

## Cefaclor に関する基礎的・臨床的研究

清水 喜八郎・熊田 徹平

東京女子医科大学 内科

Cefaclor (以下 CCL と略す) について検討を行なった結果, 以下の成績がえられた。

## 1) 抗菌力

CCL の *E. coli*, *Klebsiella* に対する MIC は cephalexin に比して 2~4 倍すぐれていた。

## 2) 吸収・排泄

CCL の血中濃度, 尿中排泄を 3 例の健康人に 250 mg, 500 mg を経口投与し測定した。250 mg 投与時の血中濃度は投与後 0.5 時間 5.4  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間で 4.1  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間で 1.1  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間で 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。尿中から 6 時間迄の回収率は約 70 % であった。

## 3) 臨床成績

尿路感染 5 例, 呼吸器感染 2 例に使用し 6 例に有効であった。副作用は認められなかった。

Cefaclor は, cephalosporin 系抗生物質であり, 経口物質として開発されたものである。以下, 本剤についておこなった基礎的・臨床的研究の成績を報告する。

## 抗 菌 力

## 1) 測定方法

臨床分離の *E. coli* 27 株, *Klebsiella* 27 株, *Enterobacter* 26 株について CCL の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に従い平板希釈法により測定をおこなった。接種菌量は  $10^8$  cells/ml と  $10^6$  cells/ml の 2 種についておこない, その MIC を測定した。

なお同時に cephalexin (CEX と略す) の MIC を併せ測定し, CCL の抗菌力と対比した。

## 2) 測定成績

CCL の *E. coli* に対する抗菌力は Table 1, 2, Fig.

1 に示すごとく, その抗菌力は接種菌量が  $10^8$  cells/ml のときは CEX に比して 10 株がすぐれ, MIC で 50, 25  $\mu\text{g/ml}$  を示した。 $10^6$  cells/ml の接種菌量の場合は Table 2 のごとく MIC は 6.3, 3.2  $\mu\text{g/ml}$  を示すものが多く, この成績は CEX の MIC 12.5, 6.3  $\mu\text{g/ml}$  に比し, すぐれていた。

*Klebsiella* 27 株に対する抗菌力は, *E. coli* の場合と同様の傾向を示した。接種菌量が  $10^6$  cells/ml の場合は MIC は 100  $\mu\text{g/ml}$  から 0.8  $\mu\text{g/ml}$  迄広く分布していた (Table 1, 2, Fig. 2)。CEX に比較してややすぐれているものが多かったが, 逆のものも認められた。

*Enterobacter* に対する抗菌力は, 接種菌量  $10^8$  cells/ml,  $10^6$  cells/ml のいずれの場合も MIC は 100  $\mu\text{g/ml}$  以上を示すものが殆どであり, CEX の MIC も略

Table 1 Susceptibility of *E. coli*, *Klebsiella* and *Enterobacter* to cefaclor (CCL) and cephalexin (CEX)

Organism	Antibiotic	>100	100	50	25	12.5
<i>E. coli</i>	CEX	27				
	CCL	17		4	6	
<i>Klebsiella</i>	CEX	27				
	CCL	17		6	2	2
<i>Enterobacter</i>	CEX	26				
	CCL	26				

Inoculum size  $10^8$  cells/ml

Table 2 Susceptibility of *E. coli*, *Klebsiella* and *Enterobacter* to cefaclor (CCL) and cephalixin (CEX)

Organism	Antibiotic	>100	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8
<i>E. coli</i>	CEX				2	10	14		1	
	CCL				1	1	7	13	4	1
<i>Klebsiella</i>	CEX	3	2	1		9	8	4		
	CCL	6	1	2	3	1	2	1	7	4
<i>Enterobacter</i>	CEX	25			1					
	CCL	25			1					

Inoculum size  $10^6$  cells/ml

Fig. 1 Correlogram between cefaclor (CCL) and cephalixin (CEX)

