

産婦人科領域における Cefadroxil の基礎的・臨床的研究

高瀬善次郎・白藤博子・内田昌宏

川崎医科大学産婦人科学教室

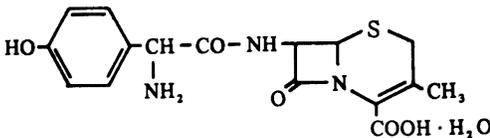
新しく開発された Cephalosporin 系経口剤の Cefadroxil について、基礎的・臨床的検討を加え、次のような結果を得た。

- 1) 産婦人科領域病巣から分離された *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* では CEX と同程度の最小発育阻止濃度 (MIC) であった。
- 2) 母体血清中濃度を検討し、投与後約10時間でも 0.77 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が測定され、Cefadroxil の優れた持続性が認められた。
- 3) 臍帯血清、羊水および新生児血中濃度などを検討し、羊水感染、前期破水、産道感染予防などに対して、胎児への影響さえなければ従来の経口剤に比し有用性の高い薬剤と思われる。
- 4) 臨床では1例の急性単純性膀胱炎、10例の産婦人科領域の術後急性膀胱炎に、Cefadroxil 1回 250 mg 1日3回毎食後投与し、著効4例、有効4例を認めた。一方、細菌学的効果では消失7例、減少2例で、9例 (82%) に効果を認めた。
- 5) 副作用は GOT・GPT 上昇1例、発疹・痒痒感1例の2例にみられた。

序 文

Cefadroxil (BL-S 578) は米国プリストル社で研究開発された経口半合成 Cephalosporin 剤であり、Fig. 1 に示す構造式を有する。

Fig. 1 Chemical structure of cefadroxil



その作用はグラム陽性・陰性菌に広く抗菌作用を示し¹⁾、また健康成人での吸収・排泄試験において、CEX に比べ食餌の影響を受けにくく、かつ血中濃度の持続性でも CEX を含む従来の経口剤に比べ優れていると伝えられている^{2,3)}。

今回、本剤に関して基礎的検討として臨床分離菌に対する抗菌力および産婦人科領域における体内移行について測定し、また臨床的検討も行なったので、それらの成績について報告する。

材 料 と 方 法

1) 使用薬剤

日本プリストルより次の原末および製剤の提供を受け試験に供した。

原末：Cefadroxil Lot No. DPL 703547 (926 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 力価)、Cefatrizine Lot No. CM-222 (836 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 力

価、以下 CFT と略)、Cephalexin Lot No. CCJ 400836-095 (919 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 力価、以下 CEX と略)

製剤：Cefadroxil 250 mg/cap. Lot No. BB-018 A1, 500 mg/cap. Lot No. BB-018 C1

2) 抗 菌 力

当教室保存の産婦人科病巣分離株 225 株につき、日本化学療法学会標準法⁴⁾に従い、最小発育阻止濃度 (MIC) を CFT, CEX を対照に測定した。

3) 体内移行

Cefadroxil 500 mg 経口投与時の母体血清、臍帯血清、羊水、新生児血中および母乳中移行について、薄層カプ法、検定菌：*Micrococcus luteus* ATCC 9341、標準曲線作製：0.1M PBS (pH 6.0) で測定した。

4) 臨 床

急性単純性膀胱炎1例、産婦人科領域術後の急性膀胱炎10例の計11例に Cefadroxil 250 mg を1日3回毎食後、3日間以上投与し、臨床効果、細菌学的効果および安全性について検討した。

本検討は昭和53年6月より昭和54年5月にわたり実施した。

成 績

1) 抗 菌 力

当教室保存の臨床分離株、*Staphylococcus aureus* 50株、*Escherichia coli* 50株、*Klebsiella pneumoniae* 50株、*Proteus mirabilis* 50株および *Proteus vulgaris* 25株について、最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会

標準法に従い、CFT, CEX を対照に比較検討し Table 1 の結果を得た。なお *Staphylococcus aureus* は 10^8 cells/ml, 他は 10^8 cells/ml と 10^6 cells/ml の 2 点法とした。

Cefadroxil は *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* では CEX との間にほとんど差はみられなかった。CFT は試験に供した 5 菌種に対し Cefadroxil, CEX より優れた抗菌性を示した。グラム陰性桿菌において 2 点法で測定したが、 10^6 cells/ml での MIC 値は 10^8 cells/ml のそれより各薬剤とも 1~3 管程度優れた値を示した。

