

泌尿器科領域における Cefaclor の基礎的、臨床的検討

岸 洋一・多胡紀一郎・新島端夫

東京大学泌尿器科

西村洋司

三井記念病院泌尿器科

河辺香月

三楽病院泌尿器科

仁藤 博

武蔵野赤十字病院泌尿器科

斉藤 功

東京共済病院泌尿器科

宮村隆三

社保埼玉中央病院泌尿器科

新経口用 cephalosporin 系薬剤 Cefaclor (以下 CCL と略す) について、基礎的ならびに臨床的検討を加えた結果、以下の結論を得た。

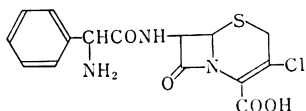
1. 健康成人 5 名に CCL を空腹時、1 回 250 mg, 500 mg 投与後の血中濃度の peak は 45 分後にあり、それぞれ平均 9.7 $\mu\text{g/ml}$, 13.4 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間後には測定不能であった。尿中排泄率は 6 時間までで平均 69.0%, 65.2% であった。
2. 急性単純性膀胱炎 56 例に対し、1 日 750 mg, 3 日間投与し、著効 48 例、有効 8 例で有効率は 100% であった。慢性複雑性膀胱炎 5 例に対し、1 日 750 mg~1,500 mg, 5~7 日間投与し、著効 2 例、無効 3 例で有効率は 40% であった。
3. 本症例より分離の *E. coli* 46 株に対する CCL の MIC は 10^6 cells/ml 接種で、大部分が 3.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。
4. 副作用として投与症例 65 例中 1 例に胃部不快感を認めた。

緒 言

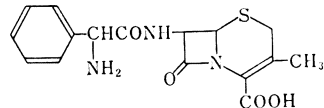
Cefaclor は米国 Eli Lilly 社で開発された半合成経口用 cephalosporin 系抗生物質である。Fig. 1 に示すように、CCL は

Fig. 1 Chemical structure of cefaclor and cephalalexin

Cefaclor



Cephalexin



Cephalexin (以下 CEX と略す) の 3 位の CH_3 基が Cl 基に置換されたことによって、CEX より優れた特性を持っている。CCL はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に強い抗菌力を示し、とくに *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* に対しては、CEX よりもかなり優れ、*in vitro* におけるその殺菌作用は CEX に比して極めて強い。^{1,2)}

このたびわれわれは本剤の基礎的検討および尿路感染症に対する治療効果を検討したので報告する。

I. 基礎的検討

CCL の吸収および排泄

1) 対象と方法

5 名の健康成人 volunteer (年齢 20~22 才, 体重 53~72 kg) に CCL を空腹時 1 回 250 mg および 500 mg 経口投与し、1/2, 3/4, 1, 2, 4, 6 時間目に採血し、1, 2, 4, 6 時間目に採尿を行なった。両実験は 1 週間の間隔をおき、cross over で行なった。なお、2 時間目の採血、採尿後、軽食を与えた。

Table 1 Plasma levels of cefaclor after single oral administration

Dose & Food	Volunteer			Time after administration (hrs.) $\mu\text{g/ml}$						
	Volunteer No. & Initial	Age	B.W. (kg)	Before	1/2	3/4	1	2	4	6
250 mg without food	1. Y.N.	21	72	0	5.0	10.0	10.0	1.7	0.2	0
	2. Y.H.	20	65	0	8.0	10.0	8.0	4.2	0.28	0
	3. Y.N.	20	53	0	6.5	8.0	10.0	4.0	0.62	0
	4. M.N.	22	54	0	6.0	10.5	15.0	1.7	0.28	0
	5. N.H.	22	65	0	5.0	10.0	4.0	0.78	0.2	0
	Mean	21	61.8	0	6.1	9.7	9.4	2.5	0.3	0
	$\pm$ S.E	± 0.45	± 3.62	± 0	± 0.56	± 0.44	± 1.78	± 0.68	± 0.08	± 0
500 mg without food	1. Y.N.	21	72	0	8.0	14.0	14.0	6.8	0.4	0
	2. Y.H.	20	65	0	4.8	10.0	15.4	4.8	1.0	0
	3. Y.N.	20	53	0	10.0	11.6	14.0	4.8	1.0	0
	4. M.N.	22	54	0	13.6	18.0	13.6	3.6	0.62	0
	5. N.H.	22	65	0	6.4	13.5	9.0	3.6	0.28	0
	Mean	21	61.8	0	8.6	13.4	13.2	4.7	0.7	0
	$\pm$ S.E	± 0.45	± 3.62	± 0	± 1.53	± 1.35	± 1.09	± 0.59	± 0.15	± 0

