

尿路感染症に対する Cefadroxil の基礎的ならびに臨床的検討

藤 広 茂・加藤直樹・清水保夫

河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

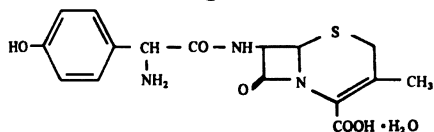
今回われわれは若干の基礎的検討とともに尿路感染症に対する Cefadroxil の臨床効果について検討を加え、次の結果を得た。

- 1) ABPC 耐性 *E. coli* 49株と CEZ 耐性 *E. coli* 30株に対する抗菌力を CEX と比較し、ほぼ CEX と同様の成績を得た。
- 2) 急性単純性膀胱炎 8 例に Cefadroxil 0.75 g/日を 3 日間投与し、有効率は 100% であった。
- 3) 慢性尿路感染症 8 例に Cefadroxil 0.75 g/日を 3 日ないし 5 日間投与し、有効率 75% であった。
- 4) 効果判定不能であった 4 例を加えた 20 例についての検討では、自覚的症状はなく、投与前に GOT, GPT の上昇していた 2 例に投与後、中等度の上昇をみた。

はじめに

Cefadroxil は Cephalexin (CEX) の benzene ring に hydroxyl 基をもつ新しく開発された半合成セファロsporin 系抗生物質で (Fig. 1), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *E. coli*, *Klebsiella*, ペニシリン耐性 *Staphylococcus aureus* などに対して、CEX や Cefradine (CED) とほぼ同様の抗菌力がみられている^{1),2)}。

Fig. 1



(6R, 7R)-7-[(R)-2-amino-2-(p-hydroxyphenyl)acetamido]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

しかし、経口投与時の体内動態においては CEX, CED に比較して、血中濃度のピークに差はないが、血中半減期の延長および尿中排泄の遅延により、血中・尿中濃度が比較的長時間にわたり高く保たれるという特徴をもっている³⁾。

今回われわれは、若干の基礎的検討とともに、尿路感染症に対する Cefadroxil の臨床効果について検討を加えたので報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力の検討

i) 実験方法

当教室保存の尿路感染症患者尿由来の Ampicillin

(ABPC) 耐性 *E. coli* 49株および Cefazolin (CEZ) 耐性 *E. coli* 30株について、CEX を対照薬剤として Cefadroxil (CDX) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

ABPC 耐性 *E. coli*, CEZ 耐性 *E. coli* の MIC は原液接種および 100 倍希釈菌液接種の両者に関して測定した。培地は Heart Infusion Agar (栄研) とし、測定法は日本化学療法学会標準法に従った。

ii) 実験成績

ABPC 耐性 *E. coli* については、原液接種では MIC のピークは Cefadroxil, CEX とともに 25 $\mu\text{g/ml}$ にみられ、100 倍希釈菌液接種では両剤ともに 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にみとめられた。また、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示す株は、原液接種において、Cefadroxil が 12 株、CEX が 4 株であったが、100 倍希釈菌液接種では大差はなかった (Fig. 2, 3)。

CEZ 耐性 *E. coli* については、原液接種では Cefadroxil, CEX とともに 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示す株が

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates ABPC resistant *E. coli* 49 strains

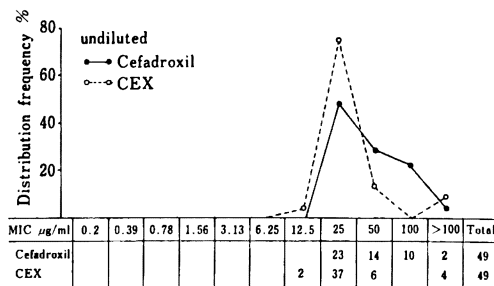


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates
ABPC resistant *E. coli* 49 strains

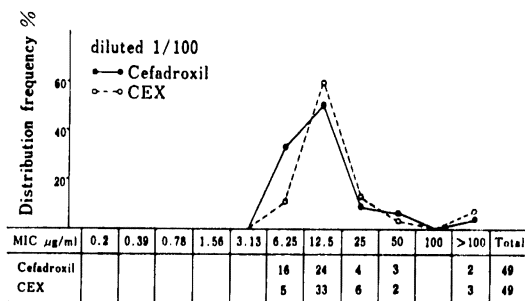


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates
CEZ resistant *E. coli* 30 strains

