

気管支・肺ならびに尿路の感染症に対する新しい経口用 Cephalosporin 剤： Cefaclor の臨床効果の検討

長濱文雄・安田真也・中林武仁・小六哲司・斎藤孝久

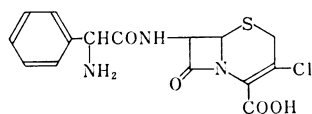
国立札幌病院呼吸器科

種々の基礎疾患を有する 13 症例の気道感染症（慢性気管支炎 8, 気管支拡張症 3, 気管支肺炎 1, 急性気管支炎 1）に Cefaclor を 1 回 250 mg, 1 日毎食前 3 回又は就寝前を加えた 4 回, 7~14 日間の使用で有効 11 例（有効率 84.6%）, 喀痰中の優位の細菌は *H. influenzae*, *E. coli*, *Enterobacter*, *S. pneumoniae*, *S. hemolyticus* 等を 12 例に認めたが, このうち 10 例（83.3%）に陰性化がみられた。

尿路感染症は 6 例の急性腎盂炎, 1 例の急性膀胱炎で, 全例に検尿上 *E. coli* を証明したが, Cefaclor 1 回 250 mg を 1 日 3~4 回, 3~14 日間服用し全例が菌陰性化して有効であった。有熱者の解熱までの日数は 3 日以内 4 例, 5 日以内 1 例であった。副作用として慢性気管支炎の 1 例に軟・下痢便を認めたが, 服薬を中止するほどのことはなかった。また臨床検査所見上本剤服用による肝・腎機能障害は認められなかった。

緒 言

Cefaclor (CCL と略す) は米国 Eli Lilly 社で開発された経口用 Cephalosporin 剤で, 1976 年の第 16 回 ICAAC で発表され, 次の化学的構造式にみるように, 3 位に直接 "Cl" 原子が結合している点が従来の Cephalosporin 剤とは異なっている。



すなわち, 本剤は従来の経口用 Cephalosporin 剤に比べて, 抗菌力の改善, 拡大が認められ¹⁻³⁾, とくに短時間で強い殺菌作用を表わすとされており, 第 25 回日本化学療法学会東日本支部総会で新薬シンポジウムとして 2,000 余例の臨床成績が報告されたり。我々も本剤を種々の呼吸器疾患 13 例, 尿路疾患 7 例に使用し, その臨床効果を検討したのでここに報告し, 大方のご批判を仰ぎたい。

症例と成績

1) 呼吸器感染症例 (Table 1)

No. 1, Y. I., ♀, 27 才: 急性気管支炎

1 週来咽頭痛, 発熱 37.5°C, 咳, 痰, 嘔声を訴え, 口蓋扁桃腺腫大発赤, 喀痰培養上 *H. influenzae* 卅, 白血球 8,000, CRP(+)であったが CCL 1 回 250 mg 1 日 3 回毎食前服用 4 日間解熱, 咳, 痰, 咽頭痛消失し, 喀痰培養上菌の陰性化がみられ 7 日間服用で治癒し「有効」と判定した。

No. 2, K. H., ♀, 57 才: 慢性気管支炎

数年来冬季間咳, 痰, 胸痛, 喘鳴を訴え, その都度, 上記病名で加療。今回も同様自覚症出現し, CCL 1 回 250 mg を毎食前に 3 回, 14 日間服用により喀痰減少, 胸痛並びに喘鳴も消失し, 当初喀痰に認められたグラム陰性桿菌も消失し「有効」と判定した。

No. 3, Y. K., ♂, 60 才: 慢性気管支炎

5 年前からの糖尿病は食餌療法でよくコントロールされていた患者で, 本年 1 月初旬より咳, 黄色痰, 喘鳴息切れを訴え, 平熱ではあったが赤沈値やや亢進, 血清寒冷凝集反応 128 倍を示した。喀痰培養上 *E. coli* を優位に検出したので, CCL 1 回 250 mg, 毎食前 3 回, 7 日間連用により喀痰中の *E. coli* 消失, 赤沈値改善, 咳, 痰, 喘鳴なども軽快し, 「有効」と判定した。

No. 4, N. S., ♂, 28 才: 慢性気管支炎

3 年来気管支喘息として治療し, 最近では呼吸困難発作も喘鳴も消失したが, 咳嗽と白色痰 (培養上 normal flora) を訴えるため慢性気管支炎として CCL 1 回 250 mg, 毎食前 3 回, 14 日間連用したが「無効」であった。