薬液濃度測定は、*M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とし、トリプトソイ寒天培地（栄研）を用いて薄層カップ法で行なった。標準希釈液の調製は標準溶液（1,000 μg （力価）/ml）を 0.1 M phosphate buffer (pH 6.5) で希釈して作成した。

2) 結果

CCL 250 mg および 500 mg 1 回経口投与時の CCL の血中濃度および尿中排泄については Table 1, 2, Fig. 2, 3 に示した。血中濃度は、250 mg 投与では、5 例平均で、1/2 時間 6.1 $\mu\text{g/ml}$, 3/4 時間に peak があって 9.7 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 9.4 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 2.5 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 0.3 $\mu\text{g/ml}$ と減少し、6 時間では測定できなかった。500 mg 投与では、5 例平均で、1/2 時間 8.6 $\mu\text{g/ml}$, 3/4 時間 13.4 $\mu\text{g/ml}$ で、250 mg 投与の場合と同様に peak を認め、1 時間で 13.2 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 4.7 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 0.7 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間で測定不能となった。

尿中排泄率は Table 2, Fig. 3 に示した。250 mg, および 500 mg 投与の場合も、2 時間まででそれぞれ平均 62.2%, 51.8% とかなりの量が回収され、6 時間までで平均 69.0%, 65.2% の尿中回収率が得られた。

Fig. 2 Plasma levels of cefaclor after single oral administration

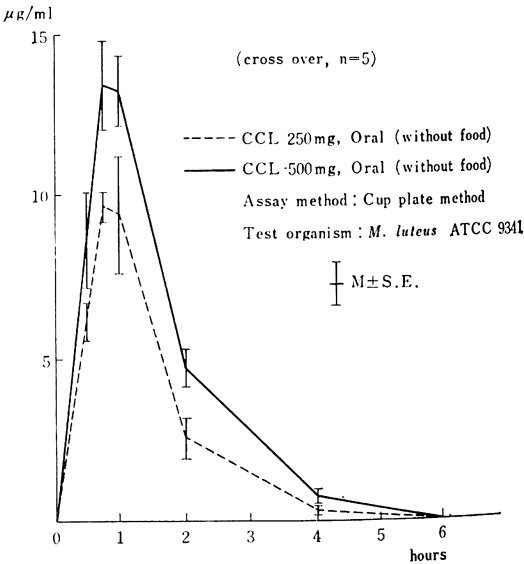


Table 2 Urinary excretion of cefaclor after single oral administration

Dose & Food	Volunteer No. & Initial	Urinary concentration (μg/ml)					Cumulative urinary recovery (%)			
		Time after administration (hrs.)					Time after administration (hrs.)			
		Before	0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	0 ~ 1	0 ~ 2	0 ~ 4	0 ~ 6
250 mg without food	1. Y.N.	0	1,300	700	145	21	22	35	39	41
	2. Y.H.	0	1,300	980	230	27	23	45	51	53
	3. Y.N.	0	2,500	1,900	230	56	47	95	97	98
	4. M.N.	0	980	500	200	40	49	86	94	95
	5. N.H.	0	1,300	1,300	230	120	18	50	55	58
	Mean ± S.E	0	1,476 ±263.39	1,076 ±246.12	207 ±16.55	52.8 ±17.84	31.8 ± 6.67	62.2 ±11.89	67.2 ±11.86	69.0 ±11.57
500 mg without food	1. Y.N.	0	1,900	1,400	445	70	16	40	45	51
	2. Y.H.	0	1,150	1,400	900	68	9	29	51	53
	3. Y.N.	0	1,150	1,680	620	58	10	68	75	80
	4. M.N.	0	1,150	620	200	68	43	76	85	87
	5. N.H.	0	1,150	1,800	380	100	8	46	53	55
	Mean ± S.E	0	1,300 ±150.00	1,380 ±205.52	509 ±118.62	72.8 ± 7.12	17.2 ± 6.60	51.8 ± 8.78	61.8 ± 7.71	65.2 ± 7.58

