

尿路性器感染症に対する Cefadroxil の臨床的検討

大川光央・池田彰良・竹前克朗・川口光平

高野 学・三崎俊光・黒田恭一

金沢大学医学部泌尿器科学教室

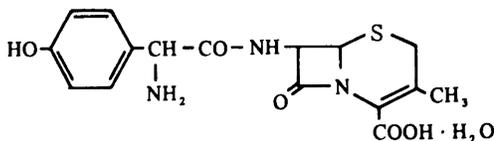
(主任：黒田恭一教授)

新しい半合成経口セファロスポリン系抗生剤 Cefadroxil を、尿路性器感染症患者40例に使用し臨床効果を検討した。急性単純性膀胱炎14例に対する臨床効果は、著効10例、有効4例で有効率は100%であった。複雑性尿路感染症24例に対する臨床効果は、著効13例、有効3例、無効8例で有効率66.7%であった。急性前立腺炎2例に対する臨床効果は、著効1例、有効1例であった。副作用として1例に GOT, GPT およびアルカリフォスファターゼの上昇, 他の1例に BUN, 血清クレアチニンの上昇がみられたが、本剤によるものとは断定できなかった。

はじめに

Cefadroxil は、新しい半合成経口セファロスポリン系抗生剤で Fig. 1 のごとき化学構造式を有する。本剤はグラム陰性、陽性菌に抗菌力を有し、経口投与にて高い血中濃度が得られるとともに、尿中に抗菌活性を有した状態で高率に排泄されるといわれている。

Fig. 1 Chemical structure of cefadroxil



われわれは尿路性器感染症に対して本剤を使用し、臨床効果を検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象

対象は、単純性尿路感染症14例(すべて女子の急性単純性膀胱炎で、年齢は20~70才, 平均40.1才)(Table 1), 複雑性尿路感染症24例(慢性膀胱炎21例, 慢性腎盂腎炎2例, 急性腎盂腎炎1例, 性別では男子21例, 女子3例で、年齢は25~87才, 平均65.0才)(Table 2), 急性前立腺炎2例(年齢は36および63才)(Table 3)の計40例であった。なお複雑性尿路感染症24例の基礎疾患の内訳は、前立腺肥大症9例, 神経因性膀胱7例, 前立腺癌2例, 膀胱尿管逆流2例, 膀胱癌2例, その他2例であった。なお急性前立腺炎の2例は尿路に基礎疾患を有していなかった。

2. 投薬量および投薬方法

投薬量は、1日1,500 mgを3回に分け、経口投薬した。投薬期間は、急性単純性膀胱炎は3日間、複雑性尿

路感染症および急性前立腺炎は5日間とした。

3. 効果判定

尿路感染症の効果判定は、UTI 薬効評価基準(第二版)¹⁾に基づいて行った。

急性前立腺炎の効果判定は、局所の腫脹, 疼痛および発熱の3臨床症状を指標とし、3症状とも軽状を著効, 2症状の軽快を有効その他は無効とした。

成 績

1. 臨床効果

急性単純性膀胱炎14例の臨床効果は、著効10例(71.4%), 有効4例(28.6%)で総合有効率は100%であった(Table 1, Fig. 2)。これを細菌学的効果の面から検討すると、投薬前に尿中より分離された *Escherichia coli* 11株, *Staphylococcus epidermidis* 2株, *Pseudomonas aeruginosa* および gram-positive coccus 各1株は本剤投薬後すべて尿中より消失した(Table 4)。なお投薬後出現菌としては、*Streptococcus faecalis* 2株, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus morgani* 各1株が認められた(Table 5)。

複雑性尿路感染症24例の臨床効果は、著効13例(54.2%), 有効3例(12.5%), 無効8例(33.3%)で総合有効率は66.7%であった(Table 2, Fig. 3)。症例数は少ないがえてUTI 薬効評価基準(第二版)による疾患病態群別に検討すると、その有効率は第1群33.3%(3例中1例), 第2群50.0%(2例中1例), 第3群100%(3例中3例), 第4群68.8%(16例中11例)で、第5および6群の該当症例はなかった(Table 6)。これを細菌学的効果の面から検討すると、投薬前に尿中より分離された *Escherichia coli* 6株, *Streptococcus faecalis* 3株, *Staphylococcus epidermidis* 2株は全株消失し、また *Klebsiella pneumoniae* 6株中5株, *Pseudomonas aeru-*

Table 1 Clinical summary of acute simple cystitis cases treated with cefadroxil
(500mg x 3/day, 3 days, p.o.)

