5	250 x 3 x 5	Good	Anorexia
11	37	F	52	1) Acute cystitis 2) Vagino-cervicitis	Urine	<i>E. coli</i>	12.5	250 x 3 x 5	Good	
12	54	F	58	1) Chronic cystitis 2) Senile uterine bleeding	Urine	<i>E. coli</i>	12.5	250 x 3 x 5	Good	
13	26	F	45	Ectopic pregnancy → Endomyometritis			500 x 4 x 3	Poor	-	Convert to CS-1170
14	33	F	48	Acute adenexitis			250 x 3 x 4 → 500 x 4 x 5 → 250 x 3 x 3	Good	-	Appearance of Eumycetes in vagina
15	25	F	48	Prolonged abortion → Subacute adenexitis			500 x 3 x 4	Poor	-	Convert to SBPC
16	38	F	46	1) Cervical cancer (II-stadium) 2) Inflammation of postoperative pelvic dead space 3) Cystoparalysis, Chronic UTI	Pus Urine	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	12.5 6.25 12.5	500 x 4 x 5	Excellent	
17	36	F	56	1) Hysteromyom 2) Wound and abscess after abdominal wall operation			250 x 4 x 4	Poor	-	Convert to Sisomicin

Fig. 8 Case 14, 33 yr. F. 48 kg Acute adenexitis

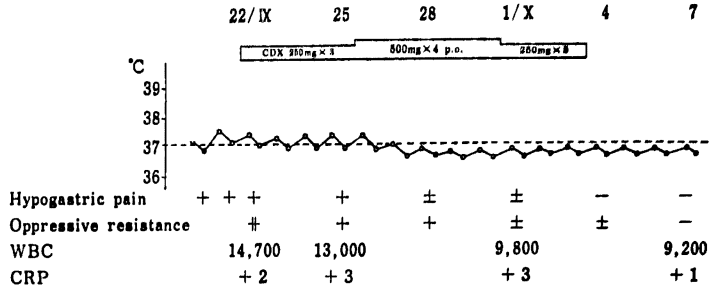


Fig. 9 Case 15, 25 yr. F. 48 kg Prolonged abortion→Subacute adenexitis

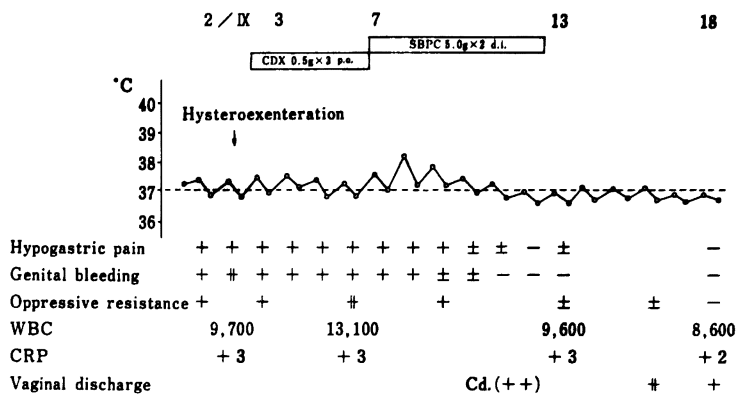
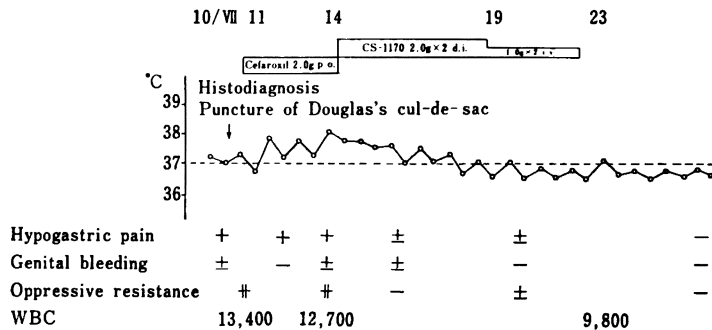


Fig. 10 Case 13, 26 yr. F. 45 kg Endomyometritis (←Ectopic pregnancy?)



