

尿路感染症にたいする Cefaclor の基礎的、臨床的検討

川 島 尚 志・小 島 道 夫・後 藤 俊 弘

大 井 好 忠・岡 元 健 一 郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：岡元健一郎教授)

陣 内 謙 一・前 山 泰 典

佐賀県立病院好生館泌尿器科

教室保存の尿路感染症から分離された *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* 各 54 株計 162 株について日本化学療法学会標準法によって平板希釈法で Cefaclor (以下 CCL と略す) および Cephalixin (以下 CEX と略す) の MIC を測定した。その結果 *E. coli* にたいする CCL の MIC は 10^8 /ml 接種で $200 \mu\text{g/ml}$ 以上および $50 \mu\text{g/ml}$ の二峰性を示し, 10^6 接種では $12.5 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し, CEX よりも 2 段階すぐれていた。*Klebsiella*, *Proteus mirabilis* でも CCL が CEX より 1~3 段階すぐれた感受性を示した。

空腹時および食事摂取後の各 2 名の健康成人男子に, CCL 500 mg を内服させカップ法により血中濃度および尿中排泄を測定した。血中濃度は空腹群で 1 時間目に平均 $12.8 \mu\text{g/ml}$ に達し, 比較的急激に減少したが, 食事摂取群では 2 時間目に平均 $7.6 \mu\text{g/ml}$ に達し以後漸減した。6 時間までの尿中回収率は空腹群で 42.9%, 食事摂取群で 60.7% であり, 最高尿中濃度は前者で $800 \mu\text{g/ml}$, 後者で $490 \mu\text{g/ml}$ を記録した。

急性単純性膀胱炎 13 例, 慢性複雑性膀胱炎 11 例, 慢性複雑性腎盂腎炎 1 例計 25 例に対して本剤を投与した成績を UTI 薬効評価基準 (第 2 版) により判定した。その結果, 急性症例では総合臨床効果は 100% であり, 慢性症例では総合臨床効果は 50% であった。自覚的副作用は 1 例に頭痛, めまいがみられたのみであった。

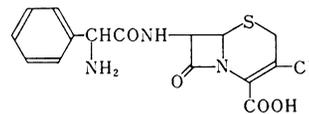
I. 緒 言

急性単純性膀胱炎, 腎盂腎炎の起炎菌としてこれまでグラム陰性桿菌とりわけ *E. coli* が過半数を占めているが, 今後も依然としてこの傾向はつづくものと思われる。*E. coli* の大部分の株の Ampicillin (ABPC)¹⁾, CEX に対する感受性は現在迄のところ良好であるが, 中には $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性を獲得した株も少なくない²⁾。合成ペニシリン剤としては ABPC の後に Amoxycillin (AMPC)³⁾, Pivmecillinam⁴⁾, Bacampicillin⁵⁾ などが開発されている。AMPC, Bacampicillin には経口投与による吸収性を向上し, 体内に吸収された後速やかに加水分解され ABPC に転換され抗菌力を発揮するように意図されたいわゆる masked compound である。一方 CEX 以後の内服用 Cephalosporin 系抗生剤は意外と少なく Cefradine などが開発されているが, 抗菌力の向上はもたらされていない。

Cefaclor は米国 Eli Lilly 社で開発された経口用 Cephalosporin 系抗生剤で Fig. 1 のごとき化学構造式で表わされる。本剤の特徴は後述するようにこれまでの内服用 Cephalosporin 剤と異なり, CEX に比しかなりの抗菌力増強が意図されており, 菌種によっては 4 段階もの差がみられる。本剤の試験管内抗菌

力, 吸収, 排泄を測定し, 臨床使用の機会をえたので, これらの成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of cefaclor



Cefaclor
(略号 CCL)

II. 研究方法

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

教室保存の尿路感染症分離 *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* 各 54 株計 162 株について CCL CEX 両薬剤の MIC を日本化学療法学会標準法により測定した。接種菌量はトリプトソイブイオン (栄研) にて 37°C 1

夜培養したものを 10^8 , 10^6 /ml として用いた。培地として Heart Infusion Agar (栄研), pH 7.4 を使用し, 37°C , 24 時間培養後判定を行なった。