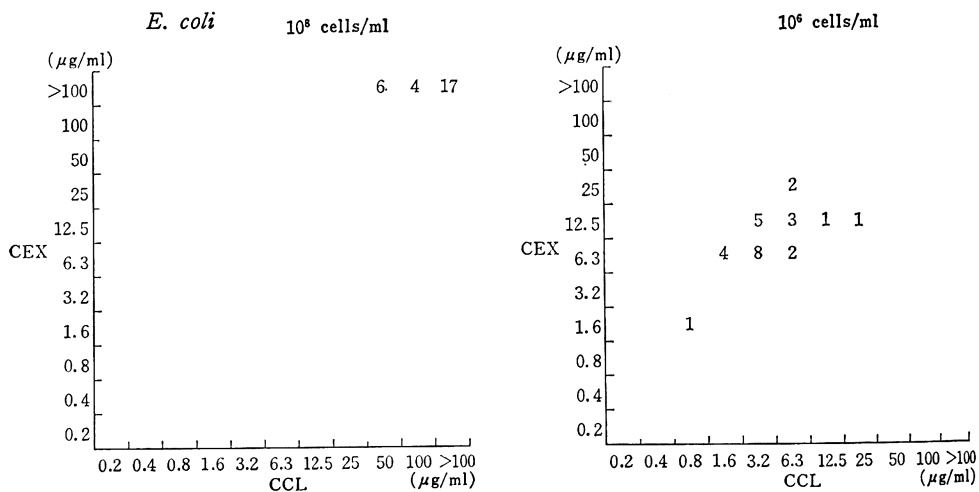


Fig. 2 Correlogram between cefaclor (CCL) and cephalixin (CEX)

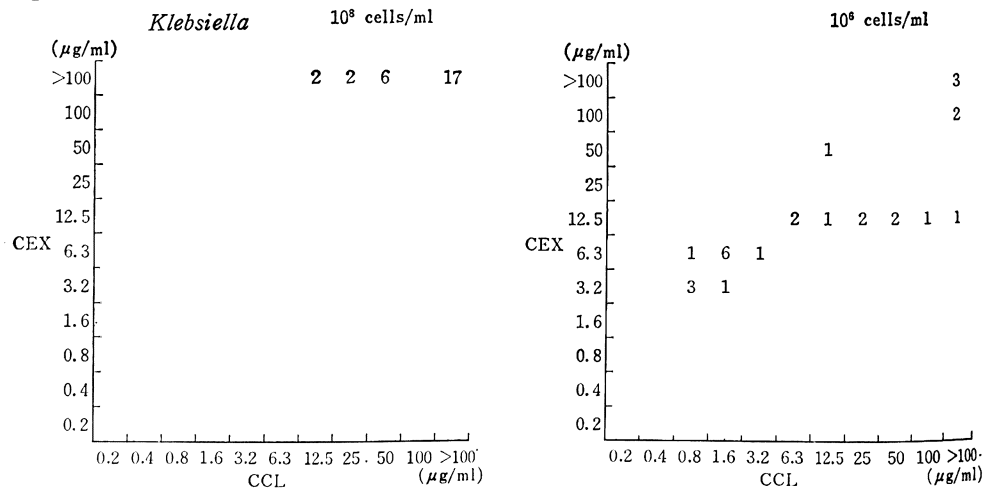
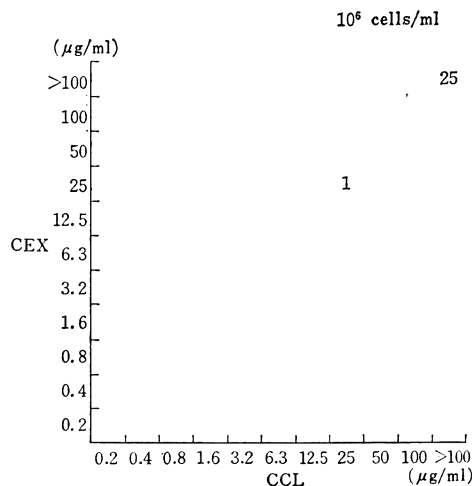
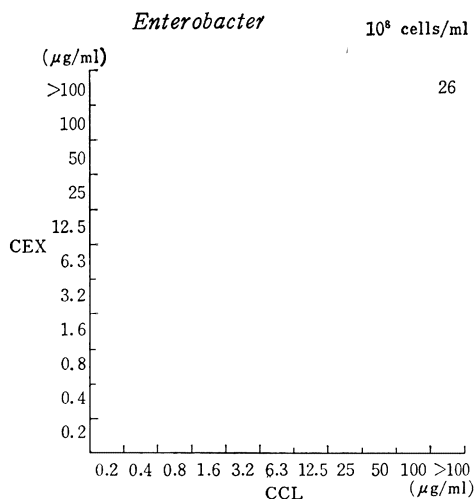


