

泌尿器科領域における Cefaclor の基礎的, 臨床的検討

大野三太郎・富岡 収・黒田泰二・三田俊彦・石神囊次

神戸大学医学部泌尿器科教室

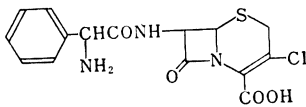
(主任: 石神囊次教授)

新しいセファロスポリン系抗生剤であるセファクロールの基礎的検討および、臨床成績を報告する。基礎的検討について、血中濃度は 250 mg 経口投与後、30 分で 15 $\mu\text{g/ml}$ 、500 mg 投与で 60 分後 21.6 $\mu\text{g/ml}$ とそれぞれピークを得た。また、臨床分離菌株に対する MIC を CEX と比較し、CEX より 2 倍希釈系列で 2~3 管すぐれた感受性を示した。臨床的検討については、UTI 薬効評価基準に準じて評価判定を行なった結果、総合臨床効果は急性単純性膀胱炎で 100%、複雑性尿路感染症においては 57% を得た。副作用については、61 例の対象患者に使用し副作用の発現を認めた症例はなかった。

緒 言

セファクロール (以下 CCL と略す) は米国 Eli Lilly 社で開発された新しい経口用セファロスポリン系抗生物質 (Fig. 1)

Fig. 1 Chemical structure of cefaclor

(C₁₆H₁₇ClN₃O₄S)

で、グラム陰性菌、グラム陽性菌共に強い抗菌力を有すると言われ、特に *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* に対し、従来の CEX よりも優れた抗菌力を有すると言われている¹⁾。今回、我々は本剤を尿路感染症症例に使用する機会を得たので若干の基礎的検討とともにその臨床成績を報告する。

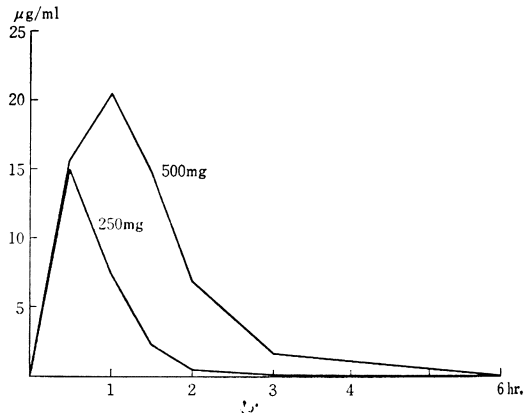
I 基礎的検討

1. 血中濃度

6 名の健康成人男子 Volunteers に CCL をそれぞれ 3 名ずつ 250 mg および、500 mg 空腹時経口投与し、その血中濃度を測定した。測定方法は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層 Cup 法で行なった。結果は Fig. 2 に示す。250 mg 経口投与群では 30 分で平均 15.0 $\mu\text{g/ml}$ 、60 分 7.4 $\mu\text{g/ml}$ 、90 分 2.6 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間 1.3 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間 0.3 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間で検出されず、投与後 30 分にピークをもち漸減するカーブを得た。500 mg 経口投与群では 30 分で平均 15.6 $\mu\text{g/ml}$ 、60 分 21.6 $\mu\text{g/ml}$ 、90 分 14.7 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間 6.9 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間 1.8 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間でほぼ 0 になり、

Fig. 2 Plasma levels of cefaclor after administration 250 mg, 500 mg per os in healthy volunteers

(mean N = 3)



投与後 1 時間でピークを示した。

2. 抗菌力

尿路感染症分離 *Staphylococcus epidermidis* 26 株, *E. coli* 50 株, *Proteus mirabilis* 15 株, *Klebsiella pneumoniae* 20 株, *Enterobacter* 13 株, *Serratia marscescens* 50 株, *Pseudomonas aeruginosa* 27 株に対する本剤の MIC を化学療法学会標準法により 10⁸ cells/ml 接種で測定した。また、同菌株について、CEX に対する MIC を同時に測定し比較した。結果は Fig. 3~Fig. 9 に示す。

1) *Staphylococcus epidermidis* 26 株 (Fig. 3)

CCL の MIC は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にピークをもち、100 $\mu\text{g/ml}$ 、以上は 5 株 (19%) で、CEX に対しては 1.56

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus epidermidis* 26 strains
Inoculum size 10^8 cells/ml

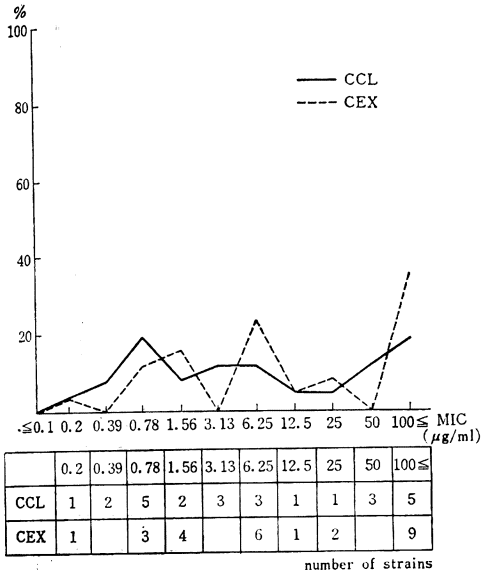


Fig. 4 Sensitivity Distribution of clinical isolates *E. coli* 50 strains
Inoculum size 10^8 cells/ml

