

Cefaclor の基礎的、臨床的検討

相馬 隆・安達正則・河合美枝子・今高國夫・藤井俊宥

中野昌人・滝塚久志・岡山謙一・勝正孝

国立霞ヶ浦病院 内科

竹田直彦・能登谷隆

同 中検

新経口用 Cephalosporin 剤 Cefaclor (CCL) を呼吸器感染症 10 例（急性扁桃炎 3 例，急性気管支炎 2 例，慢性気管支炎 2 例，気管支肺炎 3 例），尿路感染症 11 例（急性膀胱炎 4 例，急性腎盂腎炎 4 例，慢性腎盂腎炎 3 例），胆道感染症 1 例および急性腸炎 6 例の計 28 例に使用し，以下の結果を得た。

臨床効果は，呼吸器感染症 10 例中全例有効，尿路感染症 11 例中 8 例，胆道感染症 1 例，急性腸炎 6 例中 5 例有効であり有効率は 85.7% と高い数値を示した。

原因菌別効果では *E. coli* 10 例中 8 例，*P. mirabilis* 2 例中 1 例，*Enterobacter* 1 例に菌が消失し，その消失率は 76.9% であった。

また本症例を含む 36 例の臨床分離株の MIC を CEX のそれと比較検討してみた。全体的に感受性菌種については CEX の 2~8 倍の抗菌活性を示した。

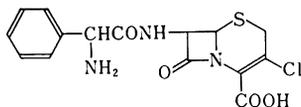
副作用については 1 例に悪心を訴えたものがあったが，軽度のため投薬を続行した。

また 1 例に GOT, GPT の一過性の軽度上昇が認められた。

序 文

Cefaclor (CCL) は米国 Eli Lilly 社で開発された経口用 Cephalosporin 系の抗生物質である。本剤の特徴はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に強い抗菌力を示し，特に *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に優れた抗菌力を有している^{1,2)}。構造式は Fig. 1 に示すとおりである。

Fig. 1 Chemical structure of cefaclor



このような特徴を有する CCL について国立霞ヶ浦病院感染症研究班では，臨床分離菌に対する抗菌力および各種感染症（呼吸器感染症，尿路感染症，胆道感染症，急性腸炎）について臨床的検討を行なったので以下，その成績について報告する。

I. 対象ならびに方法

1) 抗菌力

新鮮臨床分離の *E. coli* 19 株，*P. mirabilis* 5 株，*Citrobacter* 3 株，*S. epidermidis* 3 株，*Klebsiella* 2 株，*Enterobacter* 2 株，*H. parainfluenzae* 2 株について，CCL, CEX の最小発育阻止濃度 (MIC) を化学療法学

会標準法^{3,4)}に従い測定した。

2) 臨床的検討

対象患者は昭和 53 年 3 月から 7 月にかけて当院に入院または外来通院の 28 症例である。性別は男性 7 例，女性 21 例で，年齢は 19 才から 75 才にわたり，疾患の内訳は呼吸器感染症 10 例，尿路感染症 11 例，胆道感染症 1 例，急性腸炎 6 例である。

投与方法は 1 回量 250 mg または 500 mg を 1 日 3 回（朝食前，P.M. 3:00，就寝前）経口投与し，投与期間は 7 日~14 日であった。

原因菌については，呼吸器感染症では純培養で証明出来たものを一応原因菌とし，尿路感染症では 1 ml 中 10^5 個以上証明したものを，また胆道感染症では A, B, C 胆汁ともに同一の菌が証明されたものを採用した。

