

Cefadroxil による尿路感染症の治療経験

熊沢浄一・中牟田誠一・百瀬俊郎

九州大学泌尿器科（主任：百瀬俊郎教授）

坂本公孝・有吉朝美・田中史彦

福岡大学泌尿器科（主任：坂本公孝教授）

尾本徹男・八木拓朗・黒田憲行・中洲 肇

九州厚生年金病院泌尿器科（主任：尾本徹男部長）

米国プリストル社開発の新合成経口用 Cephalosporin 剤 Cefadroxil を尿路感染症に使用し、その有効性、安全性、有用性を検討した。

投与対象は1978年8月より1979年3月までの間に九州大学泌尿器科、福岡大学泌尿器科、九州厚生年金病院泌尿器科を受診した症例のうち、急性単純性膀胱炎29例と複雑性尿路感染症3例である。

Cefadroxil は急性単純性膀胱炎には1回 250 mg, 1日3回（1日 750 mg）、複雑性尿路感染症には1回 500 mg, 1日3回（1日 1,500 mg）を毎食後に服用させた。投与期間は急性単純性膀胱炎は3日間、複雑性尿路感染症は5日間とした。急性単純性膀胱炎のうち、6例は投与前の尿中細菌数が不足のため臨床効果判定対象例よりは除外した。臨床効果判定は UTI 薬効評価基準（第2版）により行なったが、総合臨床効果は急性単純性膀胱炎 23 例はすべて著効、複雑性尿路感染症 3 例は著効、有効、無効各 1 例であった。細菌学的には *Escherichia coli* 16 株、*Klebsiella* 1 株、*Proteus mirabilis* 3 株、*Alcaligenes faecalis* 1 株、*Staphylococcus epidermidis* 3 株、*Streptococcus faecalis* 1 株、未同定グラム陰性桿菌 1 株は全て消失し、*Citrobacter* 1 株は存続した。

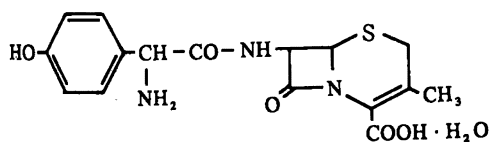
副作用は全例に認められず、臨床検査値にも著変は認められなかった。

以上より、Cefadroxil は尿路感染症、とくに急性単純性膀胱炎には有効かつ安全性の高い薬剤と考える。

結 言

Cefadroxil は米国プリストル社で開発された経口用の新合成 Cephalosporin 剤である。本剤は Fig. 1 に示すごとく化学構造式を有し、グラム陽性、陰性菌に対し広い抗菌力を有しており、経口投与により速やかに吸収され、持続性、かつ食事による吸収の差異が少なく、高い尿中排泄率を示すという特徴を有しており、安全性も動物実験により確認されたと報告されている⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾。

Fig. 1 Chemical structure of cefadroxil



(6*R*, 7*R*)-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

以上より、本剤は尿路感染症に対してもかなりの臨床効果が期待されると考えられたので、もつとも頻度の高い急性単純性膀胱炎を主体に投与し、その有効性と安全性を検討してみた。

投与対象と投与方法

投与対象例は、九州大学泌尿器科、福岡大学泌尿器科、九州厚生年金病院泌尿器科を1978年8月より1979年3月までに受診した外来、入院の尿路感染症例である。投与開始時の尿中白血球数が、急性単純性膀胱炎では10個/HPF未満、複雑性尿路感染症では5個/HPF未満の症例と尿中・細菌数が 10^4 /ml未満の症例は、臨床効果検討症例より除外した。

Cefadroxil の投与方法は急性単純性膀胱炎には1回 250 mg 1日3回（1日 750 mg）の3日間連続投与を、複雑性尿路感染症には1回 500 mg 1日3回（1日 1,500 mg）の5日間連続投与を行なった。なお原則として食後服用とした。

