

Cefaclor 経口剤の使用経験

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫・三上二郎

天使病院 外科

戸次英一・平沢貞子・阿部 弘

天使病院内科

Cefaclor (CCL と略す) は今回新たに開発された Cephalosporin 系の内服剤であるが、これを皮膚軟部組織感染症 16 例、穿孔性腹膜炎 10 例、急性乳腺炎 10 例、計 36 例に使用して、著効 17 例、有効 16 例、やや有効 3 例、無効 0 例の成績を得た。有効以上 91.7%。

授乳中の急性乳腺炎患者 10 例のうち、2 例に切開を加えたが、3 例は膿汁穿刺、他は冷湿布を併用して治癒せしめ得た。また、この際 2 例に CCL の乳汁及び膿汁内の濃度を測定したが、正常人乳汁に比して、乳腺炎患者の乳汁及び膿汁中には CCL の高濃度移行を認め、これは CCL の乳腺炎に対する有効性を示唆するものと考ええる。

原則として空腹時投与を行なったが、胃腸障害を訴えた例はなかった。1 例に 1 日量 750 mg、1 週間の投与後、GOT、GPT 値の中等度上昇を認めたが、正常値に復帰後、再度 1 日量 1,500 mg、2 週間の投与を試みて、GOT、GPT 値の上昇を認めなかったためこれは本剤による副作用ではないと考える。

はじめに

Cephalosporin の経口剤である Cephalexin は、今日広く用いられているが、今回更に抗菌力が増強され、吸収の良好な Cephalosporin 系薬剤として、米国 Eli Lilly 社で Cefaclor が開発された¹⁾²⁾。我々は本剤を用いて、臨床的に種々の感染症に使用し、若干の成績を認めたので報告する。治験期間は昭和 53 年 3 月より 9 月迄の 7 ヶ月間である。

I. 使用薬剤及び検査方法

塩野義製薬株式会社より提供された Cefaclor は、250 mg 含有のカプセル剤及び 100 mg/g のシロップ用細粒の 2 種である。

本剤を当院の外来及び入院患者のうち、急性感染症 36 名に内服せしめて、その効果を検討した。

患者は 1 才 3 カ月の幼児より 55 才の成人まで、小児 9 名、成人 27 名、うち男性 16 名、女性 20 名である。外来患者は 25 名、入院患者は 11 名であった。入院患者中 9 例は急性虫垂炎穿孔による急性腹膜炎、1 例は特発性盲腸穿孔による汎発性腹膜炎、残る 1 例は胆嚢十二指腸瘻手術後の腹壁膿瘍及び腹壁瘻孔の患者である。外来患者 25 例中 10 例は授乳中の急性乳腺炎、15 例は皮膚及び軟部組織の種々の場所の感染症である。

II. 薬剤使用法

使用法は、小児では 20 mg/kg/day、成人では、1

日 3 回、1 回 250 mg 内服を原則としたが、症例によっては増量したものもある。また、内服の時間は 8 時間間隔の空腹時とし、午前 7 時、午後 3 時、午後 11 時の 3 回に服用せしめた。

III. 臨床効果判定基準

臨床効果の判定は、著効、有効、やや有効、無効の 4 区分とし、以下の基準によった。

著効：投与 3 日以内に自覚的及び他覚的症候の消失したもの。菌検索にて起炎菌の消失したもの。

有効：投与 5~6 日以内に症状の半数以上が消褪または軽快したものの。菌検査実施にて起炎菌の消失又は減少したもの。

やや有効：7 日以内に症状の一部が消褪または軽快したものの。起炎菌が減少したもの。

無効：7 日以上経過しても症状改善のないもの。或いは悪化したもの。起炎菌の減少しないもの。

IV. 使用成績

使用結果は著効 17 例、有効 16 例、やや有効 3 例となり、無効例はなかった。

以下疾患別に使用症例を検討する。

1. 皮膚軟部組織感染症 (Table 1)

このうち症例 No. 1 のみは入院患者である。

症例 No. 1 は、44 才の男、胆嚢十二指腸瘻にて昭和 53 年 3 月 14 日胆嚢瘻出、十二指腸瘻閉鎖手術を行ない、術後、CET、DKB 併用療法を行なったが、3 月 20

Table 1 The clinical effect of cefaclor after oral administration for patients with infectious diseases of soft tissue and skin