Fig. 3 Urinary recovery of cefaclor

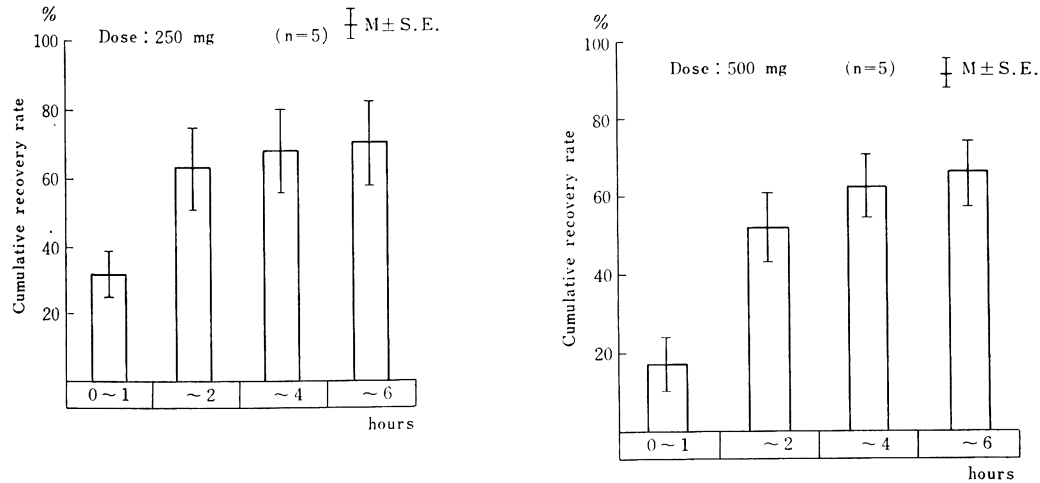


Table 3-1 Clinical result in acute simple cystitis with cefaclor,
750 mg/day for 3 days

No.	Sex	Age	Clinical findings (before treatment → after treatment)			Overall clinical efficacy	Side effect
			Organisms (MIC µg/ml)*	Pyuria	Subjective symptom		
1	F	41	<i>Proteus mirabilis</i> (1.56) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (+) → (-)	Excellent	(-)
2	F	32	<i>E. coli</i> (3.13) → (-)	(+) → (±)	Miction pain (+) → (-)	Good	(-)
3	F	51	<i>E. coli</i> (3.13) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (+) → (-)	Excellent	(-)
4	F	57	<i>Micrococcus</i> (0.4) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (+) → (+)	Good	(-)
5	F	44	<i>E. coli</i> → (-)	(+) → (-)	Miction pain (+) → (-)	Excellent	(-)
6	F	32	<i>E. coli</i> (1.56) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
7	F	61	<i>E. coli</i> (6.25) → (-)	(++) → (-)	Miction pain (+) → (-)	Excellent	(-)
8	F	28	<i>E. coli</i> (3.13) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
9	F	54	<i>S. faecalis</i> (200) → (-)	(++) → (-)	Miction pain (+) → (-)	Excellent	(-)
10	F	47	<i>E. coli</i> (1.56) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (+) → (-)	Excellent	(-)
11	F	39	<i>Proteus mirabilis</i> (3.13) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (+) → (-)	Excellent	(-)
12	F	45	<i>Proteus mirabilis</i> (3.13) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (+) → (+)	Good	(-)
13	F	27	<i>E. coli</i> (1.56) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (+) → (-)	Excellent	(-)
14	F	70	<i>E. coli</i> (0.4) → (-)	(++) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
15	F	61	<i>E. coli</i> (0.4) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
16	F	57	<i>E. coli</i> (3.13) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
17	F	38	<i>E. coli</i> (0.4) → (-)	(++) → (±)	Miction pain (++) → (-)	Good	(-)
18	F	37	<i>E. coli</i> (1.56) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
19	F	55	<i>E. coli</i> (0.78) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
20	F	62	<i>Proteus mirabilis</i> (3.13) → (-)	(++) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
21	F	59	<i>E. coli</i> (0.4) → (-)	(+++) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
22	F	53	<i>E. coli</i> (1.56) → (-)	(++) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
23	F	27	<i>E. coli</i> (1.56) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
24	F	35	<i>E. coli</i> → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
25	F	26	<i>E. coli</i> → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
26	F	45	<i>E. coli</i> (6.25) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
27	F	39	<i>E. coli</i> (0.78) → (-)	(++) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
28	F	43	<i>E. coli</i> (1.56) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
29	F	40	<i>E. coli</i> (0.4) → (-)	(++) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
30	F	32	<i>E. coli</i> (1.56) → (-)	(++) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
31	F	33	<i>E. coli</i> (0.78) → (-)	(+++) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
32	F	24	<i>E. coli</i> (0.78) → (-)	(++) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
33	F	26	<i>E. coli</i> (1.56) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
34	F	24	<i>E. coli</i> (0.78) → (-)	(++) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)

