尿路感染症における Cefaclor の基礎的臨床的検討

酒井　茂・西尾　彰・熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科学教室
（主任：熊本悦明教授）

新経口 Cephalosporin 剤である Cefaclor に関する基礎的臨床的検討を行なった。

（Ⅰ）抗菌力（MIC）：*E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis* では，接種菌量 10^6 cells/ml にて比較的良好な抗菌力を示したが，10^8 cells/ml では，高い MIC を示すものが多かった。Indole 陽性 *Proteus, Serratia marcescens, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa* では，10^6 cells/ml, 10^8 cells/ml とも高い MIC を示した。

（Ⅱ）吸収・排泄：250 mg, 500 mg 投与とも速やかに吸収され血中濃度の上昇をみたが，ピークに達する時間は，空腹時と非空腹時に差があり，食餌の影響が考えられた。血中濃度の半減期は，500 mg 投与で 1.6 時間，250 mg 投与で 2.1 時間であった。尿中に速やかに排泄され，尿中回収率は，投与後 6 時間でほぼ 70% であった。

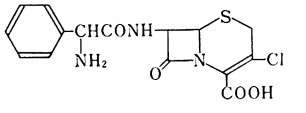
（Ⅲ）臨床成績：尿路感染症 21 例に対する有効率は，単純性尿路感染症では 100%，複雑性尿路感染症で 50% であった。臨床分離菌の MIC を同時に測定したところ，有効例では，MIC は全て 25 μg/ml 以下（10^6 cells/ml 接種）であり，MIC と臨床効果に高い相関性が得られた。副作用は，発疹，消化器症状とも各々 1 例のみであった。

以上の検討より，単純性尿路感染症（特に急性単純性膀胱炎）では，1 日 750 mg 投与で十分な効果が期待されるが，複雑性尿路感染症では，起炎菌の種類及び MIC により，投与量の増量などが，今後検討される必要があろう。

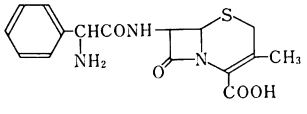
緒　　言

Cefaclor (CCL) は，米国 Eli Lilly 社で開発された経口用 Cephalosporin 剤である。本剤の化学構造は，Fig. 1 (a) に示すとおりで，3 位に直接クロール原子が結合しており，従来の Cephalosporin 剤が基本的には，3 位がメチル基か，あるいはメチル基の水素原子を他の基で置換したものである点と異なっている。以上の化学構造上の相異から，本剤は，従来の経口 Cephalosporin 剤に比し，抗菌力が改善・拡大し，特に短時間で強い殺菌作用を示すことが挙げられている。今回，我々は，

Fig. 1 Chemical structures

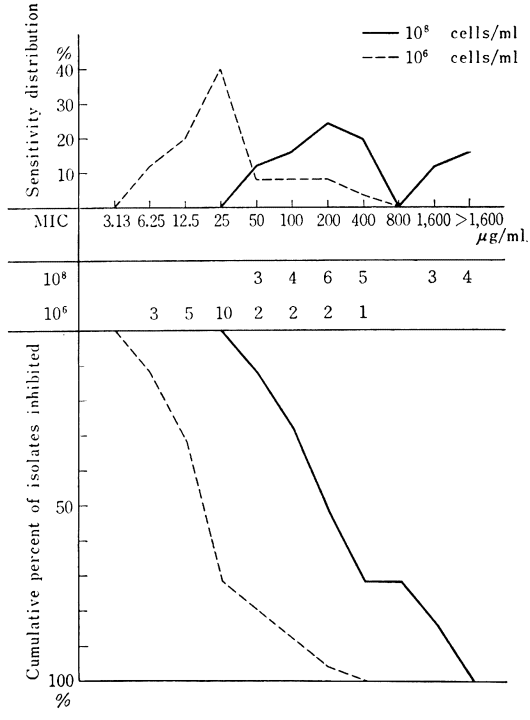


(a) Cefaclor



(b) Cephalexin

Fig. 2 *E. coli* (25 strains)



本剤の抗菌力，吸収および排泄，臨床的検討を行なったので報告する。

対象，方法及び結果

(I) 抗菌力

尿路感染症を有する患者尿由来の *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* につき，化学療法学会標準法[1]に従って最小発育阻止濃度を測定した。なお，菌増殖には Triptocase Soy Broth（栄研）を，また寒天平板には HIA（栄研）を用いた。

E. coli（25 株）では，Fig. 2 に示す如く，10^8 cells/ml では 200～400 μg/ml に 11 株（44%）および 1,600 μg/ml 以上に 7 株（28%）と低い 2 峰性分布を示したが，10^6 cells/ml では 25 μg/ml に 10 株（40%）と 1 峰性の分布を示した。

Klebsiella pneumoniae（23 株）では，Fig. 3 に示す如く，10^8 cells/ml では 12 株（52.2%）が 1,600 μg/ml 以上を示し，6 株（26.1%）が 25～100 μg/ml に分布した。また 10^6 cells/ml では，おおよそ 2 峰性分布を示し，3.13～50 μg/ml に 16 株（69.6%），400 μg/ml 以上に 7 株（30.4%）が分布した。