2) 血中濃度, 尿中排泄

空腹時および食事摂取後各 2 名の健康成人男子に対し, CCL 500 mg を水 200 ml にて内服せしめ 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間および 6 時間後に採血を, 2 時間, 4 時間および 6 時間後に採尿を行なった。血液は採取後速やかに 4°C の氷室に入れ遠沈処理し, 上清を -20°C の deep freezer 中に保存した。尿はメスシリンダーで尿量を正確に測定した後その一部を -20°C に保存し, 翌日測定に供した。測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌として普通寒天培地 (栄研), pH 7.4 を用い薄層カップ法で行なった。血清濃度測定には Monitrol I 血清 (米国デイド社), 尿中濃度測定には pH 7.0 PBS を稀釈液として標準曲線を作成した。成績はいずれも 2 名の平均値で示した。

2. 臨床的検討

急性症例, 慢性症例とも年齢条件を満足しない各 1 例をふくむが, 原則として UTI 薬効評価基準 (第 2 版) の患者条件に合致する急性単純性膀胱炎 13 例, 慢性複雑性膀胱炎 11 例, 慢性複雑性腎盂腎炎 1 例計 25 例を対象患者とした。急性単純性膀胱炎 13 例においては 1 日投与量は 1 例を除きすべて 1,500 mg であり, 3 日間投薬を行なった。慢性尿路感染症では 1 例をのぞき 1 日投与量は 750 mg であり, 原則として 5 日間投薬した。効果判定は急性症例, 慢性症例ともそれぞれ UTI 薬効評価基準に従って判定し集計を行なった。

III. 研究成績

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

E. coli 54 株に対する CCL, CEX の MIC は 10^8 /ml 接種では CCL は $200 \mu\text{g/ml}$ 以上に 18 株 (33.3%), $50 \mu\text{g/ml}$ に 11 株 (20.4%) と二峰性のパターンを示し, CEX は $50\sim 100 \mu\text{g/ml}$ に 39 株 (72.2%) にピークを有し, CEX が CCL と同等あるいは若干すぐれる結果であった (Fig. 2)。 10^6 /ml 接種では 10^8 /ml 接種時よりも本剤は 2 段階, CEX は 1 段階 MIC 値が小さくなり, 本剤と CEX の比較では逆に本剤が CEX より 2 段階すぐれた抗菌力を示した (Fig. 3)。

Klebsiella 54 株に対し 10^8 /ml 接種では本剤は $200 \mu\text{g/ml}$ 以上, $25 \mu\text{g/ml}$ に二峰性のピークを示し, CEX のピークより 1 段階すぐれていた (Fig. 4)。 10^6 /ml 接種では両薬剤とも 10^8 /ml 接種時よりも約 1 段階良好な成績をえているが, CCL は $12.5 \mu\text{g/ml}$ に 8 株

Fig. 2 Sensitivity distribution of *E. coli* against CCL and CEX 54 strains, 10^8 /ml

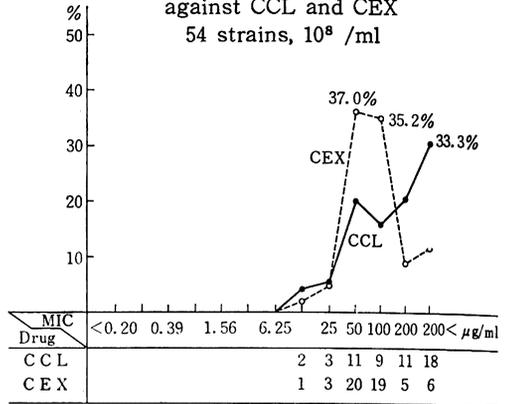


Fig. 3 Sensitivity distribution of *E. coli* against CCL and CEX 54 strains, 10^6 /ml

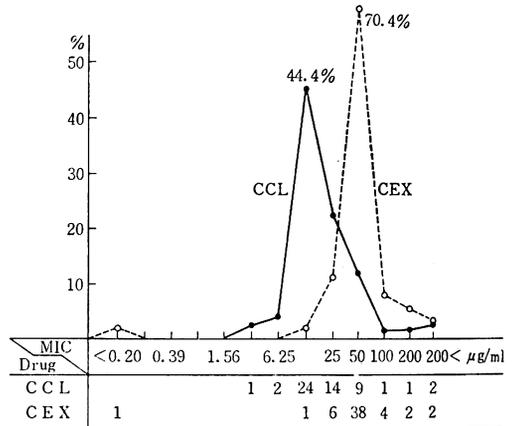
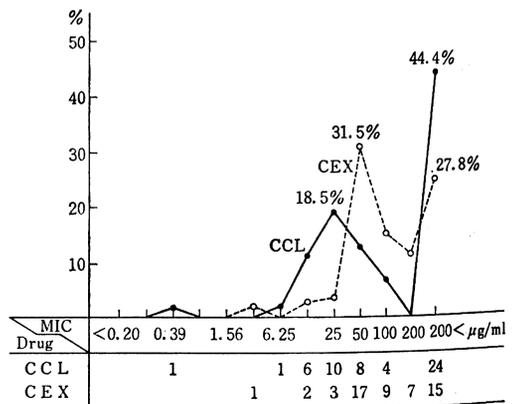


