

尿路感染症に対する Cefadroxil (BL-S 578) の臨床的検討

小野寺昭一・町田豊平・高坂 哲

東京慈恵会医科大学泌尿器科教室

新経口セファロsporin剤, Cefadroxil (BL-S 578) を22名の尿路感染症患者に投与し, 臨床効果について検討した。

投与方法は, 1回 250 mg または 500 mg を1日3ないし4回投与とし, 投与期間は5日から14日までとした。

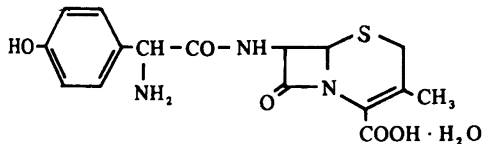
この結果, 単純性尿路感染症13例に対する成績は, 著効7例, 有効6例で全例に有効(有効率100%)であり, このうち UTI 基準に合致する8例では著効6例, 有効2例(総合臨床効果100%)であった。

また, 複雑性尿路感染症9例に対する成績は著効1例, 有効5例, 無効3例(有効率66.7%), このうちUTI基準に合致する5例では著効1例, 有効1例, 無効3例(総合臨床効果40%)であった。副作用は, 2例に S-GPT の軽度上昇が認められた以外, 自覚的に問題となる副作用は全く認められなかった。

序 文

Cefadroxil (BL-S 578) は, 米国プリストル研究所で開発されたセファロsporin系の新経口抗生物質で, Cephalexin (以下 CEX と略す) のベンゼン核の para 位に水酸基が導入された化学構造を有し (Fig. 1), CEX と同等の抗菌力および抗菌スペクトラムを有するといわれている。

Fig. 1 Chemical structure of cefadroxil



また, 本剤投与後の血中濃度は, CEX とほぼ同じピークを示すが, 血中濃度半減期は, CEX に比し長く, 尿中への排泄も遅延するため, 投与後6~10時間後の尿中濃度は, CEX に比較するとやや高くなるのが特徴といわれている。

今回, われわれは, 日本プリストル・ラボラトリーズ株式会社より本剤の提供を受け, 各種尿路および男子生殖器感染症に使用する機会を得たので, その臨床成績について報告する。

対象および投与方法

昭和53年7月より同年10月迄の間に慈恵医大泌尿器科で受診した外来患者, 計22例を対象とした。性別は男子11例, 女子11例, 年齢は21才から79才迄で, 平均43.6才であった。

投与方法は, 1回 250 mg または 500 mg を1日3~

4回経口投与し, 投与期間は5~14日であった。

臨床効果および副作用の判定

効果の判定は, 自覚症状, 膿尿, 細菌尿の3項目について, UTI 研究会薬効評価基準(第Ⅱ版)¹⁾に合致する症例ではこれに基づいて行ない, 併せて主治医判定も行った。この基準から逸脱した症例は主治医判定のみ行なった。

副作用については, 胃腸症状, 薬疹などの自覚症状に関する検討のほか, 22例中10例に本剤投与前後の血液検査を行ない, 腎機能, 肝機能, その他に対する本剤の影響を検討した。

臨床成績

単純性尿路感染症13例(急性膀胱炎8例, 慢性膀胱炎1例, 腎盂腎炎1例, 単純性尿道炎3例)に対する成績を Table 1 に示した。

急性膀胱炎8例に対しては, 主治医判定, UTI判定ともに著効6例, 有効2例と良い成績を示した。他の単純性尿路感染症は UTI 基準より逸脱し, 主治医判定のみ行なった。5例中著効1例, 有効4例で全例有効以上の成績であった。

複雑性尿路感染症9例(慢性膀胱炎4例, 慢性腎盂腎炎2例, 慢性前立腺炎2例, 尿道炎1例)に対する成績は Table 2 に示した。いずれもなんらかの尿路通過障害を有する治療困難な慢性感染症例であったが, 主治医判定では著効1例, 有効5例, 無効3例と予想以上の効果が得られた。一方, UTI判定可能な5例では, 著効1例, 有効1例, 無効3例であった。なお, Table 2 の症例16は基礎疾患に前立腺癌を有する慢性膀胱炎の症例

Table 1 Clinical cases with simple urinary tract infections (13 cases)