症にかかわらず、CDX 投与により下熱、排膿停止、菌消失をきたし、著効の成績を得たことは注目される (Fig. 11)。

d) 術創感染における効果

子宮筋腫術後の腹壁術創膿瘍 (Case 17) 例は、膿培養で菌を分離できなかったが、CDX 1.0 g/day × 4 日間投与でも膿性分泌減少せず、Sisomicin に変更した (Fig. 12)。

e) 外生殖器感染における効果

外陰痛、発赤腫脹を呈した急性バルトリン腺炎 (Case 1) 例では、CDX 2.0 g/day × 8 日間投与により、微熱を含む全症状が消退した (Fig. 13)。

f) 無症候性細菌尿における効果

妊娠 5、8 カ月で膿尿と細菌尿 (*E. coli*) をみとめた無症候性細菌尿：2 例 (Case 6, 7) に対し、CDX 750 mg/day × 5 日間内服したところ、いずれも所見の急速な好転をきたした (Fig. 14, 15)。

g) 単純性尿路感染における効果

Fig. 11 Case 16, 38 yr. F. 46 kg Cervical cancer II-stage, Inflammation of post-operative pelvic dead space, Cystoparalysis, Chronic UTI

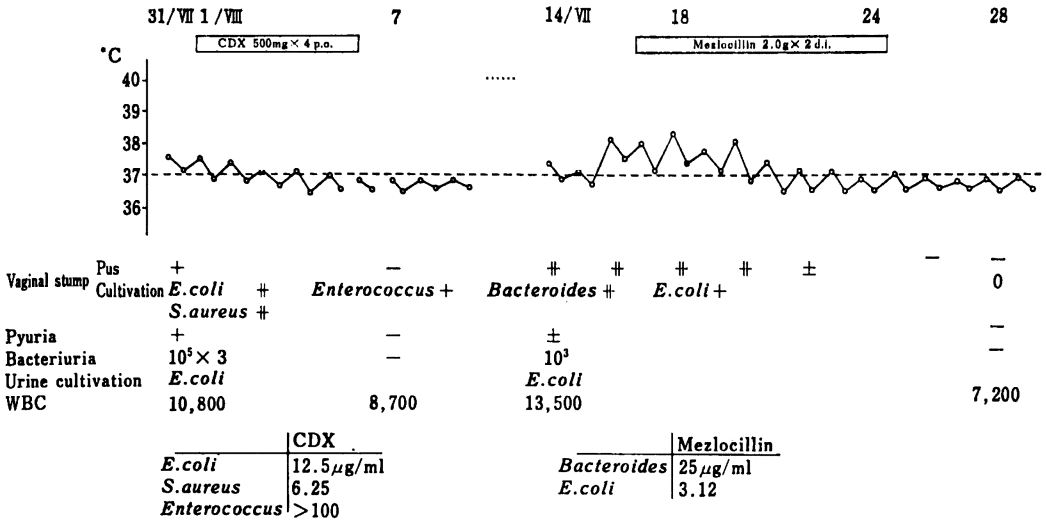


Fig. 12 Case 17, 36 yr. F. 55 kg Hysteromyom, Wound abscess after abdominal wall operation

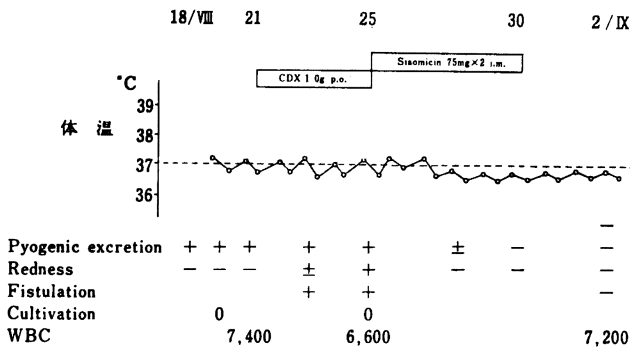


Fig. 13 Case 1, 32 yr. F. 54 kg Acute bartholinitis

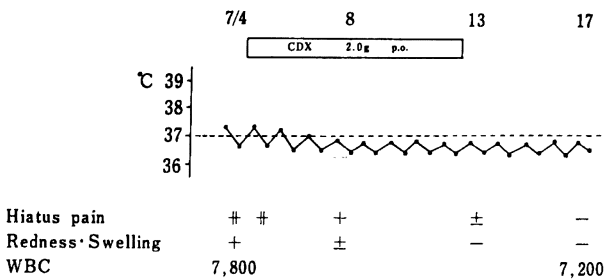


Fig. 14 Case 6, 28 yr. F. 47 kg Pregnancy 5 M,
Asymptomatic bacteriuria

	2/X	7	12
	CDX 250mg × 3 p.o.		
Miction pain	-	-	-
Pollakiuria	-	-	-
Sensation of residual urine	±	-	-
Urina jumentosa	±	-	-
Pyuria	+	-	-
Bacteriuria	5 × 10 ⁸	0	0
Cultivation	<i>E. coli</i>		
	CDX <i>E. coli</i> 6.25 μg/ml		