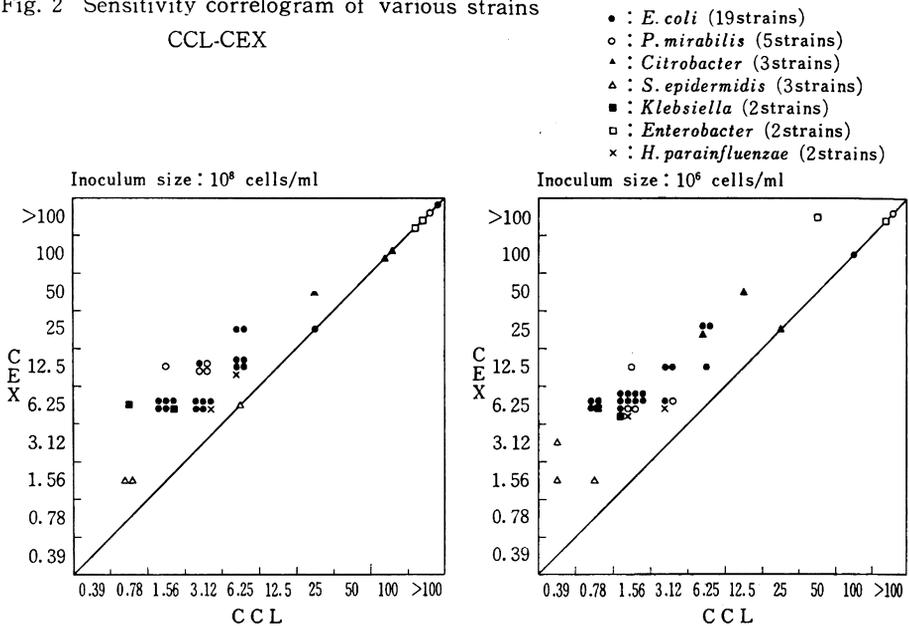
効果判定には，原因菌の判明している場合はその消長を加味し，臨床症状と検査所見の推移から有効 (effective) と無効 (failure) を判定した。

II. 成績

1) 抗菌力 (Fig. 2)

E. coli 19 株についてみると 10^6 cells/ml 接種条件で 18 株は MIC 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し，1 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ と耐性を示した。CEX と比較すると 2 倍から 8 倍の抗菌力を示す。

Fig. 2 Sensitivity correlogram of various strains
CCL-CEX



P. mirabilis 5 株では 4 株が 1.56~3.12 $\mu\text{g/ml}$ に分布しすぐれた抗菌力を示し CEX の 2~8 倍の抗菌力を示す。*Citrobacter* 3 株では 2 株は 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$, 1 株は 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

S. epidermidis 3 株では、0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ と高い抗菌力を示した。*Klebsiella* は 2 株と少ないが、0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ とすぐれた抗菌力を示した。

Enterobacter 2 株では 50 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と耐性を示した。*H. parainfluenzae* 2 株では 1.56~3.12 $\mu\text{g/ml}$ と抗菌力を示し、CEX の 2~4 倍の抗菌力を示した。

2) 臨床成績 (Table 1-1~3)

成績は Table 1-1~3 に示すように 28 例中 24 例 85.7% に有効であった。基礎疾患を有しているものは 28 例中 14 例である。疾患別では Table 1-1, 2 に示すように呼吸器感染症 10 例、全例有効、尿路感染症では 11 例中 8 例に有効であり、無効の 3 例は慢性腎盂腎炎であった。

胆道感染症 1 例も有効であった。腸炎例は対象として適応かどうか問題があると思われるが、一応 6 例中 5 例につき症状が改善しているので有効とした。原因菌の判明した 13 例について原因菌別に効果を見ると、Table 2 に示すように、*E. coli* 10 例中 8 例に有効、*P. mirabilis* 2 例中 1 例に有効、*Enterobacter* 1 例に有効であった。

III. 副作用

CCL 使用前後に、各症例について一般状態を、また 28 例中 26 例につき、血液、肝機能、腎機能 (BUN, Cr) などを検査し本剤の安全性について検討した。1 例に悪心が認められたが、軽度であり、継続投与が可能であった。末梢血液像では、Fig. 3 のように、異常は認められなかった。

肝機能で、Fig. 4 のごとく腎盂腎炎の 1 例に GOT 31→59, GPT 34→46 と上昇を認めたが、一過性のものであった。また、基礎疾患に慢性肝炎を有する急性腸炎の 1 例に GOT 81→86, GPT 42→121 と高い値を認めたが、これは薬剤の影響というより、むしろ基礎疾患によるものと考えられる。

