

## 尿路感染症に対する Cefaclor の基礎的、臨床的検討

鄭 漢彬・説田 修・加藤直樹・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

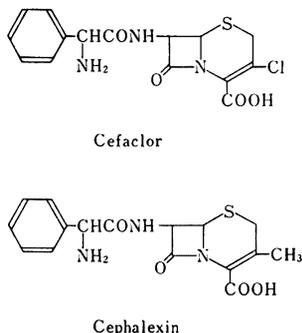
(主任：西浦常雄教授)

Cefaclor は新しく開発された経口用 Cephalosporin 剤であり、広い抗菌スペクトラムをもつのが特長とされている。教室保存標準株 (15 株) についての MIC では、Cefaclor は Cephalexin (以下 CEX) に比して同等もしくは数管優れた MIC 値を示した。Cefaclor 1 回 250 mg 食前経口投与にて 8 時間までの尿中回収率は、Volunteer A, B において 46.2%, 48.2% であった。Bioautogram では Volunteer A の尿のみに 2 つの抗菌活性をもつ spot が得られた。臨床的には急性単純性膀胱炎 16 例に 1 回 250 mg, 食前 3 回投与 3 日間の成績は 100% の有効率、慢性複雑性尿路感染症の 17 例では 5 日間投与を行ない、82% の有効率を得た。これら 33 症例全例において、認むべき副作用は無かった。

### 緒 言

Cefaclor は米国 Eli Lilly 社にて開発された経口用 Cephalosporin 系抗生剤である。化学名は 3-chloro-7-D-(2-phenylglycinamido)-3-cephem-4-carboxylic acid で、構造式 (Fig. 1) は、CEX と類似している。

Fig. 1 Chemical structure of cefaclor and cephalalexin



Cefaclor は最近の尿路感染症の主役であるグラム陰性菌に対して強い抗菌作用を示す。すなわち本剤は *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* に対して、CEX に比して優れており、*Staphylococcus aureus* に対してはほぼ同等の抗菌活性を示す。一方 *Enterobacter*, *Serratia*, indole-positive *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては CEX と同様にあまり有効ではない<sup>1,2)</sup>。経口投与により良好な吸収排泄を示し、CEX の約 3/4 量の投与により、ほぼ同等の臨床効果が得られるとされている。我々は今回急性単純性膀胱炎の 16 例と、複雑性尿路感染症の 17 例に使用し良好な結果を得た。併せて基礎的検討を加えたので報告する。

### 基礎的検討

#### I. 抗菌力の検討

##### 1) 実験方法

当教室保存の標準株 15 株 (グラム陽性菌 7 株, グ

Table 1 Antibacterial Activity of cefaclor and cephalalexin against standard strains

Strains	Drug Inoculum size (cells/ml)	(MIC $\mu\text{g/ml}$ )			
		Cefaclor		Cephalexin	
<i>S. aureus</i> Terajima		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>S. aureus</i> FDA 209P		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>S. epidermidis</i> IAM 1296		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>S. faecalis</i> IFO 12580		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>M. luteus</i> PCI 1001		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>M. luteus</i> ATCC 9341		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>B. subtilis</i> PCI 219		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>E. coli</i> K12		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>E. coli</i> NIHJ		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>E. coli</i> NIHJ JC2		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>P. aeruginosa</i> Syogen		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>A. liquefaciens</i> Y62		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>

ラム陰性菌 8 株) について Cefaclor, CEX を用いて原液 ( $10^8$  cells/ml) 及び 100 倍希釈液 ( $10^6$  cells/ml) 接種の際の MIC を日本化学療法学会標準法にて測定した。培地は Trypticase soy agar (栄研) を用いた。

## 2) 実験成績

原液接種では Cefaclor では、CEX に比して *E. coli*, *K. pneumoniae* では 1~2 管優れた MIC 値を示した (Table 1)。100 倍希釈では 1~3 管優れた MIC 分布であった。

## II. 尿中排泄の検討

Cefaclor の尿中濃度, 尿中排泄を同量の CEX と比較検討した。

### 1) 実験方法

健康成人 2 名, Volunteer A (体重 70 kg), Volunteer B (体重 60 kg) に Cefaclor 250 mg および CEX 250 mg を空腹時経口投与し, cross over 法にて尿中濃度, 尿中排泄を比較測定した。採尿は経口投与後 1 時間, 2 時間, 4 時間, 6 時間, 8 時間に行なった。尿中

濃度の測定には *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とした薄層カップ法によった。なお希釈液には 0.1 M phosphate buffer (pH 6.5) を用い, 薄層寒天平板には Trypticase soy agar (栄研 pH 7.3) を用いた。

## 2) 成績

尿中濃度に関しては Volunteer A (Fig. 2) では Cefaclor 内服 0~1 時間尿にピークがみられ, 780  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を示した。1~2 時間尿 350  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 2~4 時間尿 210  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 4~6 時間尿 96  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 6~8 時間尿では 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。一方 CEX では 0~1 時間尿 450  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 1~2 時間尿でピーク 820  $\mu\text{g}/\text{ml}$  がみられ, 2~4 時間尿で 280  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 4~6 時間尿で 280  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 6~8 時間尿で 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。尿中排泄量をみると, Cefaclor は 0~1 時間で 46.8 mg, 1~2 時間 19.25 mg, 2~4 時間 38.85 mg, 4~6 時間で 10.56 mg となり, 6~8 時間では, 0.16 mg のみであるが, 8 時間の尿中回収量は 115.62 mg であった。内服 8 時間までの尿中回収率は 46.2% であった。一方 CEX では 0~1 時間 20.25 mg, 1~2 時間 65.6 mg, 2~4 時間 36.4 mg,