Fig. 3 Correlogram between cefaclor (CCL) and cephalixin (CEX)



同様であった。CEX, CCL の MIC は両者とも高い値が得られた (Table 1, 2, Fig. 3)。

#### 吸収・排泄

##### 1) CCL 体内濃度測定法

CCL の体内濃度測定法は CCL 研究会体内濃度測定規準法によった。標準曲線はモニターール血清を用い、尿は 20 倍希釈の検体を用い、薄層カップ法により測定した。検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC 9341, 培地 HI 寒天 (栄研) を使用した。

##### 2) 被検対象および実験方法

健康成人 3 例 (年齢 29 才, 29 才, 35 才, 体重 70 kg, 65 kg, 54 kg) に早朝空腹時 CCL 250 mg, 500 mg 経口 1 回投与し、前 2 例については CEX 500 mg 1 回投与を 1 週間後に cross over で投与した。

血中濃度は投与後 0.5 時間, 1 時間, 2 時間, 4 時間, 6 時間について、尿中濃度は 0~2 時間, 2~4 時間, 4~6 時間の検体について測定した。

尿中回収率は測定時間毎に尿量を測定し、その尿中濃度から 6 時間迄の尿中排泄量を算出、投与量に対する回収率を計算した。

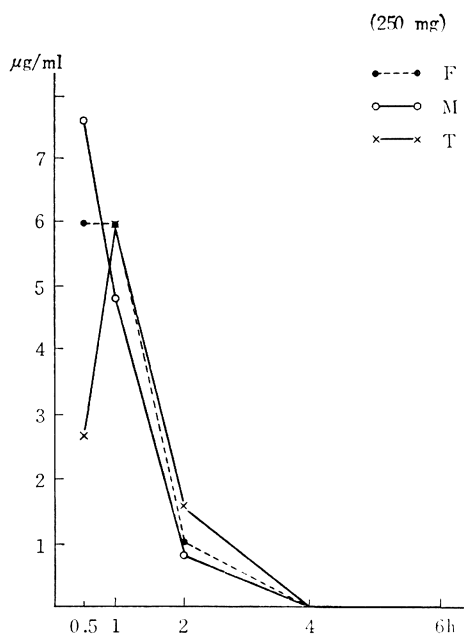
##### 3) 実験成績

###### a) 血中濃度

CCL 250 mg 1 回経口投与の血中濃度は Fig. 4 に示すごとく、0.5 時間で 6, 7.6, 2.7 μg/ml, 1 時間で 6.0, 4.8, 6.0 μg/ml, 2 時間で 1.0, 0.8, 1.6 μg/ml, 4 時間で降測定限界 (0.1 μg/ml) 以下であった。

CCL 500 mg 1 回経口投与の血中濃度は Fig. 5 に示すごとく 0.5 時間で 9.0, 9.0, 10.0 μg/ml, 1 時間

Fig. 4 Serum concentration of cefaclor (CCL)



で 8.0, 8.0, 8.0 μg/ml, 2 時間で 3.8, 1.8, 3.0 μg/ml, 4 時間で 0.4, 0.1 以下, 0.2 μg/ml, 6 時間では測定限界以下であった。

Fig. 6 は CCL 250 mg 投与 3 例平均値と CCL 500 mg 投与 3 例平均値を示したものであり、両者の間に dose response が認められた。

前 2 例については、CCL と同様早朝空腹時 CEX 500 mg の経口投与を行なった。その成績を Fig. 7, Fig. 8

Fig. 5 Serum concentration of cefaclor (CCL)