考 按

CCL は米国 Eli Lilly 社で開発された経口用 Cephalosporin 系抗生物質でその特徴は CEX に比較して 2~8 倍の抗菌力があり⁹⁾、副作用は同様に少ない。本剤を呼吸器感染症 10 例、尿路感染症 11 例、胆道感染症 1 例、急性腸炎 6 例に使用した (Table 3)。結果は前述のごとく、呼吸器感染症では 10 例全例に有効であり急性扁桃炎では 1 例を除き、1 日 750 mg 7 日で有効であり、気管支肺炎の場合は 750~1,500 mg 7~14 日で有効であった。尿路感染症は 11 例であるが、急性膀胱炎は 4 例で全例有効であった。急性腎盂腎炎 4 例中 3 例は基礎疾患を有していたが、4 例全例に有効であった。慢性腎盂腎炎 3 例では全例無効であったが、2 例は基礎

Table 1-1

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Cefaclor administration			Effect	Side effect	MIC (μ g/ml)
							Daily dose(mg)	Duration (Days)	Total dose(s(g)			
1	Y.M.	30	F	Acute tonsillitis	(-)	ND	750	10	18	Effective	(-)	
2	S.S.	31	M	Acute tonsillitis	(-)	ND	750	7	5.25	Effective	(-)	
3	T.S.	19	F	Acute tonsillitis	(-)	ND	750	7	5.25	Effective	(-)	
4	E.Y.	32	F	Acute bronchitis	(-)	ND	750	7	5.25	Effective	(-)	
5	M.H.	29	F	Acute bronchitis	(-)	ND	750	7	5.25	Effective	(-)	
6	K.K.	40	M	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	ND	750	14	10.5	Effective	(-)	
7	S.Y.	33	F	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	ND	750	7	5.25	Effective	(-)	
8	H.T.	55	F	Acute bronchopneumonia	DM	ND	750	7	5.25	Effective	(-)	
9	K.M.	56	F	Acute bronchopneumonia	Lung fibrosis	ND	750	14	10.5	Effective	(-)	
10	I.H.	55	F	Acute bronchopneumonia	(-)	ND	1,500	14	21	Effective	(-)	

ND: Not detected

Table 1-2

No	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Cefaclor administration			Effect	Side effect	MIC (μ g/ml)
							Daily dose(mg)	Duration (Days)	Total dose(s(g)			
11	I.T.	58	F	Acute pyelonephritis	Hypertension	<i>E. coli</i>	750	7	5.25	Effective	(-)	6.25
12	I.C.	23	F	Acute pyelonephritis	SLE	ND	750	7	5.25	Effective	(-)	
13	K.Y.	34	F	Acute pyelonephritis	(-)	ND	750	7	5.25	Effective	(-)	
14	K.F.	64	F	Acute pyelonephritis	Uterus Ca	<i>E. coli</i>	750	7	5.25	Effective	(-)	3.12
15	N.Y.	54	F	Chronic pyelonephritis	SLE	<i>E. coli</i>	750	7	5.25	Failure	(-)	1.56
16	K.M.	48	F	Chronic pyelonephritis	(-)	<i>P. mirabilis</i>	750	14	10.5	Failure	(-)	3.12
17	N.M.	55	F	Chronic pyelonephritis	DM	<i>E. coli</i>	750	9	6.75	Failure	(-)	3.12
18	H.H.	72	M	Acute cystitis	Hypertension Anginapectoris	<i>E. coli</i>	750	14	10.5	Effective	(-)	25
19	S.S.	75	M	Acute cystitis	PSS	<i>E. coli</i>	750	7	5.25	Effective	(-)	
20	Y.K.	63	F	Acute cystitis	Cerebral infection	<i>E. coli</i>	750	7	5.25	Effective	(-)	6.25
21	K.F.	59	F	Acute cystitis	(-)	<i>E. coli</i>	750	7	5.25	Effective	(-)	3.12