No.	Case	Age Sex	Diagnosis	Symptoms *	Pyuria	Organism Before → After	Dosage	Side effect	Results	
									UTI	Dr
1	T.F.	23 F	Acute cystitis	## → -	## → -	<i>E. coli</i> 10 ⁷ → -	500mg × 3 7 days	-	Excellent	Excellent
2	K.I.	22 F	"	## → -	## → -	<i>E. coli</i> 10 ⁷ → -	500mg × 3 5 days	-	Excellent	Excellent
3	A.S.	67 F	"	## → -	## → -	<i>Strept. faecalis</i> <i>Enterobacter</i> 10 ⁷ → -	500mg × 3 5 days	-	Excellent	Excellent
4	K.A.	27 F	"	## → -	## → -	<i>E. coli</i> 10 ⁷ → -	500mg × 3 5 days	-	Excellent	Excellent
5	K.S.	23 F	"	## → +	## → -	<i>E. coli</i> 10 ⁷ → -	500mg × 3 5 days	-	Moderate	Good
6	Y.I.	29 F	"	## → -	## → -	<i>E. coli</i> 10 ⁶ → -	500 mg × 3 5 days	-	Excellent	Excellent
7	C.E.	22 F	"	## → -	## → -	<i>E. coli</i> 10 ⁷ → -	250mg × 4 5 days	-	Excellent	Excellent
8	N.K.	24 F	"	## → ±	## → +	<i>E. coli</i> 10 ⁶ → -	250mg × 3 5 days	-	Moderate	Good
9	T.K.	30 F	Chronic cystitis	## → ±	+ → -	- → -	250mg × 3 7 days	-	/	Good
10	K.N.	54 F	Pyelonephritis	## → ±	## → -	<i>E. coli</i> 10 ⁷ → -	500mg × 3 7 days	-	/	Excellent
11	K.M.	26 M	Simple urethritis	## → ±	## → ±	- → -	500mg × 4 7 days	GPT↑	/	Good
12	M.I.	32 M	"	## → ±	## → ##	<i>Micrococcus</i> 10 ³ → -	500mg × 3 7 days	GPT↑	/	Good
13	H.I.	37 M	"	## → +	## → -	<i>Staph. epidermidis</i> 10 ⁴ → -	500mg × 3 7 days	-	/	Good

before
after

で、本剤投与前に *Proteus mirabilis* と *Streptococcus faecalis* が 10⁷/ml 分離された症例であったが、本剤を 7日間連続投与する事により、自覚症状、膿尿、細菌尿の3項目とも消失がみられ、著効と判定した。

細菌学的効果

今回の治験に際して、起炎菌として分離された各菌株に対する細菌学的効果を Table 3 に示した。対象となった17株中、*E. coli* が8株と最も多く、次いで *Streptococcus faecalis* が2株、*Klebsiella*、*Proteus mirabilis* などがそれぞれ1株であった。

E. coli に対しては、8株中全株が消失し、他の菌株についても、球菌、桿菌を問わず広い細菌学的効果が得られたが、*Pseudomonas*、*Citrobacter*、*Serratia* に対しては無効であった。以上をまとめると、17株中消失がみられたものが16株で、細菌学的有効率は82.4%であった。

副作用

本剤の投与前後に採血を行なった10症例について、主として肝機能、腎機能に対する影響をみたのが Fig. 2, 3 である。

Fig. 2 Influence on the liver function due to cefadroxil treatment

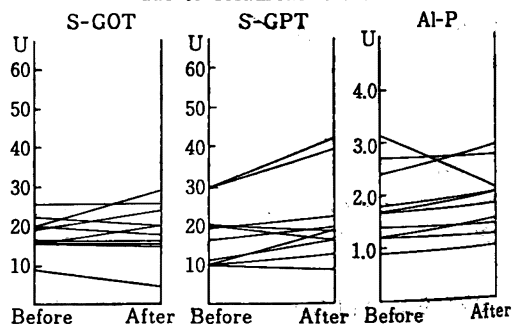


Table 2 Clinical cases with complicated urinary tract infections (9 cases)