* MIC of cefaclor; Inoculum size: One loopful of 10⁶ cells/ml.

II. 臨床的検討

1) 対象と方法

1977 年 12 月から 1978 年 3 月までに東京大学医学部泌尿器科およびその関連病院泌尿器科に受診した尿路性感染症患者を対象とした。対象症例は 65 例であり、その内訳は急性単純性膀胱炎 56 例、慢性複雑性膀胱炎 5 例、急性単純性腎盂腎炎 1 例、慢性複雑性腎盂腎炎 1 例、急性前立腺炎 1 例、慢性前立腺炎 1 例であった。

薬剤投与方法としては急性単純性膀胱炎では 1 回 250 mg, 1 日 3 回, 3 日間投与し、他の疾患では 1 回 250 mg または 500 mg, 1 日 3 回, 5 日または 7 日間投

与した。なお薬剤投与は起床時、午後 2 時頃、就寝時の 3 回を原則とした。総合臨床効果判定は UTI 研究会の薬効評価基準³⁾ に準じて行なった。すなわち、急性症では膿尿、細菌尿、排尿痛または発熱の推移、慢性症では膿尿、細菌尿の推移を以て著効 Excellent、有効 Good、無効 Poor の三段階に判定した。

上記 65 例のうち原因菌の菌株を保存しえた 62 株に対する CCL および CEX の最小発育阻止濃度 (MIC) を化学療法学会標準法にて測定した。ただし、接種菌量は 10⁶, 10⁸ cells/ml の両者に関して行なった。

副作用の検討は 65 例について行ない、投与開始から終了までの自覚的副作用の有無を観察した。血液検査の可能であった症例には、血液一般、肝機能、腎機能につ

Table 3-2 Clinical result in acute simple cystitis with cefaclor, 750 mg/day for 3 days