Case No.	Age	Sex	Symptom* ¹	Pyuria* ²	Bacteriuria* ³			Evaluation* ⁴	Side effects
					Species	Count	MIC* ⁵		
1	20	F	$\frac{++}{-}$	$\frac{+}{-}$	<u><i>E. coli</i></u> -	5x10 ⁵	12.5 12.5	Excellent	-
2	67	F	$\frac{++}{-}$	$\frac{++}{-}$	<u><i>E. coli</i></u> -	10 ⁸	25 12.5	Excellent	-
3	24	F	$\frac{++}{\pm}$	$\frac{++}{-}$	<u><i>S. epidermidis</i></u> <i>E. cloacae</i> <i>P. morganii</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 3x10 ⁶ 3x10 ⁶ 3x10 ⁶	3.12 0.78 >100 >100 100 100 100 50	Moderate	-
4	50	F	$\frac{+}{-}$	$\frac{++}{-}$	<u><i>E. coli</i></u> -	3x10 ⁶	12.5 12.5	Excellent	-
5	46	F	$\frac{+}{-}$	$\frac{++}{-}$	<u><i>E. coli</i></u> -	8x10 ⁶		Excellent	-
6	33	F	$\frac{+}{-}$	$\frac{++}{\pm}$	<u><i>E. coli</i></u> -	3x10 ⁶		Moderate	-
7	26	F	$\frac{+}{-}$	$\frac{++}{-}$	<u><i>S. epidermidis</i></u> -	3x10 ⁶		Excellent	-
8	29	F	$\frac{+}{-}$	$\frac{++}{-}$	<u><i>E. coli</i></u> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁴ 10 ³ 10 ³	12.5 12.5 12.5 50 50	Moderate	-
9	67	F	$\frac{+}{-}$	$\frac{\#}{-}$	<u><i>E. coli</i></u> -	10 ⁶	12.5 6.25	Excellent	-
10	55	F	$\frac{++}{-}$	$\frac{++}{-}$	<u>GPC*⁵</u> -	5x10 ⁵	25 25	Excellent	-
11	70	F	$\frac{+}{-}$	$\frac{\#}{-}$	<u><i>E. coli</i></u> -	10 ⁷	12.5 6.25	Excellent	-
12	31	F	$\frac{++}{-}$	$\frac{+}{-}$	<u><i>P. aeruginosa</i></u> <u><i>E. coli</i></u> -	10 ⁴ 10 ⁴		Excellent	-
13	62	F	$\frac{++}{-}$	$\frac{\#}{\pm}$	<u><i>E. coli</i></u> -	10 ⁷	25 12.5	Moderate	-
14	52	F	$\frac{++}{-}$	$\frac{+}{-}$	<u><i>E. coli</i></u> -	10 ⁷	12.5 12.5	Excellent	-

*¹: Pain on urination *²: $\frac{\text{Before treatment}}{\text{After treatment}}$ *³: Inoculum size ($\frac{10^8 \text{ cells/ml}}{10^6 \text{ cells/ml}}$)

*⁴: Criteria by the committee of UTI *⁵: Gram-positive coccus

Table 2 Clinical result of complicated UTI cases treated with cefadroxil
(500 mg \times 3/day, 5 days, p. o.)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter (route)	UTI group	Pyuria *1	Bacteriuria *1		Evaluation *3	Side effect
							Species	Count MIC*2		
1	76	M	Chronic cystitis (BPH**)	-	G-4	# +	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Candida</i> sp.	10 ⁷ 5 \times 10 ⁵ 5 \times 10 ⁵ 6.25 6.25	Poor	GOT, GPT, AL-Pt Liver metastasis of stomach cancer
2	58	M	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	-	G-4	+ -	<i>K. pneumoniae</i> -	10 ⁷ 12.5 12.5	Excellent	-
3	66	M	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	-	G-4	+ ±	<i>E. coli</i> <i>K. rhinoscleromatis</i>	10 ⁶ 10 ⁵ 25 12.5	Poor	-
4	73	M	Chronic cystitis (Prostatic cancer)	-	G-4	+ -	<i>S. faecalis</i> -	10 ⁵ 100 50	Excellent	-
5	74	M	Chronic cystitis (BPH)	-	G-2	+ -	<i>K. pneumoniae</i> -	10 ⁶ 6.25 6.25	Excellent	-
6	72	M	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	-	G-4	+ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁵ 12.5 12.5	Excellent	-
7	74	M	Chronic cystitis (BPH)	-	G-4	# -	<i>S. faecalis</i> -	10 ⁶ 50 50	Excellent	-
8	67	M	Chronic cystitis (BPH)	-	G-4	# +	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ 6.25 6.25	Moderate	-
9	54	M	Chronic pyelonephritis (Ureteral stricture)	-	G-3	+ -	<i>K. pneumoniae</i> -	10 ⁵ 6.25 6.25	Excellent	-
10	25	F	Acute pyelonephritis (VUR**)	-	G-3	# -	<i>E. coli</i> -	7 \times 10 ⁶ 12.5 12.5	Excellent	-

(continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter (route)	UTI group	Pyuria*1	Bacteriuria*1			Evaluation*3	Side effect
							Species	Count	MIC*2		
11	28	F	Chronic pyelonephritis (VUR)	-	G-3	± -	<i>S. epidermidis</i> -	10 ⁵		Excellent	-
12	73	M	Chronic cystitis (Prostatic cancer)	-	G-4	+ -	<i>E. coli</i> -	7×10 ⁶	12.5 12.5	Excellent	-
13	66	M	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	-	G-4	+ -	<i>S. epidermidis</i> -	2×10 ⁶		Excellent	-
14	70	M	Chronic cystitis (BPH)	-	G-4	# ±	<i>P. aeruginosa</i> -	4×10 ⁵	>100 >100	Moderate	-
15	54	M	Chronic cystitis (Bladder cancer)	-	G-4	# #	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 2×10 ⁶	>100 >100 >100 >100	Poor	-
16	87	M	Chronic cystitis (Bladder cancer)	+ (Urethra)	G-1	+ +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁶		Poor	-
17	62	F	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	-	G-4	+ ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁴	>100 >100 >100 >100	Poor	-
18	74	M	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	-	G-4	+ -	<i>S. faecalis</i> -	10 ⁷	50 50	Excellent	-
19	44	M	Chronic cystitis (Urethral stricture)	+ (Urethra)	G-1	+ +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>100 >100 >100 >100	Poor	-

(continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter (route)	UTI group	Pyuria ^{§1}	Bacteriuria ^{§1}		Evaluation ^{§3}	Side effect
							Species	Count		
20	75	M	Chronic cystitis (BPH)	+ (Urethra)	G-1	+ —	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶ 6.25 3.12	Excellent	BUN, s. Cr† Lasix®
21	80	M	Chronic cystitis (BPH)	—	G-4	++ ±	<i>E. coli</i> <i>S. marcescens</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁶ 25 12.5 >100 >100 100 4×10 ⁴ 25	Moderate	—
22	69	M	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	—	G-4	++ —	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶ 12.5 6.25	Excellent	—
23	67	M	Chronic cystitis (BPH)	—	G-4	++ ++	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ >100 >100 >100 >100	Poor	—
24	63	M	Chronic cystitis (BPH)	—	G-2	++ ++	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ >100 >100 >100 >100	Poor	—

§1: Before treatment §2: Inoculum size (10⁵ cells/ml) §3: Criteria by the committee of UTI
 §1: After treatment §3: 10⁵ cells/ml

§4: Benign prostatic hypertrophy §5: Vesicoureteral reflux

Table 3 Clinical summary of acute prostatitis cases treated with cefadroxil
(500 mg × 3/day, 5 days, p.o.)

Case No.	Age	Symptoms * ¹	Pyuria * ¹	Bacteriuria * ¹			Clinical efficacy	Side effects
				Species	Count	MIC * ²		
1	36	#	++	<i>E. coli</i>	5 × 10 ⁴	> 100	Moderate	-
		+	-	<i>S. faecalis</i>	5 × 10 ⁴	12.5 12.5		
2	63	#	+	<i>P. mirabilis</i>	4 × 10 ⁶	12.5	Excellent	-
		-	-	-	-	12.5		

*¹: $\frac{\text{Before treatment}}{\text{After treatment}}$

*²: Inoculum size ($\frac{10^8 \text{ cells/ml}}{10^6 \text{ cells/ml}}$)

Fig. 2 Overall clinical efficacy of cefadroxil in acute simple cystitis
(500 mg × 3/day, 3 days, p.o.)