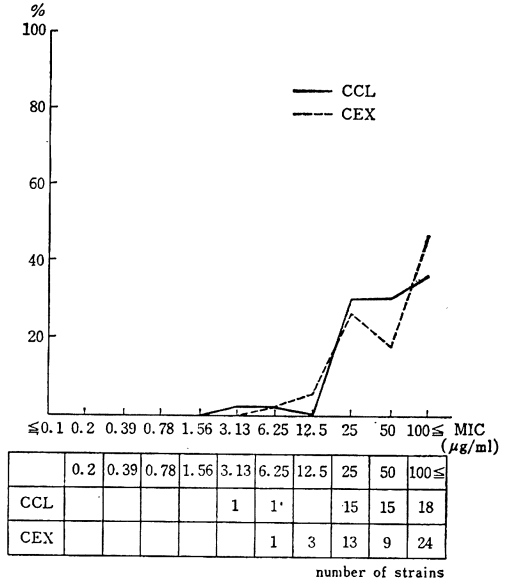


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus mirabilis* 15 strains
Inoculum size 10^8 cells/ml

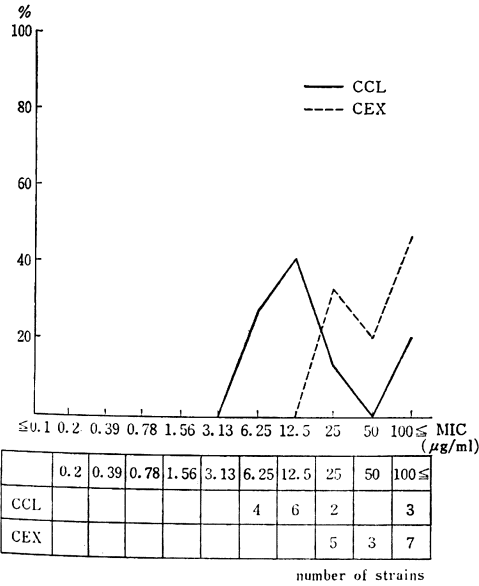


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella pneumoniae* 20 strains
Inoculum size 10^8 cells/ml

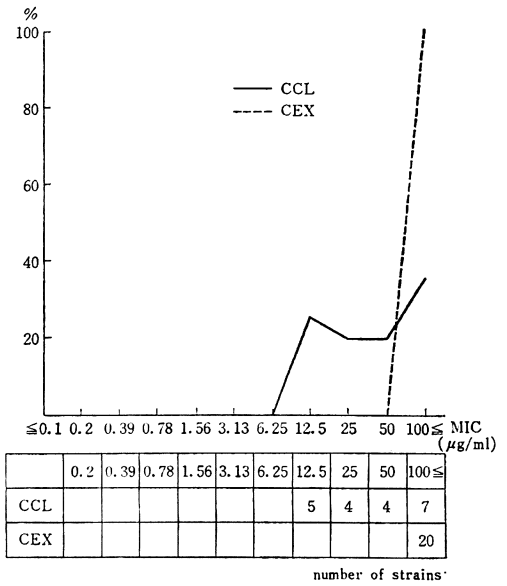


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterobacter* 13 strains
Inoculum size 10⁸ cells/ml

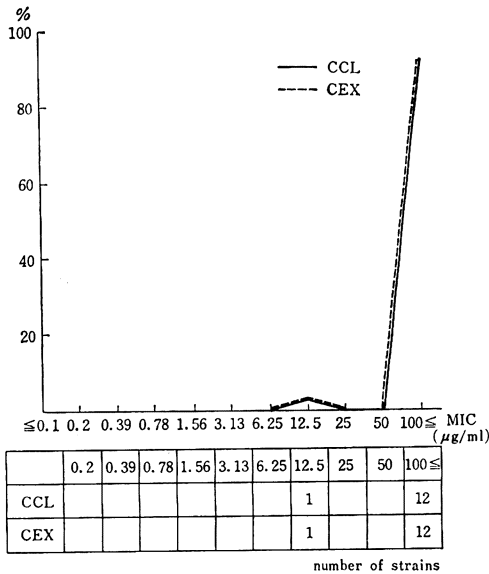


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia marcescens* 50 strains
Inoculum size 10⁸ cells/ml

