

難治性尿路感染症をもつ高令者における Cefaclor による治療経験

中内 浩二・村山 猛男

東京都養育院付属病院泌尿器科

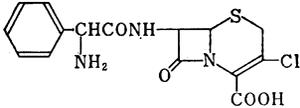
老人の難治性尿路感染症 27 症例に対し、Cefaclor の内服投与による治験を 29 回行なった。このうち患者条件不適および内服終了直後の来院不能例などにより、UTI 薬効評価基準による治療効果の検討となり得たのは、16 症例 17 回の治験である。この結果 17 回の治験のうち、著効 4、有効 4、無効 9 で有効率は 47.1% であった。また、除菌率は 73.1% であった。

副作用に関しては、Al-P、CRP で異常な上昇を示した数例があり、その後の経過観察で問題なかったものは無かったが、本剤の影響では無いとは断言できない。

序 文

Cefaclor は米国 Eli Lilly 社で開発された経口用 Cephalosporin 系抗生物質で、Fig. 1 に示す化学構造式を有する。

Fig. 1 Chemical structure of cefaclor



本剤の特長は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に強い抗菌力を示し、特に *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* に対しては Cephalexin よりもかなり優れた抗菌力を有する¹⁾。また、副作用は Cephalexin に比べ、同程度ないしそれ以下と考えられる実験成績が得られている²⁾。

このたび、本剤を老人の難治性尿路感染症患者に用いて治療する機会を得たので、その成績を報告する。

1. 対象および治療、検査方法

a) 治療対象

治療の対象として東京都養育院付属病院にて外来治療あるいは入院治療中の各種基礎疾患をもつ難治性尿路感染症患者 27 例を選んだ。全例とも高令者であり最高 92 才、最低 67 才、平均年齢 77.6 才、男女比は 20 対 7 である。基礎疾患としては前立腺肥大症が最も多く、その他 Table 1 に示したとおりであり、また、尿道カテーテル留置の有無、残尿存在の有無なども同じ表に記した。

b) 治療・検査方法

Cefaclor (以下 CCL と略す) の投与量は全例とも 1 日あたり 750 mg とし、これを分 3 にて内服せしめた。投与日数は原則として 7 日間としたが、症例により 5 日間から 14 日間までの異同がある。各症例に対して投薬

前および投薬終了後に、尿細菌検査、尿沈査の鏡検、血算、生化学、肝機能検査を行なった。また、投与中の自覚症状の変化、体温の変化なども、出来る限り記録しよう心掛けた。

2. 治療成績

CCL 投与の効果判定は UTI 薬効評価基準³⁾ に従った。薬剤投与は 27 症例中 2 例に対しては 2 回ずつ行なったため、治療回数は 29 回となった。症例 No. 13 と No. 15, No. 17 と No. 18 が同一患者である。このうち投薬直後來院不能で、各種検査の行なえなかったもの 3 症例、UTI 薬効評価基準における患者条件を満たさなかったもの 9 症例の計 12 回が治療効果判定の対象から除外された。除外例 12 回を除外理由別に分けると、細菌学的検査未実施のもの 3 回、投薬前菌陰性のも 4 回、投薬前尿中生菌数が 10^4 cells/ml 未満のもの 5 回である。除外例のうち副作用の評価は、臨床症状については 12 例全例、検査成績については 9 例について行なった。

a) 総合効果判定

効果判定の対象となったのは 16 症例、17 回である。17 回の検討の結果は、Table 1, 2 で示したように著効 4 例、有効 4 例で有効率 47.1% であった。次に、尿道カテーテル留置の有無および単独感染か混合感染か等により分類したグループ別効果判定によると、個々のグループの症例数が少なく、多くは語れないが単独感染と混合感染とで差は無さそうにみえる (Table 3)。なお、この場合、我々の検査室では総菌数以外は培地上の colony 数で個々の菌数を代用しており、Table 1 の (++) 以上は 10^5 cells/ml 以上、(+) という記載で c が 10 以上は 10^4 cells/ml 台、c が 10 以下の場合は 10^3 cells/ml 台となっている。