Table 1 Summary of patients treated with cefadroxil

No.	Patient	Sex	Age	Diagnosis	Underlying disease	Dosage of cefadroxil (mg x time/day)	Duration (day)	Isolated organism				Urinary finding		Subjective symptoms	Clinical effect	Side effect	UTI group
								Premedication		Sensitivity		Post-medication	Pre-medication				
								Bact.(Count/ml)	Cefadroxil (MIC)	CEX (Disc)							
1	K	M	23	Acute pyelonephritis lt.	lt. Ureter stone	500x3	5	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	12.5	**	(-)	**	Disappeared	Good	-	III	
2	H	F	26	Acute cystitis	-	250x3	3	<i>S. epidermidis</i> (10 ⁵)		**	(-)	**	Excellent	"	-		
3	T	F	64	"	-	"	"	<i>E. coli</i> (10 ⁶)		**	(-)	**	"	"	-		
4	O	F	65	"	-	"	"	Gram negative rod (10 ⁶)			(-)	**	"	"	-		
5	O	F	37	"	-	"	"	<i>E. coli</i> (10 ⁶)		+	(-)	**	"	"	-		
6	I	F	44	"	-	"	"	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁵)		**	(-)	**	"	"	-		
7	I	F	24	"	-	"	"	<i>E. coli</i> (10 ⁵)		**	(-)	**	"	"	-		
8	T	F	28	"	-	"	"	<i>S. epidermidis</i> (10 ⁵)		**	(-)	**	"	"	-		
9	Y	F	19	"	-	"	"	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	12.5	**	(-)	**	"	"	-		
10	O	F	32	"	-	"	"	<i>S. faecalis</i> (10 ⁶)	50	**	(-)	**	"	"	-		
11	M	F	64	"	-	"	"	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	12.5	+	(-)	**	"	"	-		
12	K	F	28	"	-	"	"	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	12.5	**	(-)	+	"	"	-		
13	H	F	54	"	-	"	"	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	12.5	**	(-)	+	"	"	-		
14	H	F	21	"	-	"	"	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	12.5	**	(-)	**	"	"	-		
15	T	F	63	"	-	"	"	<i>Klebsiella</i> (10 ⁵)	12.5	**	(-)	**	"	"	-		
16	M	F	26	"	-	"	"	<i>P. mirabilis</i>	12.5	**	(-)	**	"	"	-		
17	T	F	24	"	-	"	"	<i>P. mirabilis</i>	12.5	**	(-)	**	"	"	-		
18	N	F	19	"	-	"	"	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	12.5	**	(-)	**	"	"	-		
19	M	F	20	"	-	"	"	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	12.5	**	(-)	**	"	"	-		
20	Y	F	29	"	-	"	5	<i>E. coli</i> (10 ⁵)		**	(-)	**	"	"	-		
21	I	F	19	"	-	"	3	<i>E. coli</i> (10 ⁷)		**	(-)	+	"	"	-		
22	Y	F	53	"	-	"	5	<i>E. coli</i> (10 ⁵)		**	(-)	**	"	"	-		
23	K	F	21	"	-	"	3	<i>E. coli</i> (10 ⁷)		**	(-)	**	"	"	-		
24	H	F	32	"	-	"	"	<i>S. epidermidis</i> (10 ⁵)		**	(-)	**	"	"	-		
25	M	M	75	Chronic cystitis	Bladder tumor	500x3	5	<i>A. faecalis</i> (10 ⁴)		+	(-)	**	"	"	-	IV	
26	S	M	76	"	Prostatic hypertrophy	"	"	<i>Citrobacter</i> (10 ⁴)		-	Citrobacter (10 ⁵)	+	Unchanged	Poor	-	IV	

Table 2 Overall clinical efficacy of cefadroxil in acute simple cystitis 0.25 g x 3 day. 3 /days treatment

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria 23 (100%)
	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Pyuria	23									
Bacteriuria										
Efficacy on pain on urination	23 (100%)									Case total
Efficacy on pyuria	23 (100%)									23
	Excellent			23 (100%)						Overall effectiveness rate 23/23 (100%)
	Moderate									
	Poor (or Failed)									

臨床効果判定基準

急性単純性膀胱炎症例は投与開始直前と3日間投与終了翌日、複雑性尿路感染症例は投与開始直前と5日間投与終了翌日に検尿、尿培養を行ない、急性単純性膀胱炎は自覚症(排尿痛)、膿尿、細菌尿の3つを指標とし、複雑性尿路感染症は膿尿、細菌尿の2つを指標とし、UTI薬効評価基準(第2版)¹⁾により臨床効果を著効、有効、無効の3段階に判定した。排尿痛は消失、改善、不変の3段階で、膿尿も正常化、改善、不変の3段階で判定し、細菌尿は急性単純性膀胱炎では陰性化、減少・菌交代、不変の3段階、複雑性膀胱炎では陰性化、減少、菌交代、不変の4段階で判定した。