Fig. 2 Urinary excretion after oral administration of cefaclor and cephalixin  
Normal healthy adult (A), cross over method, *M. luteus* ATCC 9341  
Cylinder plate method

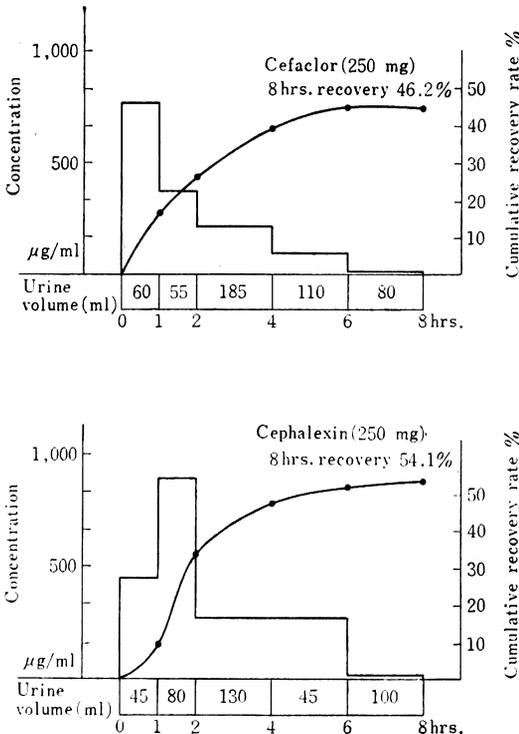
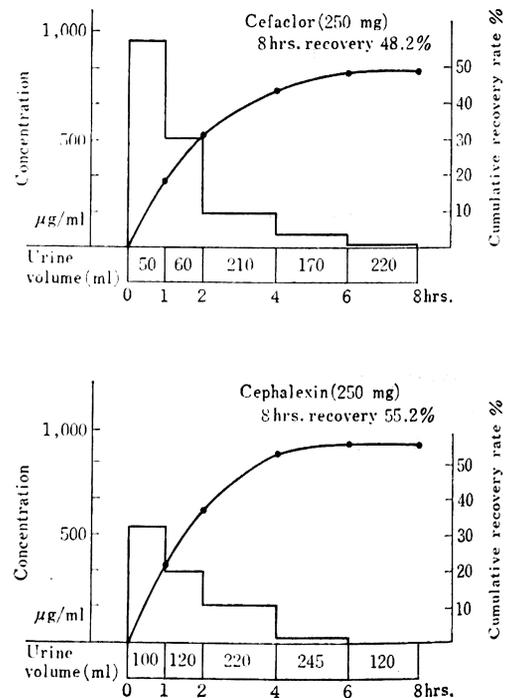


Fig. 3 Urinary excretion after oral administration of cefaclor and cephalixin  
Normal healthy adult (B), cross over method, *M. luteus* ATCC 9341  
Cylinder plate method



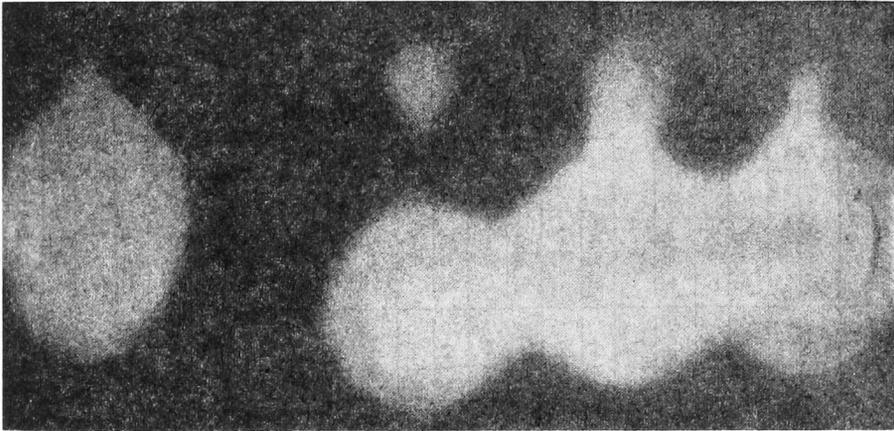
4~6 時間 12.6 mg, 6~8 時間で 0.5 mg であり, 8 時間までの尿中回収量は, 135.35 mg 8 時間尿中回収率は 54.1% であった。Volunteer B (Fig. 3) の尿中濃度は Cefaclor 内服 0~1 時間尿でピークがみられ, 960  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を示した。1~2 時間尿 520  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 2~4 時間尿 160  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 4~6 時間尿 42  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 6~8 時間尿 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。一方 CEX 内服でも 0~1 時間尿にピークがあり 550  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 1~2 時間尿 320  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 2~4 時間尿 180  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 4~6 時間尿 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 6~8 時間尿 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。尿中排泄量をみると, Cefaclor は 0~1 時間で

48 mg, 1~2 時間で 31.2 mg, 2~4 時間で 33.6 mg, 4~6 時間で 7.14 mg, 6~8 時間で 0.44 mg となり, 8 時間までの尿中排泄量は 120.38 mg であり, 8 時間尿中回収率は 48.2% であった。一方 CEX の尿中排泄量では, 0~1 時間で 55 mg, 1~2 時間で 38.4 mg, 2~4 時間で 39.6 mg, 4~6 時間で 4.9 mg, 6~8 時間で 0.12 mg であり, 8 時間までの尿中排泄量は 138.02 mg となり, 8 時間尿中回収率は 55.2% であった。

### III. Cefaclor の抗菌活性を有する尿中代謝産物に関する検討

Fig. 4 Bioautogram of human urine after oral administration of cefaclor

Volunteer (A)



CCL

Pre

0~1

1~2

2~4 hrs.

