

尿路感染症における Cefadroxil の基礎的臨床的検討

川島尚志・大井好忠・小島道夫・後藤俊弘・岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室（主任：岡元健一郎教授）

陣内謙一・前山泰典

佐賀県立病院好生館泌尿器科

新しく開発された合成セファロスポリン系抗生物質である Cefadroxil と CEX の尿路感染症分離菌に対する MIC を測定した。Cefadroxil の *E. coli* に対する感受性のピークは 10^5 /ml 接種で $12.5 \mu\text{g/ml}$ にみられたが、 10^6 /ml 接種では 6.25 と $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下の二峰性のパターンを示し、とくに $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下に 44.4% の菌株がみとめられた。CEX は接種菌量にかかわらず $50 \mu\text{g/ml}$ に MIC のピークがあり、両剤間に明確に抗菌力の差が見い出された。*Klebsiella* でも同様の傾向がみられたが、*Proteus mirabilis* に対する本剤の抗菌力は *E. coli*, *Klebsiella* よりも劣った。1群2名として健康成人男子に Cefadroxil, CEX 500 mg を経口投与し、空腹時、食事摂取後の血中濃度、尿中排泄を測定した結果、空腹群では両剤とも血中濃度のピークは1時間後にあり、食事摂取群では Cefadroxil は2時間後にピークがみられ、両群とも血中濃度の推移は Cefadroxil の方が遷延する傾向を示した。6時間までの尿中回収率は両剤はほぼ同等と考えられた。尿中最高濃度は Cefadroxil 空腹群で投与後2時間までに $1,300 \mu\text{g/ml}$ に達した。急性単純性膀胱炎12例の総合臨床効果は有効率100%で全例除菌されたが、慢性複雑性尿路感染症に対する効果は劣った。1例の一過性の白血球減少を除き自他覚的副作用はみられなかった。

I. 緒 言

Cefadroxil は経口用の新しい半合成セファロスポリン剤である。Fig. 1 に示すように構造上本剤は CEX^{1),2)} と非常に類似している。経口セファロスポリン剤としてはこれまで CEX のみが長年月使用されてきたが、最近 Cephradine (CED)^{3),4)} が使用されるに至った。しかし注射用セファロスポリン剤に比較して経口剤の開発は少なく、現在、本剤と Cefaclor, CGP-9000 が開発中であるにすぎない。CED は CEX に比し抗菌力はむしろ劣るものがあり^{3),4)}、Cephaloglycin (CEG)^{5),6)} は不活性化代謝産物 (Desacetyl-CEG) のために日常臨床に使用

されていない。従って、すぐれた経口セファロスポリン剤の開発は臨床家が待望していたものの1つといえる。Cefadroxil はグラム陽性球菌の1部に対して CEX, CED よりもすぐれた抗菌力を示すが、グラム陰性桿菌に対する抗菌力はほぼ同等とされている^{7),8)}。しかし体内における吸収、排泄は改善され、血中濃度が持続することが示されている⁹⁾。

教室保存の尿路感染症分離グラム陰性桿菌157株に対する Cefadroxil および CEX の MIC の測定ならびに本剤 500 mg 内服時の血中濃度、尿中排泄を測定し、22例の尿路感染症患者に対して本剤の臨床効果を検討した成績について報告する。

II. 研究 方 法

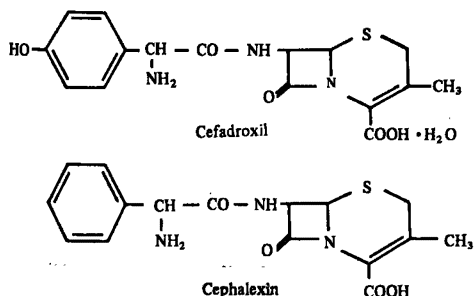
1. 基礎的検討

1) 抗菌力

教室保存の尿路感染症分離 *E. coli* 54株、*Klebsiella* 49株、*Proteus mirabilis* 54株、157株の Cefadroxil および CEX 両薬剤に対する MIC を日本化学療法学会標準法に従って 10^5 /ml, 10^6 /ml 接種で測定した。トリプトソイブイオン (栄研) にて 37°C 、1夜前培養した菌液から調整して Heart Infusion Agar (栄研 pH 7.4) に接種し、 37°C 、24時間培養後判定を行なった。

2) 血中濃度、尿中排泄

Fig. 1 Chemical structure of cefadroxil and cephalixin



空腹時および非空腹時各2名の健康成人に対し、本剤ならびに CEX 500mg を水 200 ml にて内服せしめ、30分、1、2、4 および 6 時間後に採血を行ない、2、4 および 6 時間後に採尿を行なった。血液はヘパリンを使用しないで採血後速やかに 4°C の氷室に入れ、遠沈処理し、上清を -20°C に凍結保存した。尿はメスシリンダーで尿量を正確に測定した後、その一部を -20°C に保存し翌日測定に供した。本剤の体液濃度測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法で行なった。培地は普通寒天培地（榮研、pH 7.4）を用いた。なお標準曲線作成にあたって、血清濃度の測定のためには Moni-trol I（米国デイド社）を、尿中濃度測定用には pH 7.0 の PBS を希釈液として用いた。成績はいずれも 2 名の平均値で示した。