b) 起因菌に対する効果

Table 1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with CCL

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (RUV)	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*
			Underlying condition				Dose g × /day	Route	Duration (day)	
1	85	M	Chronic cystitis BPH Urethral stricture		— (300 ml)	G-4	0.25 × 3	P.O.	7	+++ —
2	78	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder		— (400 ml)	G-4	0.25 × 3	P.O.	7	+++ ±
3	78	M	Chronic cystitis Bladder cancer		— (30 ml)	G-6	0.25 × 3	P.O.	7	+++ ++
4	87	F	Chronic cystitis Urine incontinence		+	G-5	0.25 × 3	P.O.	7	++ ++
5	77	M	Chronic cystitis BPH		— (30 ml)	G-6	0.25 × 3	P.O.	7	+++ —
6	89	F	Chronic cystitis Dysuria		— (40 ml)	G-6	0.25 × 3	P.O.	7	+++ —
7	83	M	Chronic cystitis Prostatic cancer Post. op. 2M4d Urethral stricture		— (a few)	G-2	0.25 × 3	P.O.	14	+++ +++
8	75	M	Chronic cystitis BPH		— (10 ml)	G-4	0.25 × 3	P.O.	9	++ ±
9	85	F	Chronic cystitis Dysuria lt. Contracted kidney		— (30 ml)	G-4	0.25 × 3	P.O.	10	+ —
10	71	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder		+	G-1	0.25 × 3	P.O.	14	+++ +++
11	76	M	Chronic cystitis BPH		— (10 ml)	G-4	0.25 × 3	P.O.	7	++ —
12	73	M	Chronic cystitis BPH Prostatic stone Urethral stricture		— (40 ml)	G-4	0.25 × 3	P.O.	7	++ +
13	67	M	Chronic cystitis Urethral stricture		— (400 ml)	G-4	0.25 × 3	P.O.	5	+ ++
14	80	M	Chronic cystitis BPH		— (10 ml)	G-4	0.25 × 3	P.O.	7	++ ++

RUV : Residual urine volume

Bacteriuria*				Evaluation**		Side effects	Remarks
Species	Count	MIC		UTI	Dr		
		10 ⁸	10 ⁶				
<i>E. coli</i>	>10 ⁵	1.56	0.78	Excellent	Excellent	—	
—							
<i>E. coli</i>	>10 ⁵	12.5	6.25	Moderate	Good	—	
—							
1) <i>E. coli</i> (+++) 2) <i>Corynebacterium</i> (+ ₄)	>10 ⁵	1) 3.12 2) 0.39	3.12 0.39	Poor	Poor	—	
<i>E. coli</i>	>10 ⁵						
1) <i>E. coli</i> (+++) 2) <i>P. mirabilis</i> (+++) 3) <i>Enterococcus</i> (+ ₅₀) 4) <i>Enterobacter</i> (+ ₂)	>10 ⁵	1) 12.5 2) 3.12 3) 100 4) 3.12	3.12 1.56 100 1.56	Poor	Poor	—	
1) <i>Klebsiella</i> (+++) 2) <i>Enterococcus</i> (+ ₃)	>10 ⁵	1) >100 2) 50	>100 50				
1) <i>E. coli</i> (+++) 2) <i>Micrococcus</i> (+ ₈₀) 3) <i>Corynebacterium</i> (+ ₅₀)	>10 ⁵	1) 6.25	3.12	Excellent	Excellent	—	
—							
1) <i>E. coli</i> (+++) 2) <i>Klebsiella</i> (++) 3) α -hemolytic <i>streptococcus</i> 4) <i>S. aureus</i> (+ ₆₈)	>10 ⁵	1) 0.78 2) 6.56 3) 1.56 4) 3.12	0.39 0.78 0.78 1.56	Excellent	Excellent	—	
—							
<i>Klebsiella</i>	>10 ⁵	>100	6.25	Poor	Poor	—	
1) <i>Klebsiella</i> (+++) 2) <i>E. coli</i> (+++) 3) <i>Enterococcus</i> (++) 4) <i>Staphylococcus</i> (+ ₃)	>10 ⁵						
<i>Klebsiella</i>	>10 ⁵	100	25	Moderate	Good	—	
—							
<i>Klebsiella</i>	>10 ⁵	6.25	3.12	Excellent	Excellent	—	
—							
<i>Klebsiella</i> (++)	>10 ⁵						
<i>Klebsiella</i> (+++)	>10 ⁵			Poor	Poor	—	
<i>Pseudomonas</i>	>10 ⁵	>100	>100	Poor	Poor	Dizziness	
<i>Pseudomonas</i>	4 × 10 ³						
<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	>100	100	Poor	Poor	—	
<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	>100	100				
<i>Serratia</i>	>10 ⁵	>100	100	Moderate	Good	—	
—							
<i>Acinetobacter</i>	>10 ⁵	6.25	6.25	Poor	Poor	—	
<i>Acinetobacter</i>	>10 ⁵	>100	>100				