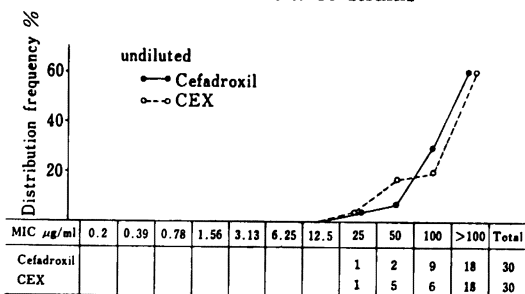
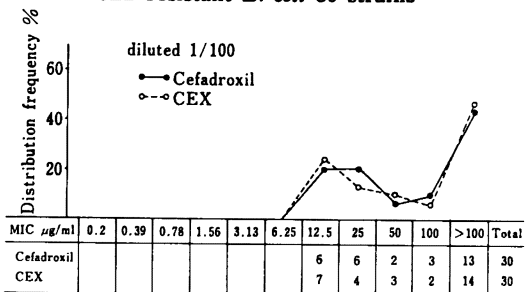


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates
CEZ resistant *E. coli* 30 strains



それぞれ27株, 24株あった。100倍希釈菌液接種では, 両剤とも耐性株はやや少なくなるが16株あり, 半数以上の株が耐性を示した (Fig. 4, 5)。

つぎに Cefadroxil と CEX の相関関係を原液接種についてみると, ABPC 耐性 *E. coli* では, 同じ MIC の株が23株, CEX より1~2段劣る株が23株あり, Cefadroxil の方が1~2管劣る抗菌力を示した。CEZ 耐性 *E. coli* では, ほぼ相関した結果であった (Fig. 6, 7)。

2. 吸収・排泄

i) 実験方法

健康成人男子1名に Cefadroxil 250 mg を食後に経口投与し, 1, 2, 3, 4, 6, 8時間後の血中濃度および尿中排泄を測定した。

Fig. 6 Cross sensitivity
ABPC resistant *E. coli* 49 strains

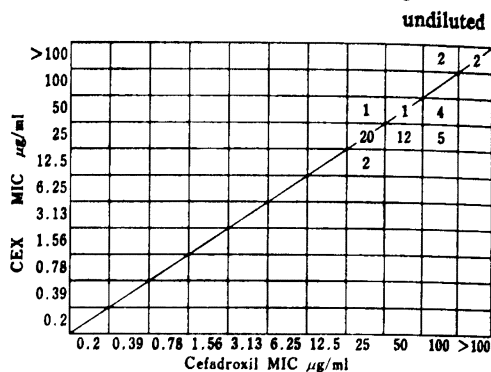
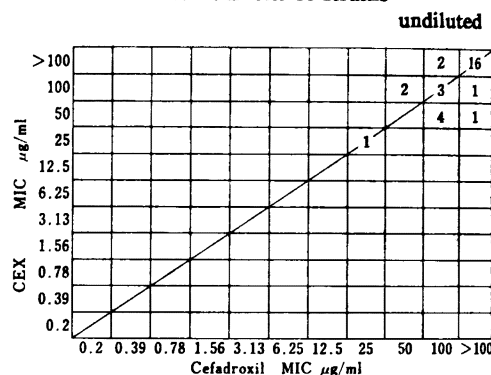


Fig. 7 Cross sensitivity
CEZ resistant *E. coli* 30 strains



M. luteus ATCC 9341 を検定菌として用い, 検定培地はトリプトソーヤ寒天培地 (日水) を用い thin layer cup method で行なった。薬剤の希釈には, 血中濃度測定では concera を用い, 尿中濃度測定では 0.1 M phosphate buffer (pH 6.0) を用いた。

ii) 実験成績

Fig. 8 に示すように, 血中濃度には2時間目にピークがあり, その濃度は $10.2 \mu\text{g/ml}$ で, 8時間後にも $1.05 \mu\text{g/ml}$ の活性をみとめた。尿中濃度は0~2時間で最高 $406 \mu\text{g/ml}$ を示し, 6~8時間の濃度は $167 \mu\text{g/ml}$ で, 8時間までの尿中回収率は33.2%であった。