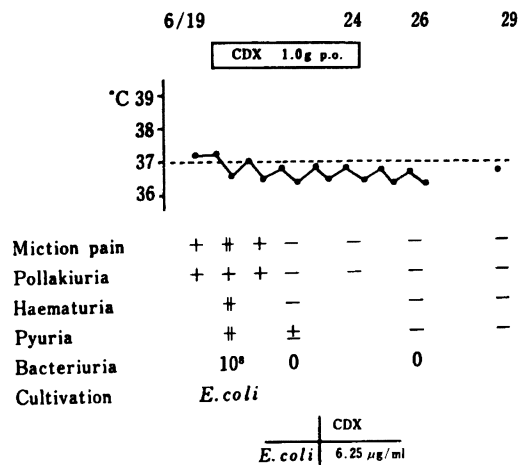
Fig. 15 Case 7, 25 yr. 56 kg Pregnancy 8 M,
Asymptomatic bacteriuria

	26/IX	28	2/X	6
	CDX 250mg × 3 p.o.			
Miction pain	-	-	-	-
Pollakiuria	-	-	-	-
Urina jumentosa	+	-	-	-
Pyuria	+	-	-	-
Bacteriuria	17 × 10 ⁶	0	0	0
Cultivation	<i>E. coli</i>			
	CDX <i>E. coli</i> 12.5 μg/ml			

Fig. 16 Case 2, 47 yr. F. 62 kg Acute simple
cystitis, Climacteric bleeding

	6/3	6	9	13
	CDX 1.0g p.o.			
Miction pain	+	+	+	-
Pollakiuria	-	-	-	-
Haematuria	-	-	-	-
Pyuria	+	-	-	-
Bacteriuria	10 ⁸	0		0
Cultivation	<i>E. coli</i>			
	CDX <i>E. coli</i> 12.5 μg/ml			

Fig. 17 Case 3. 27 yr. F. 50 kg Cervical erosion,
Acute simple cystitis



痛、頻尿を含む主症状の急速な好転をみとめ、いずれも菌の感受性に一致した良好な結果を得た(Fig. 16~20)。

更年期婦人の慢性膀胱炎：2例 (Case 4, 12) は、*Citrobacter* (MIC: ~>100 μg/ml), *E. coli* (12.5 μg/ml) によるものである。前者は CDX 1.0g/day × 5 日間投与無効であり、子宮体癌を伴った後者は同量5日間投与で良好な成績を得たが、共に MIC に良く相関した予後といえる(Fig. 21,22)。

h) 複雑性尿路感染における効果

妊娠9カ月で Ccr : 36 ml/min の慢性尿路感染 (Case 5) に CDX 1.0g/day × 4 日間投与した。本剤は *S. marcescens* (MIC: ~>100 μg/ml) を検出した腎機能低下例で、CDX 投与にかかわらず膿尿、細菌尿、混濁尿など、臨床所見不変のため、他剤に変更した(Fig. 23)。

婦人科並びに産科の急性膀胱炎 (Case 2, 3, 8, 9, 10, 11) : 6例は、いずれも *E. coli* を分離した細菌尿で、その MIC は 6.25~25 μg/ml であるが、CDX 750~1,000 mg/day × 4~5 日間投与で、膿尿、血尿、排尿

Fig. 18 Case 8, 9, 24 yr. F. 51 kg Pregnancy 2 M, Asymptomatic bacteriuria → Acute cystitis