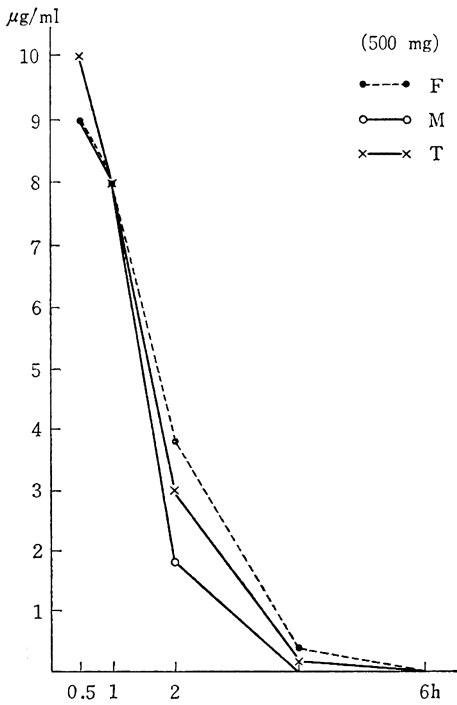


Fig. 7 Serum concentration

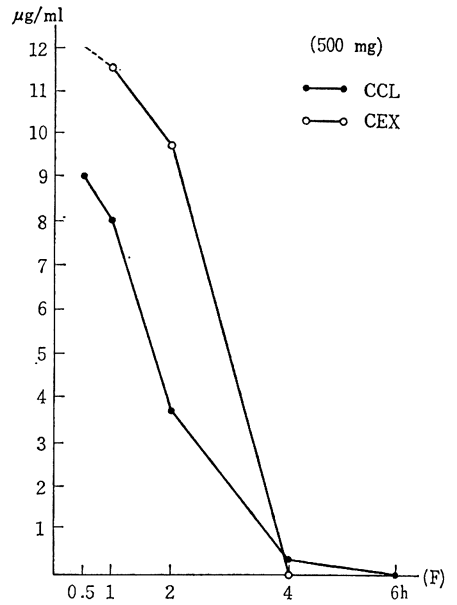


Fig. 6 Serum concentration of cefaclor (CCL)

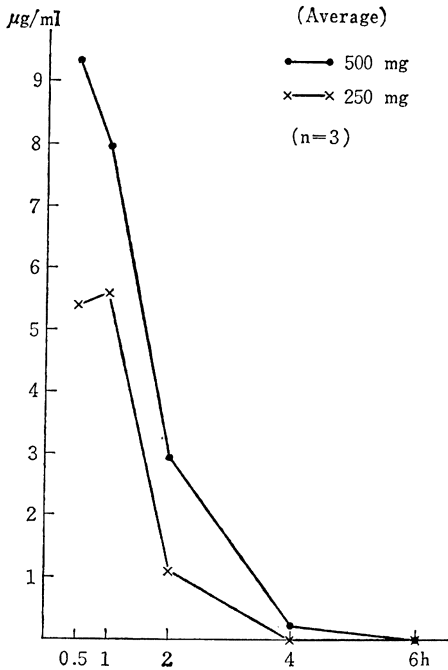
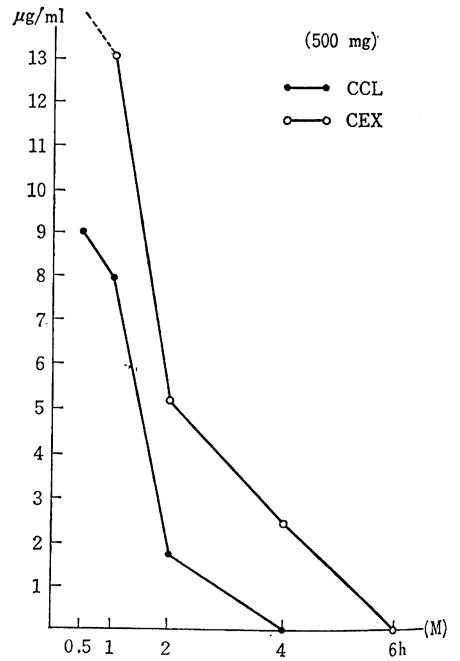


Fig. 8 Serum concentration



に示した。

CEX の血中濃度は 1 時間 11.5, 13  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間 9.7, 5.2  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間は 1 例は測定不能, 1 例で 2.4  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間では 2 例とも測定不能であった。なお, CEX の測定限界は 0.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。

#### b) 尿中排泄

血中濃度測定被検者に同時に尿中排泄率を測定し, 6 時間迄の尿中回収率を算出した。その成績は Table 3

Table 3 Urinary recovery (0 ~ 6 hrs.)