No.	Case	Age Sex	Diagnosis	Basal disease	Symptoms +	Pyuria +	Organism		Dosage	Side effect	Results	
							Before	After			UTI	Dr
14	M.T.	70 M	Chronic cystitis	Neurogenic bladder	++	++	<i>Pseudomonas</i>	10 ⁶ → 10 ⁶	500mg × 3 7 days	-	Poor	Poor
15	H.S.	62 M	Chronic cystitis	BPH**	++	++	<i>Micrococcus</i>	10 ² → -	500mg × 3 7 days	-	N.E.****	Good
16	Y.M.	70 M	Chronic cystitis	P-Ca	+	++	<i>Proteus mira.</i> <i>Strept. faecalis</i>	10 ⁷ → -	500 mg × 3 7 days	-	Excellent	Excellent
17	S.K.	79 M	Chronic cystitis	BPH**	+	++	<i>Serratia</i>	10 ⁵ → 10 ⁵	500mg × 3 7 days	-	Poor	Poor
18	Y.N.	53 M	Chronic pyelonephritis	Renal stone	+	++	<i>Citrobacter</i>	10 ⁵ → 10 ⁵	500 mg × 3 14 days	-	Poor	Poor
19	S.S.	64 F	Chronic pyelonephritis	V-V fistel***	++	±	<i>Klebsiella</i>	10 ⁷ → 0	500 mg × 3 14 days	-	Moderate	Good
20	E.T.	65 M	Chronic prostatitis	Prostatic calculus	+	+	-	→ -	500mg × 3 5 days	-	N.E.	Good
21	T.U.	56 M	Chronic prostatitis	Renal stone	++	++	-	→ -	500mg × 3 7 days	-	N.E.	Good
22	N.W.	28 M	Simple urethritis	Chronic prostatitis	++	++	-	→ -	500mg × 3 7 days	-	N.E.	Good

**BPH: Benign prostatic hypertrophy

***V-V fistel: Vagino-vesical fistel

****N.E.: No evaluation

before
after

Table 3 Bacteriological results (17 strains)

Organism	Number of strains	Eliminated	Decreased	Persisted	Effective rate
<i>E. coli</i>	8	8			8/8
<i>Strept. faecalis</i>	2	2			2/2
<i>Klebsiella</i>	1	1			1/1
<i>Proteus</i>	1	1			1/1
<i>Staph. epidermidis</i>	1	1			1/1
<i>Enterobacter</i>	1	1			1/1
<i>Pseudomonas</i>	1			1	0/1
<i>Citrobacter</i>	1			1	0/1
<i>Serratia</i>	1			1	0/1
Total	17	82.4(%)	0(%)	17.6(%)	

2症例に本剤投与後、S-GPTの軽度上昇(28→42U, 29→39U)を認めたが、その後、正常範囲に復した。

他に肝機能の変動がみられた症例はなく、またBUN, S-Creatinineなど腎機能に対する影響も認められなかった。

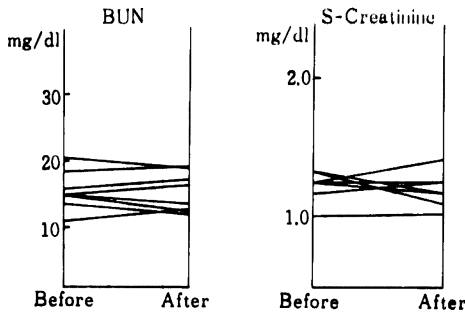
また、自覚症状としての消化器症状、アレルギー症状も発現した症例はみとめられなかった。

考 察

最近の合成ペニシリン剤、およびセファロスポリン系

薬剤の開発と進歩にはめざましいものがあるが、われわれ臨床医にとって、日常の診療の中で、外来患者に投与できる経口のセファロスポリン系薬剤は意外に少なく、Cephalexin, Cefradineなど、2~3の限られたものがあるにすぎない。なかでもCEXは、内服剤でありながら、注射剤に匹敵する血中濃度が得られ、また尿中排泄も高いため、尿路感染症治療剤として泌尿器科領域においても重要な役割を果たしてきた。しかしながら、血中濃度半減期が短く、排泄も早いため、感染症治療の原則

Fig. 3 Influence on the renal function due to cefadroxil treatment



である抗菌剤が菌と接触する時間をできるだけ長く保つという条件を満足させるためには不便な一面もあった。すなわち、頻回投与を必要としたことである。

Cefadroxilは米国ブリストル研究所で開発された新経口セファロsporin系抗生物質で、CEXと同等の抗菌スペクトラムと血中濃度が得られるといわれているが、薬剤の吸収、排泄に次のような特徴があると指摘されている。

- ① CEXに比し、血中濃度半減期が長い²⁻³⁾。
- ② 投与後12時間迄⁴⁾、あるいは24時間迄⁵⁾の尿中回収率は、CEXに比し高い。
- ③ 特に、投与後6～12時間迄の尿中回収率がCEXに比し高い^{3,5)}。
- ④ 吸収、排泄が食事により影響を受けにくい^{3,5)}。