Human urine

Dosage : 250 mg

Adsorbent : Silicagel sheet 60 F 254 (MERCK)

Test organisms : *B. subtilis* ATCC 6633

Solvent : Acetonitrile/Water (4 : 1)

Volunteer (B) Bioautogram of human urine after oral administration of cefaclor



CCL

CCL

Pre.

1~2

2~4 hrs.

(Capsule)

Dosage : 250 mg (per O. S.)

Adsorbent : Silicagel sheet 60 F254 20 × 20 cm (MERCK)

Test organisms : *B. subtilis* ATCC 6633

Solvent : Acetonitrile/Water (4 : 1)

Table 2 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with cefactor

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect	Remarks	
				Dose g X /day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC			UTI
1	34	♀	A.S.C.	0.25X3	P.O.	3	(+++) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup>	12.5	Excellent	Excellent	(-)	
2	56	♀	A.S.C.	0.25X3	P.O.	3	(++) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup>	6.25	Excellent	Excellent	(-)	
3	19	♀	A.S.C.	0.25X3	P.O.	3	(+++) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	25 25	Moderate	Good	(-)	
4	22	♀	A.S.C.	0.25X3	P.O.	3	(++) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup>	12.5	Excellent	Excellent	(-)	
5	24	♀	A.S.C.	0.25X3	P.O.	3	(++) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup>	50	Excellent	Excellent	(-)	
6	28	♀	A.S.C.	0.25X3	P.O.	3	(+++) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup>	25	Excellent	Excellent	(-)	
7	33	♀	A.S.C.	0.25X3	P.O.	3	(+++) (+)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>5</sup>	25	Moderate	Good	(-)	
8	43	♀	A.S.C.	0.25X3	P.O.	3	(+++) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup>	25	Excellent	Excellent	(-)	
9	46	♀	A.S.C.	0.25X3	P.O.	3	(++) (-)	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup>	50 25	Excellent	Excellent	(-)	
10	48	♀	A.S.C.	0.25X3	P.O.	3	(+++) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup>	6.25	Excellent	Excellent	(-)	
11	49	♀	A.S.C.	0.25X3	P.O.	3	(++) (+)	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> (-)	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup> ↓	50 6.25	Moderate	Good	(-)	
12	52	♀	A.S.C.	0.25X3	P.O.	3	(+++) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup>	50	Excellent	Excellent	(-)	

13	54	♀	A.S.C.	0.25×3	P.O.	3	(++) (-)	(++) (-)	(++) (-)	<i>E. coli</i> (-)	$10^7$	6.25	Excellent	Excellent	(-)
14	61	♀	A.S.C.	0.25×3	P.O.	3	(++) (-)	(++) (-)	(+++) (-)	<i>E. coli</i> (-)	$10^7$	12.5	Excellent	Excellent	(-)
15	64	♀	A.S.C.	0.25×3	P.O.	3	(+++) (-)	(+++) (-)	(+) (-)	<i>E. coli</i> (-)	$10^7$	—	Excellent	Excellent	(-)
16	66	♀	A.S.C.	0.25×3	P.O.	3	(++) (-)	(++) (-)	(+++) (-)	<i>E. coli</i> (-)	$10^7$	25	Excellent	Excellent	(-)

A.S.C.: Acute simple cystitis

\* Before treatment  
After treatment\*\* UTI : Criteria by the committee of U.T.I.  
Dr : Dr's evaluation

## 1) 実験方法

Cefaclor の抗菌活性を有する尿中代謝産物を検索する目的で、前記 Volunteer A、および Volunteer B の各時間の尿を用い Bioautogram を作成した。Adsorbent には Silicagel sheet 60 F 254 (MERCK) を用い、検定菌には *B. subtilis* ATCC6633 を用い、Solvent には Acetonitrile/Water (4:1) を用いた。

## 2) 結果

Volunteer A の Cefaclor 投与前尿、0~1 時間尿、1~2 時間尿および 2~4 時間尿を 2 倍希釈し、各々 5  $\mu$ l を原点に spot したが、投与前の尿よりは、抗菌活性を有する spot は認められず、0~1 時間尿、1~2 時間尿、2~4 時間尿のいずれからも、ほぼ同一の位置に単一の抗菌活性を有する spot のみが得られた。一方 Volunteer A の尿を希釈せずに各々 5  $\mu$ l を spot した場合には、Bioautogram 上に単一ではないように思える spot が得られた。それに対し Volunteer B の尿については、希釈の有無にかかわらず、いずれの尿でも抗菌活性を有する spot は単一であった。このように本来の Cefaclor の spot 以外にみられた抗菌活性を有する spot は、少量では認められないことを考え、Volunteer A および B の各時間の尿を各々 25  $\mu$ l ずつ spot した (Fig. 4)。Bioautogram では Volunteer A にのみ、0~1 時間尿に 2 つの抗菌活性を有する spot が認められ、1~2 時間尿、2~4 時間尿でもあきらかな“くびれ”が認められた。一方 Volunteer B では、いずれも単一の spot であった。