No.	Sex	Age	Clinical findings (before treatment → after treatment)			Overall clinical efficacy	Side effect
			Organisms (MIC μg/ml)*	Pyuria	Subjective symptom		
35	F	48	<i>Proteus mirabilis</i> (3.13) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
36	F	54	<i>E. coli</i> (3.13) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
37	F	25	<i>E. coli</i> (0.4) → (-)	(++) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
38	F	57	<i>E. coli</i> (1.56) → (-)	(+++) → (-)	Miction pain (+) → (-)	Excellent	(-)
39	F	56	<i>Acinetobacter</i> (0.19) → (-)	(+++) → (-)	Miction pain (+) → (-)	Excellent	(-)
40	F	64	<i>E. coli</i> (1.56) → <i>E. coli</i> (3.13)	(++) → (-)	Miction pain (+) → (-)	Good	(-)
41	F	45	<i>E. coli</i> (6.25) → (-)	(+++) → (-)	Miction pain (+) → (-)	Excellent	(-)
42	F	36	<i>E. coli</i> (0.4) → (-)	(+++) → (-)	Miction pain (+) → (-)	Excellent	(-)
43	F	47	<i>E. coli</i> (1.56) → (-)	(++) → (±)	Miction pain (+) → (-)	Good	(-)
44	F	58	<i>E. coli</i> (1.56) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
45	F	21	<i>E. coli</i> (3.13) → (-)	(++) → (±)	Miction pain (+) → (-)	Good	(-)
46	F	43	<i>S. aureus</i> (1.56) → (-)	(++) → (-)	Miction pain (+) → (-)	Excellent	(-)
47	F	28	<i>E. coli</i> (12.5) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
48	F	38	<i>E. coli</i> (3.13) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
49	F	32	<i>E. coli</i> (0.39) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
50	F	45	<i>E. coli</i> (3.13) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
51	F	48	<i>Proteus mirabilis</i> (3.13) → (-)	(++) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
52	F	27	<i>E. coli</i> (3.13) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
53	F	20	<i>E. coli</i> (3.13) → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
54	F	20	<i>E. coli</i> (0.78) → (-)	(+++) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)
55	F	28	<i>E. coli</i> (0.13) → (-)	(+++) → (±)	Miction pain (++) → (-)	Good	(-)
56	F	26	<i>E. coli</i> → (-)	(+) → (-)	Miction pain (++) → (-)	Excellent	(-)

* MIC of cefaclor; Inoculum size: One loopful of 10⁶ cells/ml

Table 4 Overall clinical efficacy of cefaclor in acute simple cystitis
250 mg X 3/day, 3 days treatment

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Pyuria	48	4	1				2			55/56 (98.2%)
										0/56 (0%)
										1/56 (1.8%)
Bacteriuria										
Efficacy on symptom	54/56 (96.4%)			0/56 (0%)			2/56 (3.6%)			Case total 56
Efficacy on pyuria	51/56 (91.1%)			4/56 (7.1%)			1/56 (1.8%)			
	Excellent			48 (85.7%)						Overall clinical efficacy 56/56 (100%)
	Good			8 (14.3%)						
	Poor			0 (0%)						

いて検討した。

2) 成績

急性単純性膀胱炎 56 例の臨床成績を Table 3 に示した。全例女子で年齢分布は 20 才～70 才であり、平均 41.3 才であった。

細菌尿、膿尿、自覚症状として排尿痛の三項目を指標とし、総合臨床効果をまとめたのが Table 4 である。細菌尿の陰性化は 55 例 (98.2%)、不変は 1 例 (1.8%) で、膿尿の正常化は 51 例 (91.1%)、改善は 4 例 (7.1%)、不変は 1 例 (1.8%) であった。排尿痛に関しては消失が 54 例 (96.4%)、不変が 2 例 (3.6%) であった。56 例中著効は 48 例 (85.7%)、有効は 8 例 (14.3%) で、無効例はなく、有効率は 100% であった。

慢性複雑性膀胱炎 5 例の臨床成績を Table 5 に示した。基礎疾患としては膀胱腫瘍 4 例、腎結石 1 例で、いずれも手術後であった。原因菌は *Serratia* が 3 例、*P.morganii* 1 例、*K.pneumoniae* 1 例で、*Serratia* は投与後も存続し、この 3 例は無効で、他の 2 例は細菌尿、膿尿ともに消失し、著効であった。

その他の疾患を Table 6 に示した。急性単純性腎盂腎炎 1 例は細菌尿、膿尿、症状としての発熱も消失し、著効を示し、慢性複雑性腎盂腎炎 1 例は細菌尿が存続したが、膿尿が消失し、有効と判定した。急性前立腺炎は細菌尿、膿尿、排尿痛ともに消失し、著効を示し、慢性前立腺炎では細菌尿は消失し、膿尿は改善し、有効と判定した。

保存しえた 62 株の MIC を Table 7 に示した。*E.coli* 46 株、*P.mirabilis* 6 株が主な菌株であった。

E.coli の感受性分布を示したものが Fig 4 であるが、 10^6 cells/ml 接種の場合、CCL では MIC は 0.4～12.5 μ g/ml に分布し、peak は 1.6～3.1 μ g/ml にあるが、CEX では 3.1～25 μ g/ml に分布し、peak は 6.25 μ g/ml に認めた。 10^8 cells/ml 接種の場合、両剤とも 25 μ g/ml に peak があるが、CCL では 1.6 μ g/ml にも小さな peak がみられた。