II. 臨床的検討

1. 対象

当科外来患者で各種の尿路感染症の16症例が Cefadroxil 投与の対象となった。その内訳は急性単純性膀胱炎8例, 複雑性尿路感染症8例 (上部尿路1例, 下部尿路7例) で, 全例がカテーテルを留置していなかった。

2. 投与方法

Cefadroxil 1日0.75 g を毎食後3回に分けて経口投与した。投与期間は急性単純性膀胱炎は全例3日間であ

Table 1 Clinical summary of simple U. T. I. cases treated with cefadroxil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
				Dose (g/day)	Route			Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
1	24	♀	A.S.C.	0.75	p.o.	(+) / (-)	(+) / (-)	<i>E. coli</i> / (-)	10 ⁶ / (-)	25	Excellent	Good	(-)	
2	39	♀	A.S.C.	0.75	p.o.	(+) / (-)	(+) / (-)	<i>E. coli</i> / (-)	10 ⁷ / (-)	12.5	Excellent	Good	(-)	
3	73	♀	A.S.C.	0.75	p.o.	(+) / (-)	(+) / (-)	<i>K. pneumoniae</i> / (-)	10 ⁶ / (-)	12.5	Moderate	Good	(-)	
4	21	♀	A.S.C.	0.75	p.o.	(+) / (-)	(+) / (-)	<i>S. epiderm.</i> / (-)	10 ⁶ / (-)	1.56	Excellent	Excellent	(-)	
5	38	♀	A.S.C.	0.75	p.o.	(+) / (-)	(+) / (-)	<i>E. coli</i> / (-)	10 ⁵ / (-)	25	Excellent	Good	(-)	
6	28	♀	A.S.C.	0.75	p.o.	(+) / (-)	(+) / (-)	<i>E. coli</i> / (-)	10 ⁷ / (-)	>100	Excellent	Excellent	(-)	
7	31	♀	A.S.C.	0.75	p.o.	(+) / (-)	(+) / (-)	<i>E. coli</i> / (-)	10 ⁷ / (-)	50	Excellent	Excellent	(-)	
8	35	♀	A.S.C.	0.75	p.o.	(+) / (-)	(+) / (-)	<i>E. coli</i> / (-)	10 ⁵ / (-)	25	Excellent	Good	(-)	

A. S. C.: Acute simple cystitis

* Before treatment
After treatment

Table 2 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with cefadroxil

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. grouping	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Re- marks
						Dose (g/day)	Route	Duration			Species	Count	MIC	UTI-C	Dr-C		
1	75	♂	C.C.C. B.P.H.	(-)	G-2	0.75	p.o.	3	(+) (-)	(+) (+)	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ (-)	50	Moderate	Good	(-)	
2	75	♂	C.C.C. B.N.S.	(-)	G-4	0.75	p.o.	5	(+) (-)	(+) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷ (-)	50	Ex- cellent	Good	GOT ↑ GPT	
3	50	♀	C.C.C. Radiation	(-)	G-4	0.75	p.o.	3	(+) (-)	(+) (+)	<i>P. mirabilis</i> (-)	10 ⁴ (-)	100	Moderate	Good	(-)	
4	58	♀	C.P.N. Nephrocar- cinosis	(-)	G-3	0.75	p.o.	5	(+) (-)	(+) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ (-)	100<	Ex- cellent	Good	(-)	
5	64	♀	C.C.C. N.B.	(-)	G-4	0.75	p.o.	5	(+) (-)	(+) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷ (-)	100	Ex- cellent	Good	(-)	
6	62	♀	C.C.C. N.B.	(-)	G-4	0.75	p.o.	3	(+) (-)	(+) (-)	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	10 ⁷ 10 ⁶	100< 100<	Poor	Poor	(-)	
7	50	♀	C.C.C. C.S.F.	(-)	G-4	0.75	p.o.	5	(+) (-)	(+) (+)	<i>E. coli</i> <i>P. morganii</i>	10 ⁶ 10 ⁶	50 100<	Poor	Poor	(-)	
8	66	♀	C.C.C. N.B.	(-)	G-4	0.75	p.o.	3	(+) (-)	(+) (-)	<i>P. vulgaris</i> <i>P. morganii</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ³	100<	Moderate	Good	(-)	