2) 体内移行

(1) 母体血, 臍帯血, 羊水移行

胎児娩出前の母体に Cefadroxil 500 mg を経口投与し, 母体血, 臍帯血, 羊水移行を検討した。これらはその性質上, 同一被験者から経時的に採取することができないので, 個々の症例についての測定値を Table 2 に, またそれぞれの経時的濃度推移曲線を作成し Fig. 2 に

示した。

母体血清中には投与後 43 分位から Cefadroxil が測定され $0.33 \mu\text{g/ml}$ を示し, 2 時間 30 分における $14.1 \mu\text{g/ml}$ をピークに, 以降減少傾向にあるが, 9 時間 50 分後でも $0.77 \mu\text{g/ml}$ を測定した。臍帯血清中には 1 時間後に $1.2 \mu\text{g/ml}$ が測定され, 2 時間 20 分より 3 時間後の $4.6 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し, 母体血清中濃度の約 $\frac{1}{2}$ の濃度を測定した。また 9 時間 50 分後においても $1.7 \mu\text{g/ml}$ を示した。羊水中には投与 1 時間半後より測定され, 時間の経過と共に移行濃度が増加し, 9 時間 50 分後には $4.4 \mu\text{g/ml}$ を示した。これら数値より, 経口剤としては高い母体血清中濃度と持続性, 良好な羊水への移行性が認められた。

(2) 新生児血清中濃度

娩出近い母体に Cefadroxil 500 mg を投与し, 娩出後の新生児の血中濃度を経時的に測定し Table 3 の結果を得た。

娩出 55 分前までに投与した例では新生児血清中に検出されなかった。1 時間 30 分前の例では 6~9 時間まで,

Table 2 Distribution of cefadroxil (500 mg) in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid

($\mu\text{g/ml}$)

Time after administration	Maternal serum		Umbilical cord serum		Amniotic fluid	
		Mean		Mean		Mean
30'	0		0		0	
41'	0		0		0	
43'	0.33	0.33	0	0	0	0
55'	-		0			
1° 00'	4.2	4.2	1.2	1.2	Trace	Trace
30'	7.4	} 8.47	2.2	} 3.1	Trace	} 0.13
30'	8.8		4.1		0.26	
30'	9.2		3.0		0.12	
2° 20'	11.0		5.4		0.44	
20'	10.0	11.27	4.4	4.60	-	0.38
23'	12.8	} 14.1	4.0	} 4.3	0.32	} 1.0
30'	13.0		4.4		1.2	
30'	15.2		4.2		0.8	
3° 00'	11.2		11.2		4.6	
4° 45'	2.4	} 4.3	3.4	} 2.58	3.0	} 2.85
45'	3.4		1.15		1.35	
50'	7.2		3.2		4.2	
6° 45'	3.2		3.2		3.6	
7° 00'	2.0	2.0	2.2	2.2	4.2	4.2
40'	1.15	} 1.13	1.5	} 1.75	2.8	} 3.2
50'	1.1		2.0		3.6	
9° 50'	0.77		0.77		1.7	

Fig. 2 Distribution of cefadroxil (500 mg) in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid

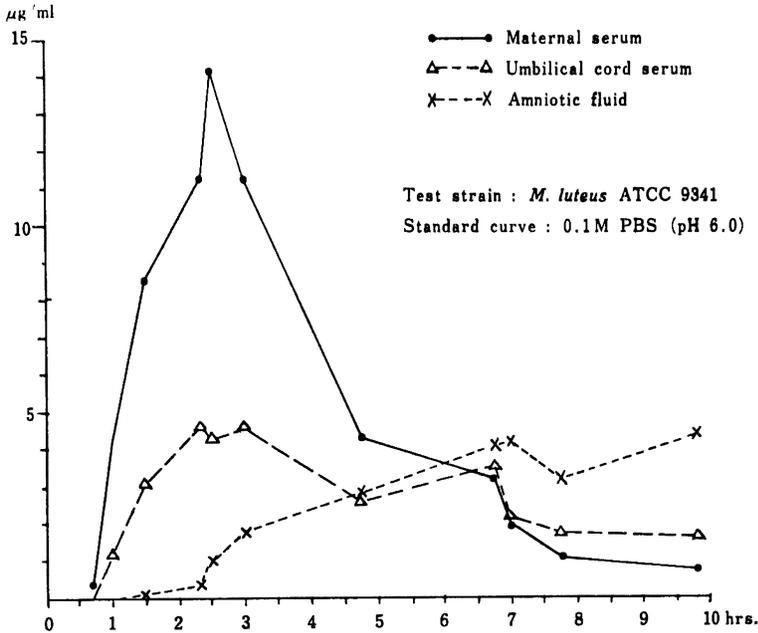


Table 3 Concentration of cefadroxil in newborn blood after single oral dose 500 mg to the pregnant ($\mu\text{g/ml}$)

