

泌尿器科領域における Cefadroxil の基礎と臨床

彦坂幸治・浜見 学・山中 望

黒田泰二・守殿貞夫・石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科

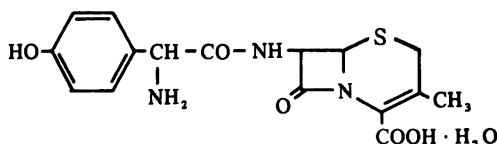
(主任：石神襄次教授)

Cefadroxil につき基礎的ならびに臨床的検討を行なった結果は、次のとおりである。

1. 抗菌力：各種尿路感染症分離株に対する Cefadroxil および Cephalexin の MIC を比較検討（接種菌量： 10^6 cells/ml）したところ、*S. epidermidis*, *K. pneumoniae* では、Cefadroxil は Cephalexin に比し1管低い値を得た。*E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* では同程度であった。
2. 血中濃度および尿中回収率：健康男子の非空腹時群2名と空腹時群2名の血中濃度はともに2時間後にピークがあり、それぞれ、 $14.5 \mu\text{g/ml}$, $21.3 \mu\text{g/ml}$ を示し、6時間後にも $1.6 \mu\text{g/ml}$, $1.8 \mu\text{g/ml}$ であった。また、尿中濃度はともに1～2時間にピークがあり、それぞれ、 $1,045 \mu\text{g/ml}$, $1,075 \mu\text{g/ml}$ を示し、4～6時間後の尿中回収率は 59.0%, 40.0% であった。
3. 臨床成績：各種尿路感染症40例中、単純な尿路感染症21例では20例（95.2%）に、複雑な尿路感染症19例では11例（57.9%）に、有効以上の成績を得た。また、全例に自覚的副作用を訴えたものではなく、測定できた血液検査、肝・腎機能検査で異常を示したものはなかった。

米国ブリストル社にて開発された新しい半合成セファロスポリンである (6R,7R)-7-[(R)-2-[amino-2-(*p*-hydroxyphenyl) acetamido]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4, 2, 0] oct-2-ene-carboxylic acid monohydrate (以下 Cefadroxil と略す) は Fig. 1 のような

Fig. 1 Chemical structure of cefadroxil



化学構造を有し、グラム陰性桿菌に対し Cephalexin (以下 CEX と略す) とほぼ同等の抗菌力を示し、グラム陽性菌に対しては CEX に比しやや強い抗菌力を示すといわれている。さらに本剤は内服にて消化管よりの吸収が良好で CEX に比し長時間血中に認められ、活性型として尿中へ排泄され、しかも毒性が低く安全性の高い薬剤であることが明らかにされている^{1),2)}。

今回、われわれは本剤についての若干の基礎的検討を加えるとともに、諸種の尿路感染症に使用し、臨床的検討を行なったので報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

尿路感染症患者より分離した *S. epidermidis* 15株、

E. coli 50株、*P. mirabilis* 16株、*K. pneumoniae* 20株、*S. marcescens* 50株、*P. aeruginosa* 25株に対する Cefadroxil の抗菌力を接種菌量 10^6 cells/ml で日本化学療法学会標準法により CEX のそれと比較検討した。結果は Fig. 2～Fig. 11に示す。

S. epidermidis に対する本剤の MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ ～ $25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、その約50%が $6.25 \mu\text{g/ml}$ で、CEX のピーク値 $12.5 \mu\text{g/ml}$ に比し1管低い値を示した。*E. coli* に対する本剤の MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ ～ $>100 \mu\text{g/ml}$ と幅広い分布を示すも、その約65%が $12.5 \mu\text{g/ml}$ ～ $25 \mu\text{g/ml}$ で CEX とほぼ同程度の分布を示した。*P. mirabilis* に対する本剤の MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ ～ $>100 \mu\text{g/ml}$ と広い分布を示すも、約40%が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、

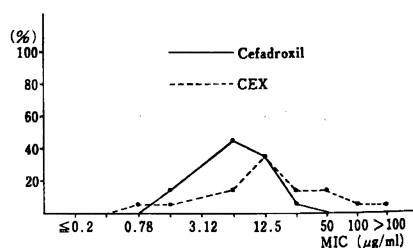
Fig. 2 Sensitivity distribution of clinically isolated *S. epidermidis* to cefadroxil and CEX (15 strains)

Fig. 3 Cross sensitivity of cefadroxil and CEX against *S. epidermidis* (15 strains)

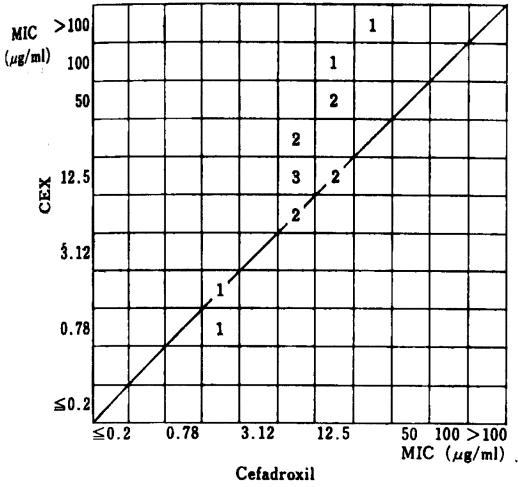


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. coli* to cefadroxil and CEX (50 strains)