Fig. 4 Sensitivity distribution of *Klebsiella* against CCL and CEX 54 strains, 10^8 /ml



(25.0%), CEX は 50 $\mu\text{g/ml}$ に 8 株 (21.1%) のピークをもち両薬剤間には 2 段階の相違がみられた (Fig. 5)。

Proteus mirabilis においては 10^8 /ml 接種を行なった 54 株では両薬剤とも *E. coli*, *Klebsiella* に対する感受性よりも成績は劣ったが, MIC が 50~200 $\mu\text{g/ml}$ の菌株に対しては本剤が CEX よりも 1 段階すぐれていた (Fig. 6)。 10^6 /ml 接種 44 株では本剤は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に 12 株 (27.3%) とピークを示し, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性株も 10 株 (22.7%) 存在した。一方 CEX は 10^6 /ml 接種 54 株の成績において 100 $\mu\text{g/ml}$ に 19 株 (35.2%) とピークを示し, CCL よりも 3 段階劣った (Fig. 7)。

2) 血中濃度, 尿中排泄

CCL 500 mg 内服後の血中濃度は空腹群で 30 分後に 6.9 $\mu\text{g/ml}$ となり, 1 時間後に 12.8 $\mu\text{g/ml}$ とピークに達し, その後急激に減少しており, 4 時間後には測定限界以下になった。一方食事摂取群では 30 分後に 7.3 $\mu\text{g/ml}$, 以後 2 時間目まで同レベルを維持し, 4 時間後

Fig. 7 Sensitivity distribution of *Proteus mirabilis* against CCL and CEX

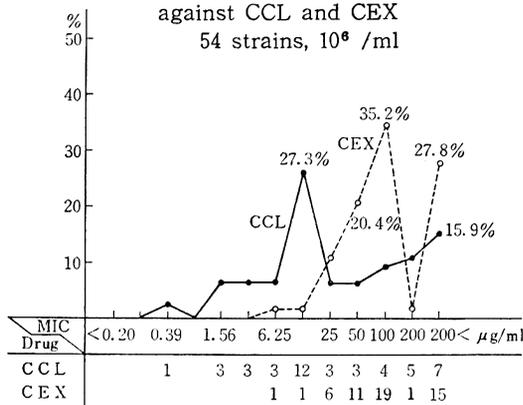


Fig. 8 Plasma level of cefaclor 500 mg P. O. Cup method, *M. luteus* ATCC 9341 n=2

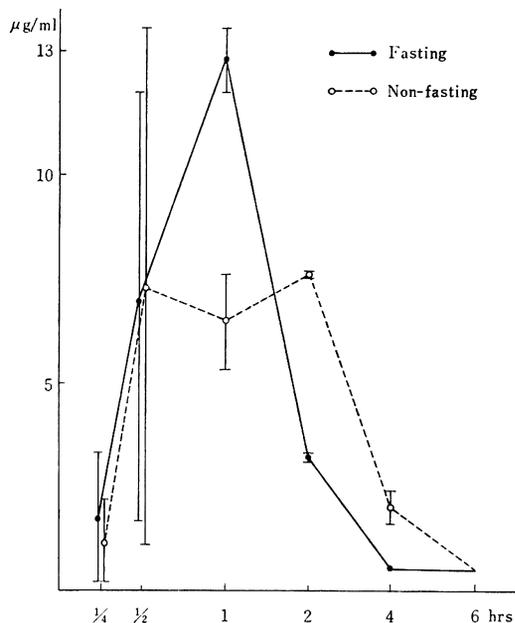


Fig. 5 Sensitivity distribution of *Klebsiella* against CCL and CEX 32 strains, 10^6 /ml