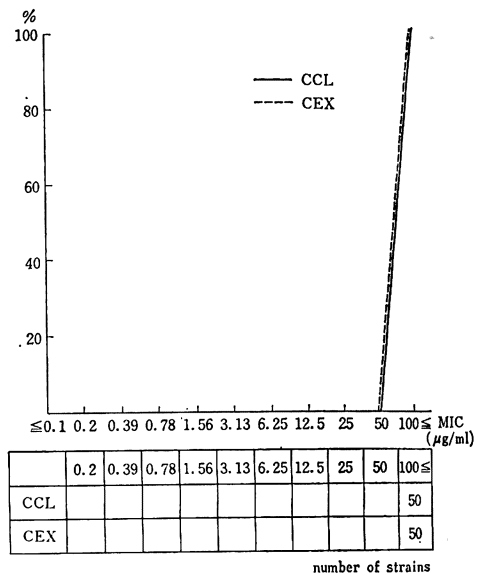
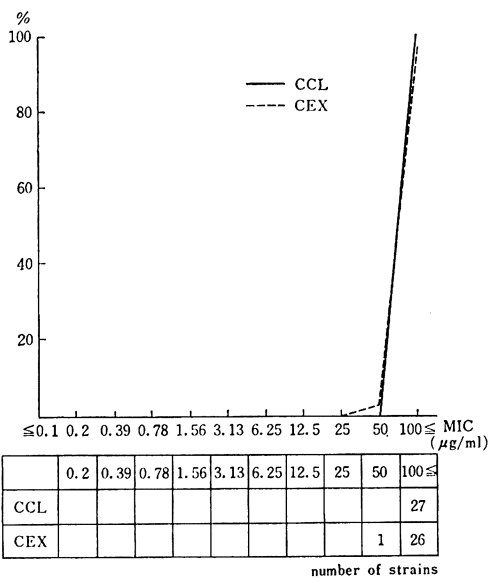


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *Pseudomonas aeruginosa* 27 strains
Inoculum size 10⁸ cells/ml



μg/ml 6.25 μg/ml, 100 μg/ml 以上の三峰性のカーブを示し、100 μg/ml 以上の菌株は 9 株 (35%) 認めた。

2) *E. coli* 50 株 (Fig. 4)

CCL は 3.13 μg/ml から 100 μg/ml 以上まで広く分布しているが、大部分は 25 μg/ml 以上であった。また、CEX も同様で大部分が 25 μg/ml 以上に偏在しているが、CCL の方がやや高感受性傾向を示した。

3) *Proteus mirabilis* 15 株 (Fig. 5)

CCL では 6.25 μg/ml から 100 μg/ml 以上まで分布しているが、12.5 μg/ml 以下が約 60% を占めている。一方、CEX では 25 μg/ml 以上の株が多く、50 μg/ml 以上が 60% を占めている。

4) *Klebsiella pneumoniae* 20 株 (Fig. 6)

CCL では 12.5 μg/ml から 100 μg/ml 以上に分布しているが、CEX では全株 100 μg/ml 以上の耐性株であった。

5) *Enterobacter* 13 株 (Fig. 7)

CCL, CEX とともに 12.5 μg/ml の 1 株以外は全て 100 μg/ml 以上の耐性株であった。

6) *Serratia marcescens* 50 株 (Fig. 8)

CCL, CEX とともに全株 100 μg/ml 以上の耐性株であった。

7) *Pseudomonas aeruginosa* 27 株 (Fig. 9)

CEX の 1 株に 50 μg/ml を認めた以外両薬剤とも全株 100 μg/ml 以上の耐性株であった。

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Prurita*	Bacteriuria*		Evaluation**		Remarks
				Dose mg X/day	Route			Duration (day)	Species	Count (10 ⁶ cells/ml)	MIC (10 ⁶ cells/ml)	
1	28	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	++ —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁵ —	3.13 —	++ ++	— —
2	40	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	++ +	<i>E. coli</i> —	>10 ⁵ —	6.25 —	+ ++	— —
3	36	F	Haemorrhagic cystitis	250 X 3	Per os	3	+ —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁵ —	0.78 —	++ ++	— —
4	55	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	++ —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁵ —	0.78 —	++ ++	— —
5	43	F	Haemorrhagic cystitis	250 X 3	Per os	3	++ —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁵ —	1.56 —	++ ++	— —
6	53	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	++ ±	<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i>	>10 ⁵ 10 ⁵	3.13 >100	+ ++	— —
7	39	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	+ —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁵ —	0.78 —	++ ++	— —
8	55	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	+++ —	<i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i>	10 ⁴ 10 ³	3.13 >100	+ ++	— —
9	70	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	+++ —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁵ —	0.78 —	++ ++	♂ —
10	38	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	+++ +	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁴ <10 ³	0.78 50	+ ++	— —
11	38	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	++ —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁵ —	0.78 —	++ ++	— —

* Before treatment

* After treatment

** UTI: Criteria by the committee of UTI

** Dr : Dr's evaluation

Table 1-2 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with CCL

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Prurita*	Bacteriuria*			Evaluation**		Remarks	
				Dose mg X /day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC (10 ⁶ cells/ml)	UTI		Dr.
12	52	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	> 10 ⁵	1.56	++	++	—
13	20	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	+ —	++ —	<i>E. coli</i> <i>Serratia</i>	10 ⁴ 10 ⁴	—	+	+	—
14	21	F	Haemorrhagic cystitis	250 X 3	Per os	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴	—	++	++	—
15	56	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	> 10 ⁵	—	++	++	—
16	64	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	> 10 ⁵	1.56	++	++	—
17	51	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴	—	++	++	—
18	68	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	++ +	+++ ++	<i>E. coli</i> —	10 ⁵	3.13	+	+	—
19	27	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	+ —	++ ±	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. mirabilis</i>	> 10 ⁵ < 10 ³	0.78 1.56	+	+	—
20	24	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	+ —	+ —	<i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i> —	10 ⁵	0.39	++	++	—
21	66	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	++ +	+++ +	<i>E. coli</i> —	> 10 ⁵	0.78	+	+	—
22	29	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵	0.78	++	++	—