Time after administration	Umbilical cord serum	Time after birth (hr.)				
		3	6	9	12	24
41'	0	0	0	0	0	0
55'	0	0	0	0	0	0
1° 30'	4.1	0.17	0.17	trace	0	0
2° 20'	5.4	0.78	0.60	0.46	0.45	0.20
4° 45'	3.4	0.63	0.55	0.65	0.55	0.15
7° 40'	1.5	0.37	0.37	0.43	0.36	0.21

また2時間20分以前に投与した例では24時間後まで0.15~0.21 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

(3) 母乳中への移行

褥婦5例について Cefadroxil 500 mg を経口投与し、経時的に乳汁中濃度を検討し Table 4 の結果を得た。全例とも6時間後の乳汁中に本剤を検出し、その数値は0.6~0.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3) 臨床成績

産婦人科領域における急性膀胱炎11例に、1日量として750 mg の Cefadroxil を3回に分け毎食後経口投与した (Table 5, 6)。

症例 No. 1 は急性単純性膀胱炎の例であり、Strepto-

Table 4 Maternal milk levels of cefadroxil after single oral dose of 500mg ($\mu\text{g/ml}$)

Case No.	Time after administration (hr.)					
	1	2	3	4	5	6
1	0	0.25	0.48	0.51	0.66	0.60
2	0	0.18	0.44	0.41	0.66	0.64
3	0	0	0.29	0.39	0.48	0.60
4	0	0.31	0.54	0.54	0.64	0.68
5	0.19	0.51	0.74	0.68	0.80	0.90

Table 5 Results of clinical trial with cefadroxil

Case	Age (year)	Diagnosis	Isolated organisms	Sensitivity	Dosage			Clinical effect	Bacterial effect	Side effect	Remarks
					Daily (mgxtimes)	Duration (days)	Total (g)				
1	31	Acute cystitis	<i>S. faecalis</i>	ABPC (**), CEZ(++) CER(+)	250x3	3	2.25	Decreased	None	Bacterial count 10 ⁷ - 10 ³	
			<i>S. epidermidis</i>	ABPC(+), CEZ(##) CER(##)							
2	32	Acute cystitis (Post-operative infection of ovarian tumors)	<i>Klebsiella</i>	ABPC(-), CEZ(##) CER(+), DKB(+)	250x3	5	3.75	Eliminated	None	Bacterial count 10 ⁷ - 0	
3	49	Acute cystitis (Post-operative infection of myoma uteri)	<i>E. coli</i>	ABPC(-), CEZ(+) CER(+)	250x3	5	3.75	Decreased	GOT 24-96 GPT 18-76	Bacterial count 10 ⁷ - 10 ³	
4	46	Acute cystitis (Post-operative infection of tuberculous pyosalpinx)	<i>E. coli</i>	ABPC(##), CEZ(##) CER(+), DKB(+)	250x3	3	2.25	Eliminated	None	Bacterial count 10 ⁷ - 0	
5	48	Acute cystitis (Post-operative infection of myoma uteri)	<i>E. coli</i>	ABPC(##), CEZ(##) CER(+), DKB(+)	250x3	3	2.25	Eliminated	None	Bacterial count 10 ⁷ - 0	
6	52	Acute cystitis (Post-operative infection of carcinoma coli)	<i>Klebsiella</i>	ABPC(-), CEZ(+) CER(-), DKB(##)	250x3	2	1.25	Unknown	Rash, itching	Bacterial count 10 ⁷ Stopped on the 2nd day	
7	57	Acute cystitis (Post-operative infection of prolapsus uteri)	<i>E. coli</i>	ABPC(+), CEZ(##) AMK(##)	250x3	9	6.75	Replaced	None	Combined diabetes mellitus <i>E. coli</i> 10 ⁷ - <i>E. cloacae</i> 10 ⁷	
8	39	Acute cystitis (Post-operative infection of ovarian tumors)	<i>E. coli</i>	ABPC(-), CEZ(+) AMK(##), GM(+)	250x3	4	3.0	Eliminated	None	Bacterial count 10 ⁷ - 0	

