

泌尿器科領域における Cefadroxil の基礎的・臨床的検討

岡田 敬司・河村 信夫・大越 正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

Cefadroxil は CEX と同様の抗菌活性を示し、投与後の吸収に関して食事の影響を受けにくいとされる経口セファロスポリン剤であり、本剤に関し、吸収・排泄試験と臨床面での検討を行なった。

まず、健康成人2名に空腹時投与、2名に摂食後すぐ Cefadroxil 500 mg を経口投与し、血清中および尿中濃度を *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法で測定した。その結果、投与後8時間までの AUC (Area under the curve of blood concentration), 尿中回収率にほとんど差を認めなかった。

また臨床面では、泌尿器科外来患者30名に投与し効果をみた。UTI 薬効評価基準に合致する急性単純性膀胱炎は18例で、著効13例、有効4例、無効1例で有効率94.4%、慢性複雑性尿路感染症には3例使用し、有効1例、無効2例であった。その他の9例に関しては主治医による臨床効果をみ、著効2例、有効5例、無効2例で、30例全体についてみると有効率83.3%となった。また自他覚的副作用はなかった。

細菌学的効果では、*E. coli* 16株中12株が消失、*S. epidermidis* は8株中8株が消失し、消失率は各々75%、100%であった。

はじめに

Cefadroxil は米国プリストル社で BL-S 578 として

Fig. 1 Chemical structure of cefadroxil

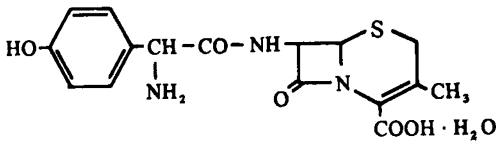
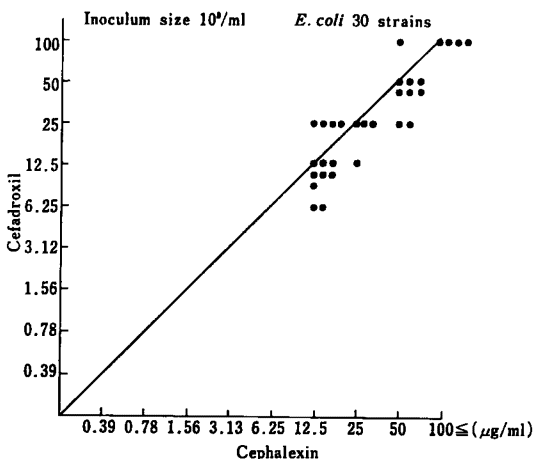


Fig. 2 Correlogram between cefadroxil and cephalixin



合成された経口セファロスポリン剤で Fig. 1 のような構造式を持つ分子量 381.40 の物質である。

本剤は Cephalexin (CEX) とほぼ同様の抗菌活性をもつが (Fig. 2), 経口投与後の吸収に関して CEX よりも食事の影響を受けにくいとされている。

今回、本剤を使用する機会があったので、健康成人4名に投与し、食事の影響を検討するとともに、泌尿器科外来患者30名に投与し、臨床効果をみた。

I. 吸収・排泄試験

若い健康成人4名に 500 mg の Cefadroxil を1回経口投与し、血清中および尿中濃度を測定した。

2名は空腹時、2名は食事摂取後にそれぞれ Cefadroxil 250 mg カプセルを2カプセルずつ投与した。

投与直前と投与後1, 2, 3, 4, 6, 8時間て採血し、尿は投与前と投与後2時間ごとに8時間までしらべた。

血清中および尿中濃度は、*M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法で行なった。

血清中濃度は、空腹時投与では1時間で、食後投与では2時間でピークを示しているものの、AUC に関してはほぼ同じ程度と思われた (Fig. 3, Table 1)。

尿中回収率は Fig. 4, Table 2 に示すごとく、8時間まででは空腹時投与で84%、食後投与で88.9%と大きな差異を認めなかった。

II. 臨床効果

泌尿器科外来通院患者30名に1日、250 mg × 3回を急性症で3日間、慢性症で5日間投与した (Table 3)。こ

Table 1 Serum levels of cefadroxil
healthy volunteers (Dose: 500mg)