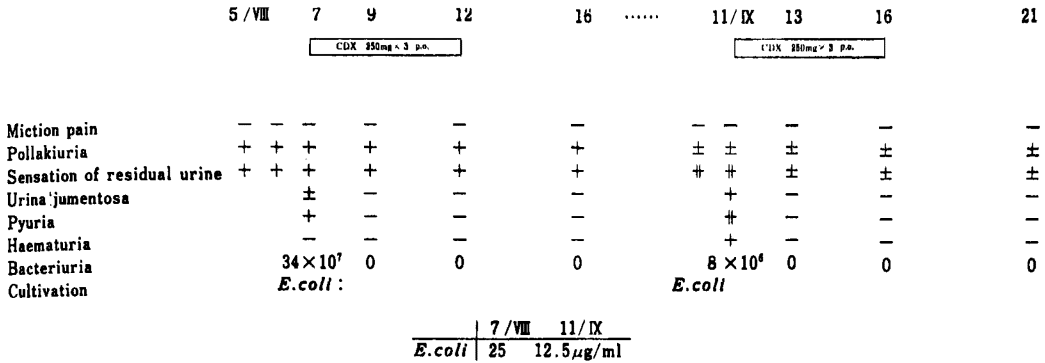


Fig. 19 Case 10, 62 yr. F. 50 kg Senile vagino-cervicitis, Acute cystitis

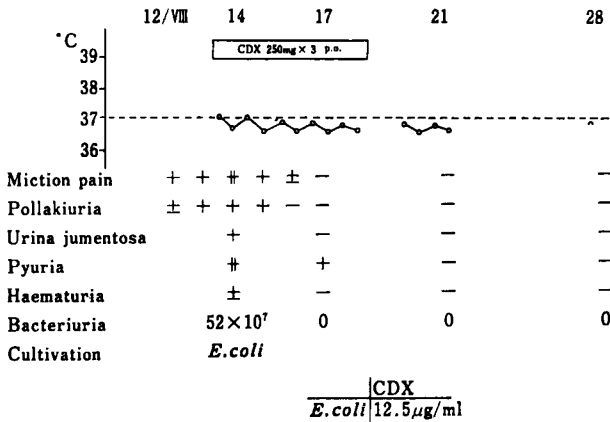


Fig. 20 Case 11, 37 yr. F. 52 kg Acute cystitis, Vagino-cervicitis

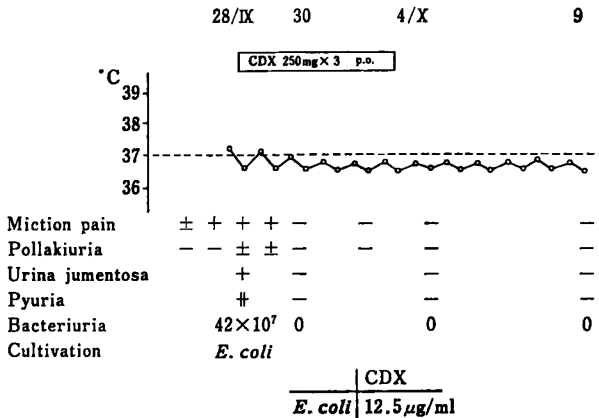


Fig. 21 Case 4, 56 yr. F. 44 kg Chronic cystitis, Senile vagino-cervicitis, Lumbago

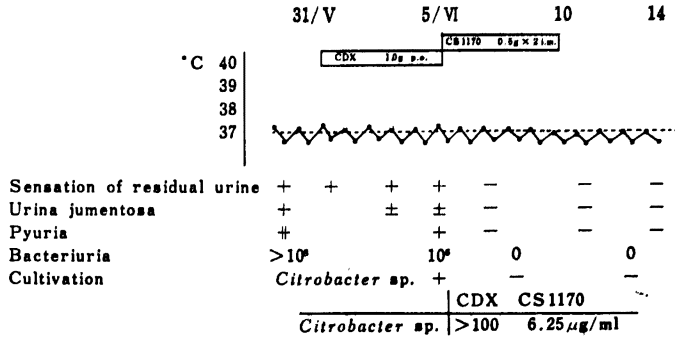


Table 4 Clinical results of cefadroxil in obstetric and gynecological field

Clinical diagnosis	No.	CDX	Effectiveness			
			++	+	-	?
Infection of adenex	2	1.0~2.0g x 4~12 days		1	1	
Infection of uterine	1	2.0g x 3 days			1	
Pelvic peritonitis	1	2.0g x 5 days	1			
Infection of operative wound	1	1.0g x 4 days		1		
Extragenital infection	1	2.0g x 8 days			1	
Asymptomatic bacteriuria	2	0.75g x 5 days		2		
Simple UTI	8	0.75~1.0g x 4~5 days		7	1	
Complicated UTI	1	1.0g x 4 days			1	