2. 臨床的検討

UTI 薬効評価基準（第2版）の患者条件に合致する急性単純性膀胱炎12例および慢性複雑性尿路感染症10例、計22例を対象とした。なお、これらの症例のほかにも年令または投与日数が UTI 薬効評価基準に合致しなかった2例を副作用検討に採用した。急性単純性膀胱炎12例では1日投与量は 1000mg、投与期間は3日間とした。慢性複雑性尿路感染症10例では1日投与量は 1000~1500 mg、投与期間は原則として5日間とした。効果判定は急性症例、慢性症例ともに前記基準に従って行なった。

III. 研究成績

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

E. coli 54株に対して 10⁸/ml 接種で本剤の MIC のピークは 12.5 μg/ml であったが、CEX は 50 μg/ml にあり、本剤が CEX よりすぐれた抗菌力をもつことが示された。本剤および CEX の *E. coli* に対する 50 μg/ml における発育阻止率は、10⁸/ml 接種で各々 96.3%、44.4% であり、本剤が CEX よりすぐれていることが判明した。10⁸/ml 接種では、本剤は 0.2 μg/ml および 6.25 μg/ml に、CEX は 50 μg/ml に感受性ピークを示し、中等度感受性の菌株で本剤が CEX より3段階つよい抗菌力を示した。しかし 200 μg/ml の耐性株が1株みられた（Fig. 2, 3, 4, 5）。

Klebsiella 49株に対する本剤の MIC は、10⁸/ml 接種で 12.5 μg/ml に感受性ピークをもち、CEX より2段階すぐれていた。10⁸/ml 接種では本剤は 0.20 μg/ml 以下と 6.25 μg/ml に、CEX は 0.20 μg/ml 以下と 50 μg/ml に2峰性の感受性ピークを示すが、中等度感受性の菌株では本剤が CEX より3段階すぐれた成績と判定された（Fig. 6, 7, 8, 9）。

Proteus mirabilis 54 株では、10⁸/ml 接種で両薬剤と

も *E. coli*, *Klebsiella* に対する感受性よりも劣るものの、本剤の MIC のピークは、50 μg/ml にみられ、CEX より1段階すぐれていた。10⁸/ml 接種では10⁸/ml 接種

Fig. 2 Sensitivity distribution of cefadroxil and cephalixin against *E. coli* (54 strains) 10⁸/ml

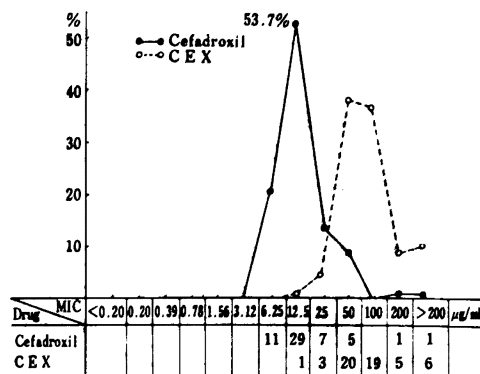


Fig. 3 Sensitivity distribution of cefadroxil and cephalixin against *E. coli* (54 strains) 10⁶/ml