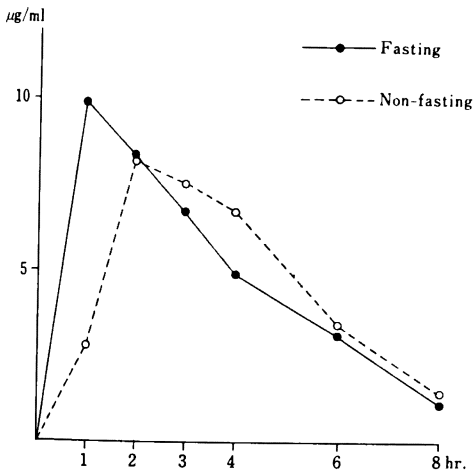
| | No. | Sex | Age | B.W. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8hr |
|-------------|-----|--------|-----|------|---|------|-----|-----|-----|-----|------|
| Fasting | 1 | ♂ | 21 | 56 | 0 | 10.0 | 9.0 | 6.4 | 5.6 | 2.2 | 0.75 |
| | 2 | ♂ | 22 | 62 | 0 | 9.7 | 7.6 | 7.0 | 4.2 | 4.0 | 1.5 |
| | | (Mean) | | | | 0 | 9.9 | 8.3 | 6.7 | 4.9 | 3.1 |
| Non-fasting | 1 | ♂ | 21 | 58 | 0 | 2.4 | 8.8 | 8.1 | 7.4 | 3.0 | 1.3 |
| | 2 | ♂ | 22 | 64 | 0 | 3.2 | 7.6 | 6.8 | 5.9 | 3.8 | 1.5 |
| | | (Mean) | | | | 0 | 2.8 | 8.2 | 7.5 | 6.7 | 3.4 |

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

Table 2 Urinary recovery of cefadroxil
healthy volunteers (Dose: 500mg)

| | No. | 0-2hrs. | | 2-4hrs. | | 4-6hrs. | | 6-8hrs. | | 0-8hrs. | |
|-------------|-----|------------------|------|------------------|-------|------------------|-------|------------------|------|---------|------|
| | | $\mu\text{g/ml}$ | mg | $\mu\text{g/ml}$ | mg | $\mu\text{g/ml}$ | mg | $\mu\text{g/ml}$ | mg | mg | % |
| Fasting | 1 | 1200 | 120 | 1060 | 143.1 | 320 | 112 | 336 | 40.3 | 415.4 | 83.1 |
| | 2 | 2800 | 112 | 2400 | 240 | 340 | 49.3 | 360 | 23.4 | 424.7 | 84.9 |
| | M | 2000 | 116 | 1730 | 191.6 | 330 | 80.7 | 348 | 31.9 | 420.1 | 84.0 |
| Non-fasting | 1 | 176 | 39.6 | 264 | 205.9 | 840 | 184.8 | 720 | 36 | 466.3 | 93.3 |
| | 2 | 120 | 28.8 | 400 | 188 | 800 | 112 | 720 | 93.6 | 422.4 | 84.5 |
| | M | 148 | 34.2 | 332 | 197.0 | 820 | 148.4 | 720 | 64.8 | 444.4 | 88.9 |

Fig. 3 Serum levels of cefadroxil
healthy volunteers (Dose: 500 mg)

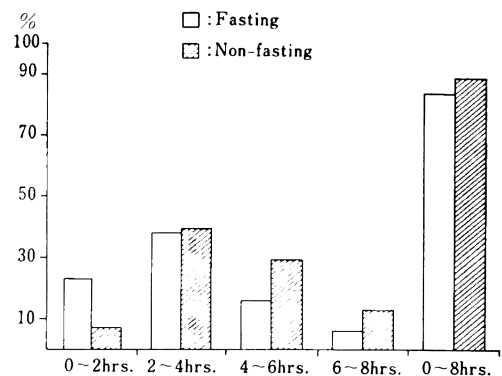


のうち UTI 薬効評価基準に合致する症例は21例で、18例が急性単純性膀胱炎であった。

UTI 薬効評価基準による効果判定を行なうと著効13例、有効4例、無効1例で有効率は94.4%となる (Table 4)。

また慢性複雑性尿路感染症3例には、有効1例、無効2例であった。これらを全て合わせると、著効13例、有

Fig. 4 Urinary recovery of cefadroxil
healthy volunteers (Dose: 500 mg)



効5例、無効3例、有効率85.7%となる。

また、主治医による臨床効果判定可能な症例は9例あり、著効2例、有効5例、無効2例で、UTI 薬効評価基準の21例と合わせると、著効15例、有効10例、無効5例、有効率83.3%となる。