* Before treatment
After treatment

** UTI : Criteria by the committee of UTI
Dr : Dr's evaluation

Table 1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with CCL (cont'd)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (RUV)	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*
						Dose g X /day	Route	Duration (day)	
15	67	M	Chronic cystitis Urethral stricture	- (400 ml)	G-4	0.25 X 3	P.O.	7	$\frac{\pm}{+}$
16	92	M	Chronic cystitis BPH Prostatic stone	- (300 ml)	G-4	0.25 X 3	P.O.	7	$\frac{+}{++}$
17	83	F	Chronic cystitis Bladder cancer	-	G-4	0.25 X 3	P.O.	5	$\frac{+++}{+++}$
18	83	F	Chronic cystitis Bladder cancer	-		0.25 X 3	P.O.	7	$\frac{+++}{-}$
19	88	M	Chronic cystitis BPH Post. op. 2M	-		0.25 X 3	P.O.	7	$\frac{++}{+}$
20	73	M	Chronic cystitis BPH	- (25 ml)		0.25 X 3	P.O.	7	$\frac{+}{-}$
21	71	M	Chronic cystitis BPH Post TUR-op. 1M Urethral stricture	- (a few)		0.25 X 3	P.O.	7	$\frac{+++}{-}$
22	67	M	Chronic cystitis Prostatic cancer Post. op. 3M 2d	- (a few)		0.25 X 3	P.O.	7	$\frac{+}{+}$
23	75	M	Chronic cystitis BPH Post. op. 1M 10d	- (a few)		0.25 X 3	P.O.	7	$\frac{++}{-}$
24	69	M	Chronic cystitis BPH	+		0.25 X 3	P.O.	6	$\frac{-}{-}$
25	78	M	Chronic cystitis BPH Bladder diverticulum	- (160 ml)		0.25 X 3	P.O.	7	$\frac{-}{-}$
26	69	M	Chronic cystitis BPH Post. op.	+		0.25 X 3	P.O.	5	$\frac{-}{-}$
27	68	F	Chronic cystitis Urine incontinence Senile dementia	-		0.25 X 3	P.O.	7	$\frac{+++}{-}$
28	80	M	Chronic cystitis Prostatic cancer Post. op. 1M 9D	-		0.25 X 3	P.O.	14	$\frac{+++}{-}$
29	84	M	Chronic cystitis BPH Hemiplegia	+		0.25 X 3	P.O.	7	$\frac{++}{-}$