P.mirabilis 6 株、*K.pneumoniae* 2 株では 10^6 、 10^8 cells/ml 接種ともに CCL の方が 1～2 管 MIC 値は優れていた。*Serratia*、*P.morganii*、*S.faecalis* はいずれも、CCL、CEX とともに 200 μ g/ml 以上の耐性を示した。

細菌学的効果を示したものが Table 8 である。*E.coli* 1 株、*K.pneumoniae* 1 株、*Serratia* 2 株が存続し、他の 61 株は消失し、消失率は 93.8% であった。投与後出現した細菌は 1 株もみられなかった。存続した菌の MIC (10^6 cells/ml 接種) をみると、*Serratia* 2 株は

Table 5 Clinical result in chronic complicated cystitis

Case No.	Sex	Age	Clinical diagnosis	Underlying disease	Dosage mg × times × days	Bacteriuria*		MIC** (μg/ml)	Pyuria*	Overall clinical efficacy	Side effect
						Organisms	Count (/ml)				
57	M	56	Chronic cystitis	Bladder tumor (post-ope)	500 × 3 × 7	<i>P. morganii</i> (-)	10 ⁴	200	(+++) (-)	Excellent	(-)
58	M	57	Chronic cystitis	Bladder tumor (post-ope)	250 × 3 × 7	<i>Serratia</i> (-)	>10 ⁵	>200	++ ++	Poor	Gastric discomfort
59	F	76	Chronic cystitis	Renal stone (post-ope)	250 × 3 × 5	<i>K. pneumoniae</i> (-)	>10 ⁵	3.13	+ -	Excellent	(-)
60	M	64	Chronic cystitis	Bladder tumor (post-ope)	250 × 3 × 7	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	>10 ⁵ >10 ⁵	>200 >200	++ ++	Poor	(-)
61	M	72	Chronic cystitis	Bladder tumor (post-ope)	500 × 3 × 7	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	10 ⁷ 10 ⁴	>200 >200	++ +	Poor	(-)

* Before treatment
After treatment

** MIC of cefaclor; Inoculum size: One loopful of 10⁶ cells/ml

Table 6 Clinical results in miscellaneous UTI

Case No.	Sex	Age	Clinical diagnosis	Underlying disease	Dosage mg X times X days	Bacteriuria*			Pyuria*	Symptom*	Overall clinical efficacy	Side effect
						Organisms	Count (/ml)	MIC** (µg/ml)				
62	M	63	Acute pyelonephritis	(-)	500 X 3 X 7	<i>E. coli</i> (-)	>10 ⁵	3.13	+++ —	Fever —	Excellent	(-)
63	F	47	Chronic pyelonephritis	Renal stone	250 X 3 X 7	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ²	1.56 1.56	++ —		Good	(-)
64	M	47	Acute prostatitis.	Urethral stricture	250 X 3 X 5	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁵	3.13	++ —	Miction pain —	Excellent	(-)
65	M	70	Chronic prostatitis	Prostatic stone	250 X 3 X 7	<i>E. coli</i> (-)	>10 ⁵	1.56	+++ ±		Good	(-)

