

## Cefaclor に関する基礎的臨床的研究

松本慶蔵・井手政利・吉本博易・野口行雄・渡辺貴和雄  
長崎大学熱帯医学研究所 内科

Cefaclor に関する基礎的、臨床的検討を行ない以下の結果を得た。

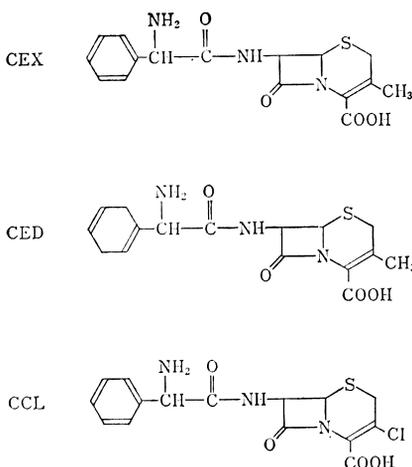
- 1) *H. influenzae* に対する MIC のピークは  $6.25 \mu\text{g/ml}$  にあり、CEX に比べ 2 倍優れた抗菌力が認められた。*K. pneumoniae* に対する MIC のピークは  $0.78 \mu\text{g/ml}$  にあり、CEX より 4~8 倍高い抗菌力を示した。
- 2) GM との併用により明確な試験管内相乗効果を認めた。
- 3) 本剤 500 mg 空腹時投与 3 例における血中ピーク濃度は  $15.7 \mu\text{g/ml}$ ,  $14 \mu\text{g/ml}$ ,  $74 \mu\text{g/ml}$  であった。これに比べ食後投与例ではピーク到達時間の延長、ピーク値の低下の傾向が認められた。
- 4) 呼吸器感染症、急性膀胱炎、胆のう炎、糖尿病性壊疽の計 30 症例に本剤を投与した。呼吸器感染症では 18 例中 8 例が有効以上を示し、急性膀胱炎では 9 例中 7 例が有効以上であった。急性胆のう炎の 1 例は著効を示し、糖尿病性壊疽の 1 例 2 回投与は何れも無効であった。
- 5) 1 例で Al-Pase の上昇がみられたが一過性であり、投与中止後正常に復した。
- 6) 本剤は適切な投与量、投与方法を選択することにより従来の経口 cephalosporin 剤に比較し、いくつかの点ですぐれた薬剤であると結論される。

## I. 緒 言

WICK & BONTIACE により経口 Cephalosporin 剤として初めて開発された CEG は、3 位に acetoxymethyl 基をもつために体内で化学的に不安定であり、期待されたほどの臨床効果は得られなかった。その後、代謝上安定している CEX、及び CED が開発され、この 2 剤が経口用セファロスポリン剤として現在も広く使用されているが、2 剤は構造上も抗菌力の面からもほとんど同様の性状を有している。

このたび米国 Eli Lilly 社より開発された Cefaclor, 3-chloro

Fig. 1 Chemical structure of CEX, CED, and CCL



-7-D-(2-phenylglycinamido)-3-cephem-4-carboxylic acid は、従来の経口用セファロスポリン剤に比べ *H. influenzae*, *E. coli*, 等に高い抗菌力を有する新しい半合成経口セファロスポリン剤であり、Fig. 1 のような構造を有する。今回我々は、Cefaclor (以下 CCL と略記) の基礎的、臨床的検討を行ない、いくつかの興味ある知見が得られたので報告する。

## II. 方 法

## 1. 抗菌力

1) *H. influenzae* に対する抗菌力の測定

CCL, CEX, 2 剤の *H. influenzae* に対する抗菌力を、5% 消化血液加 BHI Agar (BBL) を培地<sup>2)</sup>として日本化学療法学会標準法に準じ、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌量は  $10^8$  cells/ml 及び  $10^9$  cells/ml とし、接種菌量の影響も検討した。対象とした *H. influenzae* は喀痰中より  $10^7$  cells/ml 以上検出された病原性の明確な株で、その数は 75 株 ( $10^8$  cells/ml 接種) 及び 72 株 ( $10^6$  cells/ml 接種) である。

2) *Klebsiella pneumoniae* に対する抗菌力の測定

喀痰中より  $10^7$  cells/ml 以上検出された病原性の明確な *Klebsiella pneumoniae* に対する CCL 及び CEX の抗菌力を Heart Infusion Agar (BBL) を培地として接種菌量  $10^8$  cells/ml 及び  $10^6$  cells/ml として MIC を測定した。その株数は何れも 26 株である。

3) CCL と GM との試験管内相乗効果の検討

本剤とアミノ配糖体系抗生剤との相乗効果をみるために Biophotorecorder を用いて検討を行なった。対象菌

は、糖尿病に合併した致死性肺炎患者より分離された *Klebsiella pneumoniae* B-54 株 (CCL, GM, 共に MIC 0.39  $\mu\text{g/ml}$ ) であり, GM は 0.1 MIC に固定し CCL 0.25 MIC~2 MIC として control, CCL 単独, GM 併用, のそれぞれの菌増殖度の比較を行なった。使用培地は Heart Infusion Broth (BBL) で, 培地量は 1 tube につき 10 ml であり, 接種菌量は  $10^6$  cells/ml である。