Proteus では，25 株について MIC を測定したが，内訳は *Proteus mirabilis* 15 株，Indol 陽性 *Proteus* 10 株であった。*Proteus mirabilis* では，Fig. 4(a) に示すごとく 10^8 cells/ml にて，50～400 μg/ml に 12 株（80%），1,600 μg/ml 以上に 3 株（20%）が分布したが，10^6 cells/ml では，全て 6.25～100 μg/ml の間で 1 峰性の分布を示した。これに対し Indol 陽性 *Proteus* では，10^8 cells/ml では，全て 800 μg/ml 以上，10^6 cells/ml では，2 株が 200 μg/ml，8 株は 800 μg/ml 以上であった。Fig. 4 (b)。

Serratia marcescens（25 株）では，Fig. 5 に示す如く 10^8 cells/ml で 4 株（16%）が 400 μg/ml であったが，残り 21 株（84%）が 1,600 μg/ml 以上であった。10^6 cells/ml では，1 株（4%）が 25 μg/ml，2 株（8%）が 50 μg/ml であったが，残り 22 株（88%）は，400 μg/ml 以上に分布した。

Enterobacter（25 株）では，Fig. 6 に示す如く，10^8 cells/ml にて，0.39, 50, 400 μg/ml に各々 1 株ずつ分布したが，他の 22 株（88%）は全て 1,600 μg/ml 以上であった。10^6 cells/ml では，0.39, 6.25 μg/ml に各々 1 株ずつ分布し，他の 23 株（92%）は，100 μg/ml 以上に分布し，そのうち 17 株（68%）は 1,600 μg/ml 以上であった。

Pseudomonas aeruginosa 25 株の測定結果では，10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml とも全て 1,600 μg/ml 以上であった。

Fig. 3 *Klebsiella pneumoniae*(23 strains)

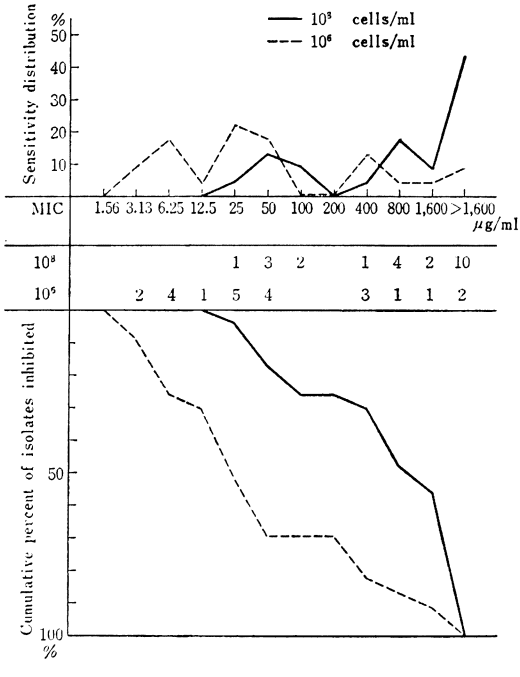


Fig. 4(a) *Proteus mirabilis*(15 strains)

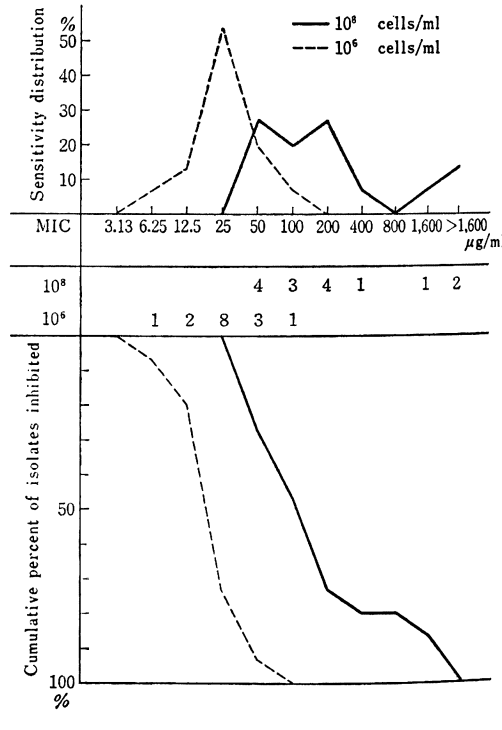


Fig. 4(b) *Proteus* sp. (indol(+)) (10 strains)

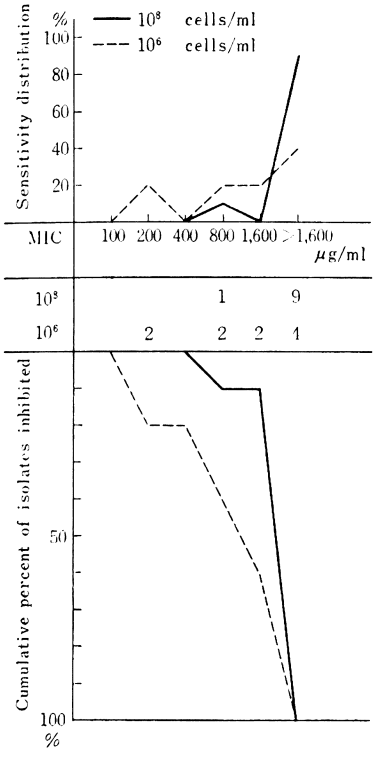


Fig. 5 *Serratia marcescens* (25 strains)