(continued)

Case	Age (year)	Diagnosis	Isolated organisms	Sensitivity	Dosage			Clinical effect	Bacterial effect	Side effect	Remarks
					Daily (mg×times)	Duration (days)	Total (g)				
9	47	Acute cystitis (Post-operative infection of myoma uteri)	<i>E. cloacae</i>	ABPC(-), CEZ(-) AMK(+), GM(+), ABPC(+)	250×3	5	3.75	Fair	Eliminated	None	Bacterial count 10 ⁷ -0
10	34	Acute cystitis (Post-operative infection of myoma uteri)	<i>Klebsiella</i>	ABPC(-), CEZ(-) AMK(+), GM(+), SBFC(+)	250×3	5	3.75	Excellent	Eliminated	None	Bacterial count 10 ⁷ -0
11	29	Acute cystitis (Post-operative infection of ectopic pregnancy)	<i>E. coli</i>	ABPC(-), CEZ(+), AMK(+), GM(+)	250×3	5	3.75	Good	Eliminated	None	Bacterial count 10 ⁷ -0

coccus faecalis, *Staphylococcus epidermidis* の混合感染であったが、3日間(計2.25g)の本剤の投与により、 $>10^7$ cells/ml が $<10^8$ cells/ml に減少し、有効であった。

症例 No. 2~11は産婦人科領域の術後の急性膀胱炎であり、起炎菌は *E. coli* 6例, *Klebsiella* 3例, *E. cloacae* 1例であり、細菌学的効果は *Klebsiella* による不明1例(症例 No. 6)を除いて、*E. coli* で消失4例, 減少1例, 交代1例(→*E. cloacae*), *Klebsiella* では消失2例, *E. cloacae* で消失1例であった。したがって、全症例中、消失7例, 減少2例, 交代1例, 不明1例であり、消失と減少は9例に認められた。

臨床効果は著効4例, 有効4例, やや有効1例, 無効1例, 効果不明1例で、8例に有効以上の効果が認められた。

副作用は2例にみられた。症例 No. 3は投与4日目の検査で GOT と GPT の上昇を来たしたため、投与を中止した例であり、本剤ではその後3週間目の検査でそれぞれ 32, 36 u/ml と正常域に回復した。症例 No. 6は子宮頸癌にて広汎性子宮全摘除術を施行し、術後34日目に膀胱炎を発症した例で、薬剤アレルギー等の既往はなかったが、本剤投与2日目に発疹と痒痒感が出現したため投与を中止、強力ミノファゲンC投与により消失した例である。

考 察

CEX の7位置換基の phenyl 基の para 位に水酸基を有した Cefadroxil は、抗菌力において CEX とほぼ同程度の効果を示した。また 10^8 cells/ml の接種菌量における MIC は 10^8 cells/ml のそれに比べ1~3管すぐれる効果であったが、CEX 耐性株はおおむね Cefadroxil にも耐性であった。

体内移行では、母体血清中濃度の持続性が認められ、特に投与後約10時間でもおよそ $0.8 \mu\text{g/ml}$ を測定できることは、経口剤として満足できるものであり、1日3回の投与方法で十分な臨床効果が期待できると考える。

臍帯血清中濃度は投与1時間後より測定可能となり、母体血清中濃度と同様のパターンを示し、母体血清中濃度の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{4}$ が移行した。われわれがこれまでに検討した経口剤^{5,6)}では母体血清中濃度の $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{1}{8}$ の移行であり、本剤はかなり良い濃度移行を示したものと考えられる。

また羊水への移行性についても、約10時間後で $4.4 \mu\text{g/ml}$ と非常に良好であり、臨床上に1日3回の投与ならば更に高い濃度が得られ、前期破水、遷延分娩の際に胎児への影響がなければ、本剤の投与により羊水感染の予防に十分な効果が期待できると考えられる。