No. 5, Y. W., ♂, 56 才: 慢性気管支炎

本年 3 月初旬, 発熱 38°C, 強い咳嗽, 黄色痰 (培養上 *S. pneumoniae* 卅), 白血球増多, CRP 陽性, 赤沈値亢進等がみられ, CCL 1 回 250 mg, 毎食前 3 回, 14 日間連用したが, その 2 日目より解熱し, 14 日後には上記の自覚症は殆んど改善され「有効」と判定された。

No. 6, F. N., ♂, 65 才: 慢性気管支炎

Table 1-(1) Clinical results of CCL in respiratory infection

Case No.	1		2		3		4		5	
	Y.I. (F, 27)	K.H. (F, 57)	Y.K. (M, 60)	N.S. (M, 28)	Y.W. (M, 56)					
Name (Sex, Age)	Bronchitis acuta		Bronchitis chronica		Bronchitis chronica		Bronchitis chronica		Bronchitis chronica	
Diagnosis	Tonsillar hypertrophy		-		D.M.		-		-	
Underlying diseases	250 X 3 X 7		250 X 3 X 14		250 X 3 X 7		250 X 3 X 14		250 X 3 X 14	
Dose (mg x times x days)	7		14		7		14		7	
Days	Before	477	494	490	501	516	511	536	500	467
RBC (x10 ⁴)	417	12.7	13.2	15.8	15.3	16.7	16.7	17.5	15.7	14.6
Hb (g/dl)	37.7	41.9	38.8	46.7	47.0	48.5	47.6	51.3	47.2	43.3
Ht (%)	8,000	7,100	5,600	5,900	6,300	6,400	6,800	9,300	11,000	7,400
Platelet (x10 ⁴)	15	12	12	17	18	13	16	32	12	18
GOT	8	7	7	15	14	27	14	24	24	12
GPT	5.2	5.0	5.0	8.6	8.6	8.0	6.4	246	220	220
ALP*	Normal	Normal	Normal	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6
T-bilirubin	10	12	12	11.5	10.8	21	19	9	10	10
BUN	0.6	0.7	0.6	0.8	0.9	-	-	-	-	-
Creatinine	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-
Proteinuria	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glucosuria	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sediment	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
ESR 1°/2°	+	17/36	11/37	18/40	10/26	2/7	3/8	23/	10/	10/
CRP	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
ASLO	-	< 8	< 8	128	16	128	8	128	32	32
CHA	-	-	-	-	-	8	16	8	8	16
MP-CF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coombs D.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bacteria	<i>H. influenzae</i>	Normal flora	Normal flora	<i>E. coli</i>	Normal flora	Normal flora	Normal flora	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	Normal flora
Subjective symptoms	Cough (+) → (-) Sputum (+) → (-) Fever 37.2°C → 36.6°C	Sputum (++) → (+) Chest pain (++) → (-) Stridor (++) → (-)	Sputum (++) → (+) Sputum (++) → (+) Stridor (++) → (+)	Cough (++) → (+) Sputum (++) → (+) Stridor (++) → (+)	Cough (++) → (++) Sputum (++) → (++) Stridor (++) → (++)	Cough (++) → (+) → (-) Sputum (++) → (+) → (-) Fever 38°C → 36.6°C				
Bacteriological	Cleared	Cleared	Cleared	Cleared	Unknown	Cleared	Cleared	Cleared	Cleared	
Clinical	Good	Good	Good	Good	Failure	Good	Good	Good	Good	
Side effect	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* Normal value of ALP, measured by autoanalyzer: 74 ~ 288 IU/L

Table 1-(3)