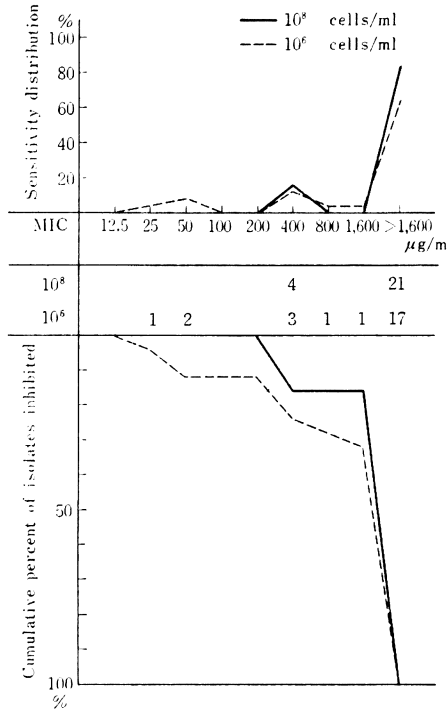


Fig. 6 *Enterobacter* sp. (25 strains)

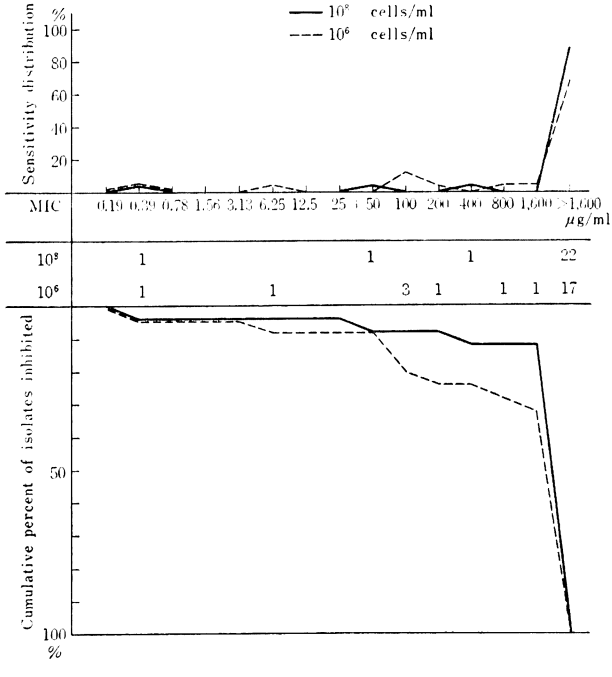


Fig. 7 Serum levels of cefaclor

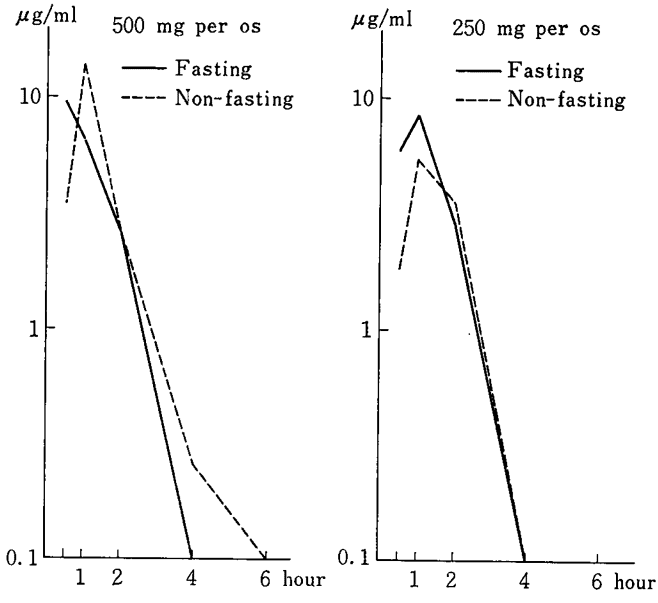


Fig. 8 urinary excretion of cefaclor
(1) Urinary concentration

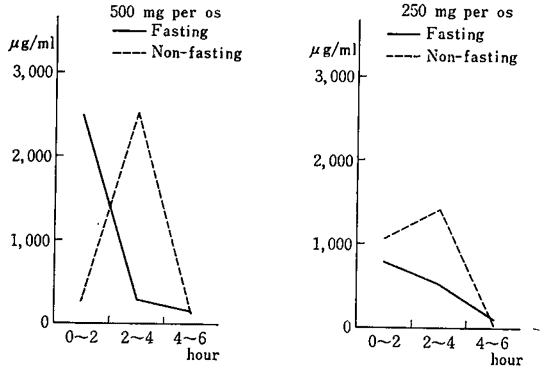
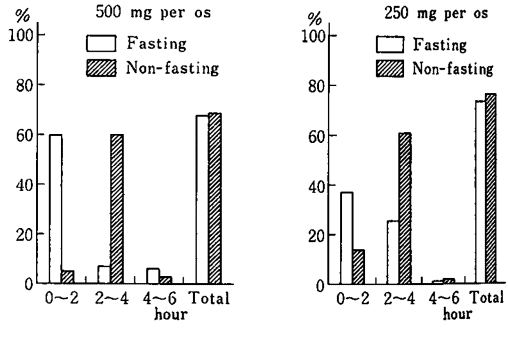