投与症例中に副作用を認めたものは1例もなく、血液諸検査を施行しえた症例で異常を認めたものもなかった。つぎに細菌学的効果のみをみると、最も多く検出したのは *E. coli* で16株あり、このうち12株が消失し、消失

Table 3 (A) Clinical summary of nucomplicated U. T. I. cases treated with cefadroxil

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis | Treatment | | | Symptoms* | Pyuria* | Bacteriuria* | | Evaluation | | Side effect |
|----------|-----|-----|-----------------------|----------------|-------|----------------|-----------|---------|-----------------------|-----------------|------------|-----------|-------------|
| | | | | Dose (g x day) | Route | Duration (day) | | | Organisms | Counts | UTI | Dr | |
| 1 | 23 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | ++ | + | <i>E. coli</i> | 10 ⁷ | Excellent | Excellent | - |
| 2 | 51 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | ++ | <i>E. coli</i> | 10 ⁷ | Excellent | Excellent | - |
| 3 | 21 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | + | <i>E. coli</i> | 10 ⁶ | Excellent | Excellent | - |
| 4 | 36 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | + | <i>E. coli</i> | 10 ⁷ | Excellent | Excellent | - |
| 5 | 20 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | + | <i>E. coli</i> | 10 ⁷ | Excellent | Excellent | - |
| 6 | 41 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | + | <i>E. coli</i> | 10 ⁶ | Excellent | Excellent | - |
| 7 | 20 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | ++ | <i>E. coli</i> | 10 ⁷ | Excellent | Excellent | - |
| 8 | 19 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | + | <i>S. epidermidis</i> | 10 ⁶ | Excellent | Excellent | - |
| 9 | 21 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 8 | + | ++ | <i>E. cloacae</i> | 10 ² | Excellent | Excellent | - |
| 10 | 19 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | + | <i>S. epidermidis</i> | 10 ⁶ | Excellent | Excellent | - |
| 11 | 31 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | + | <i>S. epidermidis</i> | 10 ⁶ | Excellent | Excellent | - |
| 12 | 25 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | + | <i>S. epidermidis</i> | 10 ⁷ | Excellent | Excellent | - |
| 13 | 26 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | ++ | <i>S. epidermidis</i> | 10 ⁶ | Excellent | Excellent | - |
| 14 | 19 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | + | <i>E. coli</i> | 10 ⁷ | Moderate | Moderate | - |

(continued)

| | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|---|-----------------------|----------|------|---|----|---|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------|-----------|---|
| 15 | 59 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | + | <i>E. coli</i> | 10 ⁷ | Moderate | Moderate | - |
| 16 | 59 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | ++ | - | <i>E. coli</i> | 10 ⁷ | Moderate | Moderate | - |
| 17 | 25 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | ± | <i>E. coli</i> | 0 | Moderate | Moderate | - |
| 18 | 39 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | + | <i>E. coli</i> <i>Bacillus</i> sp. | 10 ⁶ 10 ³ | Moderate | Moderate | - |
| 19 | 43 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | + | <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> | 10 ⁷ 10 ⁷ | | Poor | - |
| 20 | 84 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | ++ | - | <i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i> | 10 ⁷ 10 ⁷ | | Excellent | - |
| 21 | 26 | ♂ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | ++ | - | <i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i> | 10 ⁶ 10 ³ | | Poor | - |
| 22 | 13 | ♂ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | + | <i>Enterococcus</i> <i>Corynebacterium</i> | 10 ³ 10 ³ | | Moderate | - |
| 23 | 27 | ♀ | Acute simple cystitis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | - | <i>S. epidermidis</i> | 10 ² | | Moderate | - |
| 24 | 65 | ♂ | Acute pyelonephritis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | + | <i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Candida</i> | 10 ⁴ 10 ⁶ 10 ³ | | Poor | - |
| 25 | 36 | ♂ | Acute pyelonephritis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | + | <i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> | 10 ³ 0 | | Moderate | - |
| 26 | 22 | ♂ | Acute urethritis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | + | <i>N. gonorrhoeae</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> | 10 ³ 0 | | Excellent | - |