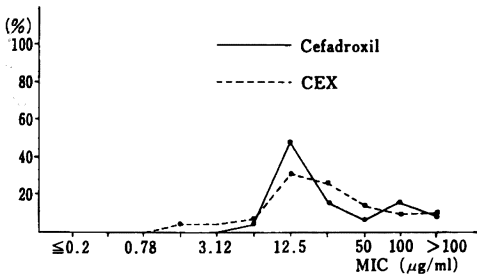


Fig. 5 Cross sensitivity of cefadroxil and CEX against *E. coli* (50 strains)

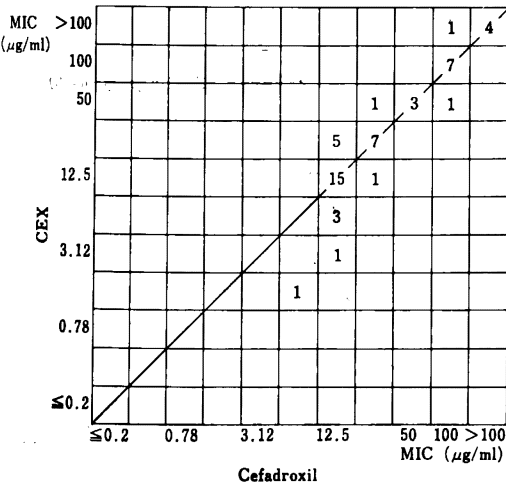


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinically isolated *P. mirabilis* to cefadroxil and CEX (16 strains)

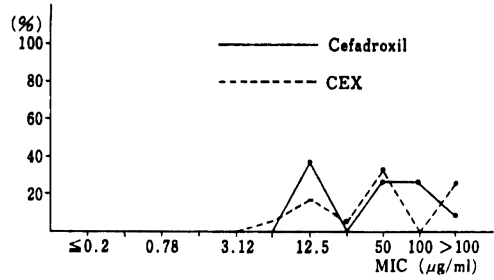


Fig. 7 Cross sensitivity of cefadroxil and CEX against *P. mirabilis* (16 strains)

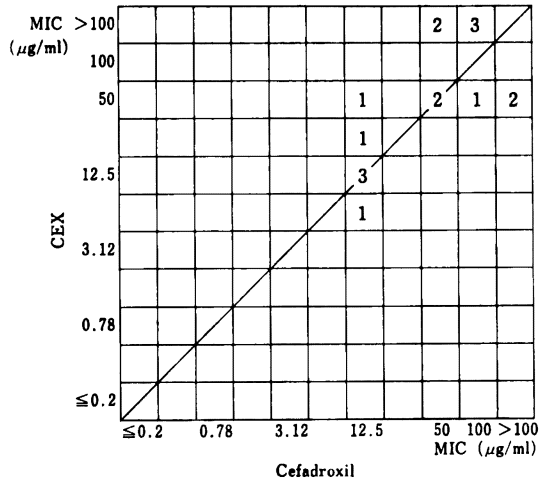


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinically isolated *K. pneumoniae* to cefadroxil and CEX (20 strains)

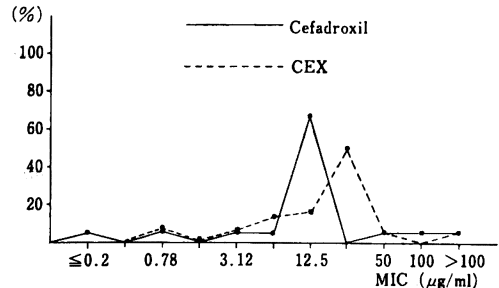


Fig. 9 Cross sensitivity of cefadroxil and CEX against *K. pneumoniae* (20 strains)

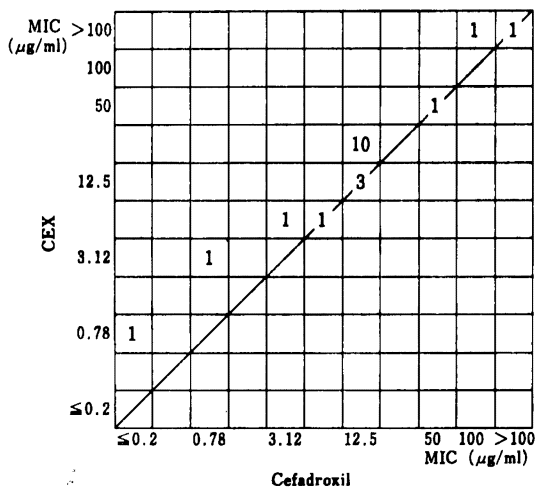


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinically isolated *S. marcescens* to cefadroxil and CEX (50 strains)