### 2. 臨床例における血清中濃度, 尿中回収率の検討

呼吸器感染症及び胆のう炎の患者計 4 例に本剤 500 mg を経口投与し, 血清中濃度推移を検討しそのうちの 2 例について尿中回収率の検討を行なった。標準曲線はヒト血漿および 1/15M PBS (pH 7.2) 希釈系列にて作製, 血清はヒト血漿にて希釈し, 尿は PBS にて希釈した。検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を用い, 測定培地として Trypticase Soy Agar (BBL) を使用した。

### 3. 臨床症例の検討

対象としたのは患者数 27 名 30 症例で, 男子 14 名, 女子 13 名, 年齢は 17~85 才にわたり, いずれも軽症~中等症の患者である。その内訳は, 呼吸器感染症 18 例 (急性咽頭炎 1 例, 急性気管支炎 4 例, 慢性気管支炎 11 例, 気管支拡張症 2 例), 急性膀胱炎 9 例, 糖尿病性壊疽 2 例, 胆のう炎 1 例である。CCL の投与量は 1 日 750 mg~1500 mg とし, 全症例とも原則として空腹時ないし食間 (食後 2~3 時間) 投与とした。また 13 症例 14 細菌の MIC ( $10^6$  cells/ml 接種) を測定し, 臨床評価との関連を検討した。臨床効果判定基準は, 自覚的所見の改善度, 細菌の動向, 胸部レ線所見, 生化学的検査より, 著効, 有効, やや有効, 無効の

4 段階とし<sup>3)</sup>, 又, 全症例につき副作用の検討を行なった。

## III. 成績

### 1. 抗菌力

#### 1) *H. influenzae* に対する抗菌力

呼吸器由来病原性 *H. influenzae* に対する CCL 及び CEX の MIC を Table 1 に示す。 $10^6$  cells/ml 接種の 72 株の分布をみると, CCL では 0.2  $\mu\text{g/ml}$ ~12.5  $\mu\text{g/ml}$  にわたり, そのピークは 6.25  $\mu\text{g/ml}$  にある。6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下の株が 72% を占め, 25  $\mu\text{g/ml}$  以上の株はみられなかった。これに対し CEX は 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ~25  $\mu\text{g/ml}$  に分布し, そのピークは 12.5  $\mu\text{g/ml}$  にあり, ここに 67% の株が位置する。又, 25  $\mu\text{g/ml}$  にも 5 株が分布している。従って  $10^6$  cells/ml 接種の場合, *H. influenzae* に対して CCL は CEX に比べ 2 倍の抗菌力をもっている。

$10^8$  cells/ml 接種の 75 株については, CCL ではピークは 12.5  $\mu\text{g/ml}$  にあり,  $10^6$  cells/ml 接種時に比べ 1 段階高い MIC 値を示すが, 95% は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下に存在し, 4 株 (5%) のみ 100  $\mu\text{g/ml}$  を超える耐性菌であった。CEX ではピークは 12.5  $\mu\text{g/ml}$  で  $10^6$  cells/ml 接種時と同じであるが, 25  $\mu\text{g/ml}$  以上が 35 株 (47%) を占めている。

#### 2) *Klebsiella pneumoniae* に対する抗菌力

呼吸器由来病原性 *K. pneumoniae* に対する CCL 及び CEX の MIC を Table 2 に示す。

$10^6$  cells/ml 接種の場合, CCL ではその MIC は 0.39  $\mu\text{g/ml}$ ~3.13  $\mu\text{g/ml}$  にあり, そのピークが 0.78  $\mu\text{g/ml}$  の 1 峰性分布を示す。69% が 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下

Table 1 Distribution of MICs against respiratory pathogenic *H. influenzae* 72 strains (1974.2~'76.12)

Drug	$\mu\text{g/ml}$							
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
CCL	1			7	12	32	20	
CEX			1		1	17	48	5

$10^6$  cells/ml

### *H. influenzae* 75 strains

Drug	$\mu\text{g/ml}$									
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CCL	1		5	6	22	37				4
CEX		1	1		9	29	9	7	11	8

$10^8$  cells/ml

Table 2 Distribution of MICs against respiratory pathogenic *Klebsiella pneumoniae* 26 strains (1974.3~76.12)

Drug	μg/ml				
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25
CCL	2	16	6	2	
CEX				11	15

10<sup>6</sup> cells/ml

Drug	μg/ml						
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
CCL	2	15	6		1		2
CEX				13	12	1	

10<sup>8</sup> cells/ml

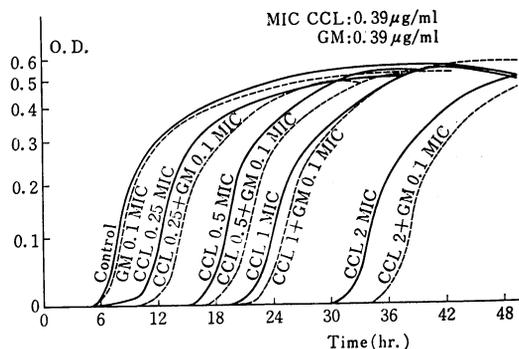
である。CEX では 11 株 (42%) が 3.13 μg/ml に分布し、残り 15 株 (58%) の全てが 6.25 μg/ml にある。すなわち CCL は CEX に比べ *K. pneumoniae* に対し 4 倍~8 倍すぐれた抗菌力を示す。

