

Cefadroxil (BL-S 578) の耳鼻咽喉科領域における 基礎的ならびに臨床的検討

和田健二・馬場駿吉・加藤滋郎

本堂 潤・波多野 努

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

(主任：馬場駿吉教授)

(1) 耳鼻咽喉科領域感染症患者の病巣から分離した菌に対する Cefadroxil の MIC 測定の結果、*S. aureus* 22株 では0.68~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは3.13 $\mu\text{g/ml}$ にみられた。*S. epidermidis* 19株では $\leq 0.20\sim 25$ $\mu\text{g/ml}$ まで広く分布し、ピークは1.56 $\mu\text{g/ml}$ にみられた。両菌株とも CEX との相関性はよく、Cefadroxil の方が抗菌力においてややすぐれている結果を得た。

(2) Cefadroxil の血清および扁桃移行濃度測定のため、小児の扁桃摘出患者を対象に、本剤 250 mg を経口投与し、2時間後のそれぞれの移行濃度を測定した。その結果、血清4例の平均値は9.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、口蓋扁桃4例の組織内濃度の平均値は1.4 $\mu\text{g/g}$ であった。血清については、CEX, CED, CFT より高い値を示し、扁桃では CEX>CED>Cefadroxil>CFT の順であった。

(3) 耳鼻咽喉科領域感染症17例に対して実施した臨床治験成績では、著効7例、有効4例、やや有効3例、無効3例で、著効、有効あわせて有効率は64.7%であった。

副作用は全例に認められなかった。

I 緒 言

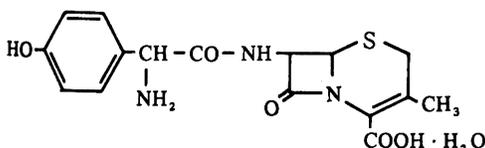
米国ブリストル研究所において開発された経口用セファロスポリン系抗生物質である Cefadroxil (BL-S 578) は、CEX, CED に類似した構造式および抗菌作用を持ち、Fig. 1 に示す化学名および構造式を有している。今回、Cefadroxil の 250 mg および 500 mg カプセルにつき、基礎的ならびに臨床的検討を行ない若干の成績を得たので報告する。

Fig. 1. Chemical name and chemical structure of cefadroxil

Chemical name:

7-[D(-)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido-]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4. 2. 0]oct-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

Chemical structure:



II 抗 菌 力

1. 実験材料および実験方法

1) 使用薬剤

Cefadroxil (BL-S 578) 926 $\mu\text{g/mg}$ (ブリストル萬有)

Cephalexin (CEX) 938 $\mu\text{g/mg}$ (塩野義製薬)

2) 実験方法

日本化学療法学会標準法に準じ、inoculum size 10^8 CFU/ml 接種で行なった。

3) 使用菌種

耳鼻咽喉科領域感染症患者の病巣より分離した *S. aureus* 22株および *S. epidermidis* 19株につき、Cefadroxil と CEX の MIC を測定し比較した。

2. 実験成績

S. aureus 22株に対する MIC では、Cefadroxil のピーク値は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CEX よりやや良い成績であった (Fig. 2)。相関関係では、Cefadroxil で 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に集中している感受性株が、CEX では 3.13 $\mu\text{g/ml}$, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に集中し、Cefadroxil の方が1管程上回った形で相関性がみられた。また、Cefadroxil に 50 $\mu\text{g/ml}$ の耐性株1株は CEX にも 50 $\mu\text{g/ml}$ と耐性を示している (Fig. 3)。

S. epidermidis 19株に対する MIC では、Cefadroxil のピーク値は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CEX に比べ1管程優れた成績であったが、両者とも $\leq 0.25\sim 25$ $\mu\text{g/ml}$ まで幅広い分布を示した (Fig. 4)。相関関係では Cefadroxil に 0.78 $\mu\text{g/ml}$ および 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の感受性株は CEX ではほとんどが 1.56 $\mu\text{g/ml}$ および 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、*S. aureus* の場合と同様 Cefadroxil の方が1管程上回った形で相関性がみられた (Fig. 5)。

Fig. 2 Sensitivity distribution of *S. aureus* to cefadroxil and CEX (22 Strains)