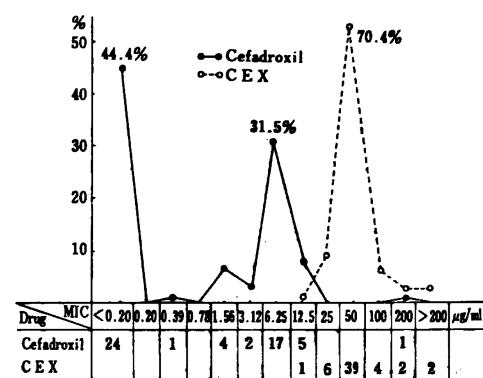


Fig. 4 Cumulative percentage of strains inhibited *E. coli*, 54 strains, 10⁸/ml

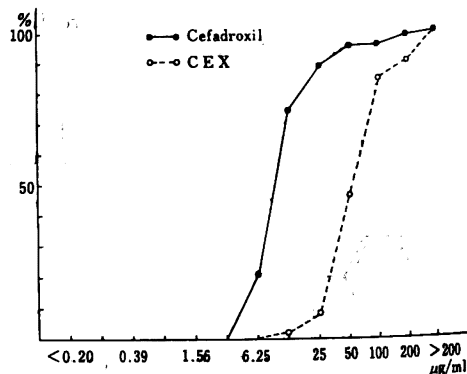
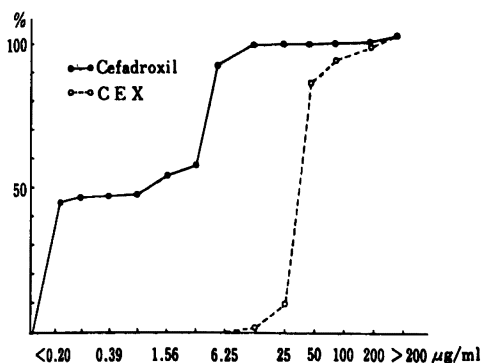
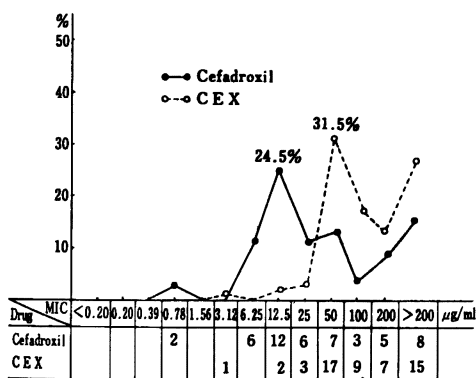
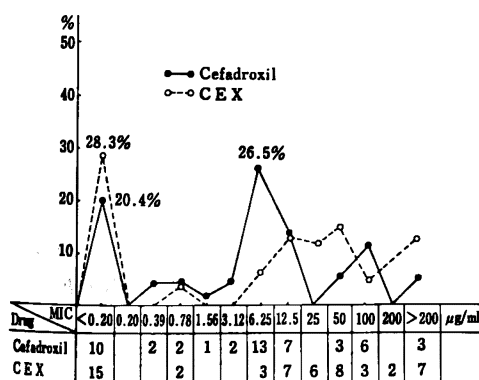
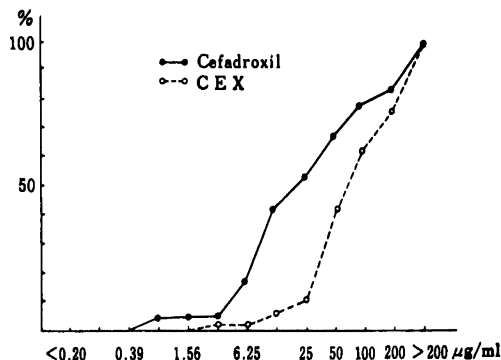
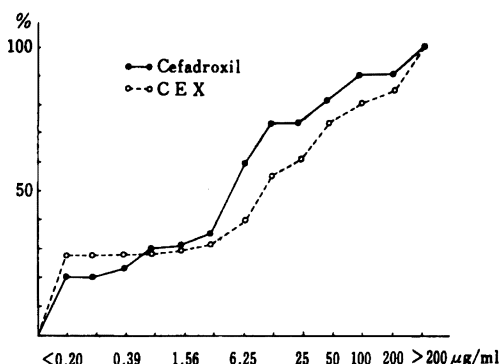


Fig. 5 Cumulative percentage of strains inhibited *E. coli*, 54 strains, 10^8 /mlFig. 6 Sensitivity distribution of cefadroxil and cephalixin against *Klebsiella* (49 strains), 10^8 /mlFig. 7 Sensitivity distribution of cefadroxil and cephalixin against *Klebsiella* (49 strains), 10^8 /mlFig. 8 Cumulative percentage of strains inhibited *Klebsiella*, 49 strains, 10^8 /mlFig. 9 Cumulative percentage of strains inhibited *Klebsiella*, 49 strains, 10^8 /ml

時より両薬剤とも1～2段階感受性が良好となり、いずれも β -lactamaseによる影響が示唆されたが、本剤がCEXより約3段階以上すぐれた結果となり、Cefadroxilでは $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下と $12.5 \mu\text{g/ml}$ に感受性ピークがみとめられた。感受性累積曲線でも明らかに本剤の抗菌力の方がすぐれている結果が示された (Fig. 10, 11, 12, 13)。

2) 血中濃度ならびに尿中排泄

本剤 500 mg 内服時の血中濃度は、空腹群では内服1時間後にピーク値 $15.8 \mu\text{g/ml}$ に達し、6時間後には $2.9 \mu\text{g/ml}$ に減少した。非空腹群では内服2時間後に $9.7 \mu\text{g/ml}$ の最高血中濃度がえられたが、6時間後には $1.6 \mu\text{g/ml}$ に減少した (Table 1, Fig. 14)。本剤の血中濃度推移はCEXよりも遷延した。

本剤投与空腹群では6時間までに256.6 mgが尿中へ排泄され、6時間までの尿中回収率は51.3%であった。非空腹群では6時間までに358.3 mgが排泄され、71.7

Fig. 10 Sensitivity distribution of cefadroxil and cephalixin against *Proteus mirabilis* (54 strains), 10^8 /ml

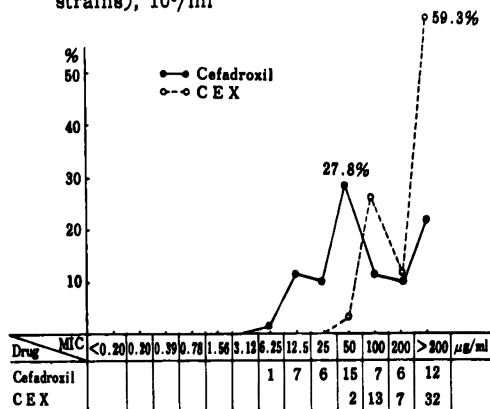


Fig. 12 Cumulative percentage of strains inhibited *Proteus mirabilis*, 54 strains, 10^8 /ml

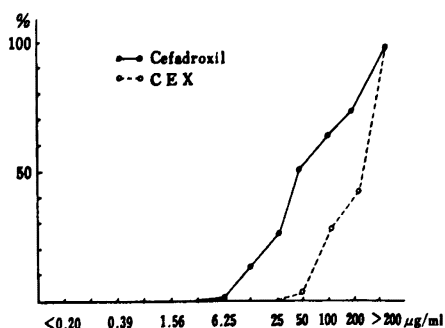


Fig. 11 Sensitivity distribution of cefadroxil and cephalixin against *Proteus mirabilis* (54 strains), 10^6 /ml