Case No.	Name	Age	Sex	Body weight	Diagnosis, Remarks combined therapy	Cefaclor dose (mg)	Duration (days)	Organism	Clinical effect	Adverse effect
1	HS	44	M	72 kg	Postoperative abscess of abdominal wall with fistula	750	10	<i>E. coli</i>	Good	*GOT, GPT increase
2	RS	50	M	69	Multiple abscess of left thigh, Incision	750	8	<i>S. aureus</i>	Excellent	None
3	KI	30	M	63	Periproctal abscess, Incision	750	6	<i>S. aureus</i>	Excellent	None
4	SM	43	M	58	Left femoral abscess, Incision	750	5	<i>Klebsiella S. aureus</i>	Good	None
5	MS	20	F	50	Infected wound of right knee	750	4	Unknown	Excellent	None
6	ES	12	M	35	Felon of right middle finger, Cold pack	750	4	Unknown	Excellent	None
7	TT	23	F	45	Felon of right index finger, Cold pack	750	4	Unknown	Excellent	None
8	HN	50	F	58	Abscess and fistula of abdominal wall	750	10	<i>S. aureus</i>	Good	None
9	TT	24	M	57	Multiple abscess of both thigh, Incision	750	7	<i>S. aureus</i>	Good	None
10	TT	23	F	47	Felon of right index finger, Cold pack	750	4	Unknown	Excellent	None
11	KS	9	M	28	Infected wound of left 1st toe	750	3	Unknown	Excellent	None
12	KT	1	M	14.5	Felon of left thumb, Cold pack	Dry syrup 100	8	Unknown	Good	None
13	HS	2	M	14.5	Impetigo of face & head, Rindelon VG ointment	Dry syrup 100	4	Unknown	Good	None
14	SY	6	F	17.5	Impetigo of head, Rindelon VG ointment	Dry syrup 300	4	Unknown	Good	None
15	MH	23	F	50	Phlegmon of right elbow, Cold pack	750	4	Unknown	Excellent	None
16	SK	1	F	15	Abscess of both thigh, Incision	Dry syrup 300	3	Unknown	Excellent	None

* transient

Table 2 The clinical effect of cefaclor after oral administration for patients with intra-abdominal infections (hospitalized)

Case No.	Name	Age	Sex	Body weight	Diagnosis, Remarks	Cefaclor dose (mg)	Duration (days)	Organism	Clinical effect	Adverse effect
17	EO	45	F	57 kg	Peritonitis with perforate appendicitis, 3 days after operation	750	6	<i>E. coli</i>	Excellent	None
18	YM	25	M	60	Peritonitis with perforate appendicitis, 2 days after operation	750	8	<i>E. coli</i>	Good	None
19	SK	5	M	14.8	Panperitonitis with idiopathic cecal perforation, 7 days after operation	750	9	<i>E. coli</i>	Good	None
20	HS	8	M	25.5	Peritonitis with perforate appendicitis, 5 days after operation	750	8	<i>E. coli</i>	Good	None
21	MM	9	M	25	Peritonitis with perforate appendicitis, 4 days after operation	750	10	<i>E. coli</i>	Good	None
22	MT	30	F	45	Peritonitis with perforate appendicitis, 3 days after operation	1,500	6	<i>E. coli</i>	Excellent	None
23	ON	31	M	47	Peritonitis with perforate appendicitis, 4 days after operation	1,500	7	<i>E. coli</i>	Good	None
24	MK	37	M	64	Peritonitis with perforate appendicitis, 4 days after operation	1,500	5	<i>E. coli</i>	Excellent	None
25	TS	55	M	57.5	Peritonitis with perforate appendicitis, 5 days after operation	1,500	8	<i>E. coli</i>	Good	None
26	YK	18	F	43.5	Peritonitis with perforate appendicitis, 4 days after operation	750 1,500	2 4	Not growth	Fair	None

Table 3 The clinical effect of cefaclor after oral administration for the patients with acute mastitis (during lactation)

Case No.	Name	Age	Sex	Body weight	Side	Combined therapy	Cefaclor dose (mg)	Duration (days)	Organism	Clinical effect	Adverse effect
27	YS	22	F	53	Right	Cold pack	750	4	Unknown	Excellent	None
28	YN	24	F	49	Left	Incision	750	5	<i>S. aureus</i>	Good	None
29	NH	28	F	48	Left	Cold pack	1,500	4	Unknown	Excellent	None
30	HK	29	F	50	Left	Cold pack	1,500	4	Unknown	Excellent	None
31	US	28	F	51	Right	Cold pack, Incision	1,000 750 1,500	2 2 6	<i>S. aureus</i>	Excellent	None
32	JY	30	F	55	Right	Cold pack, Puncture	1,500	15	<i>Enterobacter agglomerans</i>	Good	None
33	RK	26	F	59	Right	Cold pack, Puncture	1,500	4	<i>S. aureus</i>	Excellent	None
34	JP	27	F	48	Left	Cold pack	750	11	Unknown	Fair	None
35	TK	27	F	55	Right	Cold pack, Puncture	750	7	<i>S. aureus</i>	Good	None
36	MI	31	F	62	Left	Cold pack	750	10	Unknown	Fair	None