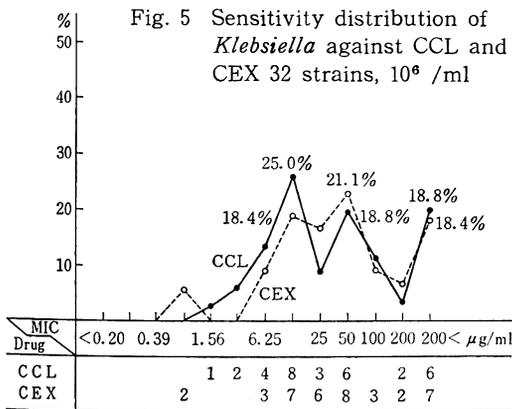
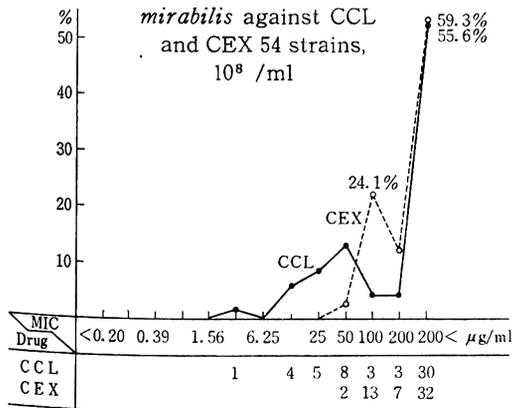


Fig. 6 Sensitivity distribution of *Proteus mirabilis* against CCL and CEX 54 strains, 10^6 /ml



には 2.0 $\mu\text{g/ml}$ と減衰し, 6 時間後には痕跡となった (Table 1, Fig. 8)。臨床投与例では全例食後内服であるが, この成績は Bacampicillin[®] の場合と同様に空腹時, 食事摂取後内服によってえられる血中濃度推移パターンは空腹群では内服後早期に比較的高いピークがえられ, その後急激に低下を来たすのに比し, 食事摂取群では内服後ピークに達するのがやや遅れるが減衰は緩やかなカーブを描いた。

尿中排泄の成績は空腹群では 0~2 時間後に 146 mg, 2~4 時間後に 64.5 mg, 4~6 時間後に 3.7 mg が排

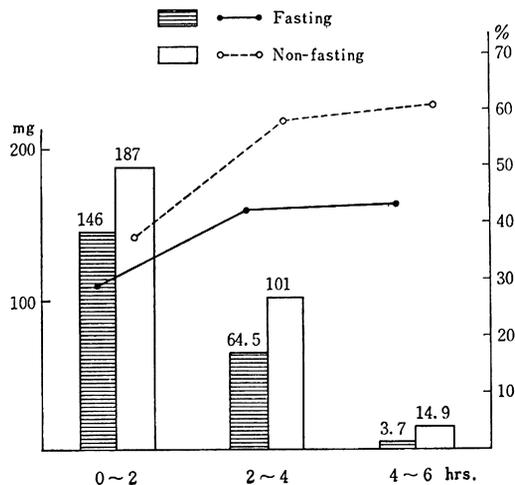
Table 1 Serum level of cefaclor
500 mg p.o.
Cup method, *Micrococcus luteus* ATCC 9341
n = 2

Group	Case	B.W. kg	Dose mg/kg	15'	30'	1°	2°	4°	6°
Fasting group	F.I.	68	7.4	3.3 μg/ml	12 μg/ml	12 μg/ml	3.3 μg/ml	1 μg/ml	1 μg/ml
	K.H.	83	6.0	1 μg/ml	1.7 μg/ml	13.5 μg/ml	3.0 μg/ml	1 μg/ml	1 μg/ml
Non-fasting group	M.O.	66	7.6	1 μg/ml	1.1 μg/ml	5.3 μg/ml	7.6 μg/ml	2.4 μg/ml	1 μg/ml
	M.S.	72	6.9	2.2 μg/ml	13.5 μg/ml	7.6 μg/ml	7.6 μg/ml	1.6 μg/ml	1 μg/ml

Table 2 Urinary excretion of cefaclor
500 mg p.o.
Cup method, *M. luteus* ATCC-9341

Group	Case	B.W. kg	Dose mg/kg	0~2 h.	2~4 h.	4~6 h.	Total recovery (6h.)
Fasting group	F.I.	68	7.4	212 mg 800 μg/ml	52.0 mg 250 μg/ml	2.3 mg 7.5 μg/ml	266.3 mg 53.3%
	K.H.	83	6.0	80 mg 800 μg/ml	77 mg 1,100 μg/ml	5.0 mg 16 μg/ml	162 mg 32.4%
Non-fasting group	M.O.	66	7.6	118.8 mg 180 μg/ml	83.7 mg 180 μg/ml	15.5 mg 36 μg/ml	218.0 mg 43.6%
	M.S.	72	6.9	256 mg 800 μg/ml	119.0 mg 680 μg/ml	14.2 mg 48 μg/ml	389.2 mg 77.8%