## 臨床的検討

## 1) 対象

対象とした症例は昭和 53 年 1 月より 5 月末日までに岐阜大学医学部附属病院泌尿器科外来を受診した急性単純性膀胱炎の 16 例 (Table 2) と慢性複雑性尿路感染症の 17 例 (Table 3) である。

## 2) 投与方法

原則として食前 30 分に 1 回 250 mg 1 日 3 回投与を行なった。急性症には 3 日間、慢性症には 5 日間の投与後にその効果判定を行なった。

## 3) 効果判定基準

UTI 効果判定基準第 2 版<sup>3)</sup> に準じて行なった。

## 4) 成績

急性単純性膀胱炎の 16 例の効果判定 (Table 4) では、著効 13 例 (81%)、有効 3 例 (19%) と有効率は 100% であった。細菌尿に対する効果は陰性化 15 例 (94%) であり、膿尿に対する効果は正常化 16 例 (100%) であった。症状に対しても消失・改善を合わせると全例とも有効であった。全体としての効果では、16

Table 3 Clinical summary of complicated UTI cases treated with cefaclor

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Symptoms*
			Underlying condition			Dose (g X /day)	Route	Duration (day)	
17	68	♂	C.C.C. B.P.H.	(-)	G-4	0.25X3	P.O.	5	(-) (-)
18	69	♂	C.C.C. B.P.H., Neurogenic bladder	(-)	G-4	0.25X3	P.O.	5	(-) (-)
19	62	♀	C.C.C. Neurogenic bladder	(-)	G-4	0.25X3	P.O.	5	(-) (-)
20	65	♀	C.C.C. Neurogenic bladder	(-)	G-4	0.25X3	P.O.	5	(-) (-)
21	61	♂	C.C.C. B.P.H.	(-)	G-4	0.25X3	P.O.	5	(-) (-)
22	78	♂	C.C.C. B.P.H.	(-)	G-4	0.25X3	P.O.	5	(-) (-)
23	54	♀	C.C.C. Post total hysterectomy Neurogenic bladder	(-)	G-4	0.25X3	P.O.	5	(-) (-)
24	50	♀	C.C.C. Post total hysterectomy Neurogenic bladder	(-)	G-4	0.25X3	P.O.	5	(-) (-)
25	54	♀	C.C.C. Neurogenic bladder	(-)	G-4	0.25X3	P.O.	5	(-) (-)
26	59	♂	C.C.C. Bladder neck sclerosis Structure of r-ureterovecicojunction	(-)	G-4	0.25X3	P.O.	5	(-) (-)
27	47	♂	C.C.P. Hyperparathyroidism blt. Renal calculi	(-)	G-3	0.25X3	P.O.	5	(++) (-)
28	51	♂	C.C.P. l-ureter calculi l-Renal calculi l-Hydronephrosis	(-)	G-3	0.25X3	P.O.	5	(-) (-)
29	32	♂	C.C.P. l-ureter calculi	(-)	G-6	0.25X3	P.O.	5	(-) (-)
30	49	♂	C.C.P. l-Renal calculi	(-)*	G-6	0.25X3	P.O.	5	(-) (-)
31	51	♂	C.C.P. r-Renal calculi	(-)	G-3	0.25X3	P.O.	5	(-) (-)
32	68	♀	C.C.P. blt. Renal calculi	(-)	G-3	0.25X3	P.O.	5	(-) (-)
33	53	♀	C.C.P. blt. Hydronephrosis, l-VUR, Neurogenic bladder	(-)	G-3	0.25X3	P.O.	5	(-) (-)

C.C.C.: Chronic Complicated Cystitis  
C.C.P.: Chronic Complicated Pyelonephritis

\* Before treatment  
After treatment

Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
	Species	Count	MIC	UTI	Dr		
(+)	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	50	Excellent	Excellent	(-)	
(-)	(-)						
(+)	<i>S. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	100	Excellent	Excellent	(-)	
(-)	(-)						
(+)	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	25	Excellent	Excellent	(-)	
(-)	(-)						
(+++)	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	25	Excellent	Excellent	(-)	
(-)	(-)						
(+)	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	6.25	Excellent	Excellent	(-)	
(-)	(-)						
(++)	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>	6.25	Moderate	Good	(-)	
(+)	(-)						
(+)	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	12.5	Excellent	Excellent	(-)	
(-)	(-)						
(+++)	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>7</sup>	6.25	Excellent	Excellent	(-)	
(-)	(-)						
(+++)	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>7</sup>	6.25	Excellent	Excellent	(-)	
(-)	(-)						
(+)	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	100	Excellent	Excellent	(-)	
(-)	(-)						
(+)	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	100	Poor	Poor	(-)	
(-)	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup>	100				
(+)	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>	100	Excellent	Excellent	(-)	
(-)	(-)						
(++)	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>	25 12.5	Excellent	Excellent	(-)	
(-)	(-)						
(++)	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	100 >100	Poor	Poor	(-)	
(+)	GNF-GNR***	10 <sup>7</sup>	6.25				
(+)	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	12.5	Poor	Poor	(-)	
(+)	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>4</sup>	100				
(+)	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	25	Excellent	Excellent	(-)	
(-)	(-)						
(+++)	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	25	Excellent	Excellent	(-)	
(-)	(-)						

\*\* UTI : Criteria by the Committee of U.T.I.  
Dr : Dr's evaluation

\*\*\* GNF-GNR: Glucose Nonfermenting Gram-Negative Rod excluding  
*P. aeruginosa*