Fig. 9 Urinary excretion of cefaclor
(2) Urinary recovery



(II) 吸収，排泄

健康成人男子 2 名を対象に，CCL 500 mg，250 mg を空腹時及び非空腹時に投与し，その血中濃度，尿中濃度および尿中排泄を測定した。測定方法は，*M. luteus* ATCC9341 を検定菌とする薄層カップ法を用いた。

(1) 血中濃度 (Fig. 7)

500 mg 投与の場合，空腹時投与では最高濃度は投与 30 分後に認められ，8.4～10.8 μg/ml (平均 9.6 μg/ml) で，以後漸減し，4 時間後には測定不能であった。非空腹時投与では最高濃度は投与 1 時間後に認められ，9.2～11.6 μg/ml (平均 10.4 μg/ml) で，以後漸減し 4～6 時間後には測定不能であった。

250 mg 投与の場合，空腹時及び非空腹時投与とも，最高濃度は投与 1 時間後に認められ，4 時間後には測定不能となった。即ち，投与 1 時間の血中濃度は，空腹時投与で 6.8～10 μg/ml (平均 8.4 μg/ml)，非空腹時投与 2.45～6.4 μg/ml (平均 5.45 μg/ml) と，空腹時投与の方が高い血中濃度が得られた。

また血中濃度の半減期は，500 mg 投与で 1.5～1.7 時間 (平均 1.6 時間)，250 mg 投与で 1.7～2.4 時間 (平均 2.1 時間) であった。

(2) 尿中濃度及び尿中排泄 (Fig. 8, 9)

Table 1 Clinical effect of cefaclor

(1) Simple acute urinary tract infection

No.	Case	Diagnosis	Dosis (g×day)	Before administration				After administration			Clinical effect	Side effect
				Symptom	WBC in urine	Organism	MIC	Symptom	WBC in urine	Organism		
1	68y.o. M	Acute cystitis	0.75×4	Pollakisuria	10~20	*S. epiderm.* 10^4/ml	0.39	–	1 ~ 2	–	Excellent	–
2	56y.o. F	Acute cystitis	0.75×3	Pain on urination	15~20	*E. coli* $>10^5$/ml	6.25	–	0	–	Excellent	–
3	69y.o. F	Acute cystitis	0.75×3	Pain on urination	Many	*E. coli* $>10^5$/ml	6.25	–	0	–	Excellent	–
4	34y.o. F	Acute cystitis	0.75×3	Pain on urination	30~40	*E. coli* $>10^5$/ml	1.56	–	0	–	Excellent	–
5	50y.o. F	Acute cystitis	0.75×3	Pain on urination	Many	*E. coli* $>10^5$/ml	6.25	Pollakisuria	0	–	Good	–
6	37y.o. F	Acute cystitis	0.75×3	Pain on urination	Many	*E. coli* $>10^5$/ml	6.25	–	0	–	Excellent	–
7	49y.o. F	Acute cystitis	0.75×3	Pain on urination	Many	*E. coli* $>10^5$/ml	6.25	–	0 ~ 1	–	Excellent	–
8	20y.o. F	Acute cystitis	0.75×3	Pain on urination	10~12	*E. coli* $>10^4$/ml	3.13	–	0	–	Excellent	–
9	59y.o. F	Acute pyelo-nephritis Acute cystitis	0.75×3	Fever Pain on urination	Many	*E. coli* $>10^5$/ml	25	–	0 ~ 1	–	Excellent	–

10	19y.o. F	Acute cystitis	0.75×3	Pain on urination	1~2	*E. coli* $>10^5$/ml	1.56	Pain on urination	0 ~ 1	–	/	–
11	37y.o. F	Acute cystitis	0.75×3	Discomfort on urination	10~15	*E. coli* $>10^5$/ml	/	Discomfort on urination	0	–	Good	–
12	34y.o. F	Acute cystitis	0.75×3	Pain on urination	4~5	*E. coli* $>10^5$ ml	/	–	0~1	–	/	–
13	26y.o. F	Acute cystitis	0.75×4	Pain on urination	Many	*E. coli* $>10^5$/ml	12.5	–	0	–	Excellent	–
14[4]	25y.o. F	Acute cystitis	0.75×3	Pain on urination	Many	*E. coli* $>10^5$/ml	6.25	Pollakisuria	0	–	Good	–
15	37y.o. F	Acute cystitis	0.75×3	Pain on urination	Many	*E. coli* $>10^5$/ml	/	Pollakisuria	0	–	Good	–
16	25y.o. F	Acute cystitis	0.75×3	Pain on urination	Many	*E. coli* $>10^5$/ml	3.13	–	0	–	Excellent	Exanthema
17	20y.o. F	Acute cystitis	0.75×4	Pollakisuria	Many	*E. coli* $>10^5$ ml	/	Pollakisuria	0	–	Good	–
18	65y.o. F	Acute cystitis	0.75×4	Pollakisuria	Massive	*E. coli* $>10^5$/ml	6.25	–	2 ~ 4	–	Excellent	–
19	22y.o. F	Acute pyelonephritis	0.75×3	Fever Lumbago	Massive	*E. coli* $>10^5$/ml	/	–	0	–	Excellent	–
20	58y.o. F	Acute cystitis	0.75×4	Residual urine sensation	7~8	*E. coli* 10^4/ml	12.5	–	0	–	/	Gastric Discomfort
21	34y.o. F	Acute cystitis	0.75×3	Pain on urination	30~40	*E. coli* 10^4/ml	6.25	–	0	–	Excellent	–