Table 5 Laboratory findings before and after treatment with cefadroxil

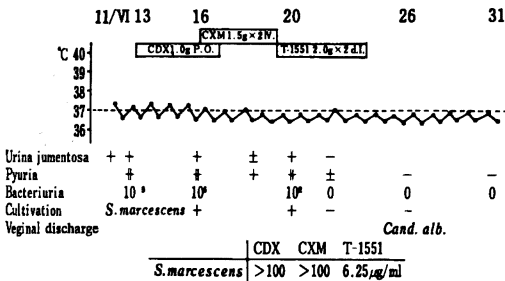
	No. of cases	normal ↓ normal	normal ↓ abnormal	abnormal ↓ normal	Abnormal → abnormal		
					unchanged or improved	exacerbated	unknown
RBC	9	4			3	1(?)	1
Ht	9	4			4		1
Hb	9	4			4		1
Reticulo.	9	8					1
WBC	10	4			5		1
Eosino.	10	9					1
Platelet	9	8					1
SGOT	7	6					1
SGPT	7	6					1
S-Bilirubin	7	6					1
Al-P	7	4			2		1
LDH	7	6					1
BUN	7	6					1
S-Creatinine	7	6					1
Hypovolemia	4	4					
Proteinuria	15	6			6	3	
Glycosuria	15	14				1	
Urinal sediment	15	3			10	2	
Coombs' test							
Direct	10	9					1
Indirect	10	9					1

Fig. 22 Case 12, 54 yr. F. 58 kg Chronic cystitis, Senile uterine bleeding

	18/IX	20	25	9/X
	CDX 250mg × 3p.o.				
Miction pain	-	-	-	-	-
Pollakiuria	±	±	-	-	-
Sensation of residual urine	##	±	-	-	-
Urina jumentosa	+	-	-	-	-
Pyuria	+	-	-	-	-
Bacteriuria	38 × 10 ⁶	0	0	0	0
Cultivation	<i>E. coli</i>				

CDX
E. coli 12.5 μg/ml

Fig. 23 Case 5, 27 yr. F. 62 kg Pregnancy 9 M, SFD, Spontaneous pneumothorax, Chronic UTI



i) 生体に及ぼす影響

副作用としては、17例中、62才の急性膀胱炎 (Case 10) に軽度の食思不振を呈したが、CDX 投与を続行できた。また、これ以外の症例では、胃腸症状、アレルギー反応を含むなんらの副作用をも経験しなかった。

一方、血液、血液生化学、尿などの臨床検査を、4~15例に対し、CDX 投与前後に実施したが、外妊を疑った子宮筋層内膜炎例 (Case 13) で、赤血球数：308→255万となった以外に著変はなく、薬剤投与が直接臨床検査に影響したと考えられる例はなかった。また、Coombs' test も異常なかった。

j) 小括

婦人性器感染：6例に CDX 1.0 ~ 2.0 g/day × 3~12日間経口投与したところ、子宮癌術後骨盤死腔炎の1例に著効を呈し、2例に有効、3例に無効だった (Table 4)。また、婦人尿路感染：11例に対し CDX 0.75 ~ 1.0 g/day × 4~5日間投与したところ、有効：9例、無効：2例であった (Table 5)。

副作用ならびに臨床検査成績には、CDX 投与による目立った影響はなく、安定性は高いものと推定される。

IV. 総括ならびに考察

Cefadroxil の特徴は

1) *S. aureus*, *S. pneumoniae* に対し、CEX よりも優れた抗菌力を有し^{1), 6)}, *in vivo* でも良好な成績をうる

2) 最高血中濃度では、CEX とほぼ同等であるが、持続性では優れている²⁾⁻⁶⁾ ことにあるといわれる。

ブリストル研究所の成績では、CDX は β-lactamase に対する安定性が優れ、酵素 class I, IV において CEX, CEZ, CER よりも勝ったが、ヒト血清蛋白との結合は CEX とほぼ同等である。臨床分離：160株の感受性分布を測定したわれわれの成績では、*S. pyogenes* で CEX よりも CDX がやや鋭い MIC を示し、*S. aureus* も MIC : ~ ≤ 6.25 μg/ml が CDX : 96.7%, CEX : 80.0% である。ブリストル研究所でのマウス実験感染症に対する CDX の効果は、*Streptococcus* による全身感染では CEX より 2~6 倍の治療効果を示したが、*Proteus mirabilis* による局所感染には CDX, CEX はほぼ同程度であった。

