

Cefaclor の 泌尿器科領域における検討

岡田 敬司・河村 信夫・大越 正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

新経口用 Cephalosporin 剤である Cefaclor を臨床例 50 例に使用し、88.0% の有効率を得た。また UTI 薬効評価基準に従えば、急性症 (22 例) で 100%, 慢性症 (7 例) で 71.4% の有効率であった。副作用は軽度の胃腸障害が 2 例に認められたのみで重篤なものはない。起炎菌のうち *E. coli* は 31 株あったが消失率は 90.3% であった。

この 31 株のうち 19 株の Cefaclor, Cephalexin, CGP9000 に対する MIC を測定し、Cefaclor が最も優れた抗菌力を示すことがわかった。

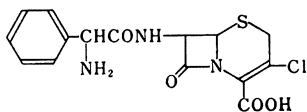
若い健康成人 4 名に Cefaclor 750 mg を 1 回投与し、血清中濃度および尿中回収率をみたが Cephalexin, Cefradine などと同様の結果を得た。

また体重 5 kg の家兎に 250 mg の Cefaclor を経口投与したが、脱水状態とそうでない場合とでは、血中濃度が 1 時間値でかなり差があり脱水状態のものの方が高く、ヒトの場合と同様な結果を得た。

はじめに

Cefaclor は Eli Lilly 社で開発された経口用 Cephalosporin 剤で、Fig. 1 に示すように 3 位に直接 Cl 原子が結合している

Fig. 1 Chemical structure of cefaclor



構造式を持つ分子量 367.5 の物質である¹⁾。本剤は Cephalexin (以下 CEX と略), Cefradine (以下 CED と略) などの経口用 Cephalosporin 剤に比し、抗菌力が強く、多くのグラム陽性および陰性細菌に殺菌作用を示すとされている²⁾。とくに、*E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* に対しては他の経口用 Cephalosporin より強い効果を示すが³⁾, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, indole-positive *Proteus* sp. などには、ほとんど効果がないとされる点²⁻⁴⁾では他の経口用 Cephalosporin 剤と同じである。

今回、われわれは本薬剤を使用する機会を得たので、基礎的な検討と臨床例における効果を報告する。

I. 基礎的検討

健康で若い成人 4 名 (体重 67~68 kg) に Cefaclor 750 mg を 1 回経口投与し、血中濃度、尿中濃度を測定した。このうち 2 名には投薬 36 時間前より最低限必要以上の水分摂取を禁じ、10 時間前より禁食禁水とした。

残りの 2 名には毎食後 300 ml の水分を摂取させ、排尿後は、尿量に見合った水分を摂取させた。また投薬

10 時間前より禁食としたが、水分はできるだけ摂らせるようにした。

それらの結果は、Fig. 2, 3, 4 に図示する如くであっ

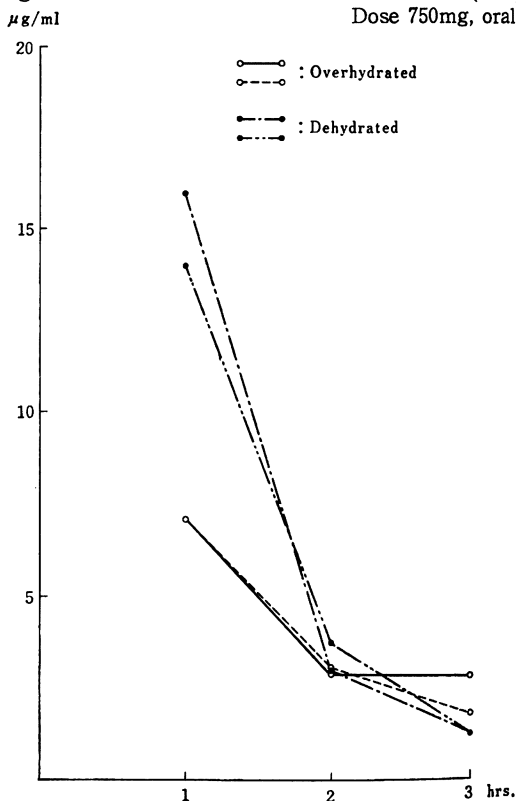
Fig. 2 Serum levels of cefaclor in volunteers (n=4)
Dose 750mg, oral