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.P.N. : Chronic pyelonephritis

Before treatment

* After treatment

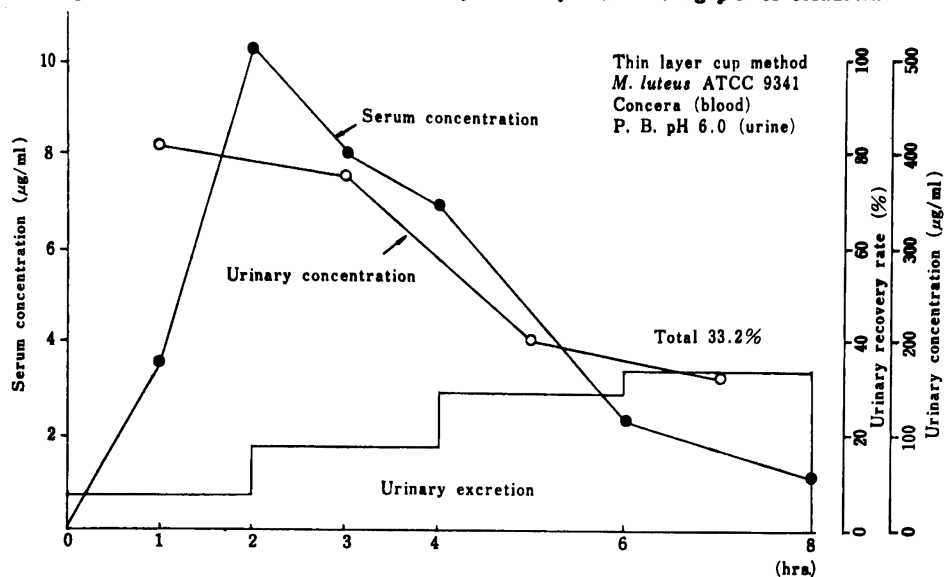
B.P.H. : Benign prostate hypertrophy

B.N.S. : Bladder neck sclerosis

N.B. : Neurogenic bladder

C.S.F. : Cysto-sigmoidal fistule

Fig. 8 Serum concentration and urinary recovery after 250 mg p.o. of cefadroxil



ったが、複雑性尿路感染症には3日ないし5日間投与した。

3. 効果の判定

臨床効果の判定は、全例 UTI 薬効評価基準（第 2 版）に従って行なった。

4. 臨床成績

i) 臨床效果

Cefadroxil を投与した症例を Table 1, 2 に一覧した。この症例を UTI 薬効評価基準に従って評価すると、急性単純性膀胱炎 8 例では著効 7 例、有効 1 例で 100% の有効率であった (Table 3)。複雑性尿路感染症 8 例では著効 3 例、有効 3 例、無効 2 例で、有効率 75% であ

た (Table 4)。複雑性症例を疾患病態別に群別すると Table 5 に示すように全例が単独感染で、第 4 群は 6 例中 2 例に無効例がみられ、67%の有効率であったが、第 2、第 3 群の各 1 例はいずれも有効であった。

ii) 細菌學的檢討

急性単純性膀胱炎では8例中6例に *E. coli* が分離され、*K. pneumoniae*, *S. epidermidis* が各1株みられたが、投与後には全株が消失した (Table 6)。複雑性症例においては8株が分離され、その中の5株は *E. coli* で、*P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *Serratia* が各々1株ずつ認められた。投与後には8株中7株 (88%) が消失し、存続したのは *Serratia* の1株のみであった。投与後に菌

Table 3 Overall clinical efficacy of cefadroxil in acute simple cystitis

0.75 g/day, 3 days treatment											
Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	Dec-creased	Un-changed	
Bacteri-uria	Eliminated	7			1						8 (100%)
	Decreased										0 (0%)
	Unchanged										0 (0%)
Efficacy on pain on urination		7 (87.5%)			1 (12.5%)			0 (0%)			Case total 8
Efficacy on pyuria		8 (100%)			0 (0%)			0 (0%)			
☒	Excellent	7 (87.5%)					Overall effectiveness rate 8/8 (100%)				
☐	Moderate	1 (12.5%)									
☐	Poor (or Failed)	0 (0%)									

Table 4 Overall clinical efficacy of cefadroxil in complicated U. T. I.