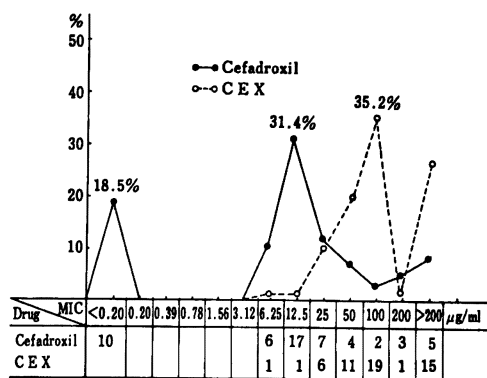


Fig. 13 Cumulative percentage of strains inhibited *Proteus mirabilis*, 54 strains, 10^6 /ml

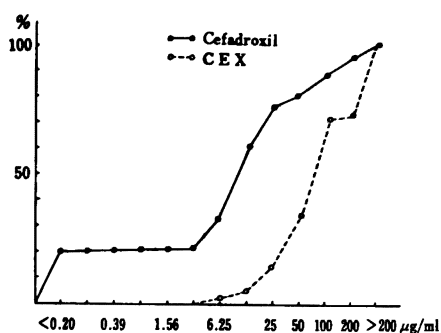


Table 1 Serum level of cefadroxil and cephalixin

500 mg p.o.

Cup method, *M. luteus* ATCC 9341

	Drug	B.W.	1/2 hr.	1 hr.	2 hr.	4hr.	6 hr.
Fasting (n=2)	Cefadroxil	54 kg	10.9	15.8	14.3	7.6	2.9
	Cephalexin	60 kg	11.2	14.5	7.8	3.4	ND
Non-fasting (n=2)	Cefadroxil	71 kg	4.7	9.1	9.7	4.3	1.6
	Cephalexin	57 kg	4.5	9.7	9.0	2.8	0.7

μg/ml

%の尿中回収率がえられた。尿中最高濃度は、空腹群では最初の2時間に1300 μg/mlに達し、非空腹群では遅延して2～4時間に915 μg/mlがえられたが、いずれも尿路感染症治療には必要十分量と考えられた (Table 2,

Fig. 15)。6時間までの尿中回収率ではCEXとの間に大差はないと考えられた。

3) 臨床的検討

急性単純性膀胱炎12例における治療成績は、Table 3, 4

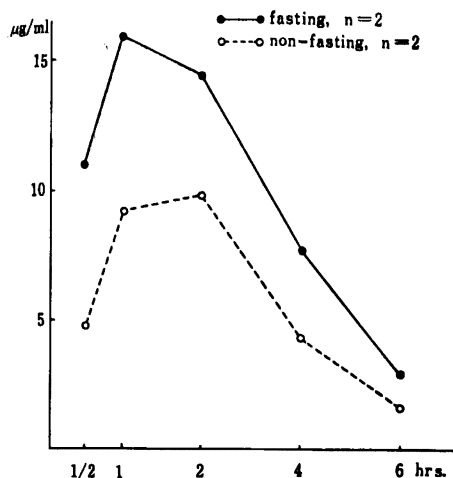
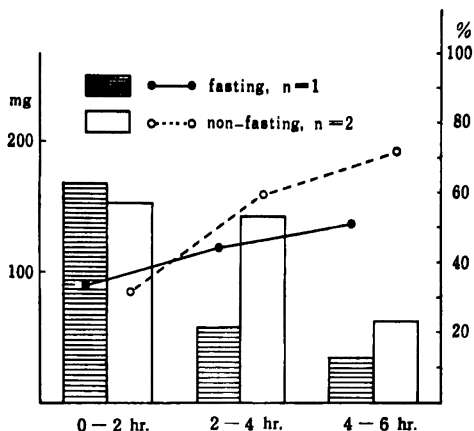
Fig. 14 Serum level of cefadroxil 500 mg p.o. cup method, *M. luteus* ATCC 9341Fig. 15 Urinary excretion of cefadroxil 500 mg p.o. cup method, *M. luteus* ATCC 9341

Table 2 Urinary excretion of cefadroxil and cephalixin 500 mg p.o.

Cup method, *Micrococcus luteus* ATCC 9341

	Drug	B.W.	0-2 hr.	2-4 hr.	4-6 hr.	Total
Fasting (n=2)	*Cefadroxil	54 kg	166.4 mg (1300)	56.3 mg (880)	33.9 mg (390)	256.6 mg 51.3%
	Cephalexin	60 kg	226.0 mg (1200)	57.6 mg (595)	18.0 mg (280)	301.5 mg 60.3%
Non-fasting (n=2)	Cefadroxil	71 kg	157.5 mg (840)	139.9 mg (915)	60.9 mg (475)	358.3 mg 71.7%
	Cephalexin	57 kg	213.2 mg (730)	93.0 mg (1230)	25.3 mg (300)	331.5 mg 66.3%

() : concentration, µg/ml

* : n=1

に示すように、12例全て著効であり、総合臨床効果は有効率100%であった。

細菌学的には *Staphylococcus epidermidis* 3株, *E. coli* 6株, *Klebsiella* 1株, *Enterobacter* 2株, 計12株が全て除菌された (Table 5)。

慢性複雑性尿路感染症10例では、Table 6, 7 に示すようにに有効3例、無効7例であり、総合臨床効果は有効率30%であった。群別有効率は、第1群では2例中有効1例 (50%)、第4群では3例中有効2例 (66.7%) であったが、第2, 3および5群では成績は劣った (Table 8)。