Table 4 Overall clinical efficacy of cefaclor in acute simple cystitis  
0.25 g x 3/day, 3 days treatment

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Pyuria	13									15 (94%)
Bacteriuria				2						
Efficacy on pain on urination				1						1 (6%)
Efficacy on pyuria		13 (81%)			3 (19%)					Case total 16
Excellent		16 (100%)								
Moderate				13						
Poor				3						
				0						
										Overall effectiveness rate 16/16 (100%)

Table 5 Bacteriological response to cefaclor in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	16	15 (94%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0
Total	17	16 (94%)	1

\* Persisted: regardless of bacterial count

例全例に対して有効であった。

Cefaclor の急性単純性膀胱炎に対する細菌学的効果 (Table 5) をみると、起炎菌 17 株中 16 株が *E. coli* で、投与後 16 株中の 15 株 (94%) が消失しており、*K. pneumoniae* の 1 株も消失している。全体としては 17 菌株中 16 株 (94%) の消失をみている。MIC と細菌学的効果 (Table 6) をみると *E. coli* の MIC 25 µg/ml の 1 株のみが存続しているのを除いて、16 株は消失しており、その MIC はいずれも 50 µg/ml 以下であった。

慢性症の 17 例の効果判定 (Table 7) では、膿尿に対する効果は正常化 13 例 (76%)、改善 1 例 (6%)、不変 3 例 (18%) であった。細菌尿に対する効果は陰性化 14 例 (82%)、菌交代 2 例 (12%)、不変 1 例 (6%) であった。効果判定は著効 13 例 (76%)、有効 1 例、無効 3 例となり、慢性症の有効率は 82% であった。慢性症 17 例の群別分類 (Table 8) をみると、単独感染症例は 15 例 (88%) で、その総合有効率は 87% であった。その内訳は第 3 群が 5 症例中 3 症例著効で有効率 60%、第 4 群 10 症例中著効 9 例、有効 1 例で有効率 100% であった。混合感染症例は 17 症例中 2 例で 1 例が著効となり、有効率は 50% であった。今回の我々の慢性複雑性尿路感染症例においては、カテーテル留置症例ならびに前立腺摘除術後の症例を含んではいないが、慢性症全体としては 17 症例中 14 例、82% の有効率であった。

慢性症 17 症例における細菌学的効果の評価は Table 9 に示す如く、投与前分離菌は 19 株で、そのうちわけをみると、*E. coli* の 10 株、*K. pneumoniae* の 4 株、*P. mirabilis* の 2 株、*P. aeruginosa* の 1 株とグラム陰性菌が 17 株で、グラム陽性菌は *S. faecalis* の 2 株のみであった。19 株中 18 株 (95%) の消失をみている。菌株数は少ないが、傾向としては *E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*、*S. faecalis* の消失率は良好で

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response in cefaclor treatment

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					Inoculum size $10^8$ cells/ml					Not done	Total
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>E. coli</i>					3/3	3/3	6/7	2/2			1/1	15/16
<i>K. pneumoniae</i>								1/1				1/1
Total					3/3 (100%)	3/3 (100%)	6/7 (86%)	3/3 (100%)			1/1 (100%)	16/17 (94%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 7 Overall clinical efficacy of cefaclor in complicated U.T.I.

0.25 g  $\times$  3/day, 5 days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	13	1		14 (82%)
Decreased				
Replaced			2	2 (12%)
Unchanged			1	1 (6%)
Efficacy on pyuria	13 (76%)	1 (6%)	3 (18%)	Case total 17
Excellent	13 (76%)		Overall effectiveness rate 14/17 (82%)	
Moderate	1			
Poor	3			

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

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)					
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper U.T.I.)	5 (29%)	3		2	60%
	4th group (Lower U.T.I.)	10 (59%)	9	1		100%
	Sub total	15 (88%)	12	1	2	87%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (No catheter indwelt)	2 (12%)	1		1	50%
	Sub total	2 (12%)	1		1	50%
Total		17 (100%)	13	1	3	82%

Table 9 Bacteriological response to cefaclor in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	10	10 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	4	4 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	1	0 ( 0%)	1
<i>S. faecalis</i>	2	2 (100%)	
Total	19	18 ( 95%)	1

\* Persisted: regardless of bacterial count

Table 10 Strains\* appearing after cefaclor treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains
<i>P. aeruginosa</i>	1 (33%)
<i>P. mirabilis</i>	1 (33%)
GNF-GNR**	1 (33%)
Total	3 (100%)

\* : regardless of bacterial count

\*\* : Glucose Nonfermenting Gram-Negative Rod excluding *P. aeruginosa*

Table 11 Relation between MIC and bacteriological response in cefaclor treatment

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				Inoculum size $10^8$ cells/ml						Not done	Total	
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>					1/1	2/2	6/6	1/1					10/10
<i>K. pneumoniae</i>					1/1	1/1				2/2			4/4
<i>P. mirabilis</i>					2/2								2/2
<i>P. aeruginosa</i>										0/1			0/1
<i>S. faecalis</i>									1/1	1/1			2/2
Total					4/4 (100%)	3/3 (100%)	6/6 (100%)	1/1 (100%)	3/3 (100%)	1/2 (50%)			18/19 (95%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