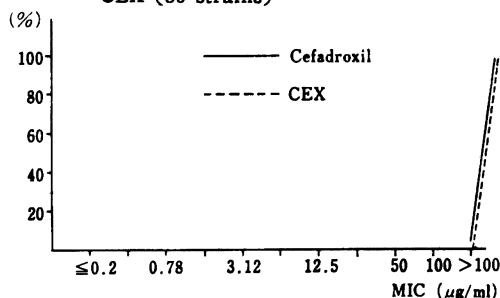
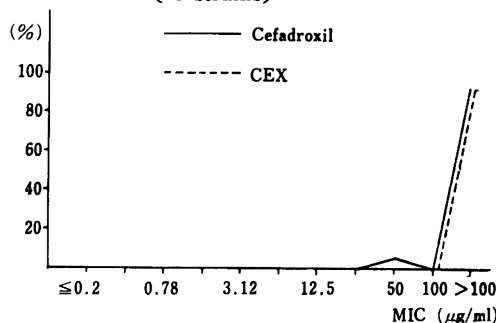


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinically isolated *P. aeruginosa* to cefadroxil and CEX (25 strains)



50%が 50 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ と 2 峰性の peak を示し、CEX と同程度の分布を示した。*K. pneumoniae* に対する本剤の MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し、CEX のそれより 1 管低い値を示した。*S. marcescens* および *P. aeruginosa* に対する本剤の MIC は 50 $\mu\text{g/ml}$

を示す *P. aeruginosa* 2 株を除き、残り全株が ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ と耐性を示した。

2. 血中濃度および尿中濃度

健康成人男子 4 名を非空腹時群 2 名、空腹時群 2 名に分け、Cefadroxil 500 mg を 1 回経口投与し、血中濃度(投与後 0.5, 1, 2, 4, 6 時間後)および尿中濃度(投与後 0-1, 1-2, 2-4, 4-6 時間尿)を *M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌とした薄層カッブ法にて測定した^{1),2)}。なお、標準曲線は血中濃度測定の場合はヒト血清を用い、尿中濃度測定の場合は pH 7.0 の 0.06M リン酸緩衝液を用いて作成した。また尿は前述の緩衝液で適宜希釈して実験に供した。結果は Table 1, Table 2 および Fig. 12~Fig. 13 に示す。

空腹時群の血中濃度のピークは、投与 2 時間後で平均 21.3 $\mu\text{g/ml}$ で、その後漸次減少するも、投与 4 時間後にて 6.3 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後で 1.8 $\mu\text{g/ml}$ の成績が得られた。一方、非空腹時群では空腹時群と同様、投与 2 時間後にピークを示すものの、その平均値は 14.5 $\mu\text{g/ml}$ と空腹時群より低値を示したが、投与 6 時間までの血中濃度推移は空腹時群のそれと同じ傾向を示した。

次に、空腹時群での尿中濃度のピークは、投与後 1~2 時間尿で 1,075 $\mu\text{g/ml}$ ($n=2$) を示し、漸次減少するも投与後 4~6 時間尿でも 382 $\mu\text{g/ml}$ ($n=2$) の尿中濃度が得られ、投与 6 時間までの尿中回収率は平均 40.0% であった。非空腹時群でのピークは、投与後 1~2 時間尿で 1,045 $\mu\text{g/ml}$ ($n=2$) を示し、空腹時群と大きな差は認められなかった。投与 6 時間までの尿中回収率は平均 59.0% であった。

Fig. 12 Serum levels of cefadroxil in healthy male volunteers (500 mg/person, p. o., single administration)

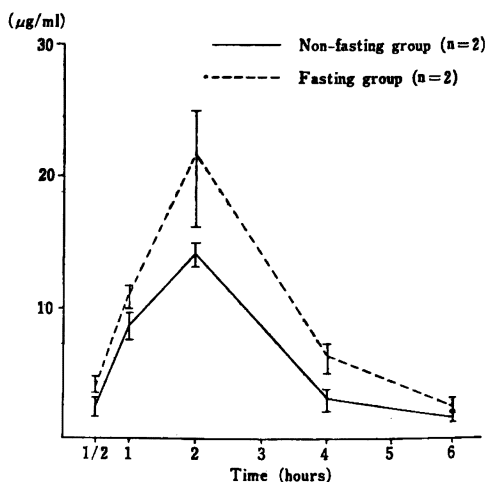


Table 1 Serum levels of cefadroxil in healthy male volunteers
(500 mg/person, p. o., single administration)

	(hr.)	0.5	1	2	4	6
fasting	M.Y.	3.2	11.0	25.0	7.6	2.2
	T.T.	3.0	10.0	17.6	5.0	1.4
	average	3.1	10.5	21.3	6.3	1.8
non-fasting	Y.I.	2.2	8.0	14.0	4.0	1.7
	T.U.	1.6	9.4	15.0	3.2	1.5
	average	1.9	8.7	14.5	3.6	1.6

(μg/ml)

Fig. 13 Urinary excretion of cefadroxil after administration of 500 mg to healthy male volunteers (p. o.)