RUV : Residual urine volume

Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
Species	Count	MIC 10 ⁸ 10 ⁶	UTI	Dr		
<i>Corynebacterium</i> (+)	>10 ⁵		Poor	Poor	-	
<i>Serratia</i>	>10 ⁵					
<i>Corynebacterium</i> (+ ₅₆)	3.6×10 ⁴		Poor	Poor	-	
<i>Pseudomonas</i>	>10 ⁵	>100 100				
<i>Enterococcus</i> (+ ₅₀)	>10 ⁵	1) 100 100 2) 100 100	Moderate	Good	-	
-				Good	-	
-						
<i>Enterococcus</i> (+ ₆₀) <i>Corynebacterium</i> (+ ₆)	10 ³			Good	-	
-						
<i>Micrococcus</i> (+ ₇) <i>Pseudomonas</i> (+ ₄)	5×10 ³			Good	-	
-						
<i>E. coli</i>	4×10 ⁴			Good	-	
-						
-				Good	-	
-						
-				Good	-	
-						
<i>Klebsiella</i>	<10 ³			Unknown	-	
-						
1) <i>Klebsiella</i> (+ ₃) 2) <i>E. coli</i> (+ ₁) 3) <i>Enterococcus</i> (+ ₇)	2×10 ³			Unknown	-	
-						
-				Unknown	-	
-						
1) <i>Citrobacter</i> (++) 2) <i>P. morganii</i> (+ ₇) 3) <i>Enterococcus</i> (++)	>10 ⁵	1) 100 12.5 2) >100 100 3) 6.25 3.12		Unknown	-	
Not examined						
-				Unknown	-	
Not examined						
<i>Enterococcus</i>	>10 ⁵	100 100		Unknown	-	
Not examined						

* Before treatment
After treatment

** UTI : Criteria by the committee of UTI
Dr : Dr's evaluation

Table 2 Overall clinical efficacy of CCL in complicated U.T.I.

0.25 g × 3/day, 5 days treatment				
Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	4	2	2	8 (47.1%)
Decreased				
Replaced			2	2 (11.8%)
Unchanged	1		6	7 (41.2%)
Efficacy on pyuria	5 (29.4%)	2 (11.8%)	10 (58.8%)	Case total 17
Excellent		4 (23.5%)		
Moderate		4		
Poor		9		
			8/17	(47.1%)

Table 3 Overall clinical efficacy of CCL classified by type of infection

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effective- ness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (5.9%)			1	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (5.9%)			1	0%
	3rd group (Upper U.T.I.)	0 (0%)				0%
	4th group (Lower U.T.I.)	11 (64.7%)	2	4	5	54.5%
	Sub total	13 (76.5%)	2	4	7	46.2%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (5.9%)			1	0%
	6th group (No catheter indwelt)	3 (17.6%)	2		1	66.7%
	Sub total	4 (23.5%)	2		2	50.0%
Total		17 (100%)	4	4	9	47.1%

総合判定では総菌数が効果判定の基準となっているため、ほかに個々の起因菌についての効果を調べる必要がある。個々の菌数に関しては上述のように培地上の colony 数を、菌数計算に代用して検討を行なった。この結果は Table 4 の如くで、*Pseudomonas*, *Acinetobacter* に効かなかった以外は、おおむね全般的に良い成績を示しており、全体として 73.1% の除菌率である。症例 No. 16 の *Pseudomonas*, 症例 No. 15 の *Serratia* の 2 菌種は菌交代であった。

c) 起因菌に対する効果と MIC の関係

各起因菌につき、その消長と MIC との関係調べて

みた (Table 5)。MIC は栄研環境科学研究所で測定したもので、Table 1 では接種菌量 10^8 , 10^6 cells/ml の MIC を記したが、Table 5 では 10^6 cells/ml の場合のみとした。一部の菌を除くと、MIC と陰性化との間には関連がみられる。MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ で陰性化した症例 No. 13 の *Serratia* と、No. 17 の *Enterococcus* はいずれも膿尿が改善されていない症例であり、除菌したものの他覚的には完全治癒をみなかった。また、症例 No. 7 の MIC $6.25 \mu\text{g/ml}$ で持続した *Klebsiella* は、菌量が 10^8 cells/ml の場合は MIC $>100 \mu\text{g/ml}$ であり、本症例は菌量が多かったものと考えられる。症例