Case No.		11			12		13	
Name (Sex, Age)		Y.N. (M, 57)			M.S. (F, 57)		Y.T. (F, 31)	
Diagnosis		Bronchiectasis			Bronchiectasis		Bronchopneumonia	
Underlying diseases		Pneumoconiosis			Sinusitis		Sarcoidosis	
Dose (mg × times × days)		250 × 3 × 14			250 × 4 × 7		250 × 3 × 14	
Days		Before	7	14	Before	7	Before	14
RBC (×10 ⁴)		542	557	555	378	405	494	473
Hb (g/dl)		16.8	17.3	17.5	11.7	12.1	14.6	14.9
Ht (%)		50.3	51.0	51.8	36.7	37.2	48.2	46.3
WBC		9,300	7,600	8,900	7,000	6,800	4,600	5,200
Platelet (×10 ⁴)		20		19	27	18	21	13
Liver	GOT	14		42	27	18	32	30
	GPT	11		26	18	12	12	10
	Al-P*	11.7		11.1	167	160	168	217
	T-bilirubin	0.8		0.8	0.5	0.6	0.6	0.5
Kidney	BUN	12		10	19	13	10	12
	Creatinine	0.7		0.8	0.6	0.8	0.6	0.5
Proteinuria		—	—	—	—	—	—	—
Glucosuria		—	—	—	—	—	—	—
Sediment		Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
ESR 1°/2°		15/34		3/17	85/105	50/90		
CRP		—	+	+	+	—	—	—
ASLO		—	—	—	—	—	—	—
CHA		128		128	2,048		8	8
MP-CF		16		16	< 8		8	8
Coombs D.		—		—	—	—	—	—
Bacteria		<i>Entero-bacter</i>		Normal flora	<i>H. influenzae</i> 10 ⁶ cells/ml	Normal flora	<i>H. para-influenzae</i>	Normal flora
Effect	Subjective symptoms	Cough (++) → (+) → (-) Sputum (++) → (+) → (+) Chest pain (++) → (-) → (-)			Cough (++) → (+) Sputum (++) → (-)		Cough (++) → (-) Sputum (++) → (-) Fever 37.7°C → 36.5°C	
	Bacteriological	Cleared			Cleared		Cleared	
	Clinical	Good			Good		Good	
Side effect		—			—		—	

本年1月初旬来咳、痰、微熱を訴え、ABPCの内服により一時軽快したが、3月末より再度咳、黄色痰、胸痛を訴え、喀痰培養上 *S. pneumoniae* 並びに *H. influenzae* を多数認めた。CCL 1回 250 mg, 毎食前3回、10日間連用により喀痰培養上 normal flora となり、咳、痰、胸痛も消失し、赤沈値、CRP 値も正常化し、「有効」と判定した。しかし本剤服用4日目より軟便、7日目より下痢 1日 2~3回をみたが服薬を中止するほどではなかった。

No. 7, 8, 9, M. M., ♂, 72才:慢性気管支炎

数年来慢性閉塞性肺気腫兼甲狀腺機能低下症 (BMR-32%) として加療中であるが、本年2月上旬より咳嗽、黄色痰 (培養上 *H. influenzae* 卅)、発熱 38°C を訴え

たので同月13日よりCCL 1回 250 mg, 1日3回毎食前服用を7日間連用したところ発熱消褪、咳、痰も減少し、息切れも軽快した。しかし喀痰培養上 *H. influenzae* は治療前よりは減少したが、なお認められた。「有効」例と判定した。

その後5月初旬より再度咳、痰、喘鳴、息切れを訴え喀痰培養上 *S. hemolyticus* を優位に認めたので再度本剤を1回 250 mg, 1日4回(食前並びに就寝前)、10日間連用したところ、喀痰、喘鳴はほぼ消失、喀痰中の *S. hemolyticus* も消失し、「有効」と判定。さらに、8月中旬より咳嗽、喀痰、喘鳴出現し、喀痰培養上 *H. influenzae* 10⁶ cells/ml が出現したため、8月21日からCCL 1回 250 mg, 1日3回毎食前、7日間連用し

Table 2-(2)

Case No.		19			20	
Name (Sex, Age)		Y.M. (F, 19)			A.I. (F, 56)	
Diagnosis		Pyelitis acuta			Cystitis acuta	
Underlying diseases		-			Pulmonary fibrosis	
Dose (mg × times × days)		250 × 4 × 8			250 × 4 × 5	
Days		Before	3	8	Before	5
RBC (×10 ⁴)		376	404	368	488	492
Hb (g/dl)		11.5	12.4	11.3	14.7	15.0
Ht (%)		34.7	36.9	33.9	44.0	45.0
WBC		7900	8300	7300	8700	6500
Platelet (×10 ⁴)						
Liver	GOT	16		15	16	15
	GPT	8		7	9	8
	Al-P	131		128	141	150
	T-bilirubin	0.8		0.7	0.8	0.8
Kidney	BUN	9		8	16	15
	Creatinine	0.6		0.5	0.7	0.8
Proteinuria		+	+	-	-	-
Grucosuria		-	-	-	-	-
Sediment		RBC 0 WBC 10~15	1~2 7~8	0~1 4~5	Normal	Normal
ESR 1°/2°					8/22	5/12
CRP		++		-	+	-
ASLO		-		-	-	-
CHA						
MP-CF						
Coombs D.		-		-	-	-
Bacteria		<i>E. coli</i>			<i>E. coli</i>	
Effect	Subjective symptoms	Terminal pain (++)→(-)→(-) Frequency (++)→(-)→(-) Fever (38.0°C)→(36.8°C)→ (36.2°C)			Low back pain (++) →(-) Fever (37.4°C) →(36.6°C)	
	Bacteriological	Cleared			Cleared	
	Clinical	Good			Good	
Side effect		-			-	