10<sup>8</sup> cells/ml 接種の場合、CCL ではピークは 1.56 μg/ml にあり、10<sup>6</sup> μg/ml 接種時に比べ 1 段階高い MIC を示し、また 12.5 μg/ml に 1 株、50 μg/ml に 2 株、耐性菌がみられた。CEX も同様に 10<sup>6</sup> cells/ml 接種時に比し 1 段階高い MIC 値を示している。

3) CCL と GM との試験管内相乗効果

Fig. 2 に示すように、*K. pneumoniae* B-54 株に対し、0.25~2 MIC の CCL 各種濃度と 0.1 MIC の GM との併用により、全て 0.25~2 MIC の CCL 単独の場合よりも増殖曲線の立ち上がりの遅延がみられ、試験管内相乗効果が明確に認められた。

Fig. 2 Combination effect of CCL and GM against *K. pneumoniae* B-54



2. 吸収、排泄—臨床例における血清中濃度・尿中回収率の検討—

CCL 500 mg 投与時の血清中濃度及び尿中回収率を Fig. 3, 4, 5, に示す。空腹時投与の 3 例のうち腎機能良好な Case No. 5, および Case No. 30 では血中ピーク値は何れも投与後 1 時間にあり、それぞれ 15.7 μg/ml, 14 μg/ml と高値を示し、投与後 5~6 時間でほと

Fig. 3 Serum concentrations and urinary excretion of CCL

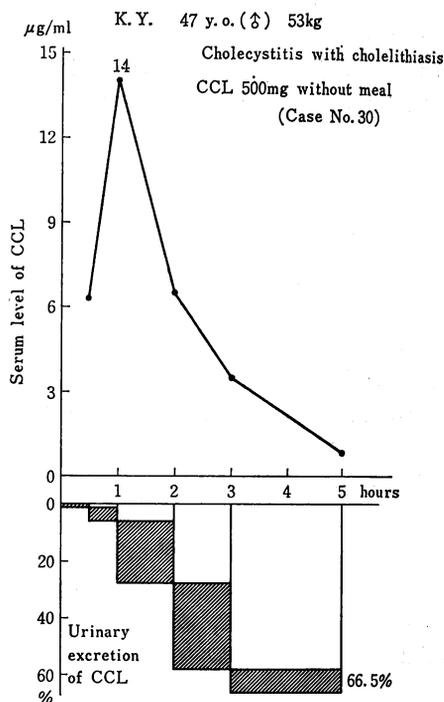


Fig. 4 Serum concentrations of CCL

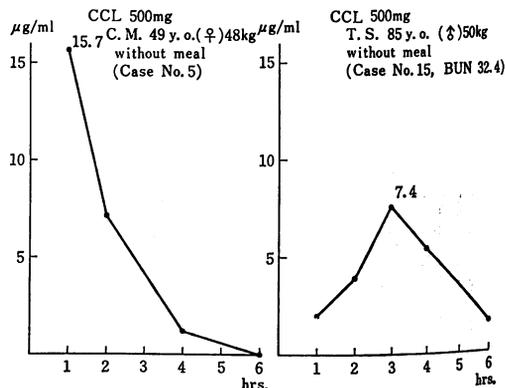
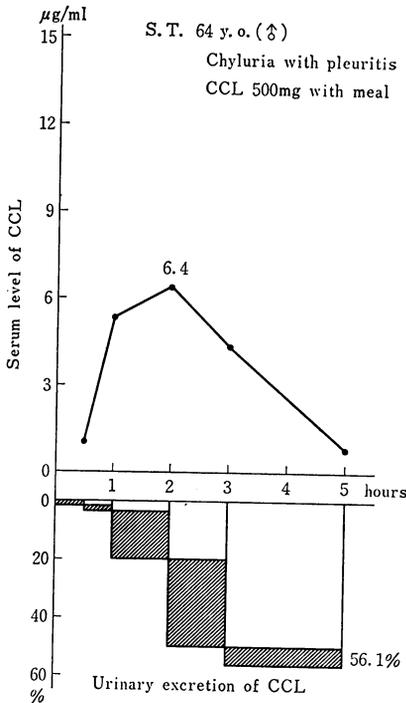


Fig. 5 Serum concentrations and urinary excretion of CCL



んど血中より消失している。同じく空腹時投与でも、Case No. 15 では血中ピーク値は投与後 3 時間にあり、7.4 µg/ml と低く、また 6 時間後でも 1.6 µg/ml の値が得られた。この症例では体重当たりの投与量も前 2 者と大差なく (Case No. 5, 10.4 mg/kg, Case No. 30, 8.6 mg/kg, Case No. 15, 10 mg/kg) 85 才の高令者であることおよび軽度の腎機能異常 (BUN 32.4, s-Cr 1.0) の存在がこのような異なった吸収、排泄パターンを示していると考えられる。Fig. 5 は腎機能正常な患者に食後 500 mg 投与 (9.4 mg/kg) を行なった時の血中濃度を示すが、ピーク値は投与後 2 時間で 6.4 µg/ml と、ピーク到達時間の延長、ピーク値の低下がみられ、空腹時投与の場合とは異なったパターンを示している。