Case	CCL		CEX
	500 mg	250 mg	500 mg
F	72.5 %	76.9 %	85.8 %
M	76.8 %	75.1 %	86.0 %
T	77.0 %	45.7 %	—
Average	75.4 %	65.9 %	85.9 %

に示すごとくであった。CCL 250 mg, 500 mg 投与時の 6 時間までの尿中回収率の 3 例平均は 65.9%, 75.4 % であり, CEX 500 mg 投与時の尿中回収率は 85.9 % であった。

#### 臨床成績

Table 4 に示すとおり慢性腎盂腎炎 2 例, 急性膀胱炎 3 例, 扁桃炎 1 例, 気管支炎 1 例計 7 例に使用した。用法は 1 回 250 mg, 1 日 3 回経口投与で投与期間は 4~10 日であり, 総投与量は 3.0g~7.5g であった。

慢性腎盂腎炎の 2 例中 1 例は *E. coli* を分離し,

aminobenzyl penicillin 投与にて無効で本剤投与にて *E. coli*, 膿尿の消失を認め有効と考えられた症例であった。

2 例目の慢性腎盂腎炎は *Enterobacter* が尿中より検出され, 本剤の投与により菌消失せず無効と考えられた症例であった。分離された *Enterobacter* には CEZ, CEX の disc 検査では耐性であった。

急性膀胱炎の 3 例はいずれも *E. coli* を  $10^5$  /ml 以上に尿中より検出し, 本剤 750 mg 投与にて投与 4~7 日にて全例菌陰性, 膿尿の消失, 頻尿, 排尿痛; 発熱の臨床症状の改善を認め有効と判定した。

扁桃炎, 気管支炎の症例はいずれも原因菌は不明であったが, 扁桃炎の症例は, 本剤投与により扁桃の腫大, 発赤, 咽頭痛の消失を認め臨床的に有効と判定した。気管支炎の症例も咳嗽, 喀痰の消失, 下熱し臨床的に有効と判定した。

7 例中 6 例が有効であった。副作用は全例とも認められなかった。本剤投与前後における臨床検査値は Table 5 に示すごとくであり, 血液所見, 肝機能検査 (GOT, GPT, Alkaliphosphatase, Bilirubin), 腎機能検査 (BUN, 尿蛋白) についてしらべたが, これらの検査所見については投与前, 投与後において異常を認めなかった。

#### 考 按

Cefaclor は経口 cephalosporin 剤で 3 位の炭素に直接クロールが結合している物質である。本剤は従来の cephalosporin 剤に比して抗菌力の改善が認められ, 殺菌作用がつかいことが特長とされている。抗菌スペクトルは CEX とほぼ同じであるがグラム陽性菌, グラム陰性菌で抗菌力が 2~4 倍位つよいといわれている<sup>1,2)</sup>。

私どもの成績においても *E. coli*, *Klebsiella* では CEX よりもすぐれた MIC を示す株がかなり認められた。

Table 4 Results with cefaclor (CCL) treatment

Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacteria	Dose (mg)	Duration	Results	Side effect
1. H.Y	35	♀	Chrypyelonephritis	<i>E. coli</i> →(-)	750	7	Good	(-)
2. S.T	50	♀	Chrypyelonephritis	<i>Enterobacter</i> →(+)	750	7	Poor	(-)
3. H.I	23	♀	Acute cystitis	<i>E. coli</i> →(-)	750	7	Good	(-)
4. T.H	56	♀	Acute cystitis	<i>E. coli</i> →(-)	750	4	Good	(-)
5. S.S	44	♀	Acute cystitis	<i>E. coli</i> →(-)	750	4	Good	(-)
6. Y.K	48	♂	Tonsillitis	?	750	5	Good	(-)
7. E.O	54	♀	Bronchitis	?	750	10	Good	(-)