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	10	2							12 (86%)
	Decreased (Replaced)	1			1					2 (14%)
	Unchanged									0 (0%)
Efficacy on pain on urination	13 (93%)			1 (7%)			0 (0%)			Case total 14
Efficacy on pyuria	12 (86%)			2 (14%)			0 (0%)			
	Excellent	10 (71.5%)			Overall effectiveness rate 14/14 (100%)					
	Moderate	4 (28.5%)								
	Poor (or Failed)	0 (0%)								

Table 4 Bacteriological response to cefadroxil in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	11	11 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
Gram-positive coccus	1	1 (100%)	0
Total	15	15 (100%)	0

*Persisted: regardless of bacterial count

Table 5 Strains* appearing after cefadroxil treatment in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	(%)
<i>S. faecalis</i>	2	(40%)
<i>E. cloacae</i>	1	(20%)
<i>K. pneumoniae</i>	1	(20%)
<i>P. morganii</i>	1	(20%)
Total	5	(100%)

* : regardless of bacterial count

Fig. 3 Overall clinical efficacy of cefadroxil in complicated U. T. I. (500 mg × 31 day, 5 days, p.o.)

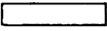
Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	13	2	0
Decreased	0	0	0	0 (0%)
Replaced	0	1	1	2 (8%)
Unchanged	0	2	5	7 (30%)
Efficacy on pyuria	13 (54%)	5 (21%)	6 (25%)	Case total 24
 Excellent	13 (54%)		Overall effectiveness rate 16 / 24 (66.7%)	
 Moderate	3 (13%)			
 Poor (or Failed)	8 (33%)			

Table 6 Overall clinical efficacy of cefadroxil classified by type of infection

Group		No. of cases	(Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	3	(12.5%)	1	0	2	33%
	2nd group (Post prostatectomy)	2	(8.3%)	1	0	1	50%
	3rd group (Upper U.T.I.)	3	(12.5%)	3	0	0	100%
	4th group (Lower U.T.I.)	16	(66.7%)	8	3	5	69%
	Sub total	24	(100%)	13	3	8	67%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	0	(0%)				
	6th group (No catheter indwelt)	0	(0%)				
	Sub total	0	(0%)				
Total		24	(100%)	13	3	8	67%

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

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	6	6 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	6	5 (83%)	1
<i>S. marcescens</i>	4	0 (0%)	4
<i>P. aeruginosa</i>	3	1 (33%)	2
<i>S. faecalis</i>	3	3 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
Total	24	17 (71%)	7

* Persisted: regardless of bacterial count

Table 8 Strains* appearing after cefadroxil treatment in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains (%)
<i>K. rhinoscleromatis</i>	1 (25%)
<i>S. marcescens</i>	1 (25%)
<i>C. freundii</i>	1 (25%)
<i>Candida</i> sp.	1 (25%)
Total	4 (100%)

*: regardless of bacterial count

ginosa 3株中1株が消失したが, *Serratia marcescens* 4株は全株存続した (Table 7)。なお投薬後出現菌としては, *Klebsiella rhinoscleromatis*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Candida* sp. 各1株が認められた (Table 8)。

急性前立腺炎2例の臨床効果は, 著効1例, 有効1例, 無効1例であった (Table 3)。

なお投薬前後に尿中より分離された菌株に対する本剤の MIC を, 日本化学療法学会の MIC 測定改訂法に準じて測定した。測定成績は Table 1~3 の MIC 記入欄に一括して記載した。菌株数の比較的多かった *Escherichia coli* 15株についてみると, 接種菌量 10^8 cells/ml におけ

る本剤の MIC は 6.25~25 μ g/ml 内に14株 (93.3%) 存し, うち9株は 12.5 μ g/ml を示した。接種菌量 10^6 cells/ml では 6.25~12.5 μ g/ml 内に14株 (93.3%) 存し, うち11株が 12.5 μ g/ml を示した (Table 9)。なお少数株の検討ではあるが, *Serratia marcescens* および *Pseudomonas aeruginosa* に対する本剤の MIC は, 両接種菌量とも 100 μ g/ml 以上であった。