(Continued)

| | | | | | | | | | | | | |
|----|----|---|------------------|----------|------|---|---|---|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|---|
| 27 | 71 | ♂ | Acute urethritis | 0.25 x 3 | p.o. | 3 | + | + | <i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> <i>E. aerogenes</i> | 10 ⁴ | Moderate | - |
| | | | | | | | - | - | <i>S. marcescens</i> <i>γ-Streptococcus</i> <i>E. aerogenes</i> | 10 ³ | | |

* before
after

Table 3 (B) Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with cefadroxil

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis | Treatment | | Symptoms* | Pyuria* | Bacteriuria* | | Evaluation | | Side effect |
|----------|-----|-----|---------------------------------------------|-------------|-------|-----------|---------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------|----------|-------------|
| | | | | Dose(gxday) | Route | | | Duration (day) | Organisms | Counts | UTI | |
| 28 | 64 | ♂ | Chronic cystitis (Urethral stricture) | 0.25 x 3 | p.o. | | ++ | <i>E. coli</i> <i>γ-Streptococcus</i> <i>P. morganii</i> | 10 ⁷ | Poor | Poor | - |
| 29 | 46 | ♀ | Chronic pyelonephritis (r-ureteral calculi) | 0.25 x 3 | p.o. | | ± | <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> | 10 ⁵ 10 ⁴ 10 ⁷ | Moderate | Moderate | - |
| 30 | 42 | ♀ | Chronic pyelonephritis (l-renal calculi) | 0.25 x 3 | p.o. | | + | <i>E. coli</i> <i>E. coli</i> | 10 ⁵ 10 ⁵ | Poor | Poor | - |

* before
after

Table 4 Overall clinical efficacy of cefadroxil

| Symptom | Resolved | | | Improved | | | Persisted | | | Efficacy on bacteriuria |
|---------------------|----------|------------|------------|----------|------------|------------|-----------|------------|------------|-------------------------|
| | Cleared | De-creased | Un-changed | Cleared | De-creased | Un-changed | Cleared | De-creased | Un-changed | |
| Pyuria | | | | | | | | | | |
| Eliminated | 13 | | 1 | | | | | 1 | | 15/18 (83.3%) |
| Bacteriuria | | | | | | | | | | |
| Suppressed | 2 | | | | | | | | | 2/18 (11.1%) |
| Unchanged | | | | | | | | | 1 | 1/18 (5.6%) |
| Efficacy on symptom | 16/18 | | (88.9%) | / | (%) | | 2/18 | | (11.1%) | 17/18 (94.4%) |
| Efficacy on pyuria | 16/18 | | (88.9%) | / | (%) | | 2/18 | | (11.1%) | |

率75%であった。次に多いのは *S. epidermidis* で8株中8株が消失し、100%の消失率であった。

S. marcescens, *E. cloacae* は1例ずつあったが、いずれも消失しなかった (Table 5)。

考 察

Cefadroxilは新しい半合成セファロスポリン剤で、抗菌活性は Cephalexin, Cephadrine に類似しているとされている¹⁾。われわれの施設における臨床分離 *E. coli* に対する Cefadroxil と Cephalexin の MIC (10^6 /ml 接種) をみても菌株数は少ないもののほぼ同程度の抗菌活性を有すると考えられる²⁾。また本剤の血中濃度、尿中回収率は、諸家の報告に多少のずれはあるものの、血中濃度ピーク値は CEX の 70~80% もしくはほぼ同程度、尿中回収率は24時間で 93~95%とされ³⁾、血清中濃度に関しては CEX に比し半減期が長く、ゆっくり尿中に排泄される³⁾といわれている。また食事の影響も殆どみられず³⁾、連続投与による蓄積もない⁴⁾、⁵⁾とされ、薬剤の投与間隔も12時間とあけても有効であろうと考えられている⁶⁾。

若い健康成人4名を使って行なった Cefadroxil 500 mg 1回投与の血清中濃度、尿中回収率は空腹時投与、食後投与で、血清中濃度のピーク値に多少のずれはあるものの、それほど大きな差はなく、尿中回収率も8時間までで、84~88.8%で殆ど差がないと考えられた。

臨床成績の方では、250 mg の Cefadroxil を1日3回毎食後すぐに服用させたものであるが、急性症に限れば有効率94.4%と良い成績を示した。本薬剤が経口剤であり、主として外来で使用されるであろうことも考えれば、慢性複雑性尿路感染症に対して、有効1例、無効2例という成績は妥当かと思われる。