Staphylococcus epidermidis, *Streptococcus faecalis*, *E. coli* 各1株, *Klebsiella* 2株中全株, *Serratia* 5株中2株が除菌されたが、*Serratia* 3株および *Proteus rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa* 各1株が存続した (Table 9)。

急性単純性膀胱炎12例および慢性複雑性尿路感染症10

例、計22例において、自覚的副作用は特にみとめられなかった。末梢血および血液生化学検査が施行されたのは7例だけであった。1例に白血球数が投与前11,300から投与後2,000へと減少した (Fig. 16)。この症例は64才、女性、急性腎盂腎炎および急性膀胱炎の症例であり、1日投与量は1g、投与期間は7日間、総投与量は7gであった。しかし再検にて何ら治療を施さずことなく白血球数は5,000とほぼ正常値を示したので、本剤の影響によるものか、測定ミスによるものか判然としない。なお本症例は投与日数が UTI 薬効評価基準に合致しなかったので有効率の成績には含まれていない。血液生化学検査値に異常をみとめた症例はなかった。

V. 考 察

Cefadroxil はグラム陽性球菌および *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*

Table 3 Clinical summary of cases with acute simple cystitis treated with cefadroxil

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Dosage (mg×day)	Bacteria isolated		Judgement by UTI criteria				Side effect
						before	after	Symp.	Pyuria	Bact.	Overall clinical efficacy	
1	R.S.	52	F	52	1000×3	<i>Staphyloco. epid.</i> 10 ⁶	—	Resolved	Cleared	Eliminated	Excellent	—
2	A.N.	35	F	50	"	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	"	"	"	"	—
3	K.S.	34	F	48	"	<i>Stapyloco. epid.</i> 10 ⁶	—	"	"	"	"	—
4	Y.Y.	23	F	60	"	<i>Staphyloco. epid.</i> 10 ⁶	—	"	"	"	"	—
5	A.M.	76	F	44	"	<i>Enterobac.</i> 10 ⁴	—	"	"	"	"	—
6	M.M.	79	F	47	"	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	"	"	"	"	—
7	T.F.	40	F	50	"	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	"	"	"	"	—
8	T.K.	49	F	47	"	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	—	"	"	"	"	—
9	F.M.	51	F	"	"	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	"	"	"	"	—
10	S.H.	0	F	48	"	<i>E. coli</i> 10 ⁴	—	"	"	"	"	—
11	K.Y.	1	F	53	"	<i>Enterobac.</i> 10 ⁴	—	"	"	"	"	—
12	Y.K.	34	F	"	"	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	"	"	"	"	—

Table 4 Overall clinical efficacy of cefadroxil in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Clear- ed	Decr- eased	Uncha- nged	Clear- ed	Decr- eased	Uncha- nged	Clear- ed	Decr- eased	Uncha- nged	
Bacteriuria	Eliminated	12									12 (100%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Efficacy on pain on urination		12 (100%)									Case total
Efficacy on pyuria		12 (100%)									12
	Excellent				12 (100%)			Overall effectiveness rate 12/12 (100%)			
	Moderate				0						
	Poor (or Failed)				0						

などのグラム陰性桿菌に対して抗菌スペクトラムを有するが、*Enterobacter*, *Providencia*, *Proteus morganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* には抗菌力はないとされている⁷⁾。したがって、抗菌スペクトラムの点では CEX, CED をしのぐものではない。また、本剤と CEX, CED の抗菌力を比較すると、*Staphylococcus aureus*, *E. coli* に対しては 3 剤同様の抗菌力を発揮するが、*Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* に対する抗菌力は、本剤と CED は CEX より 1 段階劣ると

されている⁷⁾。しかし今回の研究成績では、本剤は CEX に比し接種菌量に関係なく尿路感染症由来の *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* 3 菌種に対して 1~3 段階つよい抗菌力を示した。Buck ら⁷⁾の成績との違いは、使用培地判定法などの技術的問題のほか、対象とした菌株の由来病巣の差、化学療法剤の使用状況など背景因子の差も考慮しなければならないと思われる。*E. coli* および *Proteus mirabilis* では接種菌量を 10⁸/ml から 10⁹/ml としたときに、本剤と CEX との抗菌力の差がひろ

Table 5 Bacteriological response of cefadroxil on acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>Staphylococcus epid.</i>	3	3 (100%)	0	
<i>E. coli</i>	6	6 (100%)	0	
<i>Klebsiella</i>	1	1 (100%)	0	
<i>Enterobacter</i>	2	2 (100%)	0	
Total	12	12 (100%)	0	0