尿中回収率は空腹時投与の Case No. 30 では投与後 5 時間までで 66.5% であり、Fig. 5 に示す食後投与例では同じく 5 時間までで 56.1% とやや低い値が得られた。

### 3. 臨床例の検討

当科で検討を行なった全症例の臨床効果を Table 3 に示す。なお Case No. 8 および 13, Case No. 10 および 15, Case No. 28 および 29 は同一患者である。有効性の割合は著効 8 例 (26.7%)、有効 8 例 (26.7

%)、やや有効 6 例 (20%)、無効 8 例 (26.7%) であった。

#### 1) 呼吸器感染症

急性咽頭炎の 1 例は、咽頭痛、39°C の発熱があり、WBC 10,900, CRP (卅)、咽頭培養にて *α-Streptococcus*, *Neisseria* を検出し、本剤 250 mg, 1 日 3 回投与を開始、翌日より咽頭痛消失、平熱となり WBC 数 7,100, CRP (±) と改善、有効と判定した。

急性気管支炎 4 例の臨床効果は著効 2 例、有効 1 例、やや有効 1 例で、有効以上の症例は 75% である。症例 2 は膿性痰より *S. pneumoniae* 10<sup>8</sup> cells/ml が検出され、本剤 500 mg, 1 日 3 回投与を開始したところ *S. pneumoniae* は速やかに消失し喀痰も投与 4 日目より消失、著効と判定した。なおこの症例より検出された *S. pneumoniae* に対する CCL の MIC は、<0.2 µg/ml であり、この高い抗菌力が臨床効果に反映されたものと考えられる。症例 3 は喀痰中より *S. aureus* 及び *Haemophilus haemolyticus* が検出された患者で、本剤 250 mg 1 日 3 回投与にて速やかな解熱、喀痰の消失がみられ、検査値も投与前 WBC 数 12,000 (St 18, Seg 37, Ly 28), CRP (8+), ESR 50/70 から投与後 WBC 7,900 (St 4, Seg 37, Ly 56), CRP (1+), ESR 21/43 と著明な改善を見、著効と判定したものである。急性咽頭炎及び急性気管支炎の臨床効果と 1 日当たりの投与量との関係を見ると 750 mg/day 投与の 2 例のうち 1 例は著効、他の 1 例は有効であり、急性上気道炎の場合 750 mg/day 投与でも十分の臨床効果が期待できると思われる。

慢性気管支炎 11 例の臨床効果は著効 2 例、有効 2 例、やや有効 4 例、無効 3 例で、有効以上の割合は 36.4% である。また、*H. influenzae* を起炎菌とする 7 例についてみると著効 1 例、有効 2 例、やや有効 2 例、無効 2 例であった。*H. influenzae* 以外の起炎菌としては、*Haemophilus haemolyticus* 1 例、mixed infection 2 例 (いずれも *α-Streptococcus*, *Haemophilus haemolyticus*), *S. pneumoniae* 2 例 (うち 1 例は *H. influenzae* も同時検出) がみられた。*H. influenzae* を起炎菌とする症例で、本剤の MIC と臨床効果との関連をみると、

MIC : 0.78 µg/ml — 有効 1 例  
 3.13 µg/ml — 著効 1 例  
                   — やや有効 1 例  
                   — 無効 2 例  
 6.25 µg/ml — やや有効 1 例

となり、MIC 3.13 µg/ml を境として有効例と無効例とが分かると推定される結果が得られた。

Table 3 Clinical effect of cefaclor

No.	Name	Sex	Age	B.W.	Diagnosis	Causative organisms	M.I.C. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Dosage (g)	Clinical effect	Side effect	Underlying diseases
1	E.N.	F	45	70	Acute pharyngitis	Mixed infection		0.25X3 4 days	Good	(-)	(-)
2	Y.A.	M	84	52	Acute bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> $10^8/\text{ml} \rightarrow (-)$	<0.2	0.5X3 5 days	Excellent	(-)	Hypertension
3	Y.T.	F	20	52	Acute bronchitis	Mixed infection		0.25X3 5 days	Excellent	(-)	(-)
4	Y.M.	M	69	55	Acute bronchitis	Mixed infection		0.25X4 5 days	Fair	(-)	Hypertension
5	C.M.	F	49	48	Acute bronchitis	<i>S. aureus</i> $10^6/\text{ml} \rightarrow 10^3/\text{ml}$	0.78	0.5X3 10 days	Good	(-)	Sjogren's synd.
6	I.F.	F	81	58	Chronic bronchitis	<i>H. haemolyticus</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$	0.78	0.5X3 5 days	Excellent	(-)	Hypertension
7	S.M.	M	76	37	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$	3.13	0.5X3 5 days	Excellent	(-)	(-)
8	C.Y.	M	70	56	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$		0.25X3 7 days	Good	(-)	(-)
9	S.N.	M	73	44	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> $10^8/\text{ml} \rightarrow 10^8/\text{ml}$	3.13	0.5X3 5 days	Fair	(-)	Multiple myeloma
10	T.S.	M	85	50	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> $\rightarrow$ <i>K. pneumoniae</i> $10^8/\text{ml}$	6.25	0.5X3 5 days	Fair	(-)	(-)
11	H.Y.	M	76	64	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> $10^8/\text{ml} \rightarrow 10^7/\text{ml}$	3.13	0.5X3 6 days	Poor	(-)	Hypertension
12	S.U.	M	77	58	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> $10^8/\text{ml} \rightarrow 10^4/\text{ml}$	0.78	0.25X3 7 days	Good	(-)	(-)
13	C.Y.	M	70	56	Chronic bronchitis	Mixed infection		0.25X3 6 days	Poor	(-)	(-)
14	S.T.	M	68	50	Chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> $10^8/\text{ml} \rightarrow 10^7/\text{ml}$	0.1	0.5X3 5 days	Fair	(-)	D.M.
15	T.S.	M	85	50	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> $>$ <i>S. pneumoniae</i> $10^8/\text{ml} \rightarrow 10^8/\text{ml}$	3.13 0.39	0.5X3 5 days	Poor	(-)	(-)