2. 副作用

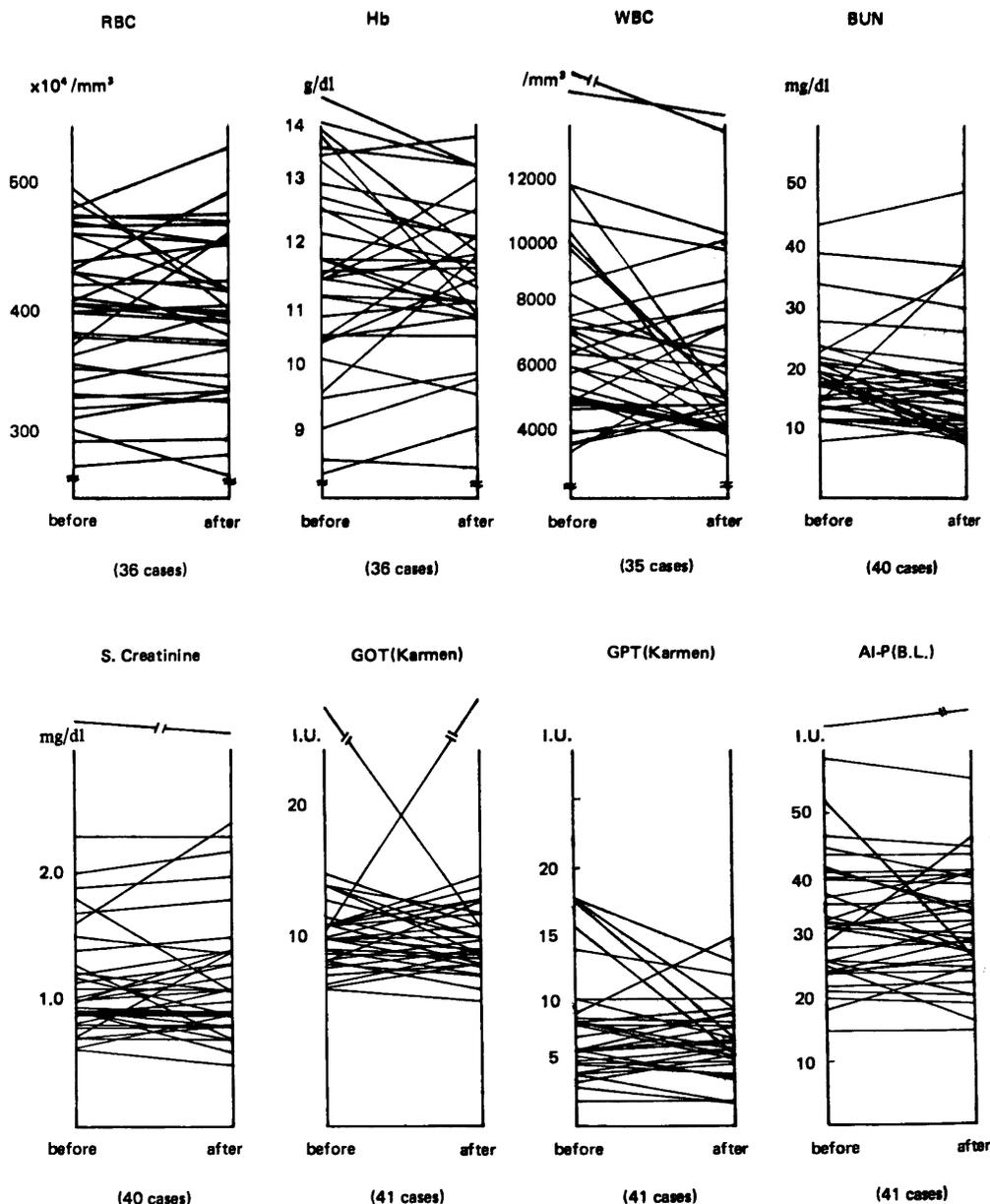
アレルギー反応を中心に臨床症状を観察すると同時に, 効果判定不能例をも含めて本剤投薬前後における赤血球数 (36例), 血色素量 (36例), 白血球数 (35例), BUN (40例), 血清クレアチニン (40例), GOT (41例),

Table 9 Susceptibility of 15 strains of *E. coli* to cefadroxil

	No. of isolates	MIC (μ g/ml)						
		3.12	6.25	12.5	25	50	100	> 100
<i>E. coli</i>	15**		1	9	4			1
	15**		3	11			1	

*1: Inoculum size (10^8 cells/ml)**2: Inoculum size (10^6 cells/ml)

Fig. 4 Influences of cefadroxil on the laboratory examinations.