Table 6 Clinical summary of complicated UTI cases treated with cefadroxil

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Underlying disease	Dosage (g x day)	Bacteria isolated		Judgement by UTI criterion			Side effect	Remarks
							before	after	Pyuria	Bact.	Overall clinical efficacy		
1	M.M.	48	M	52	ureth. strict.	1.5x5	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	<i>Citrobact.</i> 10 ⁶	Decreased	Replaced	Moderate	-	4th
2	A.T.	75	M	40	prosta. tumor	"	<i>Serratia</i> 10 ⁷ <i>Pr. rett.</i> 10 ⁷	<i>Pseud. a.</i> 10 ⁷ <i>Pr. rett.</i> 10 ⁷	Unchanged	Unchanged	Poor	-	5th
3	J.I.	71	M	42	prosta. tumor	"	<i>Serratia</i> 10 ⁷ <i>Enteroco.</i> 10 ⁷	<i>Serratia</i> 10 ⁷	Unchanged	Unchanged	Poor	-	5th
4	O.T.	75	M	45	bladder tumor	"	<i>Serratia</i> 10 ⁷	<i>Serratia</i> 10 ⁷	Unchanged	Unchanged	Poor	-	1st
5	F.M.	71	M		prosta. hypertr.	"	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	-	Decreased	Eliminated	Moderate	-	4th
6	T.Y.	72	M	54		"	<i>Serratia</i> 10 ⁶	<i>Staphylo. epid.</i> 10 ⁷	Unchanged	Replaced	Poor	-	2nd
7	M.S.	76	M	45	prosta. tumor	"	<i>Staphylo. epid.</i> 10 ⁵	-	Unchanged	Eliminated	Moderate	-	1st
8	G.T.	72	M	49	prosta. tumor	"	<i>Pseud. a.</i> 10 ⁶	<i>Pseud. a.</i> 10 ⁴	Unchanged	Unchanged	Poor	-	4th
9	Y.N.	27	F	56	movable kidney	1.0x5	<i>E. coli</i> 10 ⁷	<i>Pr. mir.</i> 10 ³	Unchanged	Replaced	Poor	-	3rd
10	K.N.	68	M	55	prosta. hypertr.	1.5x5	<i>Serratia</i> 10 ⁶	<i>Serratia</i> 10 ⁶	Unchanged	Unchanged	Poor	-	2nd

Table 7 Overall clinical efficacy of cefadroxil in chronic complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		1	1	2 (20.0%)
Suppressed				
Replaced		1	2	3 (30.0%)
Unchanged			5	5 (50.0%)
Efficacy on pyuria		2	8	Case total 10
Excellent	0		Overall effectiveness rate 3/10 (30.0%)	
Moderate	3 (30.0%)			
Poor (or Failed)	7 (70.0%)			

Table 8 Overall clinical efficacy of cefadroxil classified by type of infection

Group		No. of cases	Percent of total	Excel- lent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Simple infection	1st gr (Indwelling catheter)	2	20.0%		1	1	50.0%
	2nd gr (Post prostatectomy)	2	20.0%			2	0 %
	3rd gr (Upper U.T.I.)	1	10.0%			1	0 %
	4th gr (Lower U.T.I.)	3	30.0%		2	1	66.7%
	Sub total	8	80.0%		3	5	37.5%
Mixed infection	5th gr (Indwelling catheter)	2	20.0%			2	0 %
	6th gr (No indwelling cathe.)		%				%
	Sub total	2	20.0%			2	0 %
Total		10	100 %		3	7	30.0%

がる傾向がみられた。とくに *E. coli* では、 10^8 /ml 接種で最も感受性を示した菌株は $6.25 \mu\text{g/ml}$ の MIC であったが、 10^6 /ml 接種時には $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下に 44.4% の菌株が分布し、接種菌数による MIC の動揺の大きいことが示された。*Klebsiella* に対する抗菌力は、 10^6 /ml 接種では 10^8 /ml 接種に比べ本剤と CEX は同程度の感受性の増強がみとめられた。

β -lactamase に対する安定性では、本剤と CEX はほぼ同等であり、II_a, III_a, IV_a ならびにブ菌由来 β -lactamase にはきわめて安定であるが、I_a, I_b によって加水分解されることが示されている⁷⁾。今回の尿路感染症分離 *E. coli*, *Klebsiella* の β -lactamase の基質特異性が本剤に