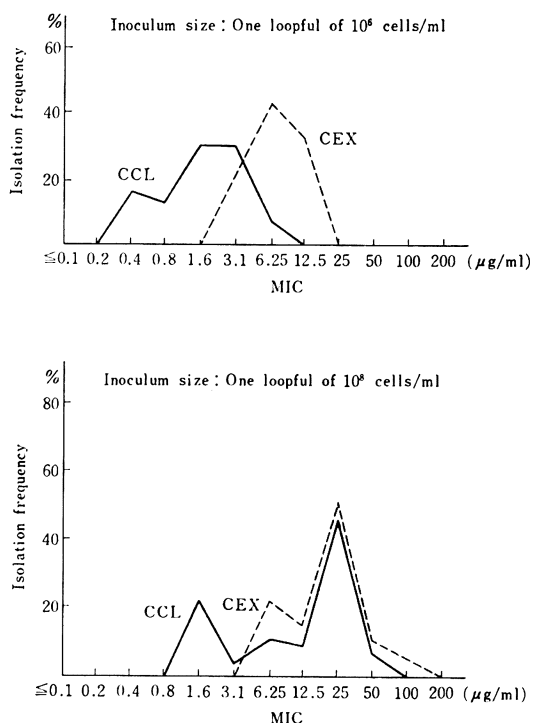
* Before treatment
After treatment

** MIC of cefaclor; Inoculum size: One loopful of 10⁶ cells/ml

Table 7 Sensitivity distribution of clinical isolates

Organisms (Strains)	Drug	cells/ml	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.25	12.5	25	50	100	200	>200 µg/ml
<i>E. coli</i> (46)	CCL	10 ⁸				10	2	5	4	21	3	1		
		10 ⁶		8	6	14	14	3	1					
	CEX	10 ⁸						10	7	23	5		1	
		10 ⁶					10	20	15	1				
<i>Proteus mirabilis</i> (6)	CCL	10 ⁸				1	3		2					
		10 ⁶				1	5							
	CEX	10 ⁸							2	4				
		10 ⁶							6					
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (2)	CCL	10 ⁸					1		1					
		10 ⁶				1	1							
	CEX	10 ⁸								2				
		10 ⁶								2				
<i>Serratia</i> (3)	CCL	10 ⁸												3
		10 ⁶												3
	CEX	10 ⁸												3
		10 ⁶												3
<i>Proteus morganii</i> (1)	CCL	10 ⁸												1
		10 ⁶										1		
	CEX	10 ⁸												1
		10 ⁶												1
<i>Acinetobacter</i> (1)	CCL	10 ⁸			1									
		10 ⁶	1											
	CEX	10 ⁸					1							
		10 ⁶			1									
<i>S. aureus</i> (1)	CCL	10 ⁸					1							
		10 ⁶				1								
	CEX	10 ⁸						1						
		10 ⁶					1							
<i>S. faecalis</i> (1)	CCL	10 ⁸											1	
		10 ⁶											1	
	CEX	10 ⁸											1	
		10 ⁶											1	
<i>Micrococcus</i> (1)	CCL	10 ⁸				1								
		10 ⁶		1										
	CEX	10 ⁸					1							
		10 ⁶					1							

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates
E. coli 46 strains



200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったが, *E. coli*, *K. pneumoniae* はそれぞれ 3.13, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

本剤による自覚的副作用として慢性膀胱炎 1 例に胃部不快感を認めたが, 投薬を中止するほどではなかった。測定可能であった症例で, 臨床検査値に投与後異常を示したものはなかった。

III. 考 案

CCL は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* 等に対し, CEX と比較してかなり優れた抗菌力を有している。今回の成績でも, 症例分離の *E. coli* の MIC 値は CEX より 2~4 倍優れ, とくに 10^6 cells/ml 接種の場合, 顕著であった。

CCL の吸収, 排泄に関して健康成人を対象として検討したが, 空腹時投与で投与後 45 分に血中濃度の peak がみられ, 6 時間後には測定不能となり, 尿中排泄率は 6 時間までで, ほぼ 65~70% であった。BLACK ら⁴⁾ は食後投与では空腹時投与より, 血中濃度の peak の遅れがあり, 2 時間後に peak を示し, その peak 値は低い, その回収率は空腹時投与とほとんど変りないと報告している。そこでわれわれは空腹時投与の方が高い血中濃度が得られることを考慮し, 空腹時投与にて臨床検討を行なった。起床時, 午後 2 時頃, 就寝時の 3 回投与を原則とした。

今回の急性単純性膀胱炎での成績では 56 例中著効は 48 例 (85.7%), 有効は 8 例 (14.3%) であり, きわめてよい成績であった。新薬シンポジウム (第 25 回日本化学療法学会東日本支部総会) での石神の UTI 薬効評価基準による急性単純性膀胱炎の報告⁵⁾ でも著効 83.9