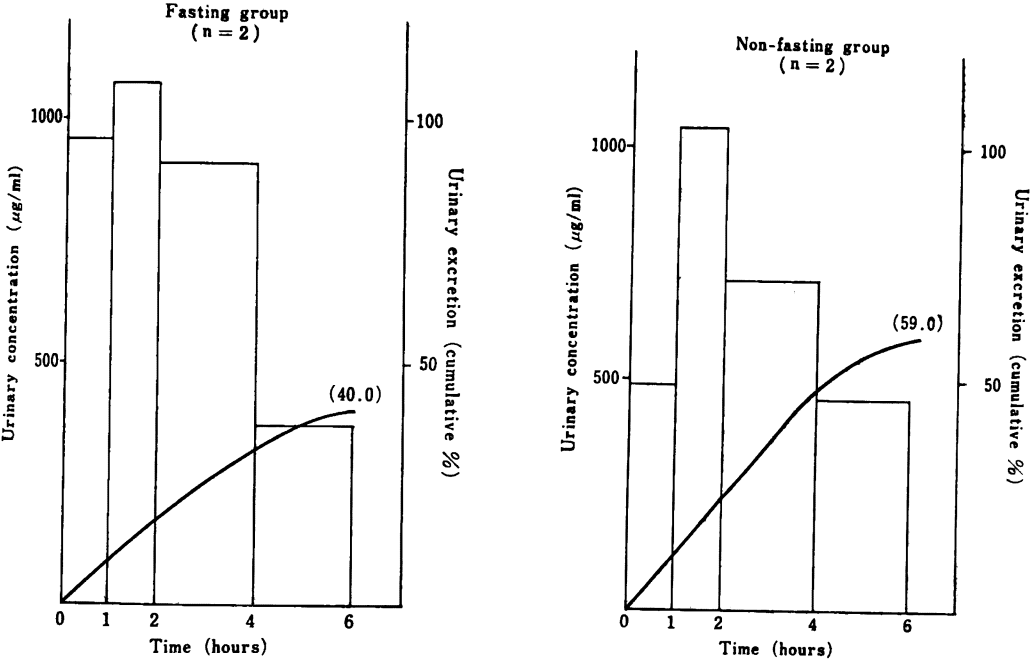


Table 2 Urinary excretion of cefadroxil in healthy male volunteers
(500 mg/person, p. o., single administration)
Time after administration (hr.)

		0-1	1-2	2-4	4-6	Recovery rate (%)
fasting	M.Y.	1150 (40)	1050 (38)	910 (85)	510 (85)	41.3
	T.T.	780 (44)	1100 (42)	910 (102)	255 (84)	38.8
	average	965	1075	910	382	40.0
non-fasting	Y.I.	640 (38)	1400 (72)	950 (108)	790 (89)	60.1
	T.U.	350 (104)	690 (120)	480 (230)	125 (485)	58.0
	average	495	1045	715	457	59.0

() urinary volume (ml)

(μg/ml)

Table 3 Clinical summary of simple U. T. I. cases treated with cefadroxil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects	Remarks
				Dose (g/day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
1	26	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Miction pain (-)	40-50 (-)	<i>S. epiderm.</i> (-)	$>10^5$ (-)	1.56	Excellent	Excellent	(-)	
2	36	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Pollakisuria (-)	++ (-)	<i>S. epiderm.</i> (-)	$>10^5$ (-)	0.78	Excellent	Excellent	(-)	
3	54	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Pollakisuria (-)	++ (-)	<i>E. coli</i> (-)	$>10^5$ (-)	0.78	Excellent	Excellent	(-)	
4	65	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Pollakisuria (-)	++ (-)	<i>E. coli</i> (-)	$>10^5$ (-)	3.12	Excellent	Excellent	(-)	
5	51	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Miction pain (-)	++ (-)	<i>E. coli</i> (-)	$>10^5$ (-)	3.12	Excellent	Excellent	(-)	
6	49	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Miction pain (-)	++ (-)	<i>E. coli</i> (-)	$>10^5$ (-)	1.56	Excellent	Excellent	(-)	
7	45	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Pollakisuria (-)	++ (-)	<i>E. coli</i> (-)	$>10^5$ (-)	6.25	Excellent	Excellent	(-)	
8	27	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Pollakisuria (-)	++ (-)	<i>E. coli</i> (-)	$>10^5$ (-)	3.12	Excellent	Excellent	(-)	
9	47	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Miction pain (-)	++ (-)	<i>E. coli</i> (-)	$>10^5$ (-)	1.56	Excellent	Excellent	(-)	
10	52	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Pollakisuria (-)	++ (-)	<i>Klebsiella</i> (-)	$>10^5$ (-)	0.78	Excellent	Excellent	(-)	
11	49	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Pollakisuria (-)	20-30 (-)	<i>E. coli</i> (-)	$>10^5$ (-)	1.56	Excellent	Excellent	(-)	
12	51	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Pollakisuria (-)	30-40 (-)	<i>E. coli</i> (-)	$>10^5$ (-)	1.56	Excellent	Excellent	(-)	