細菌学的効果では、*E. coli* で75%、*S. epidermidis* で100%の消失率を示したものの、*S. marcescens*, *E. cloacae* に無効であったことは本剤の性格から考えてうなづけるものである。

また副作用に関しては、主たるものが胃腸障害とされているが、投与量の増加によって副作用が増強することは、少なくとも1日6g程度までなら認められないとされており⁷⁾、我々の施設における使用例でも認められなかった。

以上、新合成セファロスポリンである Cefadroxil について基礎的、臨床的検討を行なった結果を報告したが、主として外来患者に投与するという点から考えれば、泌尿器科領域では十分に使用にたえるものと考えられた。

Table 5 Bacteriological response of cefadroxil

| Isolates | No. of strains | Eradicated | Persisted | No. of strains appeared after treatment |
|--------------------------------|----------------|-------------|-----------|-----------------------------------------|
| <i>E. coli</i> | 16 | 12 (70.6%) | 4 | |
| <i>S. epidermidis</i> | 8 | 8 (85.7%) | 0 | |
| <i>S. aureus</i> | 1 | 1 (100.0%) | 0 | |
| <i>K. pneumoniae</i> | 2 | 1 (50.0%) | 1 | |
| γ - <i>Streptococci</i> | 1 | 1 (100.0%) | 0 | |
| <i>P. morgani</i> | 1 | 1 (100.0%) | 0 | |
| <i>E. cloacae</i> | 1 | 0 (0.0%) | 1 | 2 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> | 1 | 1 (100.0%) | 0 | |
| <i>S. marcescens</i> | 1 | 0 (0.0%) | 1 | |
| <i>P. aeruginosa</i> | | | | 1 |
| <i>Bacillus</i> sp. | | | | 1 |

文 献

- 1) BUCK, R. E. & K. E. PRICE: Cefadroxil, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11: 324~330, 1977
- 2) OKADA, K.; N. KAWAMURA & M. OHKOSHI: Basic and clinical studies on new oral cephalosporins. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 4 (4), 313~322, 1979
- 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) HENNESS, D. M.; D. RICHARDS, P. F. SANTELLA & F. RUBINFELD: Oral bioavailability of cefadroxil, a new semisynthetic cephalosporin. *Clinical Therapeutics* 1: 263~273, 1978
- 5) PFEFFER, M. A. JACKSON, J. XIMENES & J. P. MENEZES: Comparative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalixin, and cephradine. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11: 331~338, 1977
- 6) JOLLY, E. R.; D. M. HENNESS, & D. RICHARDS Jr: Human safety, tolerance, and pharmacokinetic studies of cefadroxil, a new cephalosporin antibiotic for oral administration. *Current Therapeutic Research* 22: 727~736, 1977

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFADROXIL IN UROLOGICAL FIELD

KEISHI OKADA, NOBUO KAWAMURA
and MASAOKI OHKOSHI

Department of Urology, Tokai University School of Medicine

Some author reports that antibacterial activity of cefadroxil, a new oral cephalosporin, is equal to that of cephalexin (CEX). And its absorption has been affected little by the meal. Absorption and excretion experiment and clinical investigation with cefadroxil were performed.

Cefadroxil was administered orally at a dose of 500 mg to 2 healthy volunteers at fasting and similarly to another 2 volunteers immediately after the meal, and the concentration in serum and urine was measured by thin layer cup method using *M. luteus* ATCC 9341 as a test organism. As the result, almost no difference was observed between two dosages on AUC (Area under the curve of blood concentration) and urinary recovery ratio within 8 hours after the administration.

In clinical practice, cefadroxil was administered clinically to 30 out-patients in the clinic of urology. As the result, out of 18 cases of acute simple cystitis conforming to UTI Criterion of Drug Effects Evaluation, excellent was obtained in 13 cases, good in 4 cases, and poor in 1 case, efficacy ratio being 94.4 %, while out of 3 cases of chronic complicated UTI, good was obtained in 1 case and poor in 2 cases. As for other 9 cases, according to the clinical effect evaluated by doctors in charge, excellent was obtained in 2 cases, good in 5, and poor in 2. In total 30 cases, efficacy rate was 83.3%. No subjective side effects nor objective ones were observed with the drug.

As to the bacteriological effects, *E. coli* was eradicated in 12 strains out of 16 strains, while *S. epidermidis* was eradicated in all 8 strains, eradication ratio being 75% and 100% respectively.