ある。しかし *P. aeruginosa* の 1 株はやはり消失せず存続している。Cefaclor 投与後の出現菌をみると Table 10 にみられるように、*P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, GNF-GNR の各々 1 株が出現している。細菌学的効果と MIC 分布の相関でみると  $100 \mu\text{g/ml}$  を超える高度耐性菌の *P. aeruginosa* の 1 株のみ存続をみており、消失株の MIC は *S. faecalis* の 1 株が  $100 \mu\text{g/ml}$  を超える高度耐性を示したが、他の 18 株はすべて  $100 \mu\text{g/ml}$  以下であった (Table 11)。

##### 5) 副作用

急性症、慢性症の総計 33 症例において悪心、嘔吐等の消化器症状ならびに発疹等の皮膚症状は全例とも認めていない。また 22 症例の投与前後の血液学的変化、腎機能の指標としての電解質、BUN、Serum creatinine および肝機能の指標としての GOT、GPT、AI-P におい

て、投与によると思われる変化は認めなかった。投与前後におこなった直接、間接クームテストにおいても変化は認められなかった (Table 12)。

## 考 按

### 1) 抗菌力について

最近の尿路感染症の原因菌としての頻度の高い *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* に対する抗菌力は教室保存標準株の原液および 100 倍希釈液を用いての測定では、対照として用いた CEX に比して Cefaclor では、いずれも 1~2 管優れた MIC を示した。菌数による MIC の変動は CEX と同様少ないように思えた。京葉大微生物<sup>4)</sup> および長崎大第二内科<sup>4)</sup> においての標準株の MIC も我々の成績とほぼ同様であり CEX に比して 1~2 管優れた MIC 値であった。

Table 12-1 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	No. of cases with changes in laboratory test result*					Deterioration attributed to drug
		A	B	C	D	E	
RBC	22 (100%)	22 (100%)					(0%)
WBC	22 (100%)	17 (77%)	4 (18%)	1 (5%)			(0%)
Ht	22 (100%)	22 (100%)					(0%)
Na	22 (100%)	22 (100%)					(0%)
K	22 (100%)	21 (95%)	1 (5%)				(0%)
Cl	22 (100%)	21 (95%)		1 (5%)			(0%)
BUN	22 (100%)	22 (100%)					(0%)
Serum Cr.	22 (100%)	22 (100%)					(0%)
GOT	22 (100%)	22 (100%)					(0%)
GPT	22 (100%)	22 (100%)					(0%)
Al-P	22 (100%)	21 (95%)		1 (5%)			(0%)
Coomb's test	22 (100%)	22 (100%)					(0%)
Total	264 (100%)	256 (97%)	5 (1.9%)	3 (1.1%)	0	0	(0%)
Deterioration cases					0		0

A: Within normal range

B: Improved

\* C: Abnormal value (no deterioration)

D: Abnormal value (deterioration)

E: Deterioration from normal range

## 2) 尿中排泄について

Cefaclor 空腹時 250 mg 1 回経口投与では、2 名の Volunteer において、ピークはいずれも 0~1 時間尿にあり各々 780  $\mu\text{g/ml}$ , 960  $\mu\text{g/ml}$  であった。一方 CEX 250 mg ではピークは 820  $\mu\text{g/ml}$ , 550  $\mu\text{g/ml}$  であり両者とも十分な尿中濃度が得られている。8 時間までの尿中回収率は 46.2%, 48.2% と CEX の 54.1%, 55.2% とほぼ同等の尿中回収率であった。東京慈恵会医科大学第 2 内科<sup>4)</sup> での健康成人 4 名での Cefaclor 250 mg 空腹時投与による尿中濃度は 1,600  $\mu\text{g/ml}$ ~1,900  $\mu\text{g/ml}$

であり、それらの 6 時間尿中回収率は 69.7% であった。長崎大学熱帯医学研究所内科<sup>4)</sup> 臨床例の空腹時 Cefaclor 250 mg 経口投与での尿中回収率は 5 時間までで 37.5% の低値を示している。我々の 8 時間までの測定値は 46.2%, 48.2% と各施設での値と比較すると、それらのほぼ中間にあると思える。KORZENIOWSKI ら<sup>6)</sup> の Cefaclor と CEX の 250 mg 経口投与した cross over 法での 20 名では、尿中濃度は両者ともにそのピークは 0~2 時間尿にあり、Cefaclor では 522~1,462  $\mu\text{g/ml}$ 、一方 CEX では 351~1,655  $\mu\text{g/ml}$  と報告しており、

Table 12-2 Laboratory test results

Case No.	RBC( $\times 10^4$ )		WBC		Ht		Na		K		Cl	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
3	473	405	8,400	5,600	44.0	36.4	141	145	4.3	4.2	98	103
5	482	491	5,600	4,400	40.0	42.3	141	142	4.9	4.9	102	103
6	413	426	8,100	4,900	36.6	38.2	145	144	4.1	4.2	104	105
7	403	368	6,400	3,700	35.5	32.3	142	138	4.0	4.0	102	102
8	412	428	5,400	4,600	36.7	38.0	141	138	4.3	4.4	100	102
9	385	380	5,300	3,800	38.1	37.6	142	142	4.2	4.8	102	101
10	477	463	5,700	4,500	42.3	41.3	143	142	4.2	4.6	103	102
11	346	372	10,200	4,700	35.8	37.4	142	141	4.4	4.1	101	101
13	481	487	6,300	6,100	40.0	40.2	141	141	4.2	4.0	103	100
15	460	424	11,200	3,800	45.0	39.7	139	140	4.5	4.6	94	95
16	420	407	6,000	4,800	39.0	37.0	142	140	4.3	4.6	103	106
17	432	391	10,300	3,700	39.3	34.0	143	145	4.5	3.8	100	100
18	472	561	4,600	4,400	36.2	47.6	141	145	3.8	4.0	103	105
19	467	502	8,900	6,500	42.6	47.3	143	141	4.5	4.6	106	101
21	475	503	8,800	8,100	45.3	47.2	142	142	4.5	4.2	105	104
22	364	367	7,900	6,700	35.5	37.3	142	143	4.7	4.7	105	105
23	508	521	5,100	6,200	39.7	40.5	141	142	4.1	4.4	101	100
24	377	389	7,800	3,200	38.0	36.7	139	142	4.6	4.6	100	100
26	421	434	7,800	4,500	41.0	43.0	141	138	4.3	3.9	103	102
29	516	541	6,400	4,200	38.0	39.3	144	143	4.4	3.7	103	106
31	454	491	6,000	4,800	40.2	45.2	143	143	3.1	4.5	103	98
33	443	437	7,100	4,000	40.9	41.9	139	140	3.5	4.1	97	106