吸収、排泄に関するブリストル研究所の動物実験では、ラットにおける AUC (Area Under the Curve) が CDX : 330, CEX : 135 で 250% の血中濃度値を示し、サルにおける血中濃度の半減期は CDX が CEX の約 4 倍を得た。ラットにおける組織内濃度は、腎、血液で CDX が CEX よりも高く、肺で 1~4 時間値が CEX より高いが、逆に肝では CEX が高かった。われわれは CDX を妊婦に投与し、Ccr に相関した体内移行を示す傾向を得た。

外国における CDX の臨床成績を 5 カ国、22 施設における報告でみると、250~1,200 mg/day 投与で、呼吸器感染：90.0%、性・尿路感染 78.0%、皮膚・軟組織感染：97.7%、消化器感染：94.4% など、計 585 例中

86.5%に良好な結果である。これら症例の分離菌別成績は、*S. aureus*: 98.7%, β -hemolytic streptococcus: 98.6%, *S. pneumoniae*: 75.9%, *E. coli*: 80.3%, *K. pneumoniae*: 81.0%などの有効率である。また、副作用は悪心、下腹痛など4.5%にみられ、臨床検査ではEosinophilia, Neutrophiliaなど3.17%であった。われわれは、子宮付属器感染や子宮癌術後骨盤死腔炎などの骨盤内感染: 5例, 外性器感染: 1例, 尿路感染など: 11例, 計17例に対し、CDX 0.75~2.0 g/dayを3~12日間経口投与したところ、著効: 1例, 有効: 11例, 無効: 5例の結果をえた。また、食思不振のほか、なんらの副作用はなく、薬剤投与前後における臨床検査も目立った推移はみとめなかった。

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, cephalexin, and cephradine. *ibid.* 11: 331~338, 1977
- 3) JOLLY, E. R.: Human safety, tolerance, and pharmacokinetic studies of cefadroxil, a new cephalosporin antibiotic for oral administration. *Current Therapeutic Research* 22: 727~736, 1977
- 4) HENNESS, D. M. & D. RICHARDS: Oral bioavailability of cefadroxil semisynthetic cephalosporin. *Clinical Therapeutics* 1: 263~273, 1978
- 5) HARTSTEIN, A. I.; K. E. PATRICK, S. R. JONES, M. J. MILLER & R. E. BRYANT: Comparison of pharmacological and antimicrobial properties of cefadroxil and cephalexin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12: 93~97, 1977
- 6) 藤森一平, 西野武志, 深谷一太, 名出頼男, 鈴木寛: シンポジウム“BL-S 578”, 第27回日本化学療法学会総会発表(昭54.6)

CLINICAL STUDIES ON CEFADROXIL

KANJI SEIGA, MASAO MINAGAWA and JIRO EGAWA

Clinic of Obstetrics and Gynecology, Social Insurance Kobe Central Hospital

KUNIHICO YAMAJI, YOKO SUGIYAMA

Kinki Mothers and Children Infection Center

Cefadroxil (CDX), a new oral cephalosporin developed by Bristol Research Institute, was studied on its antibacterial activity, absorption and excretion, and clinical application, and the results were obtained as follows.

1. Antibacterial activity: Sensitivity distribution of CDX was measured after inoculum of 10^8 cells/ml by means of a Standard Method of Japan Society of Chemotherapy on 160 strains isolated recently in the field of obstetrics and gynecology. As the results, *S. aureus* showed a peak of 3.13 $\mu\text{g/ml}$, distributing in the range of 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella* sp. and *E. coli* had a peak of 12.5 $\mu\text{g/ml}$, distributing widely between 6.25~100 $\mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis* was distributed between 25~50 $\mu\text{g/ml}$ at 75%, but other *Proteus* group (Indole positive strain) had a high MIC, and *Enterobacter* and *Pseudomonas* were highly resistant. No remarkable difference was observed between sensitivity distribution of CEX, CGP-9000 and that of CDX.

2. Absorption and excretion: Levels in human body were measured by means of a thin layer method using *M. luteus* ATCC 9341 as the test organism. Serum level and urinary excretion in pregnant at later stage tended to be slightly prolonged than in pregnant at early stage, showing a correlogram to Ccr.

3. Clinical application: CDX was administered clinically per os at a daily dose of 0.75~2.0 g for 3~12 days to 17 cases of various infections in the field of obstetrics and gynecology. As the results, the drug was effective in 12 cases (70.6%), showing for instance an excellent efficacy in the inflammation of post-operative pelvic dead space. No noteworthy change was observed both in side effects and laboratory tests.

4. Cefadroxil may be expected to be a useful and safe cephalosporin C for oral administration in the infections of slight to moderate grade.