(continued)

13	55	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Miction pain (-)	20-40 (-)	<i>E. coli</i> (-)	$\frac{10^5}{(-)}$	1.56	Excellent	Excellent	(-)
14	47	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Pollakisuria (-)	15-20 (-)	<i>E. coli</i> (-)	$\frac{10^5}{(-)}$	0.78	Excellent	Excellent	(-)
15	27	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Miction pain (-)	40-50 5-10	<i>E. coli</i> (-)	$\frac{>10^5}{(-)}$	3.12	Moderate	Moderate	(-)
16	52	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Pollakisuria (-)	30-40 (-)	<i>E. coli</i> (-)	$\frac{>10^5}{(-)}$	3.12	Excellent	Excellent	(-)
17	23	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Miction pain (-)	10-15 (-)	<i>E. coli</i> (-)	$\frac{10^5}{(-)}$	1.56	Excellent	Excellent	(-)
18	64	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Miction pain (-)	30-40 (-)	<i>E. coli</i> (-)	$\frac{>10^5}{(-)}$	0.78	Excellent	Excellent	(-)
19	21	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Miction pain (-)	20-30 (-)	<i>E. coli</i> (-)	$\frac{10^5}{(-)}$	3.12	Excellent	Excellent	(-)
20	53	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Pollakisuria (-)	20-25 (-)	<i>E. coli</i> (-)	$\frac{10^5}{(-)}$	1.56	Excellent	Excellent	(-)
21	67	♀	Acute cystitis	0.75	p.o.	3	Pollakisuria Pollakisuria	20-30 20-30	<i>Proteus m.</i> <i>Proteus m.</i>	$\frac{>10^5}{>10^5}$	>100	Poor	Poor	(-)

Table 4 Overall clinical efficacy of cefadroxil in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteri-uria	Eliminated	19				1					20 (95.2%)
	Decreased										0 (0%)
	Unchanged									1	1 (4.8%)
Efficary on miction pain		19 (90.4%)			1 (4.8%)			1 (4.8%)			Case total 21
Efficacy on pyuria		19 (90.4%)			1 (4.8%)			1 (4.8%)			
☐	Excellent			19 (90.4%)			Overall effectiveness rate 20/21 (95.2%)				
☐	Moderate			1 (4.8%)							
☐	Poor (or Failed)			1 (4.8%)							

Table 5 Bacteriological response to cefadroxil in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	17	17 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	1	0 (0%)	1
Total	21	20 (95.2%)	1

II. 臨床的検討

1. 対象患者

昭和53年5月から昭和54年3月までに神戸大学医学部附属病院泌尿器科を受診した外来患者および入院患者中、合併症を伴わない単純な尿路感染症21例と合併症を伴った複雑な尿路感染症19例の計40例について検討した。年齢は21才～80才で平均年齢55才、男女比は男16症例、女24症例であった。

2. 投与方法

単純な尿路感染症に対しては1日750 mg、また複雑な尿路感染症に対しては1日1,500 mgをそれぞれ3回分割し経口投与した。投与日数は単純な尿路感染症で3日間、複雑な尿路感染症では5日間とした。

3. 臨床成績

効果判定はUTI薬効評価基準第Ⅱ版に準じ判定した⁹⁾。臨床成績はTable 3～Table 9に示す。単純な尿路感染症21例では著効19例、有効1例、無効1例で有効率95.2%、また複雑な尿路感染症19例では著効5例、有効6例、無効8例で、有効率57.9%であった。

起炎菌別治療効果は単純な尿路感染症では、*E. coli*

17例中有効1例、著効16例、*S. epidermidis* 2例および*K. pneumoniae* 1例も著効、*P. mirabilis* の1例は無効であった。分離された尿中細菌21株中、消失20株、存続1株で、菌消失率は95.2%であった。次に複雑な尿路感染症では*E. coli* 6例中消失5例で有効率は100%、菌消失率は83.3%であり、*K. pneumoniae* 7例では消失3例、存続4例で、有効率および菌消失率42.8%であった。*S. faecalis* 1例は有効で菌も消失した。一方、*E. cloacae*, *P. aeruginosa* 1例、*S. marcescens* 2例は全て投与後も菌存続したため菌消失率は0%であった。分離された尿中細菌19株中、消失9株、存続10株で、菌消失率は47.3%であった。