我々の値はその中間にある。尿中回収率は Cefaclor では 6 時間までに 70.1%, CEX は 96.3% と我々の値より幾分高値を報告している。

### 3) Cefaclor の尿中代謝産物について

Volunteer A の投与後 0~1 時間尿, 1~2 時間尿, 2~4 時間尿を用いて Bioautogram を作製すると, 抗菌活性を有する 2 つの spot がみられる。一方 Volunteer B ではいずれも単一の spot であった。Volunteer A においても Cefaclor 投与後の尿を 2 倍希釈したものを 5  $\mu$ l spot し, Bioautogram を作製した場合には単一の

spot しか得られない。これは Fig. 4 に示されている如く 2 つの spot が同じ大きさでなく, つまりこの 2 つの抗菌活性をもつ物質はかなりの量的差をもっているために, 小さい方の spot が Bioautogram 上に表われないためと考えられる。Volunteer A の最高尿中濃度 780  $\mu$ g/ml のものを 25  $\mu$ l spot したとすると, それが全量とも Cefaclor と仮定すれば  $25 \mu\text{l} \times 780 \mu\text{g/ml} = 19.5 \mu\text{g}$  となる。5  $\mu$ l の spot では  $5 \mu\text{l} \times 780 \mu\text{g/ml} = 3.9 \mu\text{g}$ , 2 倍希釈したものでは  $1/2 \times 5 \mu\text{l} \times 780 \mu\text{g/ml} = 1.9 \mu\text{g}$  となる。塩野義製薬研究所の解析では Cefaclor の

BUN		Serum Cr.		GOT		GPT		Al-p		Coombs' Test	
before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
12	21	0.7	0.9	27	21	15	17	66	65	(-)	(-)
13	14	1.5	0.7	21	14	11	19	29	25	(-)	(-)
20	20	0.6	0.6	18	15	20	23	46	50	(-)	(-)
8	11	1.2	0.8	18	22	20	20	27	29	(-)	(-)
13	12	0.6	0.7	21	21	13	18	33	35	(-)	(-)
14	11	0.8	0.8	17	15	17	10	35	29	(-)	(-)
13	14	0.7	0.6	24	19	22	15	36	39	(-)	(-)
19	12	0.6	0.7	19	12	27	15	28	27	(-)	(-)
19	22	0.7	0.7	24	18	14	12	62	73	(-)	(-)
14	15	0.6	0.7	24	26	21	14	55	59	(-)	(-)
21	15	0.8	0.9	25	22	18	20	39	38	(-)	(-)
27	15	1.0	0.7	13	10	15	9	66	53	(-)	(-)
19	18	1.1	1.0	19	18	21	10	54	52	(-)	(-)
16	15	0.7	0.6	18	16	7	6	45	40	(-)	(-)
13	14	0.7	0.7	22	22	18	21	45	38	(-)	(-)
11	13	0.9	0.9	15	15	15	12	37	35	(-)	(-)
13	14	0.7	0.7	30	33	39	39	52	58	(-)	(-)
18	18	0.7	0.9	14	11	8	15	70	53	(-)	(-)
15	16	0.9	1.0	31	33	31	17	53	59	(-)	(-)
14	11	0.7	0.7	32	31	22	21	117	105	(-)	(-)
20	24	1.0	0.9	27	33	17	19	54	51	(-)	(-)
19	18	0.8	1.0	36	51	21	34	58	62	(-)	(-)

2,000 $\mu$ g/ml を 5  $\mu$ l spot したときに得られる spot と同等もしくは、それ以上の spot を、大きい方の spot が示した場合に、はじめて小さい spot が得られるとしている。つまり 2,000  $\mu$ g/ml $\times$ 5  $\mu$ l = 10  $\mu$ g の Cefaclor を使用した場合に 2 つの spot が得られている。我々の場合では、5  $\mu$ l では 3.9  $\mu$ g であるために鮮明な 2 つの spot が得られず、25  $\mu$ l で 19.5  $\mu$ g の Cefaclor があり、はじめて明らかな 2 つの spot が得られたものである。以上より我々は抗生剤投与により得られる尿中抗菌活性を有する代謝産物を検索するためには、