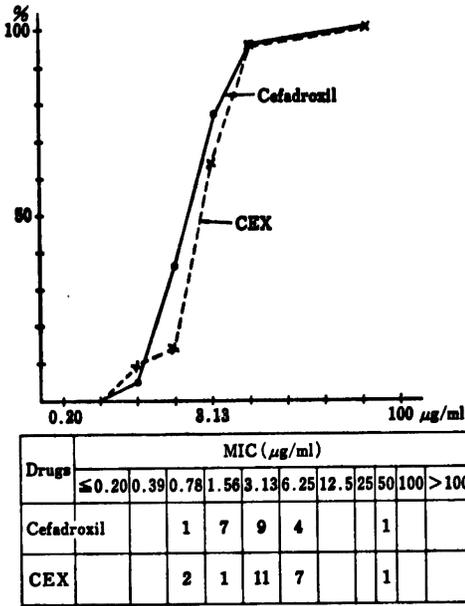
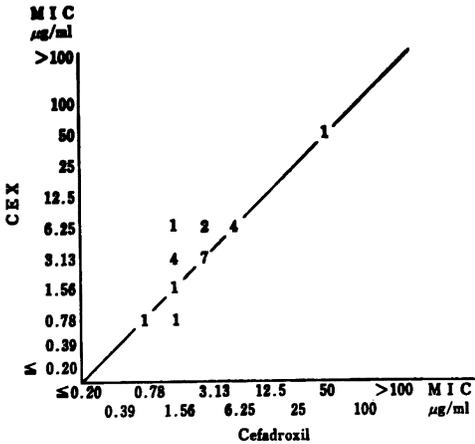


Fig. 3 Correlogram *Staphylococcus aureus* (22 strains)



Ⅲ ヒト血清および扁桃移行濃度

1. 実験材料および実験方法

1) 投与方法

7~11才までの習慣性アンギーナ患者4例に対し、Cefadroxil 250 mg カプセル、1カプセルを右側扁桃摘出の2時間前あるいは2.5時間前に経口投与した。

2) 血清採取方法

右側扁桃摘出と同時に3~5ml 採血し、2,000 r. p. m. 5分間の遠沈の後、血清を滅菌スピッツに移し、-20°C

Fig. 4 Sensitivity distribution of *S. epidermidis* to cefadroxil and CEX (19 strains)

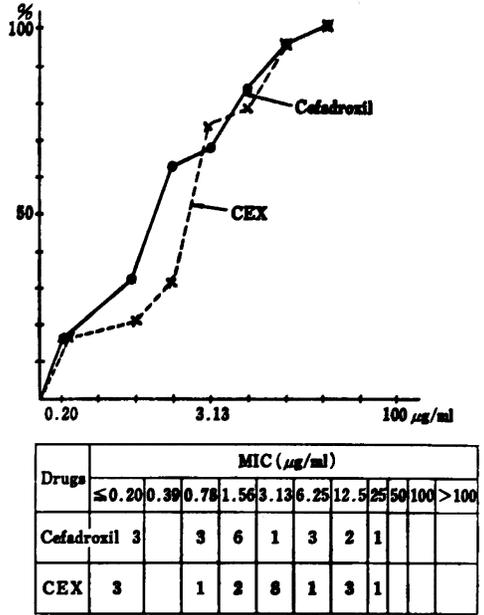
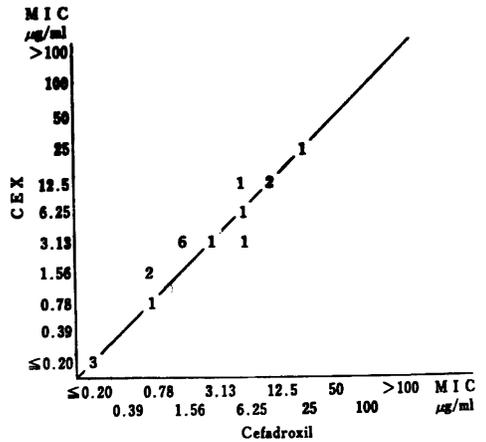


Fig. 5 Correlogram *Staphylococcus epidermidis* (19 strains)



で凍結保存した。

3) 扁桃組織抽出方法

摘出された右側扁桃は、その場で生食水にて十分洗浄し、ガーゼで水分をふきとり、滅菌シャーレに密封し、-20°Cで凍結させ、その1g量をメスにてスライスし、それに2mlの0.1M phosphate buffer (pH6.0)を加え、久保田 Model 200M 強力超音波発生装置の処理槽中で、200W, 2A, 20分間の磨滅を行なった。homogenizeされた扁桃組織は、10,000 r. p. m. 10分間の冷却遠沈の