Fig. 3 Urinary recovery of cefaclor
Dose 750mg, oral

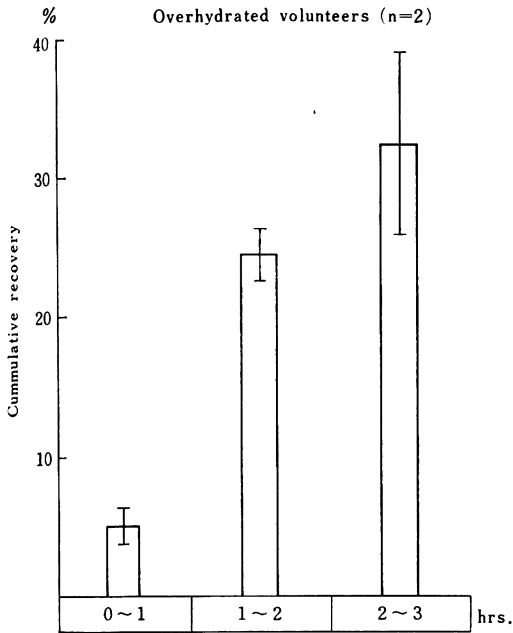
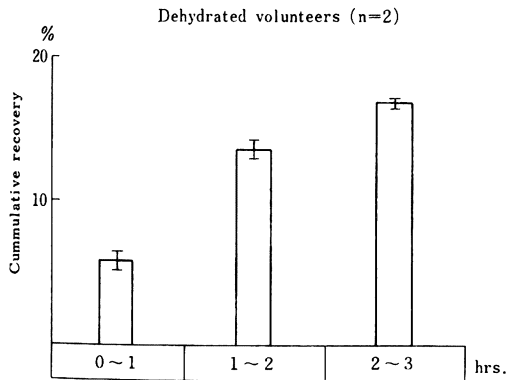


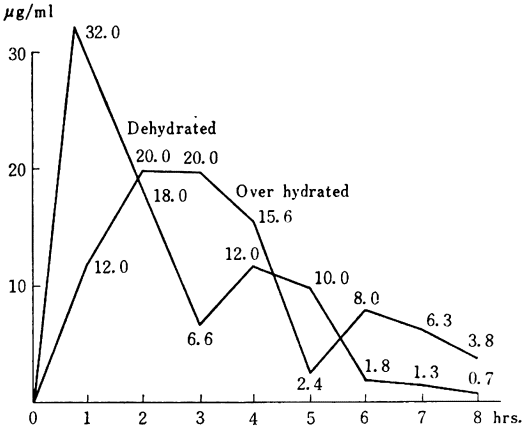
Fig. 4 Urinary recovery of cefaclor
Dose 750mg, oral



た。血清濃度では脱水群の方が投与 1 時間後では明らかに高値を示したが、2, 3 時間後には差がなくなっている。また尿中回収率では、脱水群の方が明らかに低い値を示していることがわかる。

つぎに体重 5 kg の家兎を使用し、投薬前 48 時間、水分摂取をさせなかった 1 羽と、普通に水分を摂取させた 1 羽に 250 mg の Cefaclor を経口投与し、その血清濃度を測定したが Fig. 5 に示すように、投与 1 時間目の血清濃度に差がみられるものの、2, 4 時間目では差がなく、6 時間目以後は溢水にした方が血清濃度が高い結果が得られた。なお、血中および尿中濃度測定は、

Fig. 5 Serum levels of cefaclor (rabbit)
Dose 250 mg, oral



Time sampled (h.)	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Dehydrated	1.78	32.0	18.0	6.6	12.0	10.0	1.78	1.26	0.66
Overhydrated	0	12.0	20.0	20.0	15.6	2.4	8.0	6.3	3.8

ヒトでは標準希釈液として 1/10 M 磷酸緩衝液 (pH 6.0) を用い、家兎では家兎血清を用い *Micrococcus luteus* ATCC9341 を検定菌とした薄層カップ法で行った。