* Before treatment

** After treatment

* UTI: Criteria by the committee of UTI

** Dr : Dr's evaluation

Table 1-3 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with CCL

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pruria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose mg X /day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC (10 ⁶ cells/ml)		
23	25	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	0.78	++	++	-
24	51	M	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	+++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	0.78	++	++	-
25	33	F	Acute cystitis	750 X 3	Per os	3	+	<i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i>	>10 ⁵	6.25	++	++	-
26	59	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	+++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	6.25	++	++	-
27	66	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	+++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵		++	++	-
28	56	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	+++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	0.78	+	++	-
29	35	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	++	<i>S. aureus</i>	>10 ⁵		++	++	-
30	27	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	+++	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	>10 ⁵ 10 ⁴	0.78	+	+	-
31	65	F	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	12.5	+	+	-
32	58	M	Acute cystitis	250 X 3	Per os	3	+++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	3.13	+	+	-

UTI: Criteria by the committee of UTI

** Dr.: Dr's evaluation

* Before treatment

* After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of CCL in acute simple cystitis
250 mg X 3/day, 3 day treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	20	2			2	2		1		27 (84%)
	Decreased (Replaced)	3	1			1					5 (16%)
	Unchanged										0 (0%)
Efficacy on pain on urination		26 (81%)			5 (16%)			1 (3%)			Case total 32
Efficacy on pyuria		23 (72%)			7 (22%)			2 (6%)			
Excellent		20 (63%)			Overall effectiveness rate 32/32 (100%)						
Moderate		12 (37%)									
Poor (or Failed)		0									

Table 3 Bacteriological response to CCL in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	30	30 (100%)	0
<i>Klebsiella</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	1	0 (0%)	1
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100%)	0
Total	35	34 (97%)	1

* Persisted : regardless of bacterial count

II 臨床的検討

当科外来を受診した急性単純性膀胱炎症患者 32 例, 複雑性尿路感染症患者 28 例, および急性腎盂腎炎 1 例, 計 61 例に本剤を使用し, その臨床効果および副作用等を検討した。

1) 急性単純性膀胱炎

対象は 20 才から 70 才の女性 30 例と 51 才, 58 才の男性 2 例で, 出血性膀胱炎も 3 例含まれている。薬剤投与方法は CCL 1 回 250 mg 食後 1 日 3 回で 3

Table 4 Strains* appearing after CCL treatment in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains (%)
<i>Pseudomonas</i>	1 (25%)
<i>Enterobacter</i>	1 (25%)
<i>Serratia</i>	1 (25%)
<i>S. faecalis</i>	1 (25%)
Total	4 (100%)

* : regardless of bacterial count

3 日間投与とした。投与前後に自覚症状, 特に排尿痛を中心として問診し, 尿所見, 尿一般細菌培養および出来るかぎり起炎菌に対する本剤の MIC を測定した。(Table 1-1~1-3) 効果判定は UTI 薬効評価基準⁶⁾ に準じて行なった。結果は Table 2 に示す。

急性単純性膀胱炎 32 例中著効 20 例 (63%), 有効 12 例 (37%) で総合臨床効果は 100% の有効率を示した。また, CCL の単純性感染症起炎菌に対する細菌学的効果は, *E. coli* 30 株中全株消失 (100%) を示し, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*, *Klebsiella* はそれぞれ 1 株ずつで消失, *Proteus mirabilis* は存続であった。(Table 3)

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response in CCL treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 cells/ml										Not done	Total	
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>	1/1	13/13	3/3	4/4	3/3	1/1						5/5	30/30
<i>Klebsiella</i>				1/1									1/1
<i>P. mirabilis</i>			0/1										0/1
<i>S. aureus</i>												1/1	1/1
<i>S. epidermidis</i>												1/1	1/1
<i>S. faecalis</i>												1/1	1/1
Total	1/1 (100%)	13/13 (100%)	3/4 (75%)	5/5 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)						8/8 (100%)	34/35 (97%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

投与後出現菌としては、*Streptococcus faecalis*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia* が各 1 株で計 4 株の交代菌を認めた。(Table 4)

次に原因菌の CCL に対する MIC を 10^6 cells/ml 接種で測定した。*E. coli* では $0.39 \mu\text{g/ml}$ から $12.5 \mu\text{g/ml}$ の間に分布し、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し 25 株中 13 株がここに集中した。前述のとおり *E. coli* は全株消失した。*Klebsiella* は $3.13 \mu\text{g/ml}$ に 1 株で菌交代、*Proteus mirabilis* は $1.56 \mu\text{g/ml}$ に 1 株で存続している。(Table 5)