以上の特徴は、臨床的に次のような有利さをもたらすと期待される。すなわち、頻回投与を必要とせず、かつ、食事の時間と投与時間を厳密に注意する必要がないという事であろう。

こうした意味で、今回対象となった症例の1日の投与回数は、22例中、1日3回投与が20例、4回投与が2例と、1日3回投与の症例がほとんどを占め、その有効率に与える影響について興味もたれた。

結果的には、単純性尿路感染症に対する有効率は主治医判定で100% (13/13)、UTI判定でも100% (8/8)であり、複雑性尿路感染症に対する有効率は主治医判定で66.7% (6/9)、UTI判定で40% (2/5)であった。したがって、総合有効率は主治医判定で86.4% (19/22)、UTI判定で76.9% (10/13)であったが、この成績により、本剤は1日3回投与でCEXの1日4回投与とほぼ同程度の効果が期待できることを示すものと思われた。

細菌学的には、有効率82.4%と良い成績が得られたが、*Pseudomonas*, *Citrobacter*, *Serratia* に対しては無効であった。これは、本剤の抗菌スペクトラムを考えれば当然の結果といえるが、これらの3菌種による感染症

が増加している現在、症例を選択して投与しなければならないという不便さは否めない事実であろう。同時に、今後、CEXの抗菌スペクトラムを拡大した新しいセファロsporin系内服薬の開発が望まれる。

副作用は、消化器症状あるいは発疹などの自覚症状の発現がみられた症例はなかったが、血液学的な検査を施行した10症例のうち、2症例に本剤投与後SGPTの軽度上昇がみられた。

JOLLY *et al*⁸⁾は30名の健康成人 Volunteer に対して、Cefadroxilを1日2, 4, 6gとplaceboを5日間連続投与し、若干の消化器症状以外、問題となる副作用は認められなかったとしているが、今回のわれわれの症例の中で、2例に軽度ではあったがSGPTの上昇がみとめられたことは、注意を要する問題と思われ、今後、更に多数症例による検討が必要になろう。

文 献

- 1) 大越正秋：UTI研究会薬効評価基準の改訂について、第25回日本化学療法学会東日本支部総会、東京、1978
- 2) BUCK, R. E. & K. E. PRICE: Cefadroxil, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11: 324~330, 1977
- 3) PFEFFER, M.; A. JACKSON, J. XIMENES & J. P. DE MENEZES: Comparative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalixin and cephadrine. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11: 331~338, 1977
- 4) HENNESS, D. M.; C. RICHARDS, P. J. SANTELLA & J. RUBINFELD: Oral bioavailability of cefadroxil, a new 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 cephalixin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12: 93~97, 1977
- 6) LEITNER, F.; R. A. GOODHINES, R. E. BUCK & K. E. PRICE: Bacterial activity of cefadroxil, cephalixin, and cephadrine in an *in vitro* pharmacokinetic model. *Int. Society Chemother.* 1978
- 7) HICKY, T. E.; J. A. BOTTA, JR. & A. J. CLEMENTO, JR.: Cefadroxil a new antibiotic with low toxicity potential. *Curr. Therap. Res.* 23: 608~616, 1978
- 8) 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

CLINICAL INVESTIGATIONS OF CEFADROXIL (BL-S 578) IN URINARY TRACT INFECTION

SHOICHI ONODERA, TOYOHEI MACHIDA and SATOSHI TAKASAKA

Department of Urology, Jikei University School of Medicine

Cefadroxil (BL-S 578) was administered in 22 patients of urinary tract infection to evaluate the clinical results of the drug.

As to the dosing method, 250 mg or 500 mg of the drug were administered orally 3~4 times a day for 5~14 days.

Results obtained were excellent in 7 cases, and good in 6 cases among 13 simple urinary tract infections (efficacy rate 100%), of which 8 infections were qualified for the Criteria for Evaluation of Drug Efficacy in U. T. I. (Urinary Tract Infections), and the results were excellent in 6 cases, and good in 2 cases (overall clinical efficacy 100%).

Among 9 complicated urinary tract infections, results were excellent in 1 case, good in 5 cases, and poor in 3 cases (efficacy rate 66.7%), and 5 cases of them were qualified for the Criteria of U. T. I., and the results were excellent in 1 case, good in 1 case, and poor in 3 cases (overall clinical efficacy 40%).

As for the side effect of the drug, no noteworthy effects were observed subjective and objective alike, except S-GPT was elevated slightly in 2 cases.