4. 副作用

40例に本剤を投与したが全く副作用を認めず、また本剤投与前後に測定し得た症例での血液、肝、腎などの臨床検査値については異常を認めなかった。

III. 考 察

近年、尿路感染症に対し多くのCephalosporin系の経口薬剤が開発され、その基礎的、臨床的な報告がなされている^{10,11,12)}。CEXも経口Cephalosporin C系抗生剤として開発されたもので、その臨床的效果は優れたものであるといわれる¹³⁾。今回、米国プリストル社で開発された新しい経口用Cephalosporin剤であるCefadroxilは化学構造上CEXに類似しており、異なっている点は、7位置換基のフェニル核のパラ位に水酸基を有している点だけである。また本剤はグラム陰性、陽性菌に抗菌作用を示し、その抗菌力はCEXとはほぼ同程度であるが、グラム陽性菌、*K. pneumoniae* に対してはCEXよりやや強い抗菌力を示す抗生剤である。本剤は従来の経口用Cephalosporin系抗生剤に比して消化管よりよく

Table 6 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with cefadroxil

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	U. T. I. group	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects
					Dose (g/day)	Route			Species	Count	MIC	UTI	Dr.	
1	77 ♂	Chronic cystitis Bladder tumor	(-)	4th	1.5	p.o.	Polakiuria (-)	++ (-)	<i>E. coli</i> (-)	> 10 ⁵ (-)	1.56	Excellent	Excellent	(-)
2	76 ♂	Chronic cystitis After operation of TURP	(-)	2nd	1.5	p.o.	Miction pain Miction pain	50-60 10-20	<i>S. faecalis</i> (-)	> 10 ⁵ (-)	3.12	Moderate	Moderate	(-)
3	69 ♂	Chronic cystitis After operation of TURP	(-)	2nd	1.5	p.o.	Miction pain Miction pain	++ ++	<i>Klebsiella</i> <i>Klebsiella</i>	> 10 ⁵ 10 ⁵	25	Poor	Poor	(-)
4	59 ♀	Chronic cystitis After operation of bladder tumor	(-)	4th	1.5	p.o.	Polakiuria Polakiuria	++ +	<i>Enterobacter</i> <i>Enterobacter</i>	> 10 ⁵ > 10 ⁴	50	Moderate	Moderate	(-)
5	78 ♂	Chronic cystitis B.P.H.	(+)	1st	1.5	p.o.	(-)	++ ++	<i>Klebsiella</i> <i>Klebsiella</i>	> 10 ⁵ > 10 ⁵	> 100	Poor	Poor	(-)
6	62 ♂	Chronic cystitis B.P.H.	(-)	4th	1.5	p.o.	Polakiuria Polakiuria	++ (-)	<i>Klebsiella</i> (-)	> 10 ⁵ (-)	1.56	Excellent	Excellent	(-)
7	64 ♂	Chronic cystitis Stricture of urethra	(-)	4th	1.5	p.o.	Miction pain (-)	++ (-)	<i>Klebsiella</i> (-)	> 10 ⁵ (-)	3.12	Excellent	Excellent	(-)
8	49 ♂	Chronic cystitis Neurogenic bladder	(-)	4th	1.5	p.o.	Polakiuria Polakiuria	30-40 10	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁵ (-)	6.25	Moderate	Moderate	(-)
9	51 ♂	Chronic cystitis Stricture of bladder neck	(-)	4th	1.5	p.o.	Miction pain (-)	++ (-)	<i>E. coli</i> (-)	> 10 ⁵ (-)	1.56	Excellent	Excellent	(-)
10	68 ♂	Chronic cystitis B.P.H.	(-)	4th	1.5	p.o.	Polakiuria Polakiuria	++ 5-10	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	> 10 ⁵ 10 ⁵	6.25	Moderate	Moderate	(-)
11	62 ♂	Chronic cystitis Stricture of urethra	(-)	4th	1.5	p.o.	Miction pain Miction pain	++ 15-20	<i>Klebsiella</i> (-)	> 10 ⁵ (-)	6.25	Moderate	Moderate	(-)

(continued)

