

Cefaclor の基礎的臨床的研究

島田 馨・稲松孝思・佐藤京子

東京都養育院付属病院内科

CCL 250 mg 内服時の血中濃度の変動を高齢者 4 例で検討した。血中濃度曲線は個人差が目立ち、ピーク値は 8.0~20.0 $\mu\text{g/ml}$ で (平均 14.75 $\mu\text{g/ml}$) 3 例は 90 分以内にピーク値に達したが、1 例は 4 時間後に漸くピーク値に到達した。なお血中濃度は 6 時間後でも全例測定可能 (0.36~2.4 $\mu\text{g/ml}$) であった。2 例で 6 時間までの尿中回収率を測定したところ、28.7%, 53.6% と低値を示した。

高齢者の気道感染 3 例、尿路感染 5 例に CCL 1 日 750~1,000 mg を内服させ、気管支炎 2 例と腎盂腎炎 1 例が著効、慢性膀胱炎は 3 例有効、1 例やや有効、気管支肺炎の 1 例は無効であった。有意の副作用は認められなかった。

はじめに

Eli Lilly 社で開発された経口セファロsporin 剤 Cefaclor (CCL) の高齢者の血中濃度と高齢者感染症における臨床検討成績を報告する。

方 法

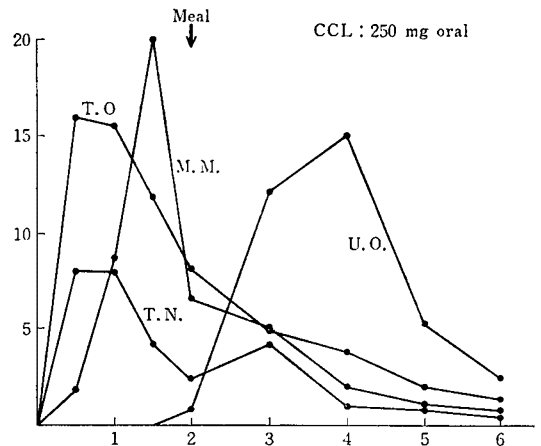
1) 高齢者の血中濃度

年齢 82 才, 78 才, 69 才, 68 才 (平均 74.3 才) の高齢者 4 名に早朝空腹時 CCL 250 mg を内服させ、内服前, 内服後 30 分, 60 分, 90 分, 120 分, 180 分, 240 分, 360 分に採血, 血中濃度の測定に供した。なお CCL 内服後 120 分の採血が終った時に朝食を摂取させた。被検者の年齢, 性, 体重 (平均 41.8 kg), 身長 (平均 152.3 cm), クレアチニンクリアランス (平均 35.3) は Fig. 1 に示した。採血はヘパリン採血により、直ちに 4°C に保存, 全部の採血が終了した時に室温で約 15 分遠沈して血漿を分離し, 測定まで再び 4°C に保存した。測定は *S. lutea* ATCC 9341 を用いる薄層 CUP 法によった。

2) 臨床的検討

8 例の高齢者感染症を対象とした。年齢は 64 才から 82 才にまたがり (平均 74.5 才), 気管支炎 2, 気管支肺炎 1, 腎盂腎炎 1, 慢性膀胱炎 4 であった。なお慢性膀胱炎はすべて中枢神経障害や左大腿骨頸部骨折のため起居動作が著しく障害された例であった。CCL は 1 回 250 mg 8 時間毎 1 日 3 回投与を原則としたが, 症例 1 と症例 3 には 1 回 250 mg を 6 時間毎 1 日 4 回投与した。臨床効果の判定は発熱, 咳嗽喀痰, 膿尿などの感染症状が 3 日以内に著明に軽減し, 白血球数, CRP などの検査成績も 7~10 日以内にほぼ正常に復し

Fig. 1 Plasma level of CCL in the aged



	Age	Sex	Weight (kg)	Height (cm)	Cr (ml/min)
U. O.	82	F	36	144	38.4
T. O.	78	M	35	156	38.1
M. M.	69	M	43	162	25.4
T. N.	68	F	53	147	39.1