Fig. 9 Urinary excretion of cefaclor 500 mg P. O.
Cup method, *M. luteus* ATCC 9341 n=2



排泄され 6 時間までの総排泄量は 214.2 mg, 回収率は 42.8% であった。食事摂取群では 0~2 時間後に 187.4 mg, 2~4 時間後に 101.4 mg, 4~6 時間後に 14.9 mg が排泄され 6 時間までの総排泄量は 303.7 mg, 回収率は 60.7% であった。最高尿中濃度は空腹群, 食事摂取群とも 0~2 時間にえられ, 前者では平均 800 μg/ml, 後者では平均 490 μg/ml に達した (Table 2, Fig. 9)。

3) 臨床的検討

急性単純性膀胱炎 13 例における治療成績は Table 3 に示すように著効 12 例, 有効 1 例であり, 総合臨床効果は 100% であった。慢性複雑性尿路感染症 12 例では Table 4 のごとく著効 4 例, 有効 2 例, 無効 6 例であり, 総合臨床効果は 50% であった。これらの症例の起炎菌は単独感染例のみであったが, その群別臨床効果は 1 群では 4 例中 1 例 25%, 3 群 1 例中 1 例 100%, 4 群 7 例中 4 例 57.1% にみられた (Table 5)。

Table 3 Effectiveness of cefaclor on acute simple cystitis

No.	Case	Age	Sex	B.W. kg	Dosage mg × day	Bacteria isolated		Judgement by UTI criteria				Side Effect	Remarks
						Before	After	Symp	Pyuria	Bact.	Overall clinical efficacy		
1	F.O.	39	F		750 × 5	<i>E. coli</i> 10 ⁷	0	Res.	Cl.	EL	Exc.	—	
2	K.H.	40	F		1500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	0	Res.	Cl.	EL	Exc.	—	
3	T.T.	42	F	56	1500 × 3	<i>Serratia</i> 10 ⁴	0	Res.	Cl.	EL	Exc.	—	
4	R.N.	35	F	46	1500 × 3	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁴	0	Res.	Cl.	EL	Exc.	—	
5	U.T.	47	F	48	1500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁴	0	Res.	Cl.	EL	Exc.	—	
6	K.S.	29	F	53	1500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	0	Res.	Cl.	EL	Exc.	—	
7	K.Y.	25	F	50	1500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	0	Res.	Cl.	EL	Exc.	—	
8	U.I.	79	F	60	1500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	0	Res.	Cl.	EL	Exc.	—	
9	A.M.	51	F	46	1500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	0	Imp.	Cl.	EL	Moder.	—	
10	K.K.	49	F	43	1500 × 3	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵	0	Res.	Cl.	EL	Exc.	—	
11	R.Y.	27	F	47	1500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	0	Res.	Cl.	EL	Exc.	—	
12	T.M.	45	F	46	1500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	0	Res.	Cl.	EL	Exc.	—	
13	Y.T.	24	F	52	1500 × 3	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁴	0	Res.	Cl.	EL	Exc.	—	

Sympt. Res. : Resolved, Imp. : Improved,

Bacteriuria EL: Eliminated

Pyuria Cl. : Cleared, Decr. : Decreased,

Overall Clinical Efficacy Exc.: Excellent, Moder. : Moderate

細菌学的効果では、急性症例、慢性症例を合わせた成績で、Table 6 のごとく、*Staphylococcus epidermidis* 4 株、*E. coli* 9 株、*Klebsiella* 1 株、*Enterobacter* 1 株、*Serratia* 3 株、*Proteus mirabilis* 2 株が除菌されたが、*Streptococcus*、*Serratia*、*Proteus mirabilis* 各 1 株が存続した。また *Staphylococcus epidermidis*、*Serratia* 各 1 株が交代菌として治療後に出現した。

自覚的副作用としては慢性複雑性尿路感染症症例 No. 16, 73 才男子、膀胱腫瘍を基礎疾患とする慢性複雑性膀胱炎症例で、投与 5 日目に頭痛、めまいがあらわれたが、5 日間の投薬は完遂でき、投薬中止後症状は消失した。臨床検査値の本剤投与前後における変動を検討しえ

た症例はわずか 4 例であるが、慢性症例 No. 14, 84 才、膀胱結石の症例において 1,500 mg/日、5 日間投与後、BUN が 19.5 mg/dl から 27.5 mg/dl へと上昇したが、Creatinine は 1.6 から 1.3 と変動はみられず、この症例における BUN 上昇は本剤投与とは無関係と思われる。他の 3 例では末梢血、肝、腎機能検査値に異常な変動を示したものはなかった (Table 7)。

IV. 考 察

E. coli、*Klebsiella*、*Proteus mirabilis* 三菌種に対する抗菌力は前述したように菌種および接種菌量により多少異なるが、CCL の抗菌力は CEX より 1~3 段階つよ

Table 4 Effectiveness of cefaclor on chronic complicated UTI (14 ~ 24 : C.C.C./25: C.C.P.)