細菌学的効果の判定は、混合感染例も含めて菌種別に消失、存続のいづれかに判定し、投与後に出現した菌株は別に集計を行なった。なお、分離菌の Cefadroxil に対する日本化学療法学会標準法による MIC 測定を可能な限り施行した。自覚的副作用の有無は、疑いのあるものも記載することとし、末梢血の Hb, RBC, WBC, GOT, GPT, BUN の検査も本剤投与前後に検査し、臨床検査値に対する影響も検討した。

成績

Cefadroxil 投与症例は32例であったが、6例の除外症例を除くと、臨床効果検討症例は26例となった(Table 1)。除外例はすべて尿中細菌数の不足によるものであり、急性単純性膀胱炎症例であった。

急性単純性膀胱炎23例は全て女性、複雑性尿路感染症3例は全て男性であり、年齢は19才から76才までであった。

総合臨床効果は、急性単純性膀胱炎23例はすべて著効(Table 2)、複雑性尿路感染症3例は著効、有効、無効各1例であった(Table 3)。複雑性尿路感染症3例はUTI群別に検討すると、著効例は4群(カテーテル非留置、下部尿路、単独感染)、有効例は3群(カテーテル非留置、上部尿路、単独感染)、無効例は4群であった(Table 1)。

細菌学的効果を検討すると、消失率は急性単純性膀胱炎では100%、複雑性尿路感染症では66.6%(2/3)の消失率であった。*Escherichia coli* 16株、*Klebsiella* 1株、*Proteus mirabilis* 3株、*Alcaligenes faecalis* 1株、*Staphylococcus epidermidis* 3株、*Streptococcus faecalis* 1株は全て消失し、複雑性尿路感染症(症例 No. 26)よりの *Citrobacter* 1株は存続していた。なお、菌交代は認めなかった(Table 4)。

MIC が測定できたのは11症例12株であったが 50 µg/ml を示した *Streptococcus faecalis* を除くと、*Escherichia coli* 8株、*Klebsiella* 1株、*Proteus mirabilis* 2株

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

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1		1	2 (67%)
Decreased				
Replaced				
Unchanged			1	1 (33%)
Efficacy on pyuria	1 (33%)		2 (67%)	Case total 3
Excellent		1 (33%)	Overall effectiveness rate 2/3 (67%)	
Moderate		1 (33%)		
Poor (or Failed)		1 (33%)		

Table 4 Bacteriological response to cefadroxil

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>Escherichia coli</i>	16	16 (100)	
<i>Klebsiella</i>	1	1 (100)	
<i>Proteus mirabilis</i>	3	3 (100)	
<i>Citrobacter</i>	1		1
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	1 (100)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	3 (100)	
<i>Streptococcus faecalis</i>	1	1 (100)	
Total	26	25 (96.3)	1

は全て 12.5 µg/ml であった (Table 1)。

自覚的副作用は除外症例を含めた32例すべてに認められず、臨床検査値の異常化も認められなかった (Table 5)。

考 察

合成 Cephalosporin 剤の中で経口剤としてはすでに Cephalexin, Cephaloglycin, Cefradine, Cefatrizine などが開発されており、われわれも、すでにそれらの有用性について報告を行なっている⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。

Cefadroxil の抗菌力は Cephalexin と同等であるが吸収がすぐれており持続性で食事による影響が少ない点が特徴とされている。

今回、われわれは本剤が経口剤である事を考慮して、もっとも頻度が高く外来症例の多い急性単純性膀胱炎を主な対象例として本剤を投与してみた。急性単純性膀胱炎 1回250mg, 1日3回毎食後の投与を行なったが、23例全てが著効であった。急性単純性膀胱炎にはもう少し少