ND : Not detected

Table 1-3

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Cefaclor administration			Effect	Side effect	MIC (Ag/ml)
							Daily dose(mg)	Duration (Days)	Total dosis(g)			
22	Y.Y.	72	F	Acute cholecystitis	Cholelithiasis	ND	750	7	5.25	Effective	(-)	
23	O.T.	31	F	Acute enteritis	(-)	<i>E. coli</i>	750	7	5.25	Effective	(-)	1.56
24	Y.T.	27	M	Acute enteritis	(-)	<i>E. coli</i>	750	7	5.25	Effective	Nausea	0.78
25	F.C.	29	F	Acute enteritis	(-)	ND	750	7	5.25	Effective	(-)	
26	I.T.	22	F	Acute enteritis	(-)	<i>P. mirabilis</i>	750	7	5.25	Effective	(-)	1.56
27	K.K.	34	M	Acute enteritis	Chronic hepatitis	<i>Enterobacter</i>	750	7	5.25	Effective	(-)	>100
28	O.Y.	73	M	Acute enteritis	(-)	ND	750	5	3.75	Failure	(-)	

ND : Not detected

Table 2 Corelationship between causative organism and effectiveness

Causative organisms	Effectiveness (%)
<i>E. coil</i>	8/10 (80)
<i>Pr. mirabilis</i>	1/2 (50)
<i>Enterobacter</i>	1/1 (100)
Total	10/13 (76.9)

Table 3 Clinical effects of cefaclor

Diagnoss	Effectiveness (%)
Upper respiratory infection	3/3 (100)
Lower respiratory infection	7/7 (100)
Acute pyelonephritis	4/4 (100)
Chronic pyelonephritis	0/3 (0)
Acute cystitis	4/4 (100)
Acute cholecystitis	1/1 (100)
Acute enteritis	5/6 (83.3)
Total	24/28 (85.7)

疾患を有しており、単純性と複雑性の中間型であり、投与量を増せば有効であったかもしれない。

以上より CCL は軽・中等症の呼吸器疾患には 1 日 750 mg で十分効果が期待出来、重症の場合でも 750~1,500 mg で効果が十分期待できると考えられるが、今後更に症例を重ねての検討が期待される。尿路感染症に関しても 8 時間以内に約 70% が尿中に排泄されるという⁶⁾ ことをうらづけるように、急性の疾患はもちろんのこと、慢性の腎盂腎炎に対しても投与量の検討の必要はあるが十分期待できる薬剤といえる。

その他の疾患に関しては 1 例ではあるが、胆石を有している胆道感染症に使用し、原因菌は検出されなかったが、臨床状態は改善した。胆道感染症に関しては、本剤の胆汁内移行を含めて今後更に検討の必要がある。原因菌別効果では、*E. coli* 10 例中 8 例 (80%), *P. mirabilis* 2 例中 1 例に有効、*Enterobacter* は 1 例であったが有効であった。

副作用は 28 例中悪心が 1 例でたが、軽度のため継続投与が可能であった。臨床検査値に及ぼす影響としては、1 例に GOT, GPT の一過性の軽度上昇を認めたほかは著変がなかった。

以上より CCL は従来の経口 CEX と比較して、*in vitro* での抗菌力は 2~8 倍になっている⁵⁾ ということを反映して臨床的にも呼吸器疾患、尿路感染症を通じてその有効率は高く、副作用も少なく、今後の検討が大いに期待される薬剤といえる。

文 献

- 1) SANTRO, J. & M. E. LEVISON: *In vitro* activity of cefaclor, a new orally administration cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12(3): 442~443, 1977
- 2) SANDERS, C. C.: *In vitro* studies with cefaclor, a new