Table 4 Bacteriological response to CCL in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	6	5 (83.3%)	1
<i>Klebsiella</i>	5	3 (60.0%)	2
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
<i>Pseudomonas</i>	2	0 (0%)	2
<i>Serratia</i>	1	1 (100%)	0
<i>Acinetobacter</i>	1	0 (0%)	1
<i>Corynebacterium</i>	4	4 (100%)	0
<i>Enterococcus</i>	2	1 (50.0%)	1
<i>Micrococcus</i>	1	1 (100%)	0
<i>Enterobacter</i>	1	1 (100%)	0
α -hemolytic streptococcus	1	1 (100%)	0
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0
Total	26	19 (73.1%)	7

* Persisted : regardless of bacterial count

No. 14 の *Acinetobacter* では、治癒前 MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であったのが治療後に $>100 \mu\text{g/ml}$ となっており、治療効果も認められなかった。

3. 副作用

臨床症状については 27 症例、29 回の治験につき調べることができた。耳なりおよび眩暈を投薬中に訴えたものが各 1 例あったが、前者は耳鼻科にて老人性難聴によるものとされており、後者は本剤内服と同時にそれまで続けていた循環器系薬剤数種を自分勝手に内服中止しており、CCL 内服終了後に再開したところ、眩暈がとれたもので、本剤の副作用と断定し難いものであった。この他の症例では副作用と考えさせる臨床症状は認められなかった。

検査成績は 24 症例 27 回の治験につき調べられており、Fig. 2 にまとめた。なお、正常範囲は点線で示してある。赤血球数、血色素、ヘマトクリット値では正常値以下を示した症例が多いが、本剤投与により極端に下降したものは無いようである。白血球数では正常下限の 4,800 を表に示さなかったが、異常高値から正常範囲への減少は認められる。異常低値への減少は、症例 No. 4

の 5,700 から 3,200 に減少した 1 例があるのみである。血小板に関しては目立った変化は無い。肝機能検査では総ビリルビン値には特別なことは無いが、症例 No. 10 で、14 日間の投薬の間に AI-P が、82→120→124 と上昇し、GOT は 131→280→157、GPT は 88→325→155 と投薬中に上昇したものが再び下降している。AI-P では、この症例の他に正常から異常（症例 No.3）、異常から異常（症例 No. 14）の各 1 例があるが、GOT、GPT ではこの他に異常な変化は認められていない。腎機能に関しては、BUN、血清クレアチニン値において問題になったものは無い。CRP では下降例も多いが、上昇が 3 例 4 回にみられている。AI-P、CRP の異常値となった症例については、その後の経過で下降したものの、異常値のままであったもの等があるが、少なくとも臨床的に問題となったものは無かった。しかし、異常値となったことと投薬が無関係であったとは断言できない。