のち、その上清を滅菌スピッツに移し、 -20°C に凍結保存した。なお、血清および扁桃抽出液は -20°C 保存のち、少なくとも1週間以内には測定に供した。

4) 測定方法

i) 標準希釈系列の作製

Cefadroxil 純末の希釈にあたり、血清移行測定用として control serum I (HYZAND)を、また、扁桃移行測定用として0.1 M phosphate buffer (pH 6.0) を使用し、それぞれ10~0.16 $\mu\text{g/ml}$ までの倍数希釈系列を作製した。

ii) 試験菌液の調整

試験菌に、当教室保存の *M. luteus* ATCC 9341 株を使用した。使用に先立ち斜面寒天培地(普通寒天, 栄研)に、3代継代培養を行ない、3代目が生えたところで10 ml のトリプトソイブイオン斜面2本分を洗浄し、菌浮遊液とし、さらに同ブイオンで希釈して、分光光度計にて650 nm で $T=40$ (%) に調製し、試験菌液とした。

iii) 測定方法

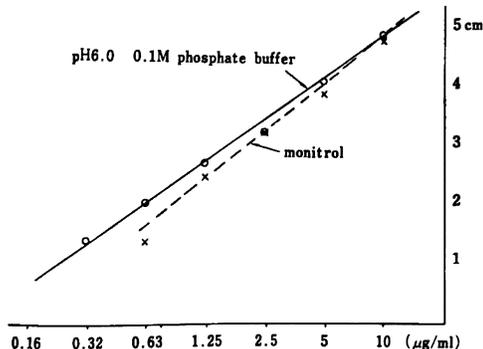
micro-pore 法なる bio-assay 法で測定した。すなわち、高圧滅菌して 50°C に冷やしたトリプトソイ寒天(ニッスイ, pH 7.3) 中へ前述した試験菌液を0.2% (v/v) の割で加え、十分に混和させたのち、直径9 cm の滅菌シャーレ(ニプロ)へ、コーンウォール型分注器(B-D) を使って各々2 ml ずつ分注し、固まったところで、直径5 mm の筒状金属棒で孔をあけ、中の寒天を吸引除去して検定平板を作製した。なお、標準希釈系列の10, 5, 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 測定用検定平板、および被検体のうち血清測定用検定平板には、それぞれ1枚の平板に1コ、その他は3コの孔をあけた。同一検体は3カ所で測定し、その中央値を採用した。1夜の拡散と18時間の培養のち測定した。

Fig. 6 Cefadroxil standard curve (s. 53. 7. 20)

Micrococcus luteus ATCC 9341

$T\%$ (650 nm): 40%, 0.2% (v/v)

Tryptosoya agar (Nissui)



2. 実験成績

Standard curve の測定下限は、buffer 希釈の場合 0.32 $\mu\text{g/ml}$, serum 希釈の場合 0.63 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 6)。

11 mg/kg 投与3例と17 mg/kg 投与1例の4例における Cefadroxil の移行濃度は、血清平均 9.5 $\mu\text{g/ml}$, 扁桃平均 1.4 $\mu\text{g/g}$ であった (Table 1)。

Table 1 Concentration of cefadroxil in sera and tonsils

Case No. Age Sex B.W.	Dose (mg)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Tonsil ($\mu\text{g/g}$)
1. Y.M. 7, M, 22kg	250 (11/kg)	10.0	1.4
2. K.H. 7, M, 22kg	250 (11/kg)	8.8	1.3
3. E.M. 8, M, 23kg	250 (11/kg)	7.6	1.4
4. T.O. 11, M, 30kg	250 (17/kg)	11.5	1.6

No. 1, 2 : after 2 hr. (p.o.)

No. 3, 4 : after 2.5 hr. (p.o.)