Table 3 Clinical effect of cefaclor (continued)

No.	Name	Sex	Age	B.W.	Diagnosis	Causative organisms	M.I.C. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Dosage (g)	Clinical effect	Side effect	Underlying diseases
16	Y.M.	M	69	52	Chronic bronchitis	Mixed infection		0.5X3 5 days	Fair	(-)	Hypertension
17	M.Y.	M	41	53	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow 10^6/\text{ml}$	6.25	0.5X3 7 days	Fair	(-)	(-)
18	K.M.	F	45	51	Bronchiectasis	Mixed infection		0.5X3 8 days	Poor	(-)	(-)
19	N.N.	F	39	52	Acute cystitis	<i>E. coli</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$	1.56	0.25X3 7 days	Excellent	Al-Pase $\uparrow$	Chronic hepatitis
20	K.S.	F	49	52	Acute cystitis	<i>S. aureus</i> $10^5/\text{ml} \rightarrow (-)$		0.25X4 6 days	Excellent	(-)	Chronic hepatitis
21	Y.K.	M	17	46	Acute cystitis	<i>S. faecalis</i> $10^9/\text{ml} \rightarrow (-)$		0.25X3 5 days	Good	(-)	(-)
22	A.S.	F	65	58	Acute cystitis	<i>E. coli</i> $10^5/\text{ml} \rightarrow (-)$		0.25X3 6 days	Good	(-)	Hypertension
23	K.H.	F	84	35	Acute cystitis	<i>K. pneumoniae</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$	0.78	0.25X3 16 days	Good	(-)	Hypertension
24	I.N.	F	25	49	Acute cystitis	<i>S. epidermidis</i> $10^9/\text{ml} \rightarrow 10^5/\text{ml}$		0.25X3 7 days	Poor	(-)	(-)
25	M.O.	F	26	51	Acute cystitis	<i>E. coli</i> $10^6/\text{ml} \rightarrow 10^4/\text{ml}$		0.25X3 5 days	Good	(-)	(-)
26	M.H.	F	77	46	Acute cystitis	<i>P. aeruginosa</i> $(-) \rightarrow 10^8/\text{ml}$		0.25X3 6 days	Poor	(-)	D.M. Apoplexy
27	T.H.	F	69	45	Acute cystitis	<i>K. pneumoniae</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$		0.25X3 6 days	Excellent	(-)	(-)
28	Y.I.	F	56	41	Diabetic gangrene	<i>S. epidermidis</i> $(+) \rightarrow (-)$ $\beta$ - <i>Streptococcus</i> $(+) \rightarrow (+)$		0.25X3 19 days	Poor	(-)	D.M.
29	Y.I.	F	56	41	Diabetic gangrene	<i>S. epidermidis</i> $(+) \rightarrow (+)$		0.5X3 10 days	Poor	(-)	D.M.
30	K.Y.	M	47	53	Cholecystitis	Not detected		0.5X3 5 days 0.25X3 9 days	Excellent	(-)	Cholelithiasis

症例 (Case No. 7) S. M. ♂ 76 y. o. B. W. 37 kg  
昭和 43 年頃より労作時呼吸困難, 咳嗽, 喀痰がみられていた。昭和 53 年 1 月より咳嗽及び喀痰量の増加がみられ, 1 月 13 日の喀痰細菌培養にて *H. influenzae*  $10^7$  cells/ml 検出, CCL 500 mg (13.5 mg/kg) 1 日 3 回投与を開始した。投与後速やかに喀痰中の *H. influenzae* は消失, 咳嗽および喀痰量の著減がみられ著効と判定した。なおこの症例より検出された *H. influenzae* に対する本剤の MIC は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  であった。

慢性気管支炎 11 症例のうち 9 例が 1 日当たりの投与量は 1,500 mg であり, このうち 3 例が有効以上を示した。2 例は 750 mg/day 投与で, そのうち 1 例が有効を示したが, この症例では本剤の起炎菌に対する MIC は  $0.78 \mu\text{g/ml}$  と高い抗菌力を示している。

気管支拡張症 2 例の臨床効果は 1 例がやや有効, 1 例が無効であった。Case No. 17 は *H. influenzae* を起炎菌とする気管支拡張症であるが, 喀痰中より検出された本菌に対する MIC は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  であり, CCL 500 mg 投与 (9.4 mg/kg) ではこの症例の喀痰中 *H. influenzae* を消失せしめる事が出来なかった。