2) 複雑性尿路感染症

対象症例は 16 才から 79 才の尿路に何らかの基礎疾患をもった、複雑性尿路感染症患者 28 例である。投与方法は CCL 250 mg 1 日 3 回経口投与 4~7 日間投与を行なった。単純性感染症と同様に投与前後で自覚症状、尿中白血球数、尿一般細菌培養、菌量、MIC の測定を行なった。(Table 6-1~6-2) 複雑性尿路感染症に対する CCL の総合臨床効果をみると、UTI I 群に対しては 2 例中 2 例無効、II 群では 3 例中有効 2 例、無効 1 例で有効率 67%、III 群では 9 例中著効 2 例、有効 2 例、無効 5 例で有効率 44%、IV 群では 13 例中著効 4 例、有効 6 例、無効 3 例で有効率 77%、V 群症例はなく、VI 群は 1 例で無効であった。以上 28 例中、著効 6 例、有効 10 例、無効 12 例で総合有効率は 57% であった。(Table 7)

次に膿尿と細菌尿の関係をみると、膿尿が正常化したもの 9 例中細菌陰性化したものは 6 例で、膿尿改善したもの 5 例中 4 例が菌陰性化し、膿尿不変例 14 例中 5 例に菌陰性化を認めた。(Table 8)

細菌学的効果についてみると、*E. coli* は 13 株中 12 株消失し、*K. pneumoniae* は 5 株中 4 株消失、*Enterobacter*

は 3 株中 2 株消失、*Citrobacter* は 1 株で消失している。一方、*Streptococcus faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus rettgeri*, *Proteus morgani*, *Pseudomonas* はそれぞれ 1 株で *Serratia* は 2 株でいずれも存続していた。(Table 9)

投与後出現菌は *Streptococcus faecalis*, *E. aerogenes*, *Proteus morgani*, *Serratia* がそれぞれ 1 株ずつの計 4 株であった。(Table 10)

次に細菌学的効果と MIC の関係を見ると、 10^6 cells/ml 接種において、*E. coli* では大部分が $0.78 \mu\text{g/ml}$ から $12.5 \mu\text{g/ml}$ の間にあるが、1 株が $100 \mu\text{g/ml}$ であった。そのうち存続株の MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ の 1 株で、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ の 1 株と $6.25 \mu\text{g/ml}$ の 2 株は菌交代であった。*K. pneumoniae* は 5 株中 4 株は $0.39 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ と比較的低い MIC を示したが、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ の 1 株は存続している。*Proteus rettgeri*, *Serratia*, *Pseudomonas* はいずれも $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。(Table 11)

3) 急性腎盂腎炎

Table 12 に示すように急性腎盂腎炎 1 例に CCL 1 回 250 mg 1 日 3 回 7 日間経口投与した。効果は解熱および自他覚所見の改善、尿中細菌の消失があり、有効と判定した。

全例に副作用は認められなかった。

III 考 按

CCL は米国 Eli Lilly 社で開発された新しい経口用セファロsporin 剤で、グラム陽性菌、グラム陰性菌に強い抗菌力を有し^{2,3)}、経口投与後速やかに吸収され投与量に比例した血中濃度が得られると言われて²⁾いる。本剤は第 25 回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シ

Table 6-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CCL

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment		
			Underlying condition			Dose mg X /day	Route	Duration (day)
33.	52	F	Chronic cystitis	—	4	250 X 3	Per os	5
34	35	M	Prostatitis Urethritis	—	4	250 X 3	Per os	7
35	16	F	Chronic cystitis Hypotonic bladder	—	4	250 X 3	Per os	5
36	52	M	Chronic cystitis Prostatectomy	—	2	250 X 3	Per os	7
37	66	M	Chronic cystitis B P H	—	4	250 X 3	Per os	7
38	61	M	Chronic cystitis Prostatectomy	—	2	250 X 3	Per os	7
39	49	M	Chronic pyelonephritis r - Ureterostenosis	—	3	250 X 3	Per os	4
40	73	F	Chronic cystitis Urethrostenosis	—	4	250 X 3	Per os	7
41	39	M	Chronic pyelonephritis l-Ureter stone r-Renal stone	—	3	250 X 3	Per os	7
42	44	F	Chronic cystitis Urethrostenosis	—	4	250 X 3	Per os	4
43	42	F	Chronic cystitis Ureterocystostomy	—	4	250 X 3	Per os	4
44	66*	M	Chronic cystitis B P H	—	4	250 X 3	Per os	5
45	74	F	Chronic cystitis Urethrostenosis	—	4	250 X 3	Per os	5
46	57	M	Chronic cystitis Bladder cancer	—	4	250 X 3	Per os	7

Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
		Species	Count	MIC (10 ⁶ cell/ml)	UTI	Dr.		
+	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	3.13	++	++	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	
+	++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	12.5	++	++	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	
+	+++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	6.25	+	+	-	
-	-	<i>Serratia</i> <i>S. faecalis</i>	10 ³ 10 ³	>100 100	-	-	-	
+	++	<i>Enterobacter</i>	>10 ⁵	>100	+	+	-	
-	±	-	-	-	-	-	-	
+	++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	12.5	+	+	-	
+	+	-	-	-	-	-	-	
+	+++	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	>100	-	-	-	
+	+++	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	-	-	-	-	
++	+++	<i>E. cloacae</i>	>10 ⁵	50	-	-	-	
+	+++	<i>E. cloacae</i>	10 ³	>100	-	-	-	
+	+	<i>E. cloacae</i>	10 ⁴	>100	+	+	-	
-	±	-	-	-	-	-	-	
+	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	100	+	+	-	
+	++	-	-	-	-	-	-	
-	+	<i>Citrobacter</i>	>10 ⁵	0.78	++	++	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	
+	+++	<i>Candida</i>	10 ⁴	-	-	-	-	
+	±	<i>Candida</i>	10 ⁴	-	-	-	-	
+	++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	1.56	+	+	-	
-	+	-	-	-	-	-	-	
+	+++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.39	++	++	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	
+	+	<i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁴	>100	-	-	-	
+	+++	<i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁴	>100	-	-	-	

* Before treatment
After treatment

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

Table 6-2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CCL

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment		
			Underlying condition			Dose mg X /day	Route	Duration (day)
47	73	M	Chronic cystitis	+ (Urethra)	1	250 X 3	Per os	5
			B P H					
48	61	F	Chronic cystitis	-	4	250 X 3	Per os	5
			Ureterolithotomy					
49	61	F	Chronic pyelonephritis	-	3	250 X 3	Per os	5
			Nephrolithotomy					
50	62	M	Chronic cystitis	-	4	250 X 3	Per os	5
			Bladder cancer after op.					
51	27	M	Chronic pyelonephritis	-	3	250 X 3	Per os	5
			Nephrolithotomy					
52	40	M	Chronic pyelonephritis	-	3	250 X 3	Per os	5
			Ureter stone					
53	42	M	Chronic pyelonephritis	-	3	250 X 3	Per os	5
			Ureterostenosis					
54	26	F	Chronic cystitis	-	4	250 X 3	Per os	5
55	61	M	Chronic cystitis	-	2	250 X 3	Per os	5
			Prostatectomy					
56	79	M	Chronic cystitis	+ (Urethra)	1	250 X 3	Per os	7
			Bladder cancer					
57	77	M	Chronic pyelonephritis	-	6	250 X 3	Per os.	5
			Ileal conduit					
58	52	F	Chronic pyelonephritis	-	3	250 X 3	Per os	5
			l-Renal stone l-Hydronephrosis					
59	53	F	Chronic pyelonephritis	-	3	250 X 3	Per os	4
			r-Renal stone					
60	56	M	Chronic pyelonephritis	-	3	250 X 3	Per os.	5
			r-Hydronephrosis					

Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
		Species	Count	MIC (10 ⁶ cell/ml)	UTI	Dr		
+	++	<i>P. rettgeri</i>	>10 ⁵	>100	-	-	-	
-	+	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁴	>100				
++	+++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	1.56	+	++	-	
-	±	-						
+	+	<i>K. pneumoniae</i>	>10 ⁵	3.13	-	-	-	
+	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ³	1.56				
+	++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	1.56	-	+	-	
-	-	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	1.56				
+	+	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	>100	-	+	-	
-	-	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	>100				
+	+++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	3.13	+	+	-	
-	+	-						
+	+++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	>100	-	-	-	
+	++	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁷	>100				
+	++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	3.13	+	-	-	
+	++	-						
++	+++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	12.5	+	++	-	
-	±	-						
++	+++	<i>S. faecalis</i>	>10 ⁵	50	-	-	-	
+	+++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	50				
+	++	<i>E. coli</i> <i>P. vulgaris</i> <i>P.morganii</i>	>10 ⁵	6.25	-	-	-	
+	++	<i>P. vulgaris</i> <i>P.morganii</i>	10 ⁵					
+	++	<i>K. pneumoniae</i>	>10 ⁵	0.39	++	++	-	
-	-	-						
+	++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	0.78	-	-	-	
-	+	<i>P.morganii</i>	10 ⁵	100				
-	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	0.78	++	++	-	
-	-	-						

* Before treatment
After treatment

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

Table 7 Overall clinical efficacy of CCL classified by type of infection

Group		No. of cases	Percent of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	2	(7%)			2	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	3	(11%)		2	1	67%
	3rd group (Upper U.T.I.)	9	(32%)	2	2	5	44%
	4th group (Lower U.T.I.)	13	(46%)	4	6	3	77%
	Sub total	27	(96%)	6	10	11	59%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	0	(0%)				%
	6th group (No catheter indwelt)	1	(4%)			1	0%
	Sub total	1	(4%)			1	0%
Total		28	(100%)	6	10	12	57%