娩出間近い母体に投与した後の新生児血中への移行性

Table 6 Laboratory findings before and after administration of cefadroxil

Case No.	B or A*	WBC ($\times 10^3$ /ml)	RBC ($\times 10^4$ /ml)	Ht (%)	Hb (g/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	GOT (U)	GPT (U)	AlP (IU/l)	T-Bil. (mg/dl)	CRP
1	B	109	427	38.6	13.3	8		22	16	34	0.8	3+
	A	33	391	34.7	11.9							-
2	B	79	365	31.0	10.8	16		14	27	40	0.2	±
	A	47	344	29.3	10.0	10		25	31	36	0.4	-
3	B	47	381	32.7	10.4	9	1.0	24	18	43	0.3	
	A	48	382	33.0	10.8	10	0.8	96	76	60	0.3	
4	B	87	408	34.1	11.3			14	11	35	0.3	±
	A	52	340	30.2	10.4			16	16			-
5	B	65	314	27.6	9.4	10		16	9	38	0.2	
	A	44	348	30.4	10.3	8		11	7	38	0.4	-
6	B	47	350	30.7	10.4	5		22	27	58	0.7	-
	A	50	378	33.5	10.9	8		11	9	50	0.5	±
7	B	55	370	33.1	11.5	13	1.0	7	6	54	0.6	±
	A	41	356	31.9	11.1	11		7	4			
8	B	50	279	25.8	8.9	8	0.9	7	6	26	0.2	1+
	A	46	335	31.4	10.7							-
9	B	70	396	31.1	10.4	8	0.8	13	7	46	0.5	3+
	A	75	374	29.7	9.8	11	0.8	9	7	34	0.4	
10	B	66	396	32.9	11.3	9	0.7	13	9	37	0.5	2+
	A	42	356	30.1	10.4	6	0.7	14	11	42	0.4	±
11	B	42	372	34.6	11.9	8	1.0	25	38	49	0.8	±
	A	44	357	33.6	11.4	8		20	34		0.9	1+

* B: Before

A: After

は、出生24時間後に約 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、胎児の感染予防の意味から有用な薬剤と考える。

本剤の母乳中への移行は他の抗生剤^{7,8)} に比べ多少高い値を示しているが、本試験の投与量が 500 mg であることもその一因をなしていると思われる。また大略的にいって、新生児の1日の母乳摂取量より換算し約150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の値となり、新生児に対して量的には何んら影響はないものと思われる。

臨床では1例の急性単純性膀胱炎、10例の産婦人科領域の術後急性膀胱炎に使用した。細菌学的効果判定では9例に起炎菌の消失および減少がみられ、また臨床効果では8例に著効および有効がみられ良い結果を得た。

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 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 cephalexin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12: 93~97, 1977
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968年制定, 1974年改訂). *Chemotherapy* 23 (8): 1~2, 1975
- 5) 高瀬善次郎, 白藤博子, 内田昌宏, 金光みどり: 産婦人科領域における Cephadrine (CED) の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 23 (1): 452~454, 1975
- 6) 高瀬善次郎, 白藤博子, 内田昌宏: 産婦人科領域における Cefatrizine の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 24 (9): 1934~1937, 1976
- 7) 高瀬善次郎, 白藤博子, 内田昌宏: 産婦人科領域における AB-206 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 26 (S-4): S 384~S 388, 1978
- 8) 高瀬善次郎, 白藤博子, 内田昌宏: 産婦人科領域における Bacampicillin の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 27 (S-4): S 368~S 373, 1979

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFADROXIL
IN THE TREATMENT OF INFECTIONS IN THE FIELD
OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, HIROKO SHIRAFUJI and MASAHIRO UCHIDA
Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School

Cefadroxil, a new semisynthetic antibiotic, was studied on its antibacterial activity, penetration into umbilical cord serum, and clinical efficacy.

These studies were carried out in the patients of acute cystitis after gynecologic operation, and the following results were obtained.

- 1) Cefadroxil was similarly effective to cephalexin (CEX) against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and *Proteus vulgaris*.
- 2) Cefadroxil was distributed longer than other antibiotics in umbilical cord serum.
- 3) Cefadroxil was distributed better than other antibiotics in umbilical cord serum, amniotic fluid and newborn blood.
- 4) Cefadroxil was a little excreted in maternal milk.
- 5) Cefadroxil was administered clinically at a daily dose of 750 mg to 1 case of acute simple cystitis and 10 cases of acute cystitis after gynecologic operation. Clinical efficacy obtained was excellent in 4 cases and good in 4 cases.

As the bacteriological efficacy, organisms were eliminated in 7 cases and decreased in 2 cases.

As to the side effect of the drug, GOT and GPT values were elevated in 1 case, and rash and itching appeared to in another 1 case, though both patients returned to normal after discontinuation of the administration.