た。これによって咳嗽、喀痰、喘鳴ともに減少はしたが、喀痰培養上 *H. influenzae* は不変で 10⁶ cells/ml に検出され「やや有効」と判定した。この *H. influenzae* の CCL に対する disc 法による感受性は(-)であった。

No. 10, A. I., ♀, 55 才: 気管支拡張症の感染合併
5 年来梅毒による肺線維症が疑われ、PC, TC 内服治療を繰返している患者で、併発している気管支拡張症に感染を合併し、喀痰中に *E. coli* を無数に証明、発熱 37.6°C, 咳嗽、喀痰の増悪を認めたので CCL 1 回 250 mg, 毎食前並びに就寝前の 1 日 4 回, 7 日間服用したところ 3 日目より平熱化し、白血球数正常化し、CRP 陰性化、喀痰中の *E. coli* 著減し、「有効」と判定した。

No. 11, Y. N., ♂, 57 才: じん肺症兼気管支拡張症

TC 剤を内服中、咳嗽、黄色痰に胸痛を訴え、喀痰培養上 *Enterobacter* を認め、CCL に対する disc 法で感受性を認めたので 1 回 250 mg, 1 日 3 回毎食前服用 14 日間後に白血球数、赤沈値、自覚症等の改善、喀痰細菌の正常化を認め「有効」と判定した。

No. 12, M. S., ♀, 57 才: 副鼻腔炎兼気管支拡張症

8 月中旬より咳嗽、多量の黄色痰を訴え、喀痰培養上 *H. influenzae* を多数 (10⁶ cells/ml) に認め、CCL 感受性 (卅) (disc 法) のため、1 回 250 mg, 毎食前並びに就寝前の 4 回, 7 日間服用後喀痰ほぼ消失し、「有効」と判定した。

No. 13, Y. T., ♀, 31 才:サルコイドーシス兼肺炎
昭和 48 年来両顔面神経麻痺, 視力障害, 四肢の皮膚の肉芽腫病変等の他胸部 X-P 上 BHL 並びに両肺野の線維化を認めサルコイドーシスとして通院中, 本年 3 月初旬より発熱 38°C, 咳嗽, 喀痰, 息切れの増悪を訴え, 胸部 X-P 上右下肺野に気管支肺炎様粒状影の増強像を認め, 喀痰培養上 *H. parainfluenzae* 多数検出したので CCL 1 回 250 mg, 毎食前 1 日 3 回, 14 日間服用したところ, 治療 2 日目より解熱し, 咳と痰は 3 日目より軽快, 10 日後はほ消失, 喀痰培養上正常細菌叢となり「有効」と判定した。

2) 呼吸器感染症例の総括

13 症例は男 8 例 (20 才代 1, 50 才代及び 60 才代各 2, 70 才代 3), 女 5 例 (20 才代及び 30 才代各 1, 50 才代 3), これらの基礎疾患並びに合併症には糖尿病, 副鼻腔炎, 甲状腺機能低下症, サルコイドーシス, じん肺症, 肺線維症, 慢性肺炎腫等があり, その治療対象病像は慢性気管支炎 8 例, 気管支拡張症の感染合併 3 例, 気管支肺炎 1 例 (いずれもその感染症の程度は臨床中等症) 及び 1 例の急性気管支炎 (軽症) と考えられた。

CCL 服用は 1 回 250 mg, 1 日 3 回例はいずれも毎食前, 4 回例は毎食前と就寝前とした。使用期間は 1 日 3 回 7 日間例 4, 10 日間 1, 14 日間 5 (使用総量 5.25~10.5 g), 1 日 4 回 7 日間例 2, 10 日間 1 (使用総量 7.0~10.0 g) で, うち「有効」例 11 (有効率 84.6%), 「やや有効」1, 「無効」1 で, これら臨床的效果には 1 日 3 回または 4 回と言う服用回数による差はみられなかった。また服用は全例毎食前としたが, 1 例の軟, 下痢便をみた他は胃腸障害やアレルギー性の副作用はみられず, Table 1 に示したように臨床検査上本剤服用による肝, 腎機能障害は認められなかった。