Table 8 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	49	48/49 (98.0%)	1	0
<i>K. pneumoniae</i>	2	1/2 (50%)	1	0
<i>Proteus mirabilis</i>	6	6/6 (100%)	0	0
<i>Proteus morganii</i>	1	1/1 (100%)	0	0
<i>Serratia</i>	3	1/3 (33.3%)	2	0
<i>Acinetobacter</i>	1	1/1 (100%)	0	0
<i>S. aureus</i>	1	1/1 (100%)	0	0
<i>S. faecalis</i>	1	1/1 (100%)	0	0
<i>Micrococcus</i>	1	1/1 (100%)	0	0
Total	65	61/65 (93.8%)	4	0

%, 有効 14.9% であり, ほぼわれわれと同様の成績であった。また西村ら⁹⁾の Cefatrizine (CFT), CEX での急性単純性膀胱炎の有効率はそれぞれ 99.0%, 97.8% であり, 著効率は 75.8%, 72.8% であった。一般に急性単純性膀胱炎は抗生剤に対してきわめて感受性が高いが, CCL は CFT や CEX の場合より, 著効率が高いのが特長である。これは他剤より抗菌力が強く, 殺菌作用の優れていることの反映であろう。

複雑性尿路感染症症例は 5 例と少なく, はっきりした傾向はつかめなかったが, 石神の報告⁵⁾ では有効率は全体で 57.3% であり, 経口剤としては比較的よい成績であった。

副作用は 65 例中 1 例に胃部不快感が認められたが, 新薬シンポジウムの報告⁵⁾ でも消化器症状が主なもので, 全体で 2% と低い発現率であった。

文 献

1) SANDERS, C. C.: *In vitro* studies with cefaclor, a new

oral cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12 (4): 490~497, 1977

2) SILVER, M. S.; G. W. COUNTS, D. ZELEZNIK & M. TURCK: Comparison of *in vitro* antibacterial activity of three oral cephalosporins: cefaclor, cephalixin and cephadrine. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12(5): 591~596, 1977

3) UTI 薬効評価基準 (第 1 版), 1977

4) BLACK, H. R.; R. S. GRIFFITH & K. S. ISRAEL: Personal communication.

5) 第 25 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム; Cefaclor: 1978

6) 西村洋司, 岸 洋一, 高安久雄: 二重盲検法による尿路感染症に対する化学療法剤の臨床的評価—Cefatrizine と Cephalixin について—1, 急性単純性膀胱炎. *Chemotherapy* 24(9): 1880~1888, 1976

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATIONS OF CEFACLOR IN THE FIELD OF UROLOGY

HIROICHI KISHI, KIICHIRO TAGO, and TADAO NIIJIMA

Departement of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

YOJI NISHIMURA

Departement of Urology, Mitsui Memorial Hospital

KAZUKI KAWABE

Department of Urology, Sanraku Hospital

HIROSHI NITO

Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital

ISAO SAITO

Departement of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

RYUZO MIYAMURA

Departement of Urology, Saitama Chuo Hospital of Social Health Insurance

Laboratory and clinical evaluations were performed on a new oral cephalosporin, cefaclor, and the results were obtained as follows.

1. When cefaclor was administrated orally once at dose of 250 mg and 500 mg in 5 healthy fasting subjects by cross over method, the mean peak plasma levels were 9.7 $\mu\text{g/ml}$ and 13.4 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The mean plasma levels were undetectable after 6 hours. The urinary recovery rates within 6 hours were 69.0% and 65.2% respectively.

2. Fifty-six female patients with acute simple cystitis were treated with 750 mg daily for 3 days. Excellent response was obtained in 48 patients and good response in 8, and the effectiveness rate was 100%. Five patients with chronic complicated cystitis were treated with 750 mg or 1,500 mg daily for 5 or 7 days. Excellent response was obtained in 2 patients and poor response in 3, and the effectiveness rate was 40%.

3. At 10^6 cells/ml inoculum size, MIC of cefaclor against most of the strains of *E. coli* isolated from those patients was $\leq 3.1 \mu\text{g/ml}$.

4. Gastric discomfort was complained in one out of 65 cases who were administrated cefaclor in this trial.