No.	Case	Age	Sex	B.W. kg	Underlying disease	Dosage g × day	Bacteria isolated		Judgement by UTI criterion			Side effect	Remarks
							Before	After	Pyuria	Bact.	Overall clinical efficacy		
14	I.T.	84	M	53	Bladder stone	1.5 × 5	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁶	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁶	Unch.	Unch.	Poor	-	1st group
15	T.I.	75	M	60	Neurogenic bladder	0.75×7	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁷	0	Cl.	EL.	Exc.	-	4th group
16	H.M.	73	M		B.T.	0.75×5	Unknown 10 ⁵	Un- known 10 ⁵	Unch.	Unch.	Poor	+	1st group Headache Dizziness
17	T.N.	38	M	53		0.75×5	Unknown 10 ⁶	0	Cl.	EL.	Exc.	-	4th group
18	Y.M.	71	F		Neurogenic bladder	0.75×5	<i>P. mirabilis</i>	0	Cl.	EL.	Exc.	-	4th group
19	G.U.	76	M		B P H	0.75×7	<i>Strepto- coccus</i> 10 ⁷	<i>Strepto- coccus</i> 10 ⁴ <i>Staphylo- coccus</i> 10 ⁴	Unch.	Unch.	Poor	-	4th group
20	M.H.	10	M	32	Urethral stricture	0.75×5	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	<i>Serratia</i> 10 ³	Cl.	Repl.	Moder.	-	4th group
21	S.M.	74	M	50	P.C.	0.75×5	<i>Serratia</i> 10 ⁷	<i>Serratia</i> 10 ³	Cl.	Unch.	Poor	-	4th group
22	R.H.	73	F	35		0.75×6	<i>Serratia</i> 10 ⁷	<i>Serratia</i> 10 ⁷	Decr.	Unch.	Poor	-	4th group
23	S.T.	82	M	46	Bladder neck contraction	0.75×7	<i>Entero- bacter</i> 10 ⁶	0	Cl.	EL.	Exc.	-	1st group
24	T.M.	70	M	47	Post ope. of B P H	1.5 × 5	<i>Serratia</i> 10 ⁵	<i>Serratia</i> 10 ⁶	Unch.	Unch.	Poor	-	1st group
25	K.N.	42	F	45	Movable kidney	0.75×5	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁶	0	Decr.	EL.	Moder.	-	3rd group

Pyuria CL. : Cleared, Decr. : Decreased, Unch : Unchanged

Bacter. EL : Eliminated, Decr. : Decreased, Repl. : Replaced, Unch : Unchanged

Overall Clinical Efficacy Exc. : Excellent, Moder. : Moderate

く、本剤が既存の経口 Cephalosporin 剤よりもすぐれていることが確認された。また 10⁸ /ml 接種よりも 10⁶ /ml 接種において両薬剤の抗菌力のひらきが大きくなる

傾向がみられた。この理由として両薬剤の β -lactamase 抵抗性に差があり、CCL の方が CEX より接種菌量の影響をより多くうけたために、このような現象が生じた

Table 5 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group		No. of cases	Percentage shared		Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
			Type of infection	Simple or mixed				
Simple infection	1st gr. (Indwelling catheter)	4	33.3%	100.0 %	1		3	25.0%
	2nd gr. (Post prostatectomy)	0	0%					%
	3rd gr. (Upper U.T.I.)	1	8.3%			1		100.0%
	4th gr. (Lower U.T.I.)	7	58.3%		3	1	3	57.1%
	Sub total	12	100 %		4	2	6	50.0%
Mixed infection	5th gr. (Indwelling catheter)	0	%	0 %				%
	6th gr. (No indwelling catheter)	0	%					%
	Sub total	0	100 %					%
Total		12		100%	4	2	6	50.0%

Table 6 Bacteriological response of CCL on both acute and chronic UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	4 (100%)	0	1
<i>Streptococcus</i>	1	0 (0%)	1	
<i>E. coli</i>	9	9 (100%)	0	
<i>Klebsiella</i>	1	1 (100%)	0	
<i>Enterobacter</i>	1	1 (100%)	0	
<i>Serratia</i>	4	3 (75.0%)	1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	3	2 (66.7%)	1	
Unknown	2	1 (50.0%)	1	
Total	25	21 (84.0%)	4	2