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3	1	1	5 (63%)
Decreased				0 (0%)
Replaced	1		1	2 (25%)
Unchanged	1			1 (12%)
Efficacy on pyuria	5 (63%)	1 (12%)	2 (25%)	Case total 8
 Excellent	3 (38%)		Overall effectiveness rate 6/8 (75%)	
 Moderate	3 (38%)			
 Poor (or Failed)	2 (24%)			

Table 5 Overall clinical efficacy of cefadroxil in each group

Group		No. of cases (%)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	0 (0%)				
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (12%)	0	1	0	100%
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 (12%)	1	0	0	100%
	4th group (Lower U.T.I.)	6 (76%)	2	2	2	67%
	Subtotal	8 (100%)	3	3	2	75%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	0 (0%)				
	6th group (No catheter indwelt)	0 (0%)				
	Subtotal	0 (0%)				
Total		8 (100%)	3	3	2	75%

Table 6 Bacteriological response to cefadroxil in A. S. C.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *
<i>E. coli</i>	6	6 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0

* regardless of bacterial count

Table 7 Bacterial response to cefadroxil in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *	No. of strains* appeared after treatment
<i>E. coli</i>	5	5 (100%)	0	0
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	0	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0	0
<i>P. morganii</i>				2
<i>Ps. aeruginosa</i>				1
<i>Serratia</i>	1	0 (0%)	1	0
Total	8	7 (88%)	1	3

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					$10^8/\text{ml}$					Not done	Total
	≤ 0.38	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>E. coli</i>						1/1	3/3	1/1		1/1		6/6
<i>K. pneumoniae</i>						1/1						1/1
<i>S. epidermidis</i>			1/1									1/1
Total			1/1 (100%)			2/2 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)		1/1 (100%)		8/8 (100%)

No. of strain eradicated/No. of strain isolated

Table 9 Relation between MIC and bacteriological response

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					$10^8/\text{ml}$					Not done	Total
	≤ 0.38	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>E. coli</i>								3/3	1/1	1/1		5/5
<i>P. vulgaris</i>										1/1		1/1
<i>P. mirabilis</i>									1/1			1/1
<i>Serratia</i>										0/1		0/1
Total								3/3 (100%)	2/2 (100%)	2/3 (67%)		7/8 (88%)

No. of strain eradicated/No. of strain isolated

交代として出現した株は3株で、*P.morganii* 2株と *P.aeruginosa* 1株であった (Table 7)。

次に投与前に分離された細菌の MIC とその消長について検討した。急性単純性膀胱炎では8株中7株が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した *E. coli* 1株も消失した (Table 8)。複雑性症例では、MIC が 50 $\mu\text{g/ml}$ の *E. coli* 3株は全例が消失し、 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の *E. coli* 2株、*P. vulgaris* 1株、*P. mirabilis* 1株も消失しており、存続したのは $>100 \mu\text{g/ml}$ の *Serratia* 1株だけであった (Table 9)。

iii) 副作用

効果判定不能の4例を加えた20例について検討すると全例に副作用としての自覚的症状はみられなかった。また、14例について投与前後に行なった血液生化学的検討では、投与前に GOT, GPT の上昇が認められていた2例に軽度の上昇をみた以外、Cefadroxil の投与によると思われる影響は認められなかった (Table 10)。

III. 考 按

一般に尿路感染症において最も頻度の高い感染菌種は *E. coli* であるが、河田ら⁵⁾の報告では、近年 ABPC 耐性の *E. coli* が増加する傾向にある。われわれの成績で Cefadroxil は ABPC 耐性 *E. coli* に対し 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は49株中2株 (4%) しか認めなかった。

このことから本剤は今後尿路感染症の治療にあたり期待のもてる薬剤であると考えられる。

抗菌力の面では、CEX と同様の成績を示しているが、体内動態の面で Cefadroxil は次のような特徴をもっている。すなわち、血中半減期が延長し、尿中への排泄が遅延することにより、血中濃度は比較的高く保たれ、また尿中濃度は、CEX に比し Peak 値は低いものの、比較的長時間高く保たれるという点である。しかし、この特徴は今後さらに臨床的検討を加える必要があると思われる。