II. 臨床的検討

対象となった症例は 50 名で、Cefaclor を 1 日量 750 mg, すなわち 1 回 250 mg カプセルを 1 日 3 回、毎食前に投与した。投与日数は急性疾患では 3 日、慢性疾患では 5 日と UTI の薬効評価基準にそって投与し、効果判定もそれに従った。対象疾患は急性単純性膀胱炎 29 例、慢性膀胱炎 5 例、慢性腎盂腎炎 1 例、急性腎盂腎炎 3 例、急性尿道炎 4 例、急性前立腺炎 5 例、急性副睪丸炎 2 例、前立腺床炎 1 例の計 50 例である。

このうち UTI の薬効評価基準に合致する症例を集めると急性単純性膀胱炎の 22 例と慢性膀胱炎の 5 例および慢性腎盂腎炎の 1 例、前立腺床炎の 1 例で急性症 22 例、慢性症 7 例である。これらに対する Cefaclor の有効率は急性症では著効 21 例、有効 1 例と 100% となり慢性症では著効 5 例、無効 2 例で 71.4% となった。(Table 1-1, 2, 3)

このほかに UTI の薬効評価基準に合致しない急性症の症例が 21 例あり、これらの症例については、その主治医判定を、Table 1 の effect 欄に () で示したが、著効 12 例、有効 5 例、無効 4 例であった。総合的な臨床効果は急性症で、90.7% 慢性症で 71.4%, 両方を合せると 88.0% となる。これらの症例のうち、17 例について施行し得た血液諸検査値に異常値を示した症例はなかったが、白舌苔 (3 日目, Case No. 11) および

Table 1-1 Clinical effect of cefaclor
No.1~22, 30~50 : 250 mg × 3/day-3 days
Dosage [No.23~29 : 250 mg × 3/day-5 days

No.	Sex	Age	Diagnosis	Before treatment										Effect	Side effect
				After treatment											
				Pyuria	Organism	Cells/ml	MIC		Disc		CEX	AB-PC			
							(10 ⁶)	(10 ⁵)	(10 ⁶)	(10 ⁵)					
1	F	40	Acute cystitis	20~30/1	<i>E. coli</i>	10 ⁶	6.25	25	++	+++	+++	Excellent	—		
				—	—										
2	F	21	Acute cystitis	10~20/1	<i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁵ 10 ⁵	0.78	3.12	+++ +	+++ ++	+++ ++	Excellent	—		
				—	—										
3	F	27	Acute cystitis	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.12	3.12	+++	+	+	Excellent	—		
				—	—										
4	F	23	Acute cystitis	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷			+++	+++	+++	Excellent	—		
				—	—										
5	F	34	Acute cystitis	10~15/1	<i>E. coli</i>	10 ⁷			+++	+++	+++	Excellent	—		
				—	—										
6	F	51	Acute cystitis	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	>100	>100	+++	+++	+++	Excellent	—		
				—	—										
7	F	35	Acute cystitis	10~15/1	<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.12	50	++	++	++	Excellent	—		
				—	—										
8	F	36	Acute cystitis	7~10/1	<i>E. coli</i>	10 ⁵	12.5	12.5	+++	—	—	Excellent	—		
				—	—										
9	F	27	Acute cystitis	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷			+++	+++	+++	Excellent	—		
				—	—										

10	F	31	Acute cystitis	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	3.12	6.25	+++	+++	Excellent	-
				-	-							
11	F	24	Acute cystitis	5~10/1	<i>E. coli</i>	10 ⁷	12.5	25	+++	+++	Excellent	+
				-	-							
12	F	21	Acute cystitis	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	12.5	50	+++	-	Excellent	+
				-	-							
13	F	29	Acute cystitis	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	6.25	6.25	+++	+++	Excellent	-
				-	-							
14	F	36	Acute cystitis	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	12.5	50	++	-	Excellent	-
				-	-							
15	F	26	Acute cystitis	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	100	100	++	-	Excellent	-
				-	-							
16	F	48	Acute cystitis	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	50	50	+++	+++	Excellent	-
				-	-							
17	F	25	Acute cystitis	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	6.25	6.25	+++	+++	Excellent	-
				-	-							
18	F	27	Acute cystitis	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.12	3.12	+++	+++	Excellent	-
				-	-							
19	F	34	Acute cystitis	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	12.5	12.5	+++	-	Excellent	-
				-	-							
20	F	17	Acute cystitis	10~20/1	<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.12	25	+++	-	Excellent	-
				-	-							