たものを著効, 臨床症状や検査値の改善がこれより数日遅れたが主要な感染症状や異常成績が結局消失したものは有効, 不完全消失はやや有効, 改善の得られなかったものや悪化したものは無効とした。また投与前後を通じて発疹, 下痢の有無などの副作用症状の有無に留意し, 併せて Hb, RBC, WBC, Platelet, GOT, GPT, Al-P, S-Cr, 尿蛋白の変動を検討した。

成 績

1) 血中濃度および尿中排泄

Table 1 Clinical results of cefactor

Case No.	Age	Sex	Infection	Other disease	Isolated organism	Dose of CCL			Clinical effect	Side effect	Preceding therapy (Efficacy)	Remarks
						Daily dose (mg)	Du-ration (day)	Total dose (g)				
1 U.O.	82	F	Bronchitis		<i>H. influenzae</i>	250 X 4	12	12	Excellent	-	None	
2 M.K.	67	M	Bronchitis			250 X 3	7	5.25	Excellent	-	None	
3 T.O.	78	M	Broncho-pneumonia	Anemia	<i>Diplococcus pneumoniae</i> <i>Klebsiella</i>	250 X 4	2	2.25	Poor	-	Josamycin 800 mg/day X 2 (Poor)	
4 S.M.	81	F	Pyelonephritis			250 X 3	7	5.25	Excellent	-	None	Disappearance of pyuria
5 T.K.	64	F	Chronic cystitis	Cerebello-spinal atrophy	<i>Klebsiella</i> <i>P. mirabilis</i>	250 X 3	7	5.25	Good	-	None	Bacteriological follow-up was not done.
6 M.M.	69	M	Chronic cystitis	Parkinsonism	<i>Enterobacter</i>	250 X 3	10	7.5	Good	-	None	Sterile urine after treatment
7. M.T.	75	M	Chronic cystitis	CVA	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i>	250 X 3	7	5.25	Fair	-	None	Disappearance of <i>Enterococcus</i> in urine after treatment
8 T.K.	80	F	Chronic cystitis	Femur neck fracture		250 X 3	7	5.25	Good	-	None	Disappearance of pyuria

Table 2 Clinical laboratory findings before and after cefaclor therapy

	Hb (g/dl)		RBC (X10 ⁹)		WBC		Platelet (X10 ⁴)		GOT (IU)		GPT (IU)		ALP (IU)		S-Cr		CRP		Urinary protein	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1 U.O.	13.4	12.6	402	399	4,800	4,900	23.4	35.8	16	12	9	1	33	42	0.9	0.8	6+	-	±	±
2 M.K.	13.3	13.5	422	428	11,200	5,400		24.0	10	5	1	4	28	32	0.9	1.1	8+	-		
3 T.O.	10.0	8.9	433	397	6,100	7,000		15.3	21	14	15	7	35	33	2.1	1.1	7+	9+		±
4 S.M.	11.1	9.9	379	343	11,000	4,700	14.0		14	9	3	4	44	44	1.2	0.9	9+	1+		-
5 T.K.	12.4	13.1	397	411	5,000	8,900	39.9	26.8	11	18	15	19	72	68	0.9	0.8	2+	1+		-
6 M.M.	13.1	13.5	447	454	8,500	6,000	21.0	17.9	10	17	7	27	31	45	0.9	0.7	3+	-		±
7 M.T.	13.3	12.9	473	458	7,600	8,800	30.0	26.2	17	10	21	7	33	16			1+	1+		-
8 T.K.	11.6	10.3	396	361	5,500	4,700	28.8	22.6	6	9	12	6	60	69	0.8	1.0	-	-		+