少ない症例数ではあるが、臨床的検討では急性単純性膀胱炎において 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した症例にも良好な結果が得られ、有効率は100%であった。慢性尿路感染症においては、全例がカテーテル非留置群である点を差し引いても、有効率75%と良好な成績を示し、本剤は尿路感染症の治療に有用な薬剤であると考えられる。

急性症および慢性症ともに投与量を 0.75 g/日と設定したが、慢性症においてもこの投与量にて良好な成績を得ることができ、経口投与としては比較的少ない投与量でも効果の期待できる薬剤であると思われる。

副作用については、自覚症状をみたものではなく、GOT, GPT の上昇していた例に投与後に中等度の上昇をみた以外、腎機能および血算に影響をみなかった。

Table 10 Changes of laboratory findings after treatment with cefadroxil

Case No.	S-1	S-2	S-3	S-6	S-7	S-8	C-1	C-2	C-3	C-4	C-7	C-8	*	*
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	B 398 A 384	378 382	370 406	467 438	453 432	456 457	298 315	357 355	417 —	397 415	431 444	372 348	419 —	465 439
WBC ($/\text{mm}^3$)	B 8400 A 4200	6300 5400	7400 5500	8800 4400	12400 5200	9800 9200	8200 4800	4700 5800	7600 —	2500 3200	7100 5900	4200 3900	— —	5800 4300
Plat. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	B 32.6 A 34.0	19.8 23.6	18.5 19.6	20.0 21.6	27.0 28.3	24.5 25.1	39.0 27.0	19.6 21.0	9.7 —	18.4 17.5	26.0 23.3	18.6 18.8	21.1 —	26.8 28.0
BUN (mg/dl)	B 9 A 8	13 11	20 14	12 17	14 13	12 16	16 17	14 13	18 16	20 20	13 12	9 9	14 10	8 7
Creat. (mg/dl)	B 0.7 A 0.9	0.7 0.9	1.0 0.9	0.8 0.7	0.7 0.6	0.7 0.7	1.6 1.3	1.0 1.0	1.0 0.8	2.0 2.0	0.8 0.5	0.7 0.7	0.9 1.0	0.7 0.7
GOT (i.u./l)	B 12 A 18	22 18	28 23	17 12	12 11	17 19	24 44	78 104	12 17	19 20	24 22	9 32	76 99	35 32
GPT (i.u./l)	B 8 A 22	9 13	18 24	13 13	11 12	17 22	23 39	41 66	15 17	12 21	21 25	20 21	68 76	20 26
AL-P (i.u./l)	B 22 A 22	28 31	49 41	27 26	33 31	72 76	30 32	49 47	58 46	40 40	44 51	43 50	48 52	26 75
Coombs' test	B (-) A (-)			(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)						

B : Before A : After S : Simple UTI C : Complicated UTI * : Dropped out

文 献

- 1) 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
- 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 cephradine. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11: 331~338, 1977
- 4) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第2版) *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980.
- 5) 河田幸道, 坂 義人, 塩見陽子, 西浦常雄: 複雑性尿路感染症に対する Pipemidic acid と Ampicillin の二重盲検法による効果の比較. *Chemotherapy* 23: 3043~3063, 1975

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFADROXIL

SHIGERU FUJIIHRO, NAOKI KATO, YASUO SHIMIZU

YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

(Director: Prof. TSUNEO NISHIURA)

A new antibiotic cefadroxil was studied both bacteriologically and clinically in urologic field and the following conclusions were obtained.

1) MIC of cefadroxil was determined on 49 strains of ABPC resistant *E. coli* and 30 strains of CEZ resistant *E. coli*. Cefadroxil showed almost the same antibacterial activity as cephalixin.

2) After oral administration of cefadroxil 250 mg, the serum concentration was maximum at 2 hours. The peak urinary concentration was 406 $\mu\text{g/ml}$ and 33.2 % of the administered dose was excreted in the urine within 8 hours.

3) Cefadroxil was administered at a daily dose of 0.75 g in 20 cases of urinary tract infections. Overall effectiveness rate was 100 % in the acute simple cystitis and 75 % in the chronic complicated urinary tract infections. 4 cases were dropped out.

4) Elevation of S-GOT and S-GPT occurred in two cases. No other side effects were observed.