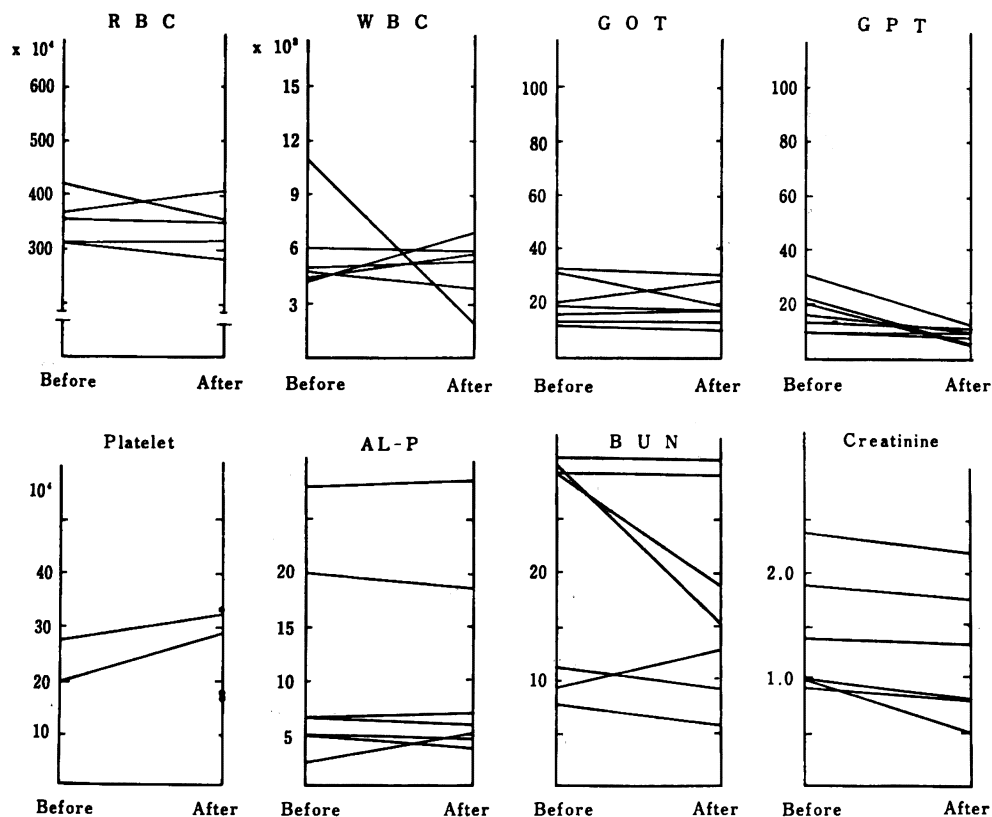
とって有利に作用したものと推定される。

本剤 500 mg を空腹群に投与した時の最高血中濃度は 1 時間後にえられ、 $15.8 \mu\text{g/ml}$ であったが、これは同一条件下に施行した CEX 500 mg 内服時の最高血中濃度の推移とはほぼ同様であった。また本剤を非空腹群に投与した場合には内服 2 時間後に $9.7 \mu\text{g/ml}$ のピーク値を示した。従って本剤の経口投与においては血中濃度は食事による影響を受けうるものと思われた。PFEFFER ら⁸⁾ は空腹群、非空腹群において bioavailability に差は見い出せなかったという。しかし、われわれの成績では両群間において AUC の差は Fig. 14 のごとく明白であった。また PFEFFER ら⁸⁾ は本剤の最高血中濃度は CEX, CED

Table 9 Bacteriological response of cefadroxil on chronic complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>Staphylococc. epid.</i>	1	1 (100%)	0	1
<i>Streptococcus faecalis</i>	1	1 (100%)	0	
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	0	
<i>Klebsiella</i>	2	2 (100%)	0	
<i>Serratia</i>	5	2 (40.0%)	3	
<i>Citrobacter</i>	0			1
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	0	1
<i>Proteus rettgeri</i>	1	0	1	
<i>Pseudomonas aerug.</i>	1	0	1	1
Total	12	7 (58.3%)	5	4

Fig. 16 Laboratory test before and after treatment with cefadroxil



よりも低値であったが、血中半減期が3剤中最も長く、CEXの2.2倍、CEDの2.1倍であり、AUCも他2剤の2倍近い値を示し、本剤はCEXに比較して腎からのクリアランスが小さいことを実証し、CEXに比較して体内に長くとどまることが特徴であると述べている。

本剤500mg内服時の6時間目までの尿中回収率は、空腹群で51.3%、非空腹群で71.7%と、非空腹群の方が尿中回収率は大であった。CEXの成績では両群とも本剤とほぼ同等と思われた。同様の現象は教室におけるPipemidic acidの成績⁹⁾でもみられ、軽食摂取後の非空腹群

において腸管からの薬剤の吸収に都合のよい状態が惹起された可能性も否定できない。しかし、体重による per Kg 投与量に差があるため結論はさしひかえたい。

最高尿中濃度は、本剤では空腹群において初めの2時間にえられ、1300 µg/ml に達したが、非空腹群では2～4時間に平均 915 µg/ml がえられた。CEX ではそれぞれ 1200 µg/ml, 1230 µg/ml がえられている。

今回の成績から本剤と CEX の成績とを比較すると、両薬剤の吸収、排泄の態度はほぼ同等のものと考えてよいと思われた。

本剤の *E. coli* に対する50 µg/ml における発育阻止率は、 10^8 /ml 接種で96.3%, 10^9 /ml 接種で98.1%とすぐれている。また *Klebsiella* に対する 50 µg/ml での発育阻止率は、 10^8 /ml 接種で67.3%, 10^9 /ml 接種で81.6%であった。一方、本剤 500 mg 内服により空腹群、非空腹群で915～1300 µg/ml の高い尿中濃度がえられており、本剤の *E. coli*, *Klebsiella* あるいは *Proteus mirabilis* に対する MIC から考えると、尿路感染症においてはこれらの菌種の大部分の菌株に対して殺菌的作用が期待される。従って、慢性複雑性尿路感染症であっても、これらの菌種が起炎菌である場合は細菌学的有効性が期待できるものと思われる。

本剤を急性単純性膀胱炎12例に使用した成績では、分離された起炎菌 *Staphylococcus epidermidis* 3株, *E. coli* 6株, *Klebsiella* 1株, *Enterobacter* 2株は全て除菌され、総合臨床効果は有効率100%であった。

慢性複雑性尿路感染症10例に対する総合臨床効果は、有効率30%であったが、細菌学的効果では *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella* は全て除菌された。これらの成績は効果判定基準は多少異なるが、教室の過去の CEX の成績¹⁰⁾ が急性症例は100%, 慢性症例は50%であったのに比し、急性症例は同じであるが、慢性症例では若干劣っている。これは起炎菌として *Serratia*, *Proteus rettgeri*, *Pseudomonas* など本剤が無効な菌種が含まれていたためと思われる。

本剤投与による自覚的副作用は今日の成績では経験されなかった。西村ら¹¹⁾の報告では CEX 投与69例中4例(5.8%)に消化器症状をみとめている。本剤も CEX と

類似の構造を有するので多少の副作用発現は不可避と思われる。

VI. 結 語

Cefadroxil の尿路感染症分離 *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* に対する MIC の測定を行ない、CEX と比較した。また500 mg 内服時の血中濃度、尿中排泄の測定を行なった。かつ、尿路感染症22例に対する Cefadroxil の臨床成績 について報告した。