3) 尿路感染症 (Table 2)

Table 2 (No. 14~20) に示したように急性腎盂炎 6, 急性膀胱炎 1, 全例女性, 年齢は 19~70 才, 起炎菌はいずれも *E. coli* と考えられた。CCL 服用は 1 回 250 mg, 1 日 3 回 2 例 (14 日間毎食後及び 3 日間毎食前各 1), 就寝前服用を加えた 1 日 4 回 5 例 (8 日間毎食後 1, 5 日間 3 例うち毎食前 2, 毎食後 1, 4 日間毎食後 1) で臨床検査上の白血球増多, 検尿所見, CRP 等の改善, 発熱, 腰痛又は下腹部痛, 頻尿, 排尿時不快感等それぞれ消失し, 全例「有効」と判定した。とくに有熱者 6 例中 3 日以内に解熱したもの 4 例, 5 日以内 1 例であり, 本剤服用の食事の前後での効果も, 1

日 3 ないし 4 回との効果にも差は認められなかった。また本剤服用による副作用はなく, 肝, 腎機能検査にも障害はみられなかった。

考 察

種々の基礎疾患を有する中等症程度の呼吸器感染症 13 症例に CCL 1 回 250 mg を 1 日 3 回毎食前及びこれに就寝前服用を加えた 1 日 4 回, 7~14 日間使用 (総量 5.25~10.5 g), 喀痰中優位の細菌にたいする細菌学的効果は *H. influenzae*: 消失 3, 減少 1, 不変 1, *E. coli*: 消失と減少各 1, *Enterobacter*: 消失 1, *H. parainfluenzae*: 消失 1, *S. pneumoniae*: 消失 2, *S. hemolyticus*: 消失 1 等の結果が得られ, その他臨床的所見も加えて「有効」例は 11 (有効率 84.6%) であり, これら効果は 1 日の服用回数には関係がみられなかった。1 例に軟, 下痢便をみた他はアレルギー性反応や臨床検査上肝, 腎機能障害例はみられなかった。

尿路感染症 7 例では全例 *E. coli* が検尿上認められ, 本剤 1 回 250 mg を 1 日 3~4 回, 3~14 日間服用により全例に「有効」と判定した。副作用や肝, 腎機能障害例はみとめられなかった。

以上から本剤を食前に服用しても食後に服用しても, その臨床効果には差はみられなかったが 1 回 250 mg を 1 日 3 回服用することで十分な臨床効果が得られた。服薬中止を要する重篤な副作用例や臨床検査成績からの肝・腎機能障害例は 1 例もみられなかったことより, 本剤は安全性の高い薬剤であると考えられる。

摺筆に当り Cefaclor を試供して下さった塩野義薬株式会社深謝します。

文 献

- 1) BILL, N. J. & J. A. WASHINGTON II: Comparison of *in vitro* activity of cephalixin, cephradine and cefaclor. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11(3): 470~474, 1977
- 2) SCHELD, W. M.; O. M. KORZENIOWSKI & M. A. SANDE: *In vitro* susceptibility studies with cefaclor and cephalixin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12(2): 290~292, 1977
- 3) KAMMER, R. B.; D. A. PRESTON, J. R. TURNER & L. C. HAWLEY: Rapid detection of ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* and their susceptibility to sixteen antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8(1): 91~94, 1975
- 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, 10, 20

CLINICAL STUDIES WITH CEFACLOR, A NEW ORAL CEPHALOSPORIN,
IN RESPIRATORY AND URINARY TRACT INFECTIONS

FUMIO NAGAHAMA, SHINYA YASUDA, TAKEHITO NAKABAYASHI, TETSUJI KOROKU
and TAKAHISA SAITO

The Respiratory Division, National Sapporo Hospital

Thirteen cases of respiratory tract infections including 8 chronic bronchitis, 3 bronchiectasis, 1 bronchopneumonia and 1 acute bronchitis, caused by *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *E. coli*, *Enterobacter*, *S. pneumoniae* and *S. hemolyticus* were treated respectively with cefaclor 250 mg t.i.d. for seven to fourteen days. Eleven cases showed good response in bacteriological and clinical findings.

Seven cases of urinary tract infections including 6 acute pyelitis and 1 acute cystitis caused by *E. coli* were treated with cefaclor 250 mg t.i.d. or q.i.d. for three to fourteen days and good response was obtained in all cases.

No side effect or adverse reaction was observed except one case of mild diarrhea.