b : before a : after

4例の血中濃度の推移を Fig. 1 に示す。血中濃度の推移は個体によりかなり異なっており、最高血中濃度は 8.0~20.0 $\mu\text{g/ml}$ に分布し (平均 14.75 $\mu\text{g/ml}$)、最高血中濃度に達する時間は 30分が 2例 (T. O., T. N.) 90分 1例 (M. M.) 240分 1例 (U. O.) であった。とくに U. O. 例では投与後 90分までは血中に抗菌活性が全く認められず、120分で漸く 0.66 $\mu\text{g/ml}$ であり、ここで食事を摂取させたら血中濃度は急速に上昇して食事後 1時間で (CCL 投与後 180分) 12 $\mu\text{g/ml}$ 、食事後 2時間で (CCL 投与後 240分) で最高血中濃度の 15 $\mu\text{g/ml}$ に達した。血中からの消失も個々の例によりまちまちであり、投与後 5時間では 0.86~5.0 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間でも 0.36~2.4 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度が検出された。血中濃度と Ccr の関係を検討すると、最も高い 20 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示した M. M. 例の Ccr は 25.4 ml/min と最も低かった。残りの 3例の Ccr 値はいずれも 39 ml/min 程度を示したにもかかわらず、これらの例の血中濃度のピークは 8~16 $\mu\text{g/ml}$ とばらつきを示した。

また、T. N. 例と M. M. 例の 2例につき 6時間までの尿中回収率を測定すると、前者では 28.7%、後者では 53.6% であった。

2) 臨床成績

臨床成績の概要を Table 1 に示す。症例 1, 症例 2 は気管支炎で症例 1 からは *H. influenzae* が分離されている。ともに咳嗽と 38°C~39°C に達する発熱を主訴に来院、症例 1 は CCL 1日 1g 症例 2 では 1日 750 mg の投与とともに 3日以内に解熱し、咳嗽も 7日間で消失し、CRP も前者で 6+→1+→-、後者で 8+→2+→- と順調に経過したので著効と判定した。症例 3 は退院 3日前より咳嗽、喀痰と 38°C~39.5°C に達する発熱があり、初診時に右肺野全域に気管支肺炎を思わせる陰影散在を認めた。CCL 1日 1g 投与して 3日目に 39.5°C まで体温は上昇し、同時に撮影した胸部 X 線写真で右肺野陰影は不変であり、さらに左中肺野に新しい陰影が出現したので CCL を中止し、CMD 1g を 1日 3回筋注したら順調に解熱して 4日目は平熱に復して、胸部 X 線でも 2週間後に陰影は消失した。従って CCL は無効と判定した。なお初診時の喀痰培養で *Diplococcus pneumoniae* (卅), *Klebsiella* (+) が分離され、ともに CEZ に (卅) の感受性を示したが CCL の感受性検査は行っていない。症例 4 は発熱、腰部痛、頻尿、1視野 30~50 の膿球、白血球数 11,000、CRP 9+ より腎盂腎炎と診断、CCL 1日 750 mg の内服で翌日より解熱し、8日目には全視野に少数の白血球を認める程度に尿所見は改善し、白血球数

4,700、CRP 1+に低下し著効と判定した。なお本例は CCL 投与前に細菌検査を行なっておらず、投与開始翌日の尿培養はすでに陰性であった。症例 5, 6 の慢性膀胱炎は前者では CCL 投与後の膿尿の消失より、後者は同じく膿尿の改善と尿中細菌 (*Enterobacter*) の消失より有効と判定した。症例 7 は *P. aeruginosa* と *Enterococcus* の分離された例で、CCL 750 mg 使用して *Enterococcus* のみ消失したが *P. aeruginosa* は依然として $>10^5$ /ml 残存し、膿尿の改善も得られなかったのでやや有効とした。症例 8 の慢性膀胱炎は膿尿の消失から有効と判定したが、細菌学的検索は行っていない。

投与前後の検査値の推移は Table 2 に示したが血算、肝機能、血清クレアチニン値で特記すべき変動はなかった。症例 6 で薬剤使用 7日目と 12日目の直接ケームス試験が陽性に出たが、投与前の検査が欠けていたので正確な解釈は困難である。その他発疹、消化器症状などの副作用は全例に認められなかった。