Table 8 Overall clinical efficacy of CCL in complicated U.T.I.
250, 750 mg X 3/day, 5 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	6	4	5	15 (54%)
Decreased				0 (0%)
Replaced	1		2	3 (11%)
Unchanged	2	1	7	10 (36%)
Efficacy on pyuria	9 (32%)	5 (18%)	14 (50%)	Case total 28
<input type="checkbox"/> Excellent	6 (21%)		16/28 (57%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	10 (36%)			
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)	12 (43%)			

ンポジウムでとり上げられ、抗菌力は五島、吸収排泄代謝は清水、臨床面では内科領域を松本、泌尿器科領域を石神、副作用は清水の各氏が報告を行なっている¹⁾。

清水²⁾は、CCLの血中濃度は、空腹時1回250mg投与を行なうと、30分後に6.5 µg/ml、45分後約8 µg/mlのピークにいたりその後漸減し6時間ではほぼ0に近づき(35名平均)また、1回500mg投与では30分で8 µg/ml、45分でピークの12.5 µg/ml、60分で11.5 µg/ml、その後やはり6時間ではほぼ0に近づく(27名平均)と報告している。また、1978年 MEYER³⁾

らの報告によれば、18名のVolunteersによる血中濃度平均は250mg投与で30分後4.8±2.7 µg/ml、1時間で6.09±2.5 µg/mlであり、500mg投与群ではほぼ250mgの倍の血中濃度を得ると報告している。我々の測定でも同様のDose responseを認めたが、諸家の報告よりやや高い血中濃度を得た。

次に臨床分離菌株に対するMICであるが、五島⁴⁾によれば*Staphylococcus epidermidis*、*E. coli*ではCEXとほぼ同等のMIC分布をもっているが、*Klebsiella*、*Proteus mirabilis*ではCEXに比べ3~4管ほど左方

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

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. faecalis</i>	1	0 (0%)	1
<i>E. coli</i>	13	12 (92%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	5	4 (80%)	1
<i>P. vulgaris</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. rettgeri</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. morganii</i>	1	0 (0%)	1
<i>Enterobacter</i>	3	2 (67%)	1
<i>Citrobacter</i>	1	1 (100%)	0
<i>Serratia</i>	2	0 (0%)	2
<i>Pseudomonas</i>	1	0 (0%)	1
<i>Candida</i>	1	0 (0%)	1
Total	30	19 (63%)	11

* Persisted : regardless of bacterial count

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

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. faecalis</i>	1 (25%)
<i>E. aerogenes</i>	1 (25%)
<i>P. morganii</i>	1 (25%)
<i>Serratia</i>	1 (25%)
Total	4 (100%)

* : regardless of bacterial count

による分布を示し明らかに高感受性を示している。また、*Enterobacter* では CCL, CEX とも 100 µg/ml 以上の耐性株が多く、*Serratia*, *Pseudomonas* ではほぼ全面的に耐性である。BILL⁹ によると CCL は、*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Gonococcus*, *Haemophilus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus mirabilis* 等で CEX より active に働くこと報告している。また、SCHELD⁹ の

Table 11 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	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>S. faecalis</i>								0 / 1				0 / 1
<i>E. coli</i>		2 / 2	2 / 3	3 / 3	2 / 2	2 / 2			1 / 1			12/13
<i>K. pneumoniae</i>	2 / 2			0 / 1		1 / 1				1 / 1		4/5
<i>P. vulgaris</i>											0 / 1	0/1
<i>P. rettgeri</i>										0 / 1		0/1
<i>P. morganii</i>											0 / 1	0/1
<i>Enterobacter</i>								0 / 1		2 / 2		2/3
<i>Citrobacter</i>		1 / 1										1/1
<i>Serratia</i>										0 / 2		0/2
<i>Pseudomonas</i>										0 / 1		0/1
<i>Candida</i>											0 / 1	0/1
Total	2 / 2 (100%)	3 / 3 (100%)	2 / 3 (67%)	3 / 4 (75%)	2 / 2 (100%)	3 / 3 (100%)		0 / 2 (0%)	1 / 1 (100%)	3 / 7 (43%)	0 / 3 (0%)	19/30 (63%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

臨床分離株の CEX との比較では、*E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* 等で CCL が CEX より 2~3 管程度 MIC が低いと報告している。我々の成績でもほぼ諸家の報告と一致しているが、*Staphylococcus epidermidis*, *E. coli* では CEX とあまり差がなく、

Proteus mirabilis, *Klebsiella* では CEX より明らかに 3 管程低い MIC を示している。*Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* は両薬剤ともほぼ耐性であった。以上を総合すると CCL は臨床分離菌株に対し CEX に比較すれば明らかに高い感受性をもつといえる。

Table 12 Clinical summary of acute pyelonephritis treated with CCL

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pruria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect	Remarks
				Dose mg X /day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC		
61	24	F	Acute pyelonephritis	250 X 3	Per os	7	++	+++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	—	—	+