No.1~22, 30~50 : 250 mg X 3/day.3 days
Dosage No.23~29 : 250 mg X 3/day.5 days

Table 1-2 Clinical effect of cefaclor

No.	Sex	Age	Diagnosis	Pyuria	Before treatment						Effect	Side effect		
					After treatment				MIC (10 ⁶) (10 ⁵)				Disc CEX AB-PC	
					Organism	Cells/ml								
21	F	56	Acute cystitis	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	6.25	6.25	+++	-	Good	-		
				-	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i>	10 ⁵ 10 ⁵			+++	+++				
22	F	67	Acute cystitis	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	50	100	++	++	Excellent	-		
				-	-									
23	F	59	Chronic cystitis	10~15/1	<i>E. coli</i>	10 ⁷	6.25	6.25	+++	-	Excellent	-		
				-	-									
24	F	85	Chronic cystitis	+++	<i>Citrobacter</i>	10 ⁷	25	25	+++	-	Poor	-		
				++	<i>Citrobacter</i>	10 ⁷								
25	F	63	Chronic cystitis	20~30/1	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	12.5	25	+++	-	Excellent	-		
				-	-									
26	M	78	Chronic cystitis	+++	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁵	50	>100	+++	-	Excellent	-		
				1~2/1	-									
27	M	45	Chronic cystitis	+++	<i>P. cepacia</i>	10 ⁵	>100	>100	-	-	Poor	-		
				10~15/1	<i>P. cepacia</i>	10 ⁵								
28	F	34	Chronic pyelonephritis	10~12/1	<i>E. coli</i>	10 ⁷	6.25	12.5	+++	-	Excellent	-		
				3~4/1	-									
29	M	81	Inflammation of the prostatic bed	+++	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Enterococci</i>	10 ⁷ 10 ⁵ 10 ⁵			+++	-	Excellent	-		
				-	-									

30	F	73	Acute cystitis	10~15/1	<i>γ-Streptococci</i>	10 ⁵	3.13	3.13	+++	+++	(Excellent)	-
31	F	62	Acute cystitis	10~15/1	<i>γ-Streptococci</i>	10 ⁷			+++	+++	(Excellent)	-
32	F	68	Acute cystitis	10~15/1	<i>E. coli</i>	10 ⁵			+++	+++	(Excellent)	-
33	F	56	Acute cystitis	+++	<i>γ-Streptococci</i>	10 ³					(Excellent)	-
34	F	38	Acute cystitis	30~40/1 1~2/1	<i>K. pneumoniae</i>	10 ³					(Excellent)	-
35	F	39	Acute cystitis	10~15/1 10~15/1	-						(Poor)	-
36	F	42	Acute cystitis	6~10/1	-						(Excellent)	-
37	F	24	Acute pyelonephritis	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	6.25	+++	+++	(Excellent)	-
38	F	62	Acute pyelonephritis	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	6.25	6.25	+++	+++	(Excellent)	-
39	M	65	Acute pyelonephritis	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	>100	>100	+++	+++	(Good)	-
40	M	32	Acute urethritis	30~50/1 1~2/1	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ³ 10 ² 10 ³					(Excellent)	-