Table 5 Laboratory tests before and after cefaclor therapy

Case		Hb	RBC	WBC	Ht	GOT	GPT	Al-P	Bilir	BUN	Protein in urin
1. H.Y	B	12.3	395	5,900		20	13	5.5	0.2	25	+
	A	12.3	385	4,500		15	10	5.2	0.2	22	±
2. S.T	B	14.0	408	9,100	38	24	10	7.1	0.6	16	±
	A	14.0	419	6,200	39	24	8	5.8	0.5	15	±
3. H.I	B	13.0	402	9,100	38	8	5	3.0	0.3	10	±
	A	13.0	395	6,200	40	5	5	3.0	0.3	12	-
4. T.H	B			10,300		10	8	4.0	0.4	8	-
	A			8,500		10	5	4.0	0.4	7	-
5. S.S	B			8,200		11	8	3.0	0.6	10	-
	A			7,300		10	5	3.0	0.4	11	-
6. Y.K	B			8,200	38	12	7	6.4	0.5	7	-
	A			5,400	40	10	5	7.9	0.4	5	-
7. E.O	B			9,200	39	13	8	3.8	0.5	8	-
	A			6,800	40	10	8	4.0	0.4	6	-

< B : before  
A : after

*Klebsiella* において株によっては CEX よりも抗菌力の劣る株も認められたが、これらの成績は第 25 回の日本化学療法学会東日本支部総会において五島<sup>3)</sup> により全国集計が報告されたがその成績と略同様の傾向を示した。

本剤は経口投与によりすみやかに吸収され、血中濃度は同量の CEX に比してやや低い傾向が認められた。尿中への排泄は、6 時間迄で投与量の約 70% が排泄される成績がえられた。この成績も全国集計の成績<sup>3)</sup> と略同様な成績であり、CEX と cross over した成績に対比すると CEX よりもやや尿中回収率が少ない傾向が認められた。CEX よりも吸収は若干おとるものと考えられる。

抗菌剤が生体内で有効性を発揮するのは薬剤濃度と抗菌力の相互反応によるものであるが、本剤は濃度の点では CEX に劣り、抗菌力の面では CEX より優る。つまり抗菌剤が生体内で有効性を発揮するためには本剤の殺菌力がつよいといわれている点が臨床効果にどのように反映するかが今後の検討の焦点であろう。

以上の基礎的成績をふまえて臨床例に投与した成績では、5 例の尿路感染、2 例の呼吸器感染に使用し、慢性腎盂腎炎の 1 例を除き有効であった。

経口 cephalosporin 剤としては、従来の薬剤に比し

てまさるとも劣らないものであり、従来の投与量 1 日 1 g に比して 1 日 750 mg で略同等の手応えがえられたが、なお症例を増やしての検討を必要とするものである。

副作用は全例に認められず、臨床検査値も使用前においてとくに変化を認めなかった。

以上本剤はかなりよい臨床効果を示したが、なお今後症例をますことによってその有効性が解明されるであろう。

## 文 献

- 1) SANDERS, C. C.: *In vitro* studies with cefaclor, a new oral cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12 (4): 490~497, 1977
- 2) M. S., SILVER, G. W. COUNTS, D. ZELEZNIK & M. TURCK: Comparison of *in vitro* antibacterial activity of three oral cephalosporins: cefaclor, cephalexin and cephadrine. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12(5): 591~596, 1977
- 3) 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

KIHACHIRO SHIMIZU, TETSUPEI KUMADA

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

1) The MICs of cefaclor, using plate dilution method, against *E. coli* and *Klebsiella* were found to be more active than those of cephalixin.

2) Concentrations of cefaclor were determined in serum and urine of 3 normal cases. The concentrations of serum were 5.4  $\mu\text{g/ml}$  at 0.5 hour, 4.1  $\mu\text{g/ml}$  at 1 hour, 1.1  $\mu\text{g/ml}$  at 2 hour and less than 0.1  $\mu\text{g/ml}$  at 4 hour after 250 mg oral administration. Average urinary recoveries in these volunteer after 250 mg oral administration were about 70% during 6 hours.

3) Cefaclor was administered to a total of 7 cases, 5 cases of urinary tract infection and 2 cases of respiratory tract infection at a dosis of 750 mg per day. Clinical response of cefaclor obtained in those cases was good in 6 cases.

No side effects were experienced.