IV 臨床治療成績

耳鼻咽喉科領域感染症の中から急性扁桃炎8例、急性化膿性中耳炎3例、急性外耳道炎3例、鼻瘻1例、鼻前庭膿腫化膿症1例、および耳下部リンパ節炎1例の計17例につき Cefadroxil の臨床的検討を行なった。患者分布は7~60才までで、投与量は250 mg カプセルまたは500 mg カプセルを1回1カプセル、1日3~4回、主に食後に投与した。投与日数は3~15日で、総投与量は3~22.5 g となっている (Table 2)。

症例1~8は急性扁桃炎例で、検出菌の中でどれが起炎菌であるかを定めることは非常にむずかしいが、*S. viridans*, *Neisseria* および *S. pneumoniae* は常在菌と考えられる。症例6は本剤の扁桃移行濃度より考えると、1日量750 mg ではやや量不足と考えられる。総合的效果は、著効7例、有効4例、あわせた有効率は64.7%であった。

副作用は全例に認められず、全例が外来患者であったため血液、肝機能、腎機能等の検査追跡を施行していないが、視診上、問診上異常と判断されるものは認められなかった。

V 考 案

Cefadroxil は、その構造式および抗菌力が CEX や CED に類似しており、Gram (+)菌および Gram (-)

Table 2 Clinical studies of cefadroxil

No.	Case Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	Administration method			Course	Effect	Side effect
					Daily dose	Term	Total dose			
1	H.K. 23	F	Acute tonsillitis	(no inspection)	2g	6	12g	pain (+) 3d (-) red. (++) 3d (-) fur (+) 7d (-)	(++)	(-)
2	Y.S. 15	F	Acute tonsillitis	(no inspection)	1.5g	3	4.5g	pain (+) 3d (-) red. (±) 1d (-) fur (+) 3d (±)	(++)	(-)
3	S.Y. 46	F	Acute tonsillitis	1. <i>β-Strept. hemoly.</i> 2. G(-) bacillus 3. <i>Haemo. influenzae</i>	1.5g	7	10.5g	pain (+) 7d (-) red. (+) 7d (-) fur (±) 7d (-)	(+)	(-)
4	K.S. 53	F	Acute tonsillitis	(no inspection)	1.5g	8	12g	pain (+) 7d (-) red. (++) 7d (+)	(±)	(-)
5	K.I. 43	F	Acute tonsillitis	1. <i>S. aureus</i> 2. <i>Strept. pneumoniae</i>	1.5g	3	4.5g	pain (+) 3d (-) red. (+) 3d (-)	(++)	(-)
6	A.T. 35	F	Acute tonsillitis	1. <i>Strept. viridans</i> 2. G(-) diplococcus	0.75g	4	3g	pain (+) 4d (+) red. (++) 4d (±) fur (+) 4d (-)	(±)	(-)
7	H.Y. 55	F	Acute tonsillitis	1. <i>Strept. viridans</i> 2. G(-) diplococcus 3. <i>S. aureus</i>	1.5g	8	12g	pain (+) 4d (-) red. (++) 11d (-)	(+)	(-)
8	H.I. 57	F	Acute tonsillitis	1. <i>Strept. viridans</i> 2. G(-) diplococcus	1.5g	9	12g	pain (+) 1d (-) 4d (+) red. (+) 1d (-) swe. (+) 3d (-) fur (+) 5d (±)	(±)	(-)
9	Y.Y. 9	M	1. Otitis media acuta	(no inspection)	0.75g	4	3g	pain (+) 4d (-) red. (++) 4d (-)	(++)	(-)
10	H.D. 60	F	1. Otitis media acuta	(no inspection)	1.5g	10	15g	pain (+) 7d (-) sec. (+) 8d (+)	(-)	(-)
11	S.H. 45	M	1. Otitis media acuta	G(+) bacillus	1.5g	15	22.5g	red. (++) 17d (+) swe. (+) 7d (±) sec. (++) 12d (+)	(-)	(-)
12	Y.F. 7	M	r. Otitis externa acuta	1. <i>S. epidermidis</i> 2. <i>S. aureus</i>	0.75g	6	4.5g	pain (++) 7d (±) red. (++) 7d (+) swe. (++) 7d (±)	(+)	(-)
13	N.O. 44	F	1. Otitis externa acuta	(no inspection)	1.5g	3	4.5g	pain (+) 3d (-) red. (++) 3d (-)	(++)	(-)
14	Z.T. 40	M	r. Otitis externa acuta	<i>S. aureus</i>	0.75g	7	5.25g	pain (+) 4d (-) red. (+) 7d (-) sec. (+) 7d (-)	(+)	(-)
15	H.H. 43	M	Furuncle of nose	<i>Fungi</i>	1.5g	5	7.5g	pain (+) 5d (-) swe. (+) 5d (-)	(++)	(-)
16	S.E. 43	F	Acute suppuration of cyst of nasal vestibule	<i>S. epidermidis</i>	1.5g	4	6g	pain (+) 4d (-) red. (+) 7d (-) sec. (+) 7d (-)	(++)	(-)
17	T.T. 14	M	Lymphadenitis of r. subauricular region	(no inspection)	1.5g	11	15g	pain (+) 11d (+) swe. (+) 11d (+)	(-)	(-)