No.1~22, 30~50 : 250 mg × 3/day·3 days
No.23~29 : 250 mg × 3/day·5 days

Table 1-3 Clinical effect of cefaclor

No.	Sex	Age	Diagnosis	Before treatment						Effect	Side effect	
				After treatment					Disc			
				Pyuria	Organism	Cells/ml	MIC (10 ⁶)	(10 ⁸)				CEX
41	M	41	Acute urethritis	3~5/1 10~15/1	- -						(Poor)	-
42	M	29	Acute urethritis	10~12/1 1~5/1	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i>	10 ²					(Good)	-
43	M	37	Acute urethritis	++ 1~2/1	- -						(Excellent)	-
44	M	34	Acute epididymitis	10~15/1 +++	- -						(Poor)	-
45	M	27	Acute epididymitis	20~30/1 20~30/1	<i>Corynebacterium</i>	10 ²					(Poor)	-
46	M	32	Acute prostatitis	40~50/1 7~8/1	<i>Enterococci</i>	10 ⁵	0.39	1.56	-	+++	(Good)	-
47	M	63	Acute prostatitis	+++ +	<i>E. coli</i> <i>Enterococci</i> <i>Corynebacterium</i>	10 ⁷ 10 ² 10 ²	3.12	3.12	+++	+++	(Good)	-
48	M	33	Acute prostatitis	++ -	<i>E. coli</i>	10 ⁷	6.25	12.5	++	+++	(Excellent)	-
49	M	42	Acute prostatitis	++ 1~2/1	<i>E. coli</i>	10 ⁷			+++	++	(Excellent)	-
50	M	31	Acute prostatitis	+++ 20~30/1	<i>S. epidermidis</i>	10 ³					(Good)	-

軽度の食欲不振、嘔気（2日目、Case No. 12）が、それぞれ1例認められた。いずれの症例も投薬を中止することもなく一過性で軽快した。

検出された細菌（ 10^4 /ml 以上）では、*E. coli* が最も多く、31 株中 28 株が完全に消失している。また *P. cepacia* と *Citrobacter* の各 1 例には無効であった。これら *E. coli* 株中当教室で保存しえた 19 株について、CEX, CGP 9000 と MIC を比較してみた。MIC 測定は、日本化学療法学会標準法にて行なった。この相関曲線は Fig. 6, 7 に示してある。累積分布曲線は Fig. 8, 9 に示す通りである。 10^6 /ml, 10^8 /ml 接種時のいずれの場合も、ほとんどの菌株に対して CCL の方が CGP 9000, CEX より強い抗菌力を示すことが判明した。

Ⅲ. 考 案

本剤は従来の経口用 Cephalosporin 系薬剤と異なり、合成化学上困難とされてきた 3 位のメチル基を介さずに直接他の原子を結合させ得た最初の薬剤で、その効果が期待された。わが国では第 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にとりあげられ検討された。その席上、合同研究機関のデータをまとめ、清水が本薬剤の吸収・排泄、代謝について、また、抗菌力に関しては、五島が報告し、泌尿器科領域における臨床成績を石神が報告している。

我々も健康成人 4 名に CCL 750mg を経口投与し、血清中および尿中回収率を測定した。血清中濃度は投与 1 時間後にピークを認め、脱水状態においた 2 名の方

Fig. 6 Correlogram between CCL and CGP 9000, CEX (*E. coli* 19 strains)

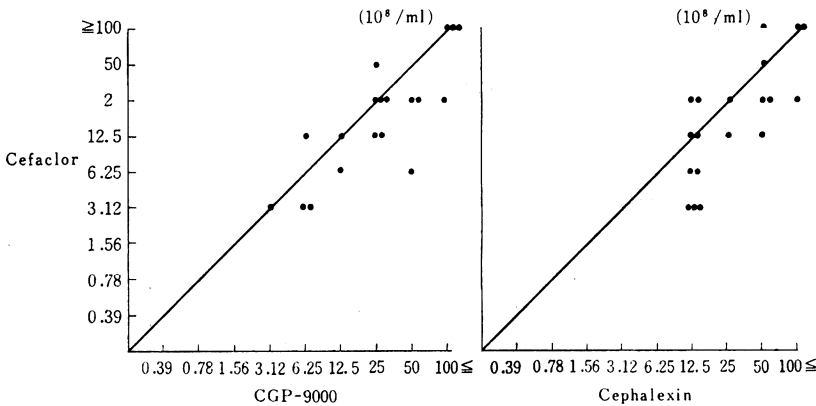


Fig. 7 Correlogram between CCL and CGP 9000, CEX (*E. coli* 19 strains)