Table 2 Clinical effect of cefaclor

(2) Complicated chronic urinary tract infection

Group	No.	Case	Diagnosis	Dosis (g×day)	Before administration			After administration		Clinical effect	Side effect
					WBC in urine	Organism	MIC	WBC in urine	Organism		
1st group	22	57y.o. F	Chronic pyelonephritis Op. right renal stone Bilateral. VUR	0.75×5	10~20	*Proteus mirabilis* $>10^4$ ml	1,600	1~2	*Proteus mirabilis* $>10^5$/ml	Poor	–
	23	79y.o. M	Chronic cystitis Bladder tumor	0.75×5	Many	*Serratia marcescens* $>10^5$/ml	200	15~20	*Serratia marcescens* $>10^5$/ml	Poor	–
3rd group	24	15y.o. F	Chronic pyelonephritis Op. bilateral. VUR	0.75×5	10	*Klebsiella ozanae* $>10^5$/ml	>1,600	0	*Klebsiella ozanae* $>10^5$/ml	Poor	–
	25	40y.o. M	Chronic pyelonephritis Op. left hydro-nephrosis	0.75×5	10~15	*Hafnia alvei* $>10^5$/ml	1.56	0	–	Excellent	–
4th group	26	62y.o. M	Chronic cystitis Urethral stricture	0.75×3	20~30	*E. coli* $>10^5$/ml	6.25	10~20	–	Good	–
	27	67y.o. M	Chronic cystitis Op. right ureter tumor Urethral stricture	0.75×4	Many	*Klebsiella pneumoniae* $>10^5$/ml	6.25	0	–	Excellent	–

Table 3 Clinical evaluation of cefaclor on acute simple cystitis

(1) Overall clinical efficacy

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	13			4			1			18/18 (100.0%)
	Suppressed										
	Unchanged										
Efficacy on symptom		13/18 (72.2%)			4/18 (22.2%)			1/18 (5.6%)			Overall clinical efficacy 18/18 (100.0%)
Efficacy on pyuria		18/18 (100.0%)			0/18 (0%)			0/18 (0%)			

Excellent 13/18 (72.2%) Good 5/18 (27.8%) Poor 0/18 (0%)

(2) Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
E. coli	17	17 (100.0)	0	0
S. epidermidis	1	1 (100.0)	0	0

Table 4 Clinical evaluation of cefaclor on chronic complicated urinary tract infection

(1) Overall clinical efficacy

Group		No. of cases	Percentage shared		Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate (%)
			Type of infection	Simple or mixed				
Simple infection	1st group (Indwelling catheter)	2	33.3%	100%			2	0/2 (0%)
	2nd group (Post prostatectomy)	0	0%					
	3rd group (Upper U.T.I.)	2	33.3%		1		1	1/2 (50%)
	4th group (Lower U.T.I.)	2	33.3%		1	1		2/2 (100%)
Total		6	100.0%		2	1	3	3/6 (50%)

(2) Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
Klebsiella	2	1 (50)	1	0
E. coli	1	1 (100)	0	0
Serratia marcescens	1	0 (0)	1	0
Hafnia alvei	1	1 (100)	0	0
Proteus mirabilis	1	0 (0)	1	0

Table 5 Clinical effect of cefaclor classified by organisms

Organisms \ Effect	Excellent	Good	Poor	Effectiveness rate (%)
E. coli	12	6 (1)		18/18 (100.0)
Klebsiella	1 (1)		1 (1)	1/2 (50.0)
Proteus mirabilis			1 (1)	0/1 (0)
Serratia marcescens			1 (1)	0/1 (0)
Hafnia alvei	1 (1)			1/1 (100.0)
Staphylococcus epidermidis	1			1/1 (100.0)
Total	15 (2)	6 (1)	3 (3)	21/24 (87.5)

( ) : Complicated U.T.I.

Table 6 Clinical and bacteriological effect of cefaclor classified by MIC

(Inoculum size 10^6 cells/ml)

Clinical effect \ MIC	0.39	0.76	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>200	Total
Excellent	1		1 (1)	2	7 (1)	1	1				13 (2)
Good			1		3 (1)						4 (1)
Poor										3 (3)	3 (3)
Total	1		2 (1)	2	10 (2)	1	1			3 (3)	20 (6)

Bacterio-logical effect \ MIC	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>200	Total
Eradicated	1		3 (1)	2	10 (2)	2	1				19 (3)
Decreased											
Replaced											
Persisted										3 (3)	3 (3)
Total	1		3 (1)	2	10 (2)	2	1			3 (3)	22 (6)

( ) : Complicated U.T.I.