量の投与でも十分ではないかと考えられるが、再発については検討していないことを付記しておく。複雑性尿路感染症はわずか3例であるが1回500mg, 1日3回毎食後の投与を行なったところ、前立腺肥大症を有する *Citrobacter* による慢性膀胱炎 (症例 No. 26) は尿中細菌、尿中白血球ともに消失せず無効であったが、尿管結石を有する *Escherichia coli* による腎盂腎炎 (症例 No. 1) は尿中細菌の消失を認め、膀胱腫瘍を有する *Alcaligenes faecalis* による慢性膀胱炎症例 (症例 No. 25) は尿中細菌と尿中白血球の消失を認めた。このように複雑性尿路感染症にもかなり有用と思われるので、今後は主として複雑性尿路感染症例に本剤投与を検討することにしていく。

今回の尿路分離菌の細菌学的検討では、*Citrobacter* 1株を除き *Escherichia coli* 16株、*Klebsiella* 1株、*Proteus mirabilis* 3株、*Alcaligenes faecalis* 1株、*Staphylococcus epidermidis* 3株、*Streptococcus faecalis* 1株、未同定グラム陰性桿菌 1株は全て消失し、菌交代現象を認めな

Table 5 Results of laboratory examination

Case	Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC ($/\text{mm}^3$)		GOT (U)		GPT (U)		BUN (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	13.1	13.3	413	425	6800	5000	13	16	9	11	14	8
2	13.8	13.6	457	451	6800	4700	20		9		25	16
3	12.3		403		9100		15		7		17	
4	12.4	12.0	393	382	6100	3900	12	30	34	23	15	16
5	13.8	12.6	474	439	5000	3100	14	21	10	7	12	11
6	11.8	11.8	395	390	8300	6100	16	15	12	14	17	17
7	12.6	11.8	416	381	10400	5300	28	21	29	23	10	12
8	12.6	12.0	416	400	6100	4100	12	12	4	7	14	12
9	13.0	12.8	405	403	5200	5100	10	13	6	6	11	12
10	15.3	15.2	481	478	10500	4500	22	25	15	24	15	13
11	10.0	10.1	323	330	4600	3800	22	25	27	27	19	18
12	13.2	13.1	408	410	7400	6500	31	29	26	25	7	10
13	15.0	15.1	485	490	5100	4900	15	15	9	8	15	12
14	10.9	11.0	459	460	7500	6000	6	5	2	2	14	13
15	9.8	9.4	324	321	5000	3600	12	13	4	4	19	18
16	12.4		404		7700		28	18	22	29	12	12
17	12.0	11.8	396	408	7600	6100	10	9	5	6	15	13
18	10.7	13.2	487	465	10700	6100	12	11	7	6	15	11
19	13.5	12.3	441	410	6300	5300	30	25	22	20	12	16
20	10.1	10.2	421	436	6500	5200	19	21	9	6	14	11
21	12.3	13.1	405	435	9900	6200	24	31	24	25	20	12
22	13.0	14.4	435	473	7500	7300	21	26	12	17	15	15
23	11.9	12.5	419	438	10200	8200	15	21	10	13	12	13
24	12.7	12.8	408	410	8700	7400	19	18	11	10	8	14
25	15.8	14.8	477	444	8300	7200	30	45	20	35	20	17
26	11.9	12.5	392	426	6200	7200	30	35	17	25	16	8
27	13.1	13.4	454	464	5000	4500	10	14	7	7	12	12
28		11.9		392		4800		18		11		11
29	13.4	13.6	432	436	8000	6700	25	27	26	22	26	24
30	14.3	13.8	483	487	8300	7600	20	20	20	20	18	10
31	12.4	12.4	427	431	8500	4500	25		10		11	
32	12.4	11.1	392	397	5800	5700	23		17		10	

った。対象が主として急性単純性膀胱炎であることを考慮しても極めて高い除菌効果を示している。MIC を測定した12株は *Streptococcus faecalis* 1株を除き、他は全て12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。この *Streptococcus faecalis* は50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とかなり高値であったが、本剤投与で消失しているのが注目される。