参 考 文 献

- 1) Wick, W. E.: Cepalexin, a new orally absorbed cephalosporin antibiotic. Appl. Microbiol. 15: 765～769, 1967
- 2) 中沢昭三・他: 経口合成 Cephalosporin "Cephalexin" に関する細菌学的研究。Jap. J. Antibiotics 22: 269～275, 1965
- 3) 坂義人・河田幸道・西浦常雄: Cephadrine に関する基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 23: 369～378, 1975
- 4) 藤井良知, 生方公子: 小児科領域における cephradine の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 23: 192～199, 1975
- 5) 五島瑳智子・他: Cephaloglycin の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について。Chemotherapy 18: 1～8, 1970
- 6) 中沢昭三・他: 経口合成 Cephalosporin "Cephaloglycin" に関する細菌学的研究。Chemotherapy 18: 9～14, 1970
- 7) Buck, R. E. & K. E. Price: Cefadroxil, a new broad spectrum cephalosporin. Antimicrob. Agents & Chemother. 11: 324～330, 1977
- 8) 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
- 9) 角田和之, 川島尚志, 永田進一, 大井好忠, 岡元健一郎: Pipemidic acid の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 23: 3134～3140, 1975
- 10) 角田和之, 坂本日朗: 泌尿器科領域における Cephalexin の使用経験。診療と保険 11: 1013～1017, 1969
- 11) 西村洋司・他: 急性膀胱炎の化学療法, Cephalexin による治療。Chemotherapy 18: 446～450, 1970

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFADROXIL IN URINARY TRACT INFECTIONS

TAKASHI KAWABATA, YOSHITADA OHI, MICHIO OBATA, TOSHIHIRO GOTO
and KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

KENICHI JINNOUCHI and YASUNORI MAEYAMA

Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

Cefadroxil is a new oral semisynthetic cephalosporin developed by Bristol Company, U. S. A. MICs of cefadroxil and cephalixin (CEX) were measured against 157 gram-negative species of clinical isolates including *E. coli*, *Klebsiella* and *Proteus mirabilis* by means of a standard method of Japan Society of Chemotherapy.

Peak values of MICs of cefadroxil against 54 strains of *E. coli* were 12.5 $\mu\text{g/ml}$ and 6.25 $\mu\text{g/ml}$ with inoculum size of $10^8/\text{ml}$ and $10^6/\text{ml}$ respectively, indicating that the drug inhibited the bacterial growth more actively than CEX. MICs of cefadroxil against 54 strains of *Klebsiella* were mostly 12.5 $\mu\text{g/ml}$ and 6.25 $\mu\text{g/ml}$ with inoculum size of $10^8/\text{ml}$ and $10^6/\text{ml}$ respectively. Antibacterial activity of the drug against *Proteus mirabilis* was considered to be less effective than *E. coli* and *Klebsiella*, and yet cefadroxil was 1 to 3 fold more effective than CEX with both inoculum size.

A dose of 500mg of cefadroxil was given orally in two groups of 2 adult male volunteers, the one at fasting and the another at non-fasting. Drug level in serum was determined at 30 minutes, 1, 2, 4 and 6 hours after the administration. Urine was also collected at 2, 4 and 6 hours. Drug level in serum and urine was measured by thin layer cup method using *Micrococcus luteus* ATCC 9341 as a bioassay organism. Moni-trol I (Dade, Miami, Florida, USA) and PBS were employed as diluents.

Peak serum concentration of 15.8 $\mu\text{g/ml}$ was attained 1 hour after the administration at fasting, and the serum level decreased gradually to 2.9 $\mu\text{g/ml}$ in 6 hours. In non-fasting group, peak serum level was 9.7 $\mu\text{g/ml}$ 2 hours after the administration, and the level reduced to 1.6 $\mu\text{g/ml}$ after 6 hours. The drug was excreted in urine at 256.6 mg (51.3%) within 6 hours after the oral administration in fasting group, while at 358.3 mg (71.7%) in non-fasting group. Peak urine level was 1,300 $\mu\text{g/ml}$ during the first 2 hours in fasting group, while 915 $\mu\text{g/ml}$ during 2 to 4 hours in non-fasting group.

In clinical practice, cefadroxil was administered orally in 22 cases of urinary tract infection including 12 cases of acute simple cystitis and 10 cases of complicated UTI. All the patients conformed to the criterion of UTI Committee in Japan. As for the evaluation of clinical efficacy, excellence was proven in all 12 cases of acute simple cystitis treated with a daily dose of 1,000 mg for 3 days.

Elimination was completely in 3 strains of *Staphylococcus epidermidis*, 7 strains of *E. coli*, 1 strain of *Klebsiella* and 2 strains of *Enterobacter*. Moderate effectiveness was obtained in only 3 cases out of 10 cases of chronic complicated UTI treated with a daily dose of 1,000 to 1,500 mg for 5 days as a rule.

Eradication was observed in each strain of *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis* and *E. coli*, 2 strains of *Klebsiella* and *Serratia*, whereas persistence was exhibited in 3 strains of *Serratia* and all strains of *Proteus rettgeri* and *Pseudomonas aeruginosa* in the patients of chronic complicated UTI.

As the side effects of the drug, neither subjective adverse effects nor abnormal changes of clinical laboratory tests were noted in 7 cases out of 22 cases investigated.