尿中代謝産物に量的差がある場合も考えあわせ、spot 量にも変化をもたせることが必要と考えている。

#### 4) 臨床成績について

急性単純性膀胱炎 16 例、慢性複雑性尿路感染症 17 例のあわせた 33 症例に Cefaclor を経口投与した。急性単純性膀胱炎では起炎菌が *E. coli* および *K. pneumoniae* と本剤の基礎的実験で示されたもののように良好な MIC 値を示す菌種であったためか、著効 13 例 (81%) 有効 3 例 (19%) となり、有効率は 100% であった。一方慢性複雑性尿路感染症の 17 例では、その

うちの慢性複雑性膀胱炎の9例はいずれも非留置カテーテルの単独感染の第4群で、それらは著効8例、有効1例であり有効率100%であった。さらに慢性複雑性腎盂腎炎は第3群が5例で著効3例、有効率60%、第6群は2例で著効1例であり50%の有効率となっている。慢性症17例全体としては82%の有効率であった。石神ら<sup>7)</sup>は CEX 1.5 g~2.0 g/day 投与における急性単純性膀胱炎13例で有効率100%、慢性複雑性尿路感染症10例で有効率60%であったと報告し、大森ら<sup>8)</sup>は CEX 2.0 g/day 投与では急性単純性膀胱炎の16例にて81%の有効率、河田ら<sup>9)</sup>は CEX 1g/day 投与における急性単純性膀胱炎95例で91.6%の有効率と報告している。これらと比較すると我々の今回の750 mg/day 投与の Cefaclor において、CEX の1.5 g~2.0 g/day 投与とはほぼ同等もしくは、それ以上の成績と考えられる。Table 5, Table 6 で示した急性単純性膀胱炎よりの臨床分離株17株をみると、*K. pneumoniae* の1株は消失、*E. coli* の16株では MIC 25 µg/ml の1株を除いて15株の消失をみている。急性症では17株中16株、94%の消失率が得られている。Table 9, Table 11 に示した慢性症17例よりの臨床分離株19株では、*P. aeruginosa* の1株を除いて *E. coli* の10株、*K. pneumoniae* の4株、*P. mirabilis* の2株、*S. faecalis* の2株のいずれも100%の消失率を得ており、尿路感染菌に対して十分な抗菌 Spectrum を有するようになる。慢性症の下部尿路感染症に対しては充分満足すべき成績であった。さらに慢性症の上部尿路感染症の症例27の両腎結石症例において、*P. aeruginosa* 感染によるものでは本剤の投与により、膿尿(+)のものが投与後(-)となっている。また症例30においても投与前の膿尿(++)が投与後(+)となっており、症例31においては投与前の *E. coli* が投与後に *P. mirabilis* と菌交代しているために、慢性症17例中これらの3例が無効と判定したが、いずれも腎結石の症例である。これらの無効症例に対しては投与量の増量等今後の検討が

必要と思われる。

本剤投与による副作用は2,022例に対し41例2.03%の頻度であり、投与中止した症例は18例0.89%と報告<sup>4)</sup>されている。我々は自他覚的所見ともに副作用は認めていないが、持続性 CEX の臨床試験総数1,925例中91例4.7%の頻度<sup>4)</sup>と比較すると、投与量が本剤では CEX の3/4量の750 mgの症例が大多数の為か、副作用の頻度もほぼ1/2となっている。これらより考えると、本剤は CEX の投与量の3/4で CEX とほぼ同等もしくはそれ以上の成績が得られ、副作用の頻度はそのため1/2以下となっていると思える。

## 文 献

- 1) BILL, N. J., *et al.*: Comparison of *in vitro* activity of cephalixin, cephradine, and cefaclor. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11: 470~472, 1977
- 2) SANTORO, J., *et al.*: *In vitro* activity of cefaclor, a new orally administered cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11: 442~443, 1977
- 3) 大越正秋, 他: 第25回日本化学療法学会東日本支部総会 UTI 研究会薬効評価基準の改訂について。(演) 1978 (東京)
- 4) 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)
- 5) 塩野義製薬研究所: Cefaclor 中間検討会記録, p. 125, (東京, Feb. 10, 1978)
- 6) KORZENIOWSKI, O. M., *et al.*: Comparative pharmacology of cefaclor and cephalixin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12: 157~162, 1977
- 7) 石神稟次: 泌尿器科領域における cephalixin の応用。泌尿紀要 15: 587~595, 1969
- 8) 大森弘之, 新島端夫: 尿路感染症に対する cephalixin の使用経験。西日泌尿 31: 562~566, 1969
- 9) 河田幸道, 他: 急性単純性膀胱炎に対する carbenicillin indanyl sodium と cephalixin の二重盲検法による効果の比較。Chemotherapy 23: 799~808, 1975

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFACLOR  
IN THE URINARY TRACT INFECTIONS

KANHIN TEI, OSAMU SETSUDA, NAOKI KATO, YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

(Director: Prof. TSUNEO NISHIURA)

Cefaclor, a new broad-spectrum cephalosporin for oral administration, was studied both fundamentally and clinically.

Results were summarized as follows.

- 1) MICs of cefaclor for 15-standard strains were equal or superior to those of CEX.
- 2) Eight hrs urinary recovery rates in two volunteers after oral administration of 250 mg of cefaclor were 46.2% and 48.2% respectively. We found two spots on bioautogram in urine of volunteer A, and one spot in urine of volunteer B.
- 3) Sixteen cases of acute simple cystitis were treated with cefaclor at a daily dose of 750 mg for 3 days. Satisfactory results were obtained in all cases. And seventeen cases of cronic complicated urinary tract infections were treated with cefaclor for 5 days. Satisfactory results were obtained in 14 cases.
- 4) No side effect was observed.