Table 4 Cefaclor concentration in milk, pus and plasma of patients with acute mastitis during lactation

Case	Name	Age	Body weight	Remarks	Cefaclor dose (mg)	Time after administered orally	Cefaclor concentration
1	Y.Sasaki	28 y.o.	51 kg	Right acute mastitis,			
				Healthy milk	500	15 minutes	0.46 $\mu\text{g/ml}$
				Punctured pus	500	15 minutes	0.54
				Healthy milk	500	30 minutes	0.64
				Punctured pus	500	30 minutes	0.40
				Plasma	500	30 minutes	9.40
				Punctured pus	250	4.5 hours	0.23 $\mu\text{g/ml}$
				Plasma	250	4.5 hours	0.98
				Plasma	250	6 hours	0.28 $\mu\text{g/ml}$
				Plasma	250	30 minutes	0.66 $\mu\text{g/ml}$
Healthy milk	250	30 minutes	0.48				
Punctured pus	250	30 minutes	0.21				
Pus of incision	250	30 minutes	0.48				
2	R.Kimoto	26 y.o.	59 kg	Right acute mastitis,			
				Left healthy milk	250	30 minutes	0.57 $\mu\text{g/ml}$
				Punctured pus	250	30 minutes	0.22
				Plasma	250	30 minutes	1.34

日頃より創部に膿瘍を形成し、発熱が持続したので Cefmetazole (CS-1170) 1 回 2 g 1 日 2 回の治療に変更して解熱したが、なお瘻孔は閉鎖せず、排膿も少量存在していたが、全身状態が改善されたので、3 月 29 日より CCL 750 mg/day の療法を施行した。3 月 29 日の膿より CCL の MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の *E. coli* を得たが、7 日後に菌培養 (-) となり、臨床的には有効との判定を得た。しかし本患者は CCL 内服後 10 日目の肝機能所見で、GOT 43, GPT 53 と中等度の上昇を認めた。内服中止後 2 週間にて GOT, GPT は自然に低下したが、退院後に本人の同意を得て CCL 1,500 mg/day, 2 週間の投与を行ない肝機能の検索を行なった。この際には GOT, GPT の上昇等、肝機能の変化はみられず、従って本例の肝機能の変化は少なくとも CCL によるものでないと考えられる。更に CS-1170 についても同様の検索を行なったが、異常は認められなかった。

症例 No. 3 は肛門周囲膿瘍にて切開を施行し、その際 CCL の MIC が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の *S. aureus* を得た。CS-1170 2 g/day を 2 日間使用後 CCL の内服 750 mg/day と変更したが、4 日目には菌培養 (-) となり、著効と判定した。

その他の症例は外来に於ける皮膚軟部組織感染症であるが、膿瘍例 5 例中、4 例に対しては切開を併用した。乳幼児例 4 例には、pro kg 20 mg/day の Dry Syrup

を用いたが、全例有効以上の成績を収めた。

第 1 例を除き副作用は認められなかった。

2. 急性腹膜炎に対する CCL の治療

この成績を Table 2 にしめす。

10 例の急性腹膜炎患者に手術後まず、2~5 日間の注射剤による化学療法を施行後、内服剤として CCL による治療を行なった。5~10 日間に亘り使用したが、1 例には、やや有効との判定を行なったが、他の 9 例は有効以上の成績を得た。

また特記すべき副作用は認めなかった。

3. 授乳中の急性乳腺炎について (Table 3)

10 例の急性乳腺炎患者に CCL を試みたが、2 例に切開を加え、3 例には膿瘍穿刺による排膿を行ない、7 例に冷湿布を併用した。

2 例はやや有効と判定されたが、8 例は有効以上の成績を収めた。特記すべき副作用は認められず、全例病側の乳房よりも授乳せしめたが、乳児にも CCL によると思われる影響は認められなかった。

V. 乳汁中濃度測定法ならびに成績

この際 2 例の患者に CCL の血中濃度、正常側乳房よりの乳汁内濃度、更に穿刺せる膿瘍内膿汁中濃度を測定した。濃度測定は、*M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法で行ない、標準曲線の作製には、pH