E. coli	14	*S. marcescens*	1
Klebsiella	2	*Hafnia alvei*	1
P. mirabilis	1	*S. epidermidis*	1

尿中濃度は，投与後 0～2 時間尿，2～4 時間尿，4～6 時間尿に分けて測定した。

500 mg 投与では，空腹時投与にて 0～2 時間尿で最も濃度が高く，1,650～3,300 μg/ml（平均 2,475 μg/ml）であり，以後著明に減少した。一方非空腹時投与では，2～4 時間尿にピークを認め，その濃度は 2,020～3,000 μg/ml（平均 2,510 μg/ml）であった。尿中回収率は，空腹時投与では，0～2 時間で 60% が回収され，以後減少したが，6 時間合計では 67.7% であった。これに対し，非空腹時投与では，2～4 時間で最も多く，

60.25% を回収し，6 時間合計では 68.8% であった。

250 mg 投与では，空腹時投与にて 0～2 時間尿で最も濃度が高く，620～960 μg/ml（平均 790 μg/ml）で，以後漸減したが，非空腹時投与では，2～4 時間尿にピークを認め，その濃度は，960～1,860 μg/ml（平均 1,410 μg/ml）であった。尿中回収率は，空腹時投与では，0～2 時間で 37.2% が回収され，以後漸減したが，6 時間合計では 73.4% であった。これに対し，非空腹時投与では，2～4 時間で最も多く 60.8% を回収し，6 時間合計では 76.5% であった。

（Ⅲ） 臨床成績

当科外来通院患者及び入院患者中，尿路感染症を有する 27 例に CCL を投与した。急性単純性膀胱炎 19 例，急性単純性腎盂腎炎 1 例，これらの合併が 1 例，慢性複雑性膀胱炎 3 例，慢性複雑性腎盂腎炎 3 例で，その詳細は，Table 1，Table 2 に示した。効果判定は，急性単純性膀胱炎は，UTI 研究会の薬効評価基準[2] に基づき，投与開始後 3～4 日で行ない，急性単純性腎盂腎炎についても，同基準に準じて判定した。また，慢性複雑性尿路感染症についても，同基準に準じて，投与開始後 3～5 日で判定した。

(1) 急性単純性尿路感染症（Table 1, Table 3）

急性単純性膀胱炎 19 例に，CCL を 1 回 250 mg 1 日 3 回で 3～4 日投与したが，3 例は投与前の尿所見から判定より除外し，16 例に対して判定したところ，著効 11 例，有効 5 例であった。急性単純性腎盂腎炎 1 例（No. 19）には，CCL は 1 回 250 mg で 1 日 3 回を 3 日投与したが，著効と判定した。急性単純性膀胱炎と急性単純性腎盂腎炎が合併した 1 例（No. 9）では，CCL 1 日 750 mg（分 3）を 3 日間投与したが，著効と判定した。以上，臨床効果の判定が可能である単純性尿路感染症 18 例の判定結果は，著効 13 例，有効 5 例で，総合有効率は 100% となった。またこれら 18 例の起炎菌は，*E. coli* 17 株，*Staphylococcus epidermidis* 1 株であったが全て消失した。

(2) 慢性複雑性尿路感染症（Table 2, Table 4）

慢性複雑性腎盂腎炎 3 例，慢性複雑性膀胱炎 3 例に CCL を 1 回 250 mg 1 日 3 回投与で，3～5 日投与した。UTI 研究会の group 分類では，第 1 群（カテーテル留置症例）2 例，第 3 群（その他の上部尿路感染症例）2 例，第 4 群（その他の下部尿路感染症例）2 例で，これらはいずれも単独感染であった。総合臨床効果は，著効 2 例，有効 1 例，無効 3 例で，総合有効率は，50% であった。起炎菌は，*Klebsiella* spp, 2 株，*E. coli* 1 株，*Serratia marcescens* 1 株，*Hafnia alvei* 1 株，*Proteus mirabilis* 1 株であったが，投与により，*Klebsiella* spp. の 1 株，*E. coli*，*Hafnia alvei* が消失し，他の 3 菌株は，CCL 投与後も存続した。

(3) 起炎菌と臨床効果（Table 5）

効果判定が可能であった 24 例の起炎菌別臨床効果は，*E. coli*, *Hafnia alvei*, *Staphylococcus epidermidis* で 100% の有効率を得たが，*Klebsiella* spp. では 50% の有効率であり，*Proteus mirabilis* 及び *Serratia marcescens* の各 1 例はいずれも無効であった。

(4) MIC と 臨床効果・細菌学的効果（Table 6）

臨床効果を判定し得た 24 例の分離菌のうち，20 株について MIC を測定し，MIC と臨床効果との関係を Table 6 に示した。MIC が 25 μg/ml 以下では，全て著効あるいは有効であったが，200 μg/ml 以上の 3 株では，いずれも無効であった。なお，無効 3 例は，いずれも複雑性尿路感染症々例であった。