## 2) 急性膀胱炎

急性膀胱炎 9 例の臨床効果は著効 3 例, 有効 4 例, 無効 2 例で, 有効以上を示す有効率は 78% であった。投与量は全症例とも 1 日当たり 750 mg であり, 投与期間は 1 例をのぞくと, 5~7 日間である。起炎菌との関連をみると, *E. coli* の 3 例, *K. pneumoniae* の 2 例, *S. aureus* の 1 例及び *S. faecalis* の 1 例はいずれも著効ないし有効を示し, 無効と判定されたのは *S. epidermidis* の 1 例と *P. aeruginosa* の 1 例のみであった。Case No. 27 の 1 例は, 発熱, 頻尿, 排尿痛, を訴え, 膿尿にて沈渣上白血球多数であった為本剤 250 mg, 1 日 3 回投与開始, その時の尿細菌培養では negative であったが投与 5 日目の尿で *P. aeruginosa*  $10^7$

cells/ml を検出, 臨床症状, 尿所見の改善もなく無効として投与中止した症例である。

## 3) 胆のう炎

### 症例 Case No. 30 (Fig. 6)

昭和 52 年 9 月 6 日悪寒, 発熱にて某医を受診し, 胆石症及び胆管炎の診断にて 39 日間入院, 軽快退院した。昭和 52 年 10 月 31 日再び悪寒,  $39^\circ\text{C}$  台の発熱出現, 某医受診し CEZ, DKB の投与により一時解熱をみたが, 再度発熱, 悪心, 嘔吐, 腹部膨満感が出し当科入院となった。胆汁細菌培養では陰性であったが, 臨床症状及び検査所見より細菌性胆のう炎を疑い CCL 500 mg 1 日 3 回投与, 及びその後 250 mg 1 日 3 回投与にて Fig. 6 に示すように自他覚的所見及び生化学的検査値の改善をみ, 著効と判定した。

## 4) 糖尿病性壊疽

重症糖尿病 (空腹時血糖  $230 \text{ mg/dl}$ ) の患者 1 名で足底部の糖尿病性壊疽より得られた膿汁より *S. epidermidis*,  $\beta$ -*Streptococcus* が検出された為, 2 回にわたり本剤 250 mg, 1 日 3 回 19 日間, 及び 500 mg, 1 日 3 回 10 日間の投与を行なったがその臨床効果は何れも無効であった。

本剤投与前後の検査値を Table 4 に示す。副作用については, Case No. 19 で一過性に Al-pase の上昇がみられたのみであった。なお Case No. 20 の慢性肝炎を基礎疾患にもつ症例で本剤 1 日 250 mg, 6 日間投与を行なったが, 肝機能の悪化はみられなかった。

## IV. 考 察

呼吸器感染症における *H. influenzae* の重要性は既に松本ら<sup>2,4)</sup> により幾度も報告された通りであるが, これまでの経口 Cephalosporin 剤 (主として CEX, CED) の *H. influenzae* に対する抗菌力は満足すべきものではなかった。そこで我々は, *H. influenzae* 及び呼吸器感