* Before treatment
 * After treatment

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

CCL の臨床成績については石神¹⁾ が泌尿器科領域の感染症に関して報告しており、それによれば急性単純性膀胱炎で、229 例に使用し UTI 判定による著効 192 例 (83.8%)、有効 34 例 (14.9%)、無効 3 例 (1.3%) と有効率 98.7% を示している。我々の成績で有効率 100% とほぼ同様の成績である。また、分離菌別細菌学的効果ではグラム陽性菌群ではほぼ 100%、*E. coli* で 98%、*Proteus mirabilis* 92%、その他 100% と優れた消失率成績が報告されている。我々の成績ではグラム陽性菌で 100%、*E. coli* で 100%、*Klebsiella* で 100% 消失し、*Proteus mirabilis* (1.56 μg/ml) 1 株だけは消失をみていない。また、全体で *Streptococcus faecalis*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia* 等が投与後出現菌として現われている。一方、複雑性尿路感染症に対しては石神¹⁾ の報告によれば、171 例中 56 例 (32.7%) が著効で、42 例 (24.6%) が有効、73 例 (42%) が無効であり、全体として 57.3% の有効率を示している。我々の成績でもほぼ同様の結果で 28 例の複雑性尿路感染症の内 6 例 (21%) が著効、10 例 (36%) が有効で 57% の有効率を示した。特に I 群 (2 例)、VI 群 (1 例) では有効例は 0 であるが、これは本剤が経口剤であり疾患の特殊性も考えると効果を期待出来ないのはやむを得ないと思われる。しかし、経口剤であるにもかかわらず、従来の、あるいは現在臨床試用段階の他の注射用抗生物質と同等あるいはそれ以上の総合臨床効果を示していることを考えれば、CCL の臨床効果は期待しうるものといえる。複雑性尿路感染症の分離菌別細菌学的効果についてみると、石神¹⁾ によると、*E. coli* 48 株中 39 株 (89%) が消失、*Klebsiella* 27 株中 19 株 (78%)、*Proteus mirabilis* 10 株中 4 株消失、*Proteus vulgaris* 2 株は消失せず、*Enterobacter* 9 株中 5 株消失、1 株交代 (66%) であると報告している。我々の成績では先に示した様に *E. coli* 92%、*K. pneumoniae* 80%、*Enterobacter* 67%、*Citrobacter* 100% の消失率を示している。インドール陽性 *Proteus* 属は 0% であった。以上の成績をみても従来の経口用セファロsporin 剤で期待できなかった、*Enterobacter*, *Citrobacter* 等にも効果を期待できる可能性のある事が CCL の特徴といえるであろう。

副作用に関しては清水²⁾ が報告しており、合計 2,022 例中 41 例 (2%) の副作用発現を認めている。最も多い副作用は下痢 (0.25%)、食欲不振、胃部不快感をはじめとする消化器症状が 28 例 (1.38%) で、以下皮疹等の過敏症状が 10 例 (0.49%) と述べている。ただし、副作用のため投与を中止したものは 18 例 (0.9%) であったと報告されている。我々の症例では 61 例に投与

し、副作用を認めた症例はなかった。しかし臨床検査値に関しては外来通院患者であり、短期間投与のため測定し得なかった。

参 考 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
- 2) 塩野義製薬株式会社: Cefaclor 検討会発表成績集。1978
- 3) MEYERS, B. R.; S. Z. HIRSCHMAN, G. GARTENBERG & E. SRULEVITCH: Pharmacologic studies with cefaclor, a new oral cephalosporin. *J. Clin. Pharmacol.* 18(4): 174~179, 1978
- 4) BILL, N. J. & J. A. WASHINGTON II: Comparison of *in vitro* activity of cephalexin, cephadrine and cefaclor. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11(3): 470~474, 1977
- 5) SCHELD, W. M.; O. M. KORZENIOWSKI & M. A. SANDE: *In vitro* susceptibility studies with cefaclor and cephalexin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12(2): 290~292, 1977
- 6) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFACTOR IN UROLOGICAL FIELD

SANTARO OHNO, OSAMU TOMIOKA, YASUJI KURODA, TOSHIHIKO MITA and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

(Chief: Prof. JOJI ISHIGAMI)

Fundamental and clinical studies on cefaclor, a new oral cephalosporin antibiotic, were performed, and following results were obtained.

1. Plasma levels

Plasma levels of cefaclor after single oral administration of 250 mg and 500 mg at the time of fasting were determined in 6 male healthy adult volunteers (3 for 250 mg and 3 for 500 mg). The mean peak levels were 15.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 30 minutes after administration of 250 mg and 21.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 60 minutes after administration of 500 mg.

2. Antibacterial activities

Cefaclor had better antibacterial activities than CEX against clinically isolated *E. coli*, *Proteus mirabilis* and *Klebsiella pneumoniae*.

3. Clinical evaluations

Cefaclor was tried in 61 cases of various urinary tract infections. For the group of 32 cases with simple urinary tract infection, the therapeutic effect was excellent in 20 cases, good in 12 cases, and the efficacy rate was 100%. For the group of 28 cases with complicated urinary tract infection, the therapeutic effect was excellent in 6 cases, good in 10 cases and poor in 12 cases, and the efficacy rate was 57%. No side effect was seen.