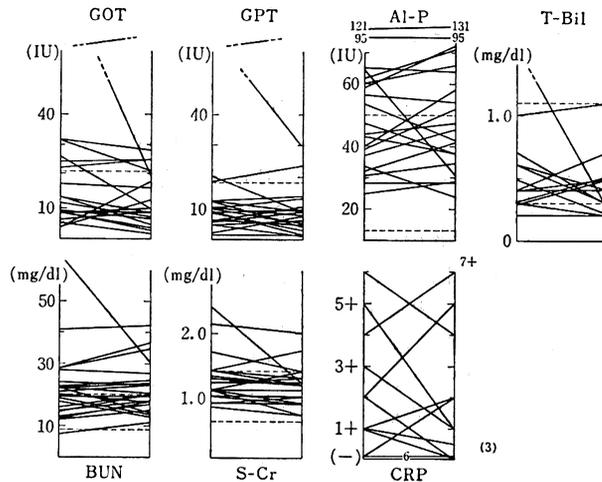
考 按

老人での難治性尿路感染症 27 症例、29 回の治験を Cefaclor で実施した。このうち患者条件不適および内

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response in CCL treatment

Isolates	MIC (μg/ml)				Inoculum size 10 ⁶ cells/ml						Not done	Total	
	≤0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>	1/1	1/1		2/3	1/1								5/6
<i>Klebsiella</i>		1/1		1/1	0/1		1/1					0/1	3/5
<i>P. mirabilis</i>			1/1										1/1
<i>Pseudomonas</i>									0/1	0/1			0/2
<i>Serratia</i>									1/1				1/1
<i>Acinetobacter</i>					0/1								0/1
<i>Corynebacterium</i>	1/1											3/3	4/4
<i>Enterococcus</i>									1/2				1/2
<i>Micrococcus</i>												1/1	1/1
<i>Enterobacter</i>			1/1										1/1
<i>α-hemolytic streptococcus</i>		1/1											1/1
<i>S. aureus</i>			1/1										1/1
Total	2/2 (100%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	3/4 (75%)	1/3 (33.3%)		1/1 (100%)		2/4 (50%)	0/1 (0%)		4/5 (80%)	19/26 (73.1%)

Fig. 2-1 Laboratory findings before and after CCL administration

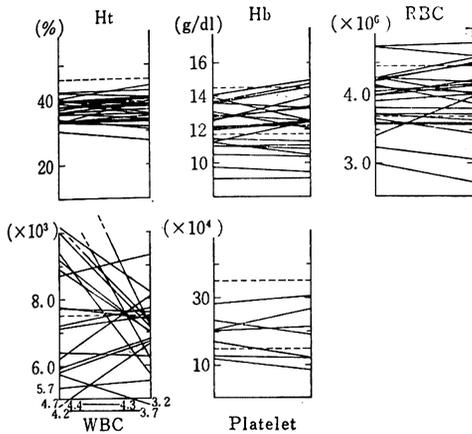


服終了直後の来院不能等により UTI 薬効評価基準による治療効果の検討の対象としたのは 16 症例, 17 回である。効果は著効 4, 有効 4, 無効 9 で有効率は 47.1% であった。

起因菌に対する効果では, *Pseudomonas*, *Acineto-*

bacter 以外に対しては, おおむね良好であり, 除菌率は 73.1% であった。起因菌の MIC と除菌効果をみると, 3.12 μg/ml~6.25 μg/ml を境として効果が分かれているようだが, 25 μg/ml 以上でも除菌された 3 菌種があった。

Fig. 2-2



副作用として、Al-P, CRP で異常な上昇を示した症例があり、その後の経過観察で問題となっものは無かつ

たが、本剤の影響でないとは断言出来なかった。

本剤の有用性について、今回の治験における有効率 47.1% は、第 25 回日本化学療法学会東日本支部総会におけるシンポジウムの報告に比較すると、やや低いように思えるが、本病院における患者の性格上、すなわち老人であること、難治性であることを考え合わせると特に低い有効率とは思えない。臨床例数が少ないので断定できないが、一応、有用性のある薬剤と考えてよいと思われる。

文 献

- 1) SCHELD, W. M.; KORZENIOWSKI & [M. A. SANDE: *In vitro* susceptibility studies with cefaclor and cephalixin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12(2): 290~292, 1977
- 2) 第 25 回日本化学療法学会東日本支部総会, シンポジウム ; Cefaclor
- 3) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第 2 版), 1979

CEFACLOR THERAPY FOR THE AGED PATIENTS WITH STUBBORN URINARY TRACT INFECTION

KOJI NAKAUCHI and TAKEO MURAYAMA

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo

Cefaclor was administered to 27 aged patients with stubborn urinary tract infections in 29 courses. According to the criteria made by the UTI research group, 17 therapeutical courses in 16 cases were adopted to the evaluation and 8 courses of them were resulted in excellent or good (47.1%).

Regarding to the bacteriological response, 73.1% of the pathogens were eradicated and 6 strains appeared at the end of the therapies in 4 courses. In these therapeutical courses, no critical adverse effects were noted except elevations of Al-Pase and CRP values in some cases.