Fig. 6 Case 30. K. Y. male. 47 y. o. 53 kg. Cholecystitis with cholelithiasis

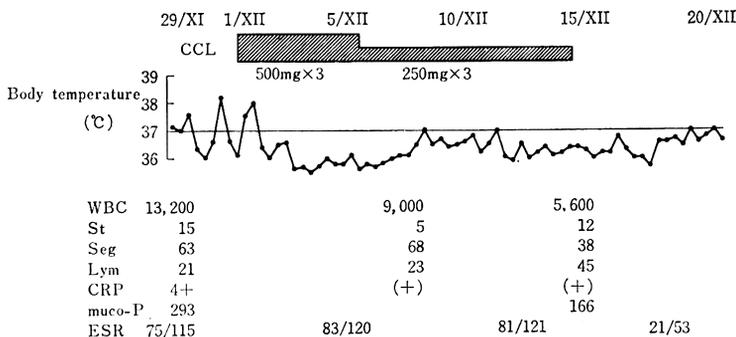


Table 4 Laboratory findings before and after administration

No.	RBC ( $\times 10^4$ )		Hb (g/dl)		GOT		GPT		Al-Pase		BUN		S-Cr	
	B*	A**	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	504	484	17.5	16.6	34	30	60	27	9	6	10	11	1.0	0.9
2	390	392	11.4	11.0	14.5	14	7.0	13.5	11.4	9.3	37.6	37.7	1.2	1.2
3	504	488	17.1	18	54	44	60	44	4.5	6.5	13	16	1.2	N.T.
4	455	475	16.2	16.6	40	40	27	24	4.5	6	13	14	1.2	1.0
5	324	311	9.5	9.0	30	28	20	22	4.0	3.8	14	16	0.7	0.6
6	479	450	12.8	12.5	12	15	6.5	13	13.5	11.8	11.5	9.2	0.8	0.6
7	480	509	12.9	14.5	20	28	11	15	15.9	16.8	18.6	49	0.8	1.5
8	420	495	14.2	17.5	25	25	17	14	5.5	7.0	10.0	16.5	0.9	1.0
9	445	432	16	18	24	19.5	14	13.5	7.3	5.7	19.2	19.3	0.6	0.8
10	368	368	11.0	10.8	15	19	12	13	7.7	7.1	25.1	23.9	1.0	1.0
11	460	496	15.6	16.4	22	19	14	14	5.5	6.5	15.3	21.2	1.2	1.4
12	345	416	11.0	12.4	16	12.5	15	8.5	7.4	6.4	12.6	15.4	0.8	0.9
13	N.T	545	N.T.	19.6	N.T.	22	N.T.	12	N.T.	9	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
14	268	346	9.2	11.0	22	19	24	17	3.5	4	44.3	50.8	3.1	3.3
15	387	343	11.5	10.5	20.5	12	8.5	8.0	6.4	5.7	32.4	34.5	1.0	1.2
16	428	455	15.1	16.2	67	40	27	27	5.0	4.5	16.4	13	1.2	1.2
17	500	486	14.9	15.1	24	27	15	20	6.4	7.9	10	18	0.8	1.2
18	393	419	11.4	12.0	19	18	10	11	9.0	7.9	9	7	0.6	0.5
19	364	346	12.6	11.9	60	54	83	69	6	27	13	13	1.1	1.0
20	488	505	19.3	16.2	95	70	104	73	8	7	N.T.	10	N.T.	1.0
21	595	565	22.0	20.0	25	19	14	14	7	6.5	10	9	1.0	0.9
22	588	515	22.3	18	22	30	20	24	10.5	9	17.6	11.5	1.0	1.0
23	392	365	11.2	10.4	29	22	18	18	7.4	8.6	10	9	0.5	0.6
24	438	450	15.7	15.3	22	19	20	14	7	6.5	14.3	13	0.9	0.9
25	440	418	14.9	15.1	22	22	17	17	5.5	4	22.1	19.5	1.3	0.9
26	445	384	15.3	13.5	25	30	14	17	8.5	8.0	24.7	31.2	1.8	1.8
27	426	465	15.8	17.5	25	25	20	17	8	8	14.3	15.6	1.0	1.2
28	305	304	8.2	8.5	21	21	20	18	N.T.	N.T.	22	27	0.7	0.7
29	341	312	9.5	8.6	14	27	13	13	6.3	6.7	13	14	0.7	0.6
30	418	417	12.9	12.8	30	39	32	60	16.9	10.9	19	17	1.4	1.6

N.T.: Not tested

\* Before

\*\* After

感染症起炎菌のグラム陰性桿菌のうち *K. pneumoniae* に対する本剤の抗菌力を CEX と対比し検討を行なった。

*H. influenzae* に対する本剤の MIC はピークが 6.25  $\mu\text{g/ml}$  にあり, CEX の 12.5  $\mu\text{g/ml}$  に比べ 1 段階すぐれた抗菌力を示すが, 更に 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下の細菌が 72% を占めており, CEX では 12.5  $\mu\text{g/ml}$  に 67% が

分布することに比較すると, *H. influenzae* 感染症に対し CEX よりもかなり有用であろうことが示唆された。更に我々の結果では本剤は *K. pneumoniae* に対しても CEX の 4 倍ないし 8 倍すぐれた抗菌力を有している。その他呼吸器感染症で分離率の高い<sup>9)</sup> *S. pneumoniae* に対し本剤は CEX 及び CED に比べかなり高い抗菌力を

有し<sup>1)</sup>、また *S. aureus* に対しては CEX, CED とほぼ同様の抗菌力<sup>1)</sup> をもっている。

尿路感染症で分離される頻度の最も高い *E. coli* に対する本剤の抗菌力は CET とほぼ同様であり、CEX, CED よりもかなり高い<sup>1)</sup>。従って抗菌力の点からみると、CCL は従来の経口 Cephalosprin 剤に比べ呼吸器感染症および尿路感染症に対し有用であろうことが推察される。

本剤投与後の血中濃度の推移については、ピーク値は CEX に比べやや低く<sup>5)</sup>、食後投与では空腹時に投与比べピーク到達時間が延長し、かつピーク値も低い傾向にある<sup>6,7)</sup>、と報告されている。我々の検討でも腎機能正常の症例では同様の傾向を示しているが、食後投与例は 1 例のみであり、空腹時投与との明確な差異を結論づける事は困難であった。本剤に限らず一般に経口抗生剤は年令、消化器機能、食餌内容等によりその吸収パターンは変化すると考えるのが妥当であろう。尿中回収率を検討した 2 例では、投与後 5 時間まででそれぞれ 66.5%, 56.1% であった。これは CEX の尿中回収率に比し低値であり<sup>5,7)</sup>、その原因として小腸からの吸収の遅延、膀胱内尿停滞時における不活化、腎以外の経路からの排泄等の可能性が考えられるが、この事がかえって腎機能低下症例においても CEX に比べ血中濃度の遷延化がみられず<sup>8)</sup>、かかる症例に対し、より安全に投与出来る薬剤と考えられる。