GPT (41例), アルカリフォスファターゼ (41例) を測定し比較検討した (Fig. 4)。

臨床症状については、特記すべきものは認められなかった。臨床検査値については、1例に GOT (10→34 Karmen I.U.), GPT (9→15 Karmen I.U.) およびアルカリフォスファターゼ (88→168 Bessey-Lowry I.U.) の上昇が認められたが、本例は胃癌の肝転移を有しており本剤の影響とは断定できなかった。また他の1例に

BUN(23→37 mg/dl), 血清クレアチニン (1.6→2.4 mg/dl) の上昇が認められたが、本例は Lasix® 併用例であった。

考 按

Cefadroxil は、Cephalexin(CEX)および Cephadrine (CED) と類似の化学構造式および抗菌力を有する半合成経ロセファロsporin系抗生剤である³⁾。また本剤を薬動学的面からみると、CEX および CED に比し血

中濃度半減期が長く、また血中濃度は食事による影響をあまり受けないといわれている²⁾。

今回われわれは、本剤1回500mgを1日3回経口投薬し、UTI薬効評価基準(第二版)に基づいて女子の急性単純性膀胱炎は3日間、複雑性尿路感染症は5日間、また急性前立腺炎は5日間投薬し臨床効果を判定した。

急性単純性膀胱炎14例に対する本剤の有効率は100%と満足すべき成績が得られた。急性前立腺炎は2例と少数例ではあったが、いずれも有効以上の成績が得られた。また複雑性尿路感染症24例に対する本剤の有効率は66.7%と経口薬としては比較的高い有効率が得られた。しかし疾患病態群別にみると、単独感染かつカテーテル非留置の下部尿路感染症、すなわち第4群が全体の66.7%を占め、また混合感染例である第5および6群の症例が含まれていなかったことなど難治例が少なかったことにも起因するものと考えられる。

副作用としては、1例にBUNおよび血清クレアチニンの上昇が認められたが、いずれも本剤投薬前からすでに軽度ながら上昇しており、また本例は基礎に前立腺肥大症および心不全を有し、そのためLasix®内服中であ

った。最近セファロsporin系抗生剤とLasixとの併用が腎障害を惹起するとの報告もみられる^{4),5)}、本例における因果関係は明確ではないがその併用には注意を要しよう。

文 献

- 1) UTI薬効評価基準(第二版)昭和53年6月16日
- 2) BUCK, R. E. & K. E. PRICE: Cefadroxil, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 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 & Chemother.* 11: 331~338, 1977
- 4) DODDS, M. G. & R. D. FOORD: Enhancement by potent diuretics of renal tubular necrosis induced by cephaloridine. *Brit. J. Pharm.* 40: 227~236, 1970
- 5) LAWSON, D. H.; R. F. MACADAM, H. SINGH, H. GAVRAS, S. HARTZ, D. TURNBULL & A. L. LINTON: Effect of furosemide on antibiotic-induced renal damage in rats. *J. Infect. Dis.* 126: 593~600, 1972

CLINICAL EVALUATION OF CEFADROXIL IN GENITOURINARY TRACT INFECTIONS

MITSUO OHKAWA, AKIYOSHI IKEDA, KATSURO TAKEMAE, KOUHEI KAWAGUCHI,
MANABU TAKANO, TOSHIMITSU MISAKI and KYOICHI KURODA

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. K. KURODA)

Cefadroxil, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic with a broad antibacterial spectrum, was administered orally 500 mg three times a day to 40 patients with genitourinary tract infections to evaluate therapeutic efficacy. The results obtained were as follows:

- 1) The clinical results of 14 patients with acute simple cystitis were excellent in 10 cases (71.4%) and moderate in 4 cases (28.6%) after 3 days treatment.
- 2) The clinical results of 24 patients with complicated urinary tract infections were excellent in 13 cases (54.2%), moderate in 3 cases (12.5%) and poor in 8 cases (33.3%) after 5 days treatment.
- 3) The clinical results of 2 patients with acute prostatitis were excellent in 1 case and moderate in 1 case after 5 days treatment.
- 4) No marked side effects were observed.