副作用は全例に認めず、臨床検査値にも著変を認めなかった。

以上を総括すると、Cefadroxil は急性単純性膀胱炎には極めて有用な薬剤であり、複雑性尿路感染症にも投与検討する価値のある薬剤と考えられる。

参考文献

- 1) 新薬シンポジウムⅡ, BL-S 578 (セファドロキシル) : 第27回日本化学療法学会総会, 福岡 1979
- 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) 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
- 5) JOLLY, E. R.; D. M. HENNESS & D. RICHARDS: Human safety, tolerance, and pharmacokinetic studies of cefadroxil, a new cephalosporin antibiotic for oral administration. *Curr. Ther. Res.* 22: 727~736, 1977
- 6) HICKEY, T. E.; J. A. BOTTA & A. J. CLEMENTO: Cefadroxil, a new antibiotic with low toxicity potential. *Curr. Ther. Res.* 23: 608~616, 1978
- 7) 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
- 8) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 楢橋勝利, 日高正昭, 清原宏彦: Cephalexin による尿路感染症の治療経験。西日泌尿31: 557~561, 1969
- 9) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 日高正昭, 清原宏彦, 楢橋勝利: 各種尿路感染症に対する Cephaloglycin の治療効果。Chemotherapy 18: 99~103, 1970
- 10) 熊沢浄一, 中幸田誠一, 百瀬俊郎・他: 各種尿路感染症の Cephadrine による治療経験。Chemotherapy 23: 399~408, 1975
- 11) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 坂本公孝, 有吉朝美, 江藤耕作, 三好信行, 近藤厚, 徳永毅, 池上壺一, 野村芳雄, 岡元健一郎, 大井好忠, 小池聖淳: 急性腎盂腎炎に対する Cephadrine の臨床効果—Cephalexin との二重盲検比較試験—。西日泌尿38: 771~789, 1976
- 12) 熊沢浄一, 伊藤秀明, 稗田定, 武居哲郎, 百瀬俊郎, 原三信, 原孝彦, 南里和成, 山口秋人: Cefatrizine (S-640 P) による各種尿路感染症と急性淋疾の治療経験。Chemotherapy 24: 1925~1933, 1976

CLINICAL EXPERIENCE OF CEFADROXIL IN URINARY TRACT INFECTIONS

JOICHI KUMAZAWA, SEIICHI NAKAMUTA and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

(Director: Prof. S. MOMOSE)

KIMITAKA SAKAMOTO, ASAMI ARIYOSHI and FUMIHIKO TANAKA

Department of Urology, School of Medicine, Fukuoka University

(Director: Prof. K. SAKAMOTO)

TETSUO OMOTO, HIROO YAGI, NORIYUKI KURODA and HAJIME NAKASU

Department of Urology, Kyushu Kosei Nenkin Hospital

Cefadroxil, a new synthetic oral cephalosporin developed by Bristol Company, U. S. A., was used in the treatment of urinary tract infections, and the drug was investigated on its effectiveness, safety and utility.

Patients consisted of 29 cases of acute simple cystitis and 3 cases of complicated urinary tract infection. They visited Departments of Urology of Kyushu University, Fukuoka University and Kyushu Kosei Nenkin Hospital for a period from August 1978 to March 1979.

Cefadroxil was administered after meal at a dose of 250 mg, 3 times per day (daily dose: 750 mg) for 3 days in acute simple cystitis, and at a dose of 500 mg, 3 times per day (daily dose: 1,500 mg) for 5 days in complicated urinary tract infection.

Among acute simple cystitis, 6 cases were excluded from the clinical effect judgement, as bacteria number in urine was insufficient before administration. The judgement was applied accordingly to the UTI Drug Evaluation Standard (2nd edition), and overall clinical effect was all excellent in 23 cases of acute simple cystitis, while it was excellent, good and poor in each 1 case out of 3 cases of complicated urinary tract infection. As for the bacteriological effect, eradication was noticed in all 16 strains of *Escherichia coli*, 1 strain of *Klebsiella*, 3 strains of *Proteus mirabilis*, 1 strain of *Alcaligenes faecalis*, 3 strains of *Staphylococcus epidermidis*, 1 strain of *Streptococcus faecalis*, and 1 strain of unidentified gram-negative bacillus, whereas 1 strain of *Citrobacter* was persisted.

Side effect of the drug was not noticed in all cases, and clinical test value showed no remarkable change.

From the above results, cefadroxil may be expected to be an effective and safe drug for urinary tract infections, especially acute simple cystitis.