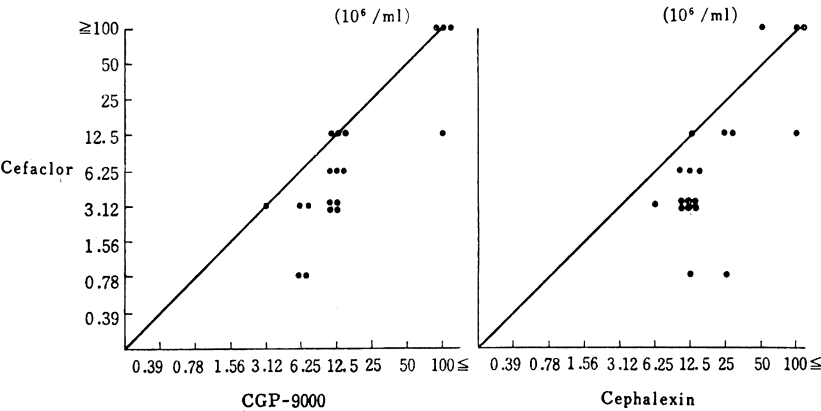
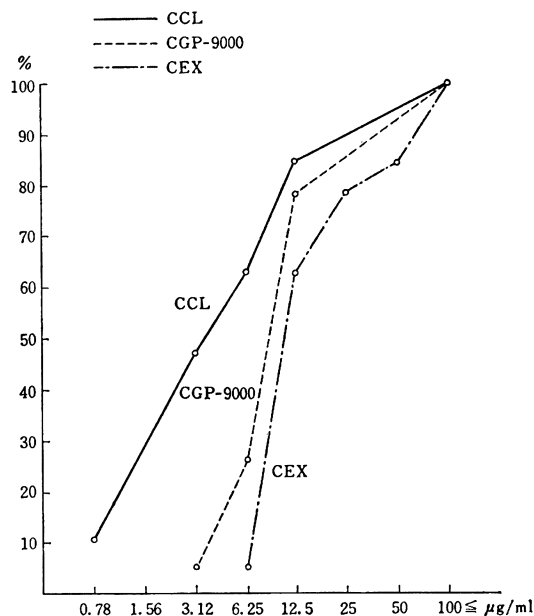
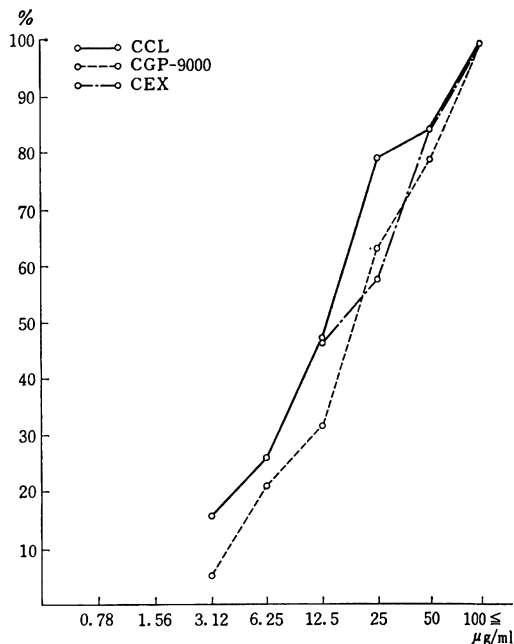


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolated *E. coli* (*E. coli* 19 strains, 10^8 /ml)Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolated *E. coli* (*E. coli* 19 strains, 10^8 /ml)

が明らかに高い値を示したが、2 時間後、3 時間後ではその差はなかった。これは他の経口用 Cephalosporin 系薬剤である CEX、CED などとはほぼ同じパターンを示すものと考えられる。尿中回収率については測定時間が 3 時間までであったが、やはり CEX、CED と同様のパターンをとるものと考えられた。