（Ⅳ） 副作用

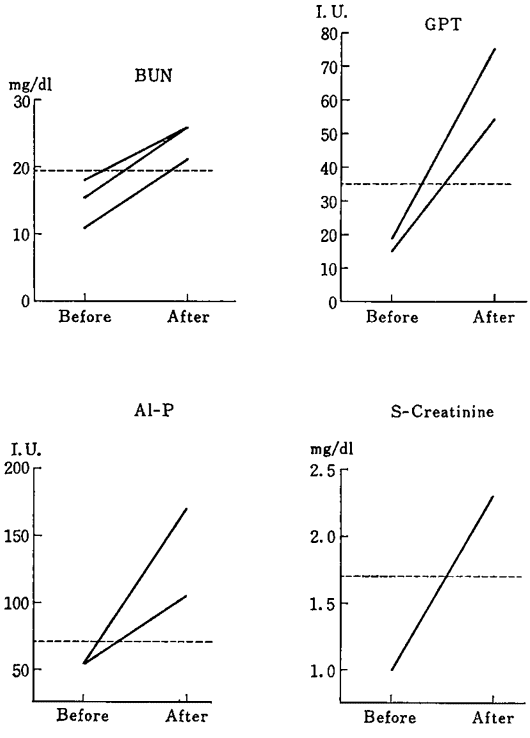
本剤を投与した 27 例中，自他覚症状の上では発疹及び胃部不快感が各々 1 例に認められた。しかし，いずれも軽度で，投与中止には至らなかった。また，CCL 投与前後に血液生化学検査を実施しえたのは 27 例中 25 例であった。この中で，投与前に正常範囲内の値を示し，投与後の測定で異常高値を示した症例は，Table 7 に示すごとく，BUN 上昇 3 例，GPT 上昇 2 例，Al-P 上昇 2 例，血清 Creatinine 上昇 1 例であった。これら症例の CCL 投与前後に測定した血液生化学検査値を Fig. 10 に示した。

Table 7 Side effects and abnormal laboratory findings

Side effects	No. of cases	Rate (%)
Exanthema	1	1/27(3.7)
Gastric discomfort	1	1/27(3.7)
Total	2	2/27(7.4)

Test	No. of cases	No. of examined cases	Rate (%)
BUN ↑	3	25	12.0
GPT ↑	2	25	8.0
Al-P ↑	2	21	9.1
S-Creatinine ↑	1	22	4.5

Fig. 10 Abnormal laboratory data



考　　察

CCL は，Fig. 1 のような化学構造をもつ，新経口 cephalosporin 剤であり，cephalexin に比較して，(1) グラム陰性菌及びグラム陽性菌に強い抗菌力を有し，(2) 投与後，速やかに吸収され，投与量にほぼ比例した血中濃度が得られ，また速やかに尿中へ排泄されることがその特徴とされている。従って，高い血中濃度及び尿への排泄が速やかで回収率が良好なことから，尿路感染症においては，その抗菌力が十分発揮されることが期待される。

以下に，抗菌力，体内動態及び臨床的検討の各項につき考察を加えたい。

CCL の特徴の一つとして，従来の経口 cephalosporin 剤よりもすぐれた抗菌力が挙げられている。*In vitro* における CCL の抗菌力（MIC）に関して，BILL [3]，SILVER ら[4] は Cephalexin 及び Cephradine と比較した結果を報告している。彼らの報告では，CCL は，*E. coli*, *Klebsilla pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Staphylococcus* 及び *Streptococci* に対しては，Cephalexin や Cephradine に比較して良好な抗菌力を示すが，*Enterobacter*, *Serratia*, indole 陽性 *Proteus*, *Pseudomonas* などには，これら 3 剤とも耐性であるとされている。他方本邦における五島[5] の報告による Cephalexin との比較では，*E. coli* では，10^8 cells/ml 接種にて Cephalexin と同程度の抗菌力を示したが，10^6 cells/ml 接種では，Cephalexin よりも良好な抗菌力を示している。また，*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella* sp. では，10^8 cells/ml 及び 10^6 cells/ml とも CCL が Cephalexin よりも良好な抗菌力を示しているが，他方，*Enterobacter* sp., *Serratia* sp., indole 陽性 *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* などには，いずれも MIC で 100 μg/ml 以上の高度耐性を示すとされている。

我々は，今回，Cephalexin との MIC の比較は行なわなかったが，まず，CCL 投与症例より分離された *E. coli* 16 株の MIC を測定した結果では，10^6 cells/ml 接種で，6.25 μg/ml を peak とし，1.56～25.0 μg/ml に分布する良好な MIC を示した（Table 1, 2)。教室保存の *E. coli* 25 株の MIC 測定は，10^8 cells/ml 接種と 10^6 cells/ml 接種とで行なったが，Fig. 2 に示す如く，接種菌量によって大きな差を認めた。このような傾向は，*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* においても，同様に認められた。(Fig. 3, Fig. 4(a)) これらの菌種に認められた接種菌量の変化による抗菌力（MIC）の相違は，SILVER ら[4] や五島[5] の報告においても指摘されており，10^5～10^6 cells/ml では強い抗菌力を示すが，10^7～10^8 cells/ml では，かなりの抗菌力の低下（2 倍希釈系列にて 2～3 段階）がみられる。従来，抗菌力測定に影響する因子の一つとして，接種菌量があげられているが，Cephalosporin 系製剤は，その影響が最も少ないものの一つにされており[6]，今回得られた結果に関する知見は未だ明らかでなく，今後検討されるべき課題であろう。