red. = redness d = day
swe. = swelling
sec. = secretion

菌に幅広い抗菌作用を持つとされている。Gram (+) 菌では、*S. aureus* および *S. epidermidis* に対しては Cefadroxil は CEX, CED に比べ同等の抗菌力を持つとされている¹⁾。われわれの成績では CEX との比較において Cefadroxil の方がやや優れた抗菌作用を示した。一方、Gram (-) 菌については、*E. coli* および *Proteus mirabilis* に対しては、Cefadroxil, CEX, CED はほぼ同等の抗菌作用を有するとされているが、*K. pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* に対しては Cefadroxil は CEX より劣るようである²⁾。

現在までにわれわれの教室で測定した CEX, CED, Cefatrizine (CFT) の血清および扁桃移行濃度の成績についてみると、CEX 250 mg 内服後 2 時間、5 例の小児の成績では、血清の平均が 4.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、扁桃の平均が 5.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ で、CED 250 mg 内服後 2 時間、3 例の小児の成績³⁾では、血清の平均が 5.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、扁桃の平均が 2.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、CFT 200 mg 内服後 2 時間、8 例の小児の成績では⁴⁾、血清平均が 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、扁桃の平均が 0.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。これらの成績と比較して、今回測定した Cefadroxil の血清移行は、CEX, CED, CFT に比べ高い値を示した。文献的にも Cefadroxil の血清移行はかなり良いようで、CEX > Cefadroxil > CED の順となっている。一方、扁桃移行では、CEX, CED より低い成績であった。臨床成績において急性扁桃炎例の成績が今一つはかばかしくなかった原因がこの点にあるのではな

いかと考えられ、症例によってはもう少し投与量を増さなければならぬのではと考えている。

文 献

- 1) BUCK, R. E. & K. E. PRICE: Cefadroxil, a new broad spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11: 324~330, 1977
- 2) 本堂 潤, 馬場 駿吉, 和田 健二, 波田野 努等: cephadrine (CED) の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討。 *Chemotherapy* 23, 529~540, 1975
- 3) 本堂 潤, 馬場 駿吉, 和田 健二, 波田野 努: Cefatrizine (CFT) についての耳鼻咽喉科領域における検討。 *Chemotherapy* 24, 1954~1961, 1976
- 4) LEITNER, F.; R. A. GOODHINGS, R. E. BUCK & K. E. PRICE: Bactericidal action of cefadroxil, cephalixin, and cephadrine in an *in vitro* pharmacokinetic model. *International Society of Chemotherapy*, 746~748, 1978
- 5) HENNESS, D. M. & D. RICHARDS: Oral bioavailability of cefadroxil, a new semisynthetic cephalosporin. *Clinical Therapeutics* 1, 263~273, 1978
- 6) JOLLY, E. R.; D. M. HENNESS & D. RICHARDS: Human safety, tolerance, and pharmacokinetic studies of cefadroxil, a new cephalosporin antibiotic for oral administration. *Current Therapeutic Research* 22, 727~736, 1977

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFADROXIL (BL-S 578) IN OTO-RHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

KENZI WADA, SHUNKICHI BABA, JIROH KATOH, JUN HONDOH
and TSUTOMU HATANO

Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya City University Medical School
(Director: Prof. Shunkichi Baab)

From the Laboratory and clinical studies on cefadroxil, the following results were obtained.

- 1) Antibacterial activity of cefadroxil was measured by the plate dilution method on 41 strains isolated from pathological materials in our clinic.
- 2) Cefadroxil was found to be slightly more effective than CEX in inhibiting the growth of *S. aureus* and *S. epidermidis*.
- 3) Blood and tissue (tonsil) concentrations of cefadroxil were determined about 2~2.5 hours after oral administration, and these were 9.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in blood and 1.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ in tonsil (mean of 4 cases).
- 3) Cefadroxil was used clinically 17 cases of ear, nose and throat infections, and its effective rate was 64.7%.

No side effects were found clinically in all cases.