ものと推定された。HAROLD ら⁶⁾ は β -lactamase 産生 *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* に対する本剤と CEX の安定性比較検討において、 β -lactamase の種類によって多少相違はみられるが、本剤が CEX より同等

かより多く β -lactamase により加水分解されたとのべている。

本剤 500 mg 内服時の血中濃度、尿中回収率は CEX 同量内服時³⁾ に比しそれぞれ約 30%, 20% 減である。

Table 7 Laboratory findings before and after treatment with cefaclor

No.	Case Age	Dose g x day	Before		After	
14	I.T. 84	1.5 x 5	Ht 35.3 Hb 12.7 RBC 393x10 ⁴ WBC 5,500 Platelet 26x10 ⁴	GOT 19 GPT 14 AI-P 7.0 BUN 19.5 Cr. 1.6	Ht 32.8 Hb 11.3 RBC 346x10 ⁴ WBC 7,600 Platelet 19x10 ⁴	GOT 24 GPT 18 AI-P 7.5 BUN 27.5 Cr. 1.3
21	S.M. 74	0.75 x 5		GOT 17 GPT 4 AI-P* 630		GOT 12 GPT 5 AI-P* 1,090
22	R.H. 73	0.75 x 6	Ht. 39.7 Hb 13.3 RBC 455x10 ⁴ WBC 8,600	GOT 32 GPT 12 AI-P* 509 BUN 17.5 Cr. 1.0 Bilir. 0.5	Ht 32.9 Hb 10.8 RBC 319x10 ⁴ WBC 5,000	GOT 24 GPT 7 AI-P* 389 BUN 19.4 Cr. 1.1 Bilir. 0.5
23	S.T. 82	0.75 x 7	Hb 10.9 RBC 330x10 ⁴ WBC 5,000	GOT 22 GPT 5 AI-P* 120	Hb 11.7 RBC 336x10 ⁴ WBC 4,900	GOT 20 GPT 6 AI-P* 110

AI-P* : Normal range ; 40 ~ 200

CCL 500 mg 内服時の尿中回収率の成績が空腹群で 42.8% 食事摂取群で 60.7% と両群間に若干の差が生じたのは、空腹群では 0~2 時間に平均 182 ml, 2~4 時間に 139 ml, 4~6 時間に 309 ml の尿量が排泄されたが、食事摂取群では 0~2 時間に平均 490 ml, 2~4 時間に 320 ml, 4~6 時間に 362 ml と多量の尿が排泄されたためであろうと思われる。また CCL 500 mg 内服時の尿中濃度は空腹時、食事摂取後投与で 490~800 µg/ml に達しており、金沢ら⁹⁾ の CEX 500 mg 投与例の 1,300~2,500 µg/ml に比し約半分と考えられる。したがって本剤は吸収、排泄において CEX より劣るものの、抗菌力では約 3 段階 (約 8 倍) 強力であるので、本剤を尿路感染症治療に用いた場合には CEX よりもすぐれた臨床効果が期待される。教室の過去の CEX の臨床成績³⁾ を参考にすると、判定基準が少し異なるが、急性単純性尿路感染症で 100%, 慢性複雑性尿路感染症で 50% の有効率であり、今回の CCL の臨床成績と偶然に一致している。このことは現在尿中から分離される細菌にたいする Cephalosporin 剤の MIC が大きくなっているにもかかわらず、CEX が最初に臨床使用された当時の臨床効果が現在の尿路感染症にたいして CCL に期待できるということになる。

教室の角田⁸⁾ の家兎実験的腎盂腎炎の治療成績では、完全な治癒を期待するには *E. coli* が起炎菌の場合、尿中抗生剤濃度が起炎菌の MIC の数倍である必要がある。今回の測定成績では本剤 500 mg 内服により尿中濃度は 490~800 µg/ml に達し、200 µg/ml における *E. coli* の発育阻止率は 10⁸ /ml 接種で 66.7%, 10⁶ /ml 接種で 96.3% であるので、大部分の *E. coli* による尿路感染症にたいする有効性が期待できる。

内服剤であるので副作用として消化器症状はある程度予想されるが、今回の成績では消化器症状はみられず、ただ 1 例に頭痛、めまいを訴えた症例を経験した。副作用発現率は 4% 以下であった。西村ら²⁾ は CEX 投与 69 例中 4 例 (5.8%) に胃腸障害をみとめている。