CCL の吸収・排泄に関して健康成人男子 2 例を対象に，500 mg，250 mg を空腹時及び非空腹時に投与して検討した。血中濃度は，500 mg 投与にて空腹時は投与 30 分でピークを認め，非空腹時投与では投与 1 時間でピークを認めた。250 mg 投与では，いずれの場合も投与 1 時間でピークを認めた。500 mg，250 mg のいずれも，速やかな血中濃度の上昇を認め，吸収は良好であった。血中濃度は，dose response が認められたが，250 mg 空腹時投与にて，500 mg 投与に匹適する濃度が得られた。尿中濃度も，血中濃度と同様な結果であり，500 mg，250 mg 投与とも，空腹時投与では，0～2 時間尿に，非空腹時投与では，2～4 時間にピークを認め，ほぼ満足すべき濃度が得られた。尿中回収率は，空腹時，非空腹時投与とも，6 時間までにほぼ 70% が回収され，腎よりの排泄が速やかでかつ良好な結果が得ら

れた。

臨床的検討では，単純性尿路感染症 19 例，複雑性尿路感染症 6 例に，CCL 750 mg を，3 分服空腹時投与にて検討した。CCL の基礎的検討から，吸収・排泄に関して良好な成績が得られており，この成績が臨床成績にどのように反映しているか検討を行なった。結果は，全て UTI 研究会薬効評価基準によって判定したが，単純性尿路感染症では 100% の有効率を得た。また症例よりの分離菌の MIC は，0.39～25 μg/ml に分布し，MIC とよく相関した臨床効果が得られた（Table 6)。従って，少なくとも急性単純性尿路感染症に対しては，1 日投与量 750 mg（250 mg×3）で十分な臨床効果を期待できると考えられる。複雑性尿路感染症では，50% の有効率が得られた。症例よりの分離菌は，いずれも異なり多彩であるが，この場合も MIC とよく相関した結果が得られ，CCL 投与により消失した菌の MIC は，いずれも 1.56～6.25 μg/ml に分布した。しかし，起炎菌が高い MIC を示す場合（我々の症例では，*Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella ozanae*）で，投与量の増量あるいは他剤の投与などが考慮されなければならないであろう。

副作用に関しては，空腹時投与にもかかわらず，消化器症状は 1 例のみに認められ，またアレルギー症状と思われるものも，1 例に認められるのみであったが，本剤のような β-lactam 系抗生物質では，常にアレルギー反応を念頭において投与すべきであろう。臨床検査値が，投与前正常範囲で，投与後異常値の症例を検討してみると，BUN 上昇の 3 例では，いずれも軽度上昇であり，一方クレアチニンはいずれも正常であった。またクレアチニン上昇の 1 例においては BUN は正常であった。これら 4 例は，いずれも急性単純性膀胱炎症例であり，必ずしも腎機能低下を示すものではないと考えられる。肝機能検査では，GPT 上昇が 2 例，Al-P 上昇が 2 例であったが，GPT 上昇例の 1 例は高令者の悪性腫瘍例であり，同時に GOT も投与前より上昇しており基礎疾患に基づく肝機能障害と考えられた。これ以外の症例では，他の検査値はいずれも正常であった。従ってこれら 3 例における検査値の異常は，CCL 投与のためとも考えられるが，その後の追跡諸検査を行なうことができず，これらの因果関係は明らかでない。

文　献

1）日本化学療法学会：最小発育阻止濃度（MIC）測定法。Chemotherapy 23(8): 1～2, 1975

2）UTI 研究会：UTI 薬効評価基準。1977

3）Bill, N. J. & J. A. Washington Ⅱ: Comparison of *in vitro* activity of cephalexin, cephradine and cefaclor. Antimicr. Agents & Chemoth. 11: 470～474, 1977

4）Silver, M. S.; G. W. Counts, D. Zeleznik & M. Turck; Comparison of *in vitro* antibacterial activity of three oral cephalosporins: cefaclor, cephalexin and cephradine. Antimicr. Agents & Chemoth. 12: 591～596, 1977

5）五島瑳智子：Cefaclor の抗菌力。第 25 回日本化学療法学会東日本支部総会抄録集，新薬シンポジウム；Cefaclor: 1978（東京）

6）上田泰，清水喜八郎編：化学療法ハンドブック，化学療法剤の抗菌力測定（中沢昭三），永井書店，1975

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFACLOR IN URINARY TRACT INFECTIONS

SHIGERU SAKAI, AKIRA NISHIO and YOSHIAKI KUMAMOTO
Department of Urology, Sapporo Medical College
(Directer: Prof. Y. KUMAMOTO)

We carried out fundamental and clinical studies on the new oral antimicrobial agent, cefaclor, and obtained the following results.

1) Antimicrobial activity (Minimum Inhibitory Concentration): Relatively exellent antimicrobial activity was revealed against *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* at 10^6 cells/ml inoculum size, but poor against indole positive *Proteus* spesies, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter* spesies.

2) In cross over method, after 500 mg dosing, average peak serum level of 2 fasting healthy adults was 9.6 μg/ml at 30 minutes, and that of 2 non-fasting healthy adults was 10.4 μg/ml at 1 hour. After 250 mg dosing, average peak serum level of 2 healthy adults was 8.4 μg/ml at 1 hour, and that of 2 non-fasting adults was 5.45 μg/ml at 1 hour.

Urinary recovery were almost 70% for 6 hours in the both fasting and non-fasting situation.

3) We treated 21 cases with acute simple urinary tract infection and 6 cases with chronic complicated urinary tract infection by 750 mg daily dosing. In the former group, all cases revealed excellent or good responses, but in the latter group, a half of cases responsed satisfactorily. The side effects noted were exanthema and gastro-intestinal discomfort in 2 of 27 cases.