また動物実験として、体重 5 kg の家兎を用いて、250 mg 経口投与を行なったが、脱水状態の方が最初は高い血中濃度を示し、ヒトの場合と同様な傾向を示した。臨床成績については、すでに各機関からのデータを一括して石神が報告しているが、それによると、483 例の尿路感染症に使用され、著効 290 例、有効 89 例、やや有効 8 例、無効 73 例、不明 23 例で、著効、有効合わせて 82.4% の有効率を示していた。また UTI 薬効評価基準による判定では、急性単純性膀胱炎 229 例中著効 192 例、有効 34 例、無効 3 例で有効率 98.7%、慢性複雑性尿路感染症に対しては著効 56 例有効 42 例無効 73 例で、有効率 57.3% であったという。

我々の尿路感染症に対する治療効果は、UTI 薬効評価基準によれば急性単純性膀胱炎 24 例に対して著効 23 例有効 1 例と有効率 100%、慢性複雑性尿路感染症では著効 5 例、無効 2 例で 71.4% の有効率であり、症例が少いためか、慢性症における有効率が比較的高いようであった。また、いわゆる主治医判定による UTI

薬効評価基準に合致しない症例も含めた効果は著効 38 例、有効 6 例、無効 6 例で有効率 88.0% となり、各機関からの集計成績とはほぼ一致している。副作用に関しては、投与 50 例中 2 例に軽度の消化器症状を認めただけで、投薬を中止することもなく、また施行し得た血液諸検査についても特別な異常を認めなかった。起炎菌は *E. coli* が最も多く、31 株が検出され、そのうち 28 株が完全に消失し、消失率 90.3% であった。*P. cepacia*、*Citrobacter* が各 1 例あったが、これらには無効であった。この *E. coli* 31 株中当教室で保存し得た 19 株について CEX、CGP9000 と MIC を比較してみた。接種菌量は、 10^6 /ml と 10^8 /ml であるが、CEX に対しては、五島が *E. coli* 850 株に対して示したのと同様な累積分布曲線を示し、CGP9000 に対しても Cefaclor の方が優れた成績を示した。

文 献

- 1) 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 (東京)
- 2) BILL, N. J. & J. A. WASHINGTON II: Comparison of *in vitro* activity of cephalexin, cefradine and cefaclor. Antimicrob. Agents & Chemother. 11 (3): 470~474, 1977
- 3) SANTORO, J. & M. E. LEVISON: *In vitro* activity of cefaclor, a new orally administered cephalosporin

- antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemother. 12 (3): 442~443, 1977
- 4) SILVER, M. S.; G. W. COUNTS, D. ZELEZNIK & M. TURCK: Comparison of *in vitro* antibacterial activity of three oral cephalosporins: cefaclor, cephalixin and cefradine. Antimicrob. Agents & Chemother. 12 (5): 591~596, 1977
- 5) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第2版)。第26回日本化学療法学会総会, 1978 (東京)

A STUDY OF CEFACLOR IN THE FIELD OF UROLOGY

KEISHI OKADA, NOBUO KAWAMURA and MASAOKI OHKOSHI
Department of Urology, Tokai University School of Medicine

Cefaclor, a new oral cephalosporin, was administered to 50 patients and demonstrated the effectiveness in 88.0% of the total cases. Effectiveness was 100% in acute infections (22 cases) and 71.4% in chronic infections (7 cases) according to the "Evaluation criteria for effectiveness of drugs in UTI." No adverse effect was observed except a slight anorexia plus nausea in one case and white tongue in one case. Of the causative organisms, there were 31 strains of *E. coli*. Percent elimination of *E. coli* was 90.3%.

Determination of MIC of cefaclor, cephalixin and CGP 9000 in 19 strains out of the 31 strains of *E. coli*, showed that cefaclor had the most potent antibacterial activity among the drugs.

Cefaclor (750 mg) was administered once to four young healthy adults for determination of serum levels and urinary recovery of cefaclor. The serum levels and urinary recovery were similar to those of cephalixin and cefradine.

Cefaclor (250 mg) was orally given to rabbits weighing 5 kg each. Serum level at 1 hour after medication was higher in the animals in dehydration than otherwise. The result obtained from the rabbits was similar to that from human.