12	77	♂	Chronic cystitis B.P.H.	(-)	4th	1.5	p.o.	5	Pollakisuria Pollakisuria	# 20-30	<i>Klebsiella</i> <i>Klebsiella</i>	$> 10^5$ $> 10^5$	> 100	Poor	Poor	(-)
13	62	♀	Chronic cystitis Neurogenic bladder	(+)	1st	1.5	p.o.	5	/	# 20-25	<i>Enterobacter</i> <i>Enterobacter</i>	$> 10^5$ $> 10^5$	> 100	Poor	Poor	(-)
14	66	♂	Chronic cystitis B.P.H.	(-)	4th	1.5	p.o.	5	Miction pain Miction pain	20-30 15-20	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	$> 10^5$ $> 10^5$	> 100	Poor	Poor	(-)
15	80	♂	Chronic cystitis B.P.H.	(+)	1st	1.5	p.o.	5	/	# #	<i>Pseudomonas</i> <i>Pseudomonas</i>	$> 10^5$ $> 10^5$	> 100	Poor	Poor	(-)
16	44	♂	Chronic cystitis After operation of bladder stone	(+)	1st	1.5	p.o.	5	/	20-30 20-30	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	$> 10^5$ $> 10^5$	> 100	Poor	Poor	(-)
17	71	♂	Chronic cystitis B.P.H.	(-)	4th	1.5	p.o.	5	Miction pain (-)	25-40 (-)	<i>E. coli</i> (-)	$> 10^5$ (-)	1.56	Excellent	Excellent	(-)
18	64	♀	Chronic cystitis Bladder tumor	(-)	4th	1.5	p.o.	5	Pollakisuria (-)	15-20 5-10	<i>E. coli</i> (-)	$> 10^5$ (-)	6.25	Moderate	Moderate	(-)
19	61	♂	Chronic cystitis Bladder tumor	(+)	1st	1.5	p.o.	5	/	30-40 30	<i>Klebsiella</i> <i>Klebsiella</i>	$> 10^5$ $> 10^5$	> 100	Poor	Poor	(-)

Table 7 Overall clinical efficacy of cefadroxil in complicated U. T. I.
500 mg × 3/day, 5 days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	5	4	0	9 (47.4%)
Decreased	0	2	0	2 (10.5%)
Replaced	0	0	0	0 (0%)
Unchanged	0	1	7	8 (42.1%)
Efficacy on pyuria	5 (26.3%)	7 (36.8%)	7 (36.8%)	Case total 19
Excellent	5 (26.3%)	Overall effectiveness rate 11/19 (57.9%)		
Moderate	6 (31.6%)			
Poor (or Failed)	8 (42.1%)			

Table 8 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)	5 (26%)	0	0	5	0 %
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (5%)	0	1	1	50 %
	3rd group (Upper U.T.I.)	0 (0%)	0	0	0	0 %
	4th group (Lower U.T.I.)	12 (69%)	5	5	2	83 %
	Sub total	19 (100%)	5	6	8	57.8%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	0 (0%)	0	0	0	0 %
	6th group (no catheter indwelt)	0 (0%)	0	0	0	0 %
	Sub total	0 (0%)	0	0	0	0 %
Total		19 (100%)	5	6	8	57.8%

Table 9 Bacteriological response to cefadroxil in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	6	5 (83.3 %)	1
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100 %)	0
<i>K. pneumoniae</i>	7	3 (42.8 %)	4
<i>E. cloacae</i>	2	0 (0 %)	2
<i>P. aeruginosa</i>	1	0 (0 %)	1
<i>S. marcescens</i>	2	0 (0 %)	2
Total	19	9 (47.3 %)	10

吸収され、持続性かつ食事による吸収の差異を最小限にするという点を改善した新経口薬剤であることが知られている。これらのことは第27回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムⅡの研究報告でもほぼ確認されている⁶⁾。今回われわれも以上の点を考慮して基礎および臨床面から Cefadroxil の検討を行なった。

本剤の臨床分離株に対する 10⁸cells/ml 接種菌量での抗菌力は、西野⁶⁾の報告では *S. epidermidis* に対する MIC のピークは 0.78 μg/ml にあり、大多数の株が 3.12 μg/ml 以下であるのに比し、われわれの成績でのピークは 6.25 μg/ml と西野の報告より 3～4 管弱い抗菌力を示した。一方、*E. coli* に対しては 12.5 μg/ml

に、*P. mirabilis* では 12.5 µg/ml～25 µg/ml に、また *K. pneumoniae* に対しては 12.5 µg/ml にピークがあると西野は報告しており、この成績とわれわれの成績とはほぼ同様であった。*P. aeruginosa*, *S. marcescens* に対する本剤の MIC は、西野の標準株を用いた成績によれば >100 µg/ml で、われわれの臨床分離株での成績と同様であった。

次に、健康成人男子 4 名を非空腹時群 2 名、空腹時群 2 名に分け、本剤 500 mg を 1 回経口投与した際の血中濃度および尿中回収率を検討した。その結果、非空腹時群での血中濃度のピークは投与 2 時間後に 14.5 µg/ml で、深谷⁶⁾の報告よりやや高値を示した。空腹時群での血中濃度のピークは非空腹時群と同様、投与 2 時間後に認められ、その値は 21.3 µg/ml と非空腹時群値の約 1.5 倍であった。深谷によれば血中濃度のピークが非空腹時では空腹時より約 1 時間遅れて認められたと報告しているが、われわれの成績で共に投与 2 時間後に認められたのは cross over による測定ではなかったためによるものと思われる。一方、尿中濃度は投与 1～2 時間尿で非空腹時群、空腹時群ともにピークを示し、その値は 1,045 µg/ml, 1,075 µg/ml で深谷の報告より低値を示した。また、投与 6 時間までの尿中回収率は非空腹時群では 59.0%、空腹時群では 40.0%であり、深谷の報告の 66%、59%に比し低値を示した。