考 察

CCL の新薬シンポジウムで報告された 35例の健康成人空腹時の CCL 250 mg 内服後の血中濃度のピークは 45分後で、約 8 $\mu\text{g/ml}$ で、6時間後はほぼ測定不可能であり、6時間までの尿中回収率は約 75% であった³⁾。これと著者らの高齢者での成績を比較すると、ピーク値は約 2倍で、6時間後も高齢者では 0.36~2.4 $\mu\text{g/ml}$ の CCL の残存が全例に認められ、明らかに排泄遅延の傾向にあることが証明された。また 2例に測定した 6時間までの尿中回収率も 1例では 53.4%、他の 1例は 28.7% と健康成人に比し明らかに低値を示している。一般に動脈硬化による潜在性腎機能障害のため、腎を主要排泄経路とする抗生物質は老年者で高い血中濃度と体内残留傾向を示すが²⁾、CCL の老年者の体内残留傾向も一部に低い Ccr 値が関与しているものと推定される。しかし 6時間の尿中回収率が 53.4% の M. M. 例の Ccr は 25.4 ml/min、28.7% の T. N. 例のそれは 39.1 ml/min をみても、今回検討した限りでは尿中回収率と Ccr 値とは逆な結果が得られた。これは CCL は内服剤であるため、CCL の血中濃度や尿中排泄率に腸管からの吸収という別の要素が加わって、事態を複雑にしているものと推定される。

CCL の吸収部位は少なくとも十二指腸以遠と思われるが、胃下垂や胃の蠕動が充分でない高齢者は錠剤を内服しても長時間胃内に滞留していることは容易に想像され、事実、U. O. 例においては内服後 2時間で摂取した食事をきっかけに、血中濃度の上昇をみている。これら胃腸管の運動に加えて、腸管粘膜面からの薬物吸収については腸液の pH、腸管粘膜絨毛の解剖学的酵素的

因子が複雑にからみあっていると思われ、その実態の解明は容易ではない。老年者に薬剤を経口投与した場合の吸収についての検討はほとんどなされておらず、今後重要な課題の一つである。

臨床的検討では気管支炎 2 例に著効、腎盂腎炎 1 例著効、慢性膀胱炎 3 例有効、1 例やや有効、気管支肺炎 1 例無効であった。この無効例の喀痰分離菌は肺炎球菌と肺炎桿菌とともに CEZ に (卅) の感受性を示し、CCL が無効後に投与した CMD に敏速に反応した例であった。この分離菌の CCL の感受性は検討しなかったが耐性とは考え難い。血中濃度の成績から老年者は CCL の吸収が不安定であり、一方 CMD 1 回 1 g の筋注で血中濃度は 40~50 $\mu\text{g/ml}$ 以上と CCL 250 mg 内服の約 3 倍にも達することなども⁹⁾、この症例の解釈

の一助となると思われる。本例 1 例から結論を導くことは困難であるが、老年者の中等症~重症の肺炎はたとえ感受性菌であっても、経口抗生物質の一般常用量よりは注射剤で充分の量を使用すべきことを示唆していると解される。

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 (東京)
- 2) 島田 馨: 高齢者の敗血症. 日内会誌 66: 1388~1393, 1977
- 3) 第 26 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム; Cefamandole: 1978 (東京)

EVALUATION OF CEFACTOR IN THE AGED PATIENTS

KAORU SHIMADA, TAKASHI INAMATSU and KYOKO SATO
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Plasma levels of cefaclor in four elderly patients (mean age: 74.3) were determined after oral administration of 250 mg of the drug. Peak concentration in plasma ranged from 8.0 to 20 $\mu\text{g/ml}$ (mean 14.5). Interval between administration of the drug and peak concentration was 30 min. in two, and 90 min. 240 min. respectively. These results suggest that absorption of the drug from intestine was not uniform in elderly patients, presumably depending on peristalsis, pH in GI contents and other physiochemical characteristics of GI of the aged. In all patients, antimicrobial activity was detected in plasma at 6 hours following administration.

Clinical evaluation was performed on 3 cases with respiratory infection and 5 cases with UTI of the aged. Excellent response was observed in three, good in three, fair in one and poor in one. No adverse effect was observed.