Fig. 3

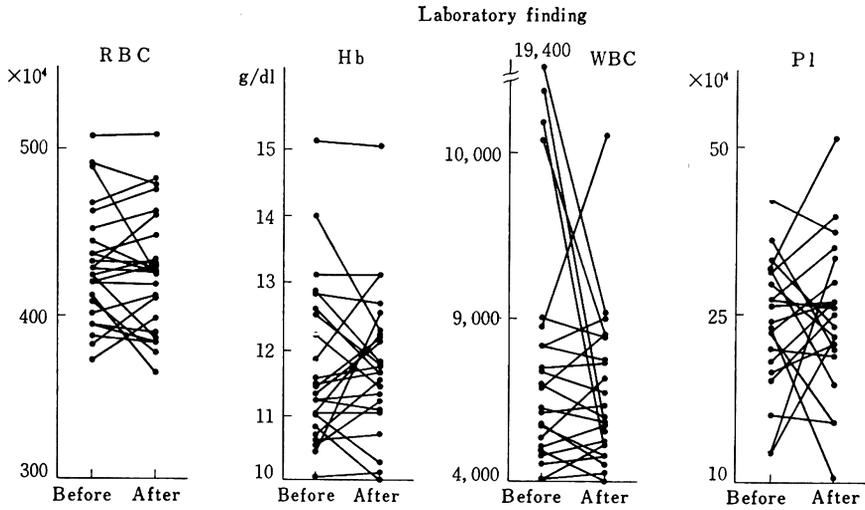
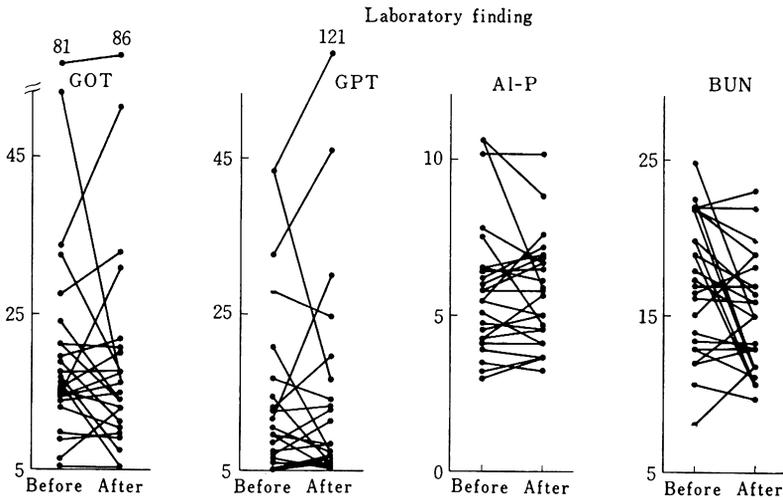


Fig. 4



oral cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12(4): 490~497, 1977

3) 日本化学療法学会 MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法の標準化について。 *Chemotherapy* 16: 98~99, 1974

4) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。 *Chemotherapy* 22:

1126~1128, 1974

5) SCHELD, W. M.; O. M. KORZENIOWSKI & M. A. SAND: *In vitro* susceptibility studies with cefaclor and cephalixin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12(2): 290~292, 1977

6) 清水喜一郎: 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)

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFACLOR

TAKASHI SOHMA, MASANORI ADACHI, MIEKO KAWAI, KUNIO IMATAKA, TOSHIHIRO FUJII

MASATO NAKANO, HISASHI TAKIZUKA, KENICHI OKAYAMA, MASATAKA KATSU

Department of Internal Medicine, National Kasumigaura Hospital

NAOHIKO TAKEDA, TAKASHI NOTOYA

Central Laboratory, National Kasumigaura Hospital

Laboratory and clinical studies on cefaclor were performed and the following results were obtained

1) The *in vitro* antibacterial activity of cefaclor and cephalexin was compared against 36 clinical isolates of *E. coli*(19), *P. mirabilis*(5), *Citrobacter*(3), *S. epidermidis*(3), *Klebsiella*(2), *Enterobacter*(2) and *H. parainfluenzae*(2).

Cefaclor was 2 to 8 fold more active than cephalexin against these clinical isolates.

2) Cefaclor was clinically applied to 28 cases of bacterial infection, including 10 cases of respiratory infection, 11 cases of urinary tract infection, one case of acute cholecystitis and 6 cases of acute enteritis.

The results obtained were good in 24 cases and poor in 4 cases. The effective rate was 85.7%.

3) Transient nausea was seen in one case as a side effect. No abnormal laboratory findings were seen except in one case with transient slight increase in GOT and GPT values.