臨床成績については、名出⁷⁾の全国集計では、尿路感染症 402 例中、著効 226 例、有効 86 例、やや有効および無効 90 例で、有効率は 77.6%であった。そのうち単純な尿路感染症 264 例では有効率 90.5%、複雑な尿路感染症 138 例では有効率 52.8%であった。われわれの治験例 40 例では、著効 24 例、有効 7 例、無効 9 例で有効率 77.5%、そのうち、単純な尿路感染症 21 例では有効率 95.2%、複雑な尿路感染症では 57.9%と、名出の報告と比較して単

純な尿路感染症および複雑な尿路感染症ともに全国集計の成績とほぼ一致する。起炎菌別 UTI 細菌学的効果は、*E. coli* 23 例中消失 22 例で陰性化率 95.6%、*K. pneumoniae* 8 例では消失 4 例で陰性化率 50%、*S. epidermidis* 2 例および *S. faecalis* 1 例はともに全例消失し陰性化率 100%であった。これは名出の報告とほぼ一致する成績であった。

副作用については、鈴木⁸⁾の報告では 1,377 例中 47 例 (3.41%) にみとめられるが、その大部分が消化器症状で、その他皮疹などのアレルギー症状、めまい、嗜眠などの報告もあり注意を要する。また投与量別にその頻度をみた場合、1 日 750 mg 投与までは 1.8%で、1 日 1,500 mg 以上になると 5.0%を超えるとの報告である。われわれの 40 症例では自覚的副作用の訴えはなかった。また、測定できた血液、肝、腎機能検査では異常を示した症例はなく、その他の自他覚的な症状もなかった。

文 献

- 1) BUCK, R. E. & K. E. PRICE: Cefadroxil, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11 (2): 324～330, 1977
- 2) 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 (1): 93～97, 1977
- 3) UTI 薬効評価基準 (第 2 版), 1978
- 4) 石神襄次, 原 信二, 三田俊彦, 福田泰久: 泌尿器科領域における Cephalexin の応用. *泌尿器科紀要* 15: 587～595, 1969
- 5) 石神襄次, 谷風三郎, 片岡頌夫, 山口欽也, 三田俊彦: 尿路感染症に対する S-6436 の基礎的、臨床的研究. *感染症学雑誌* 51: 71～78, 1977
- 6) 藤森一平, 西野武志, 深谷一太, 名出頼男, 鈴木寛: 第 27 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム BL-S-578 (Cefadroxil), 福岡, 1979

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFADROXIL IN THE FIELD OF UROLOGY

KOZI HIKOSAKA, GAKU HAMAMI, NOZOMU YAMANAKA, YASUZI KURODA,
SADAO KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kobe University

(Director : Prof. JOJI ISHIGAMI)

1. Antibacterial activity

Minimum inhibitory concentrations (MICs) of cefadroxil were measured at inoculum size of 10^8 cells/ml against the strains isolated from various urinary tract infections. As the result against *S. epidermidis*, MICs of the drug were distributed between $1.56 \mu\text{g/ml} \sim 25 \mu\text{g/ml}$, and peak of $6.25 \mu\text{g/ml}$ was 1 tube lower than cephalixin (CEX). Peak was $12.5 \mu\text{g/ml} \sim 25 \mu\text{g/ml}$ against *E. coli*, and $12.5 \mu\text{g/ml}$ against *P. mirabilis*, both being almost the same as CEX, while peak was $12.5 \mu\text{g/ml}$ against *K. pneumoniae*, being 1 tube lower than CEX. Distribution was nearly the same as CEX against *P. aeruginosa* and *S. marcescens*.

2. Serum level and urinary recovery rate

A dose of 500 mg of cefadroxil was administered orally once to 4 healthy male adults, 2 of them at non-fasting and other 2 at fasting. Serum level attained a peak of $14.5 \mu\text{g/ml}$ and $21.3 \mu\text{g/ml}$ respectively after 2 hours, and decreased gradually with lapse of time, being $1.6 \mu\text{g/ml}$ and $1.8 \mu\text{g/ml}$ after 6 hours. Urinary level attained a peak 1~2 hours after the administration, values being $1045 \mu\text{g/ml}$ in non-fasting group and $1075 \mu\text{g/ml}$ in fasting group, and urinary recovery rate was each 59.0 % and 40.0 % within 6 hours after the administration.

3. Clinical results

Cefadroxil was administered clinically to 40 cases of various urinary tract infection, and the obtained result was excellent in 24 cases, good in 7 cases and poor in 9 cases, efficacy ratio being 77.5 %. Being classified by disease, this ratio was 95.2 % in 21 cases of simple urinary tract infection, while it was 57.8 % in 19 cases of complicated urinary tract infection.

4. Side effects

No subjective symptom was observed in all 40 cases treated by cefadroxil, and all cases showed no abnormality in blood tests and hepato- and renal-function tests.