呼吸器感染症 18 例のうち急性感染症 5 例の臨床効果をみると、4 例が著効ないし有効を示し有効率は 80% となり、急性呼吸器感染症に対する本剤の有用性は高いと思われる。また起炎菌の本剤への感受性も考慮に入れる必要はあるが、ほぼ 750~1,000 mg/day の投与量にても十分な臨床効果が期待される。慢性呼吸器感染症において重要な位置を占める *H. influenzae* 感染について、検出菌の MIC と臨床評価との関連をみると、MIC 3.13  $\mu\text{g/ml}$  を境としてそれより感受性の高い場合は著効ないし有効、低い場合はやや有効ないし無効という結果が得られた。今回は本剤の喀痰中移行濃度を検討しておらず、厳密には病巣分泌物中の薬剤濃度が MIC を超えているかどうかが問題であるが、これまでの経験から高いことが推測される<sup>9)</sup>。しかし、本剤の *H. influenzae* に対する抗菌力が、今日用いられている経口 Cephalosporin 剤に比し、幾らか高いとは言え、やはり抗菌力の面では Penicillin 剤の方がはるかに優れており、本剤は *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* を起炎菌とする慢性呼吸器感染症においてその有用性が期待される。ただし、起炎菌不明の場合の呼吸器感染症に対する有用性は、Penicillin 剤に比較し劣るものではない。我々が検

討を行なった抗菌力および血中濃度からみて慢性呼吸器感染症に対しては空腹時、1,500 mg/day 程度の投与が妥当と思われる。

急性膀胱炎での有効率は 78% と高い有効性を示した。尿路感染症で最も頻度の多い *E. coli* に対し本剤は他の経口 Cephalosporin 剤に比べかなり高い抗菌力をもつが、我々の経験した症例でも *E. coli* を起炎菌とする急性膀胱炎 3 例はいずれも著効ないし有効を示した。本剤の投与量はいずれも 250 mg, 1 日 3 回投与であり、本剤の抗菌力から考えて急性膀胱炎に対してはこの程度の投与量で十分と考えられる。

副作用については、1 例で Al-Pase の上昇がみられたが、一過性であり、投与中止後まもなく正常に復した。

以上の観点より、本剤は従来の経口 Cephalosporin 剤に比し、適切な投与法及び投与量を選択することにより、よりすぐれた効果が十分期待される薬剤であると考えられる。

## 文 献

- 1) FASS, R. J. & R. B. PRIOR: Comparative *in vitro* activities of oral cephalosporins and competitive antibiotics against recent clinical isolates. *Curr. therapeutic research* 24, 352~365
- 2) 荒井澄夫, 松本慶蔵, 横山紘一, 西岡きよ, 中村 隆: インフルエンザ菌の臨床細菌学. *Chemotherapy* 19(3): 199~203, 1971
- 3) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 今岡 誠, 中島康雄, 渡辺貴和雄, 荒井澄夫, 木村久男, 西岡きよ, 本田一陽: Cefatrizine に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 24(9): 1800~1806, 1976
- 4) 松本慶蔵: インフルエンザ菌慢性呼吸器感染症の基礎的臨床的研究. *感染症学雑誌* 48(4): 117~125, 1974
- 5) SPEAKER, D. A.; B. L. THOMAS, M. A. SANDE & W. K. BOLTON: Pharmacokinetics of cefaclor and cephalixin, dosage nomograms for impaired renal function. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14(2): 172~177, 1978
- 6) GLYNNE, A.; R. A. GOULBOURN & R. RYDER: A human pharmacology study of cefaclor. *J. Antimicrob. Chemother.* 4: 343~348, 1978
- 7) SANTORO, J.; B. N. AGARWEL, R. MARTINELLI, N. WENGER & M. E. LEVISON: Pharmacology of cefaclor in normal volunteers and patients with renal failure. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13(6): 951~954, 1977
- 8) MATSUMOTO, K & Y. UZUKA: Concentrations of antibiotics in bronchiolar secretions of the patients with chronic respiratory infections. *Chemotherapy* 4: 73~78, 1976

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFACLOR

KEIZO MATSUMOTO, MASATOSHI IDE, HIROYASU YOSHIMOTO, YUKIO NOGUCHI, KIWAO WATANABE  
Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

Laboratory and clinical studies on cefaclor were performed with the following results.

1) The peak MIC value of cefaclor against *Haemophilus influenzae* was 6.25  $\mu\text{g/ml}$  and the antibacterial activity of cefaclor was two times higher than cephalexin (CEX). The peak MIC value of cefaclor against *Klebsiella pneumoniae* was 0.78  $\mu\text{g/ml}$  and the antibacterial activity of cefaclor was four to eight times higher than CEX.

2) Synergistic effect was observed *in vitro* by the administration of cefaclor together with gentamicin (GM).

3) Cefaclor 500 mg was administered orally without meal to three patients and their serum peak concentrations were 15.7  $\mu\text{g/ml}$ , 14  $\mu\text{g/ml}$  and 7.4  $\mu\text{g/ml}$  respectively. On the other hand, the prolongation of the time to reach the peak level and the decreasing of the peak values were observed when it was administered with meal.

4) Cefaclor was administered to 30 cases of infectious disease in total, including respiratory tract infection, acute cystitis, cholecystitis and diabetic gangrene and its clinical effect was evaluated. In respiratory tract infection, 8 of 18 cases showed excellent or good response. In acute cystitis 7 of 9 cases revealed excellent or good response and one case of acute cholecystitis showed excellent response. Diabetic gangrene was treated in two occasions with poor effect.

5) In one case Al-Pase elevated transiently. It returned to normal value by the cessation of the medication.

6) Cefaclor was evaluated to be a useful antibiotic if it is administered at a suitable dosage and by a suitable way comparing to the prevailing oral cephalosprins.