V. 結 語

Cefaclor の *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* 三菌種に対する試験管内抗菌力、本剤 500 mg 内服時の血中濃度、尿中排泄について測定し、その成績を報告した。また尿路感染症 25 例に対する本剤の臨床成績について述べた。

参考文献

- 1) 川島尚志, 大井好忠, 後藤俊弘, 角田和之, 岡元健一郎: 尿路感染症における Bacampicillin の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 27(S-4): 310~316, 1979
- 2) 西村洋司, 宮村隆三, 河田幸道, 高安久雄: 急性膀胱炎の化学療法 Cephalexin による治療。Chemotherapy 18: 446~450, 1970
- 3) 角田和之, 坂本日朗: 泌尿器科領域における Cephalexin の使用経験。診療と保険 11:1013~1017, 1969
- 4) 大井好忠, 川島尚志, 加治木邦彦, 角田和之: 女子急性膀胱炎に対する Amoxycillin の使用成績。Chemotherapy 21:1723~1727, 1973
- 5) 大井好忠, 坂本日朗, 川島尚志, 後藤俊弘, 角田和之, 池村紘一郎, 岡元健一郎, 陣内謙一, 小島道夫: 尿路感染症にたいする Pivmecillinam の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 25: 317~321, 1977
- 6) HAROLD C. NEU and KWUNG P. FU: Cefaclor, *in vitro* spectrum of activity and beta-lactamase stability. Antimicrob. Agents & Chemother. 13: 584~588, 1978
- 7) 金沢 裕, 倉又利夫: Cephalexin の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 18: 451~457, 1970
- 8) 角田和之: 実験的腎盂腎炎における抗生剤の効果に関する研究。泌尿紀要 19: 931~962, 1973

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFACLOR ON URINARY TRACT INFECTIONS

TAKASHI KAWABATA, MICHIO OBATA, TOSHIHIRO GOTO, YOSHITADA OHI
and KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima
University. (Director: Prof. K. OKAMOTO)

KENICHI JINNOUCHI and YASUNORI MAEYAMA
Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

MICs of cefaclor (CCL) and cephalexin (CEX) against 162 strains of *E. coli*, *Klebsiella* and *Proteus mirabilis* were measured by the agar dilution method estimated by Japanese Chemotherapeutic Association. MICs of CCL and CEX against *E. coli* showed peak at both more than 200 $\mu\text{g/ml}$ and 50 $\mu\text{g/ml}$, and from 50 to 100 $\mu\text{g/ml}$ respectively with 10^8 /ml inoculum size, while 12.5 $\mu\text{g/ml}$ and 50 $\mu\text{g/ml}$ respectively with 10^6 /ml inoculum size. Antibacterial activity of CCL against *Klebsiella* seemed 2 to 4 times sensitive than CEX with a little difference due to inoculum size. MICs of CCL against *Proteus mirabilis* ranged 2 to 8 times more sensitive than that of CEX.

Serum levels and urinary excretion of CCL after 500 mg p.o. administration in each two volunteers with meal and without meal were measured by thin layer cup method. It was confirmed that mean serum level in fasting group reached peak level of 12.8 $\mu\text{g/ml}$ after one hour and then rapidly decreased, however, that in non-fasting group showed maximum of 7.6 $\mu\text{g/ml}$ two hours later and slowly diminished to the level of 2.0 $\mu\text{g/ml}$ four hours later.

In fasting group 146 mg, 64.5 mg and 3.7 mg of CCL was excreted in the urine from 0 to 2 hours, 2 to 4 hours and 4 to 6 hours respectively. Total urinary excretion during 6 hours was recorded 214.2 mg and total urinary recovery rate was calculated 42.8%. In non-fasting group 187.4 mg, 101.4 mg and 14.9 mg of CCL was excreted in the urine from 0 to 2 hours, 2 to 4 hours and 4 to 6 hours respectively after the administration. Total urinary excretion up to 6 hours was marked 303.7 mg and total urinary recovery rate was 60.7%.

Maximum urine concentration was obtained at first 2 hours both in fasting group and non-fasting group with level of from 490 to 800 $\mu\text{g/ml}$.

CCL was orally administered to 13 cases of acute simple cystitis with dosage of 1,500 mg per day for 3 days and was administered to 12 cases of chronic complicated UTI with dosage of 750 mg per day for 5 days. The overall clinical efficacy on the cases of acute simple cystitis was 100% and that on the cases of chronic complicated UTI was 50%.

Headache and dizziness was observed in a case of all 25 cases but no pathological laboratory data was experienced in four cases examined.