Table 5 Laboratory findings before and after cefaclor administration

Case	Age	Sex	RBC x 10 ⁴		WBC		Hb(g/dl)		Ht (%)		S-GOT		S-GPT		ALP	
			*B	*A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
T-1-1 HS	44	M	370	403	6,000	7,500	13.1	13.7	36	39	22	*43	24	*53	7.4	8.2
T-1-3 KI	30	M			8,500	5,000					20	7	10	7	6.5	5.5
T-2-17 EO	45	F	385	388	15,800	7,000	11.3	11.5	39	35		20		7		6.8
T-2-18 YM	25	M		404	20,500	9,000		12.5		35				8		6.8
T-2-19 SK	5	M	375	385	12,400	7,600	11.5	11.7	32	34	11	11	8	7		7.9
T-2-20 HS	8	M	413	403	15,200	7,500	12.6	13.1	38	35		11		8		
T-2-21 MM	9	M		397	15,200	7,200		12.5		35				8		6.8
T-2-23 ON	31	M			18,800	5,200						17		10		6.6
T-2-25 TS	55	M	442	421	12,200	7,400	12.1	11.7	39	33	10	17	6	10	9.1	6.6
T-3-31 US	28	F			9,500	5,000										

* transient

*B : before

A : after

6.5, 0.1 M phosphate buffer を用いた。(Table 4)

CCL は比較的乳汁中の移行の良くない薬剤とされているが、我々の症例では胆汁中にも、また、外見上正常と思われる乳汁中にも、かなりの量の CCL の移行を認めた。

VI. 臨床検査成績および副作用について (Table 5)

内服剤である関係上、比較的軽症の感染症を対象としたために、全例についての検査は出来なかったが、臨床検査値を検索し得た症例の数値を Table 5 にしめた。

1 例に GOT, GPT の上昇を認めた以外は、問題となる変動値はなく、白血球値は着実に減少し、本剤の有効性をしめしていると考えられる。

考 按

Cephalexin は今日 Ampicillin と並んで幅広く使用されている内服抗生剤であるが、最近 Cephalexin も耐性菌の増加が指摘されて来ている^{1,2)}。Cefaclor はまさにこのために開発された薬剤であるが、今日の治験によって、種々の特長を認めた。

まず本剤は吸収が良好であり³⁾、且つ胃腸障害等の内服抗生剤に起こり勝ちな副作用が極めて少ない薬剤と言える。

従って我々も最初は食後投与を行なった症例もあるが、主として空腹時の内服を試みた。これらの例で胃腸障害を訴えたものが全くなかったことは、むしろ驚異的でさえあった。特に若干の例では過去に抗生剤の内服による胃腸障害の強かった既往歴を有する症例があったが、本剤では何等の副作用がなく、且つ有効な効果をしめし非常に感謝された症例もあった。

我々は午前 7 時、午後 3 時、夜 11 時の 3 回内服を主として指示したが、この投与法は 8 時間間隔となり極めて合理的と考えている。

有効率は 91.7% とむしろ良過ぎるとの感を抱いたが、これは軽症例の多い事によるものと考えられる。

急性乳腺炎に於ける化学療法では、今日母乳中に移行の多い抗生剤が有効とされ、Macrolide 系の抗生剤等

が主として用いられているようである。Cephalosporin は乳汁移行の不良な薬剤とされ⁴⁾、Breast-Barrier なる語すら用いられているが⁵⁾、我々の検査によると、CCL はかなり乳汁中に移行しているようである。乳汁中 CCL 濃度は、正常授乳婦人の数値に比較して高い値を認めた。このことは炎症と関連があると考えられ、正常な状態では乳汁中への CCL の移行は少ないが、炎症を有する際には移行が良くなるものと考えられる。特に第 1 例では 250 mg 内服後 4.5 時間後の胆汁中にも 0.23 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の CCL を認め、かなり長時間にわたり病巣内に CCL は存在するものと考えられる。

副作用に関しては、軟部組織感染症の腹壁膿瘍の 1 例に GOT, GPT 値の上昇を認めたが、前述のように本例は軽快後に本人の同意を得て、1 日量 750 mg の倍量 1,500 mg を 2 週間投与してみたところ、この際には全く GOT, GPT の上昇を認めず、この副作用は CCL のためではなかったと思われる。

文 献

- 1) BILL, N. J. & J. A. WASHINGTON II: Comparison of *in vitro* activity of cephalexin, cephadrine and cefaclor. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 11(3): 470~474, 1977
- 2) NEU, H. C. & K. P. FU: Cefaclor: *In vitro* spectrum of activity and beta-lactamase stability. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 13(4): 584~588, 1978
- 3) MEYERS, B. R.; S. Z. HIRSCHMAN, G. WORMSER, G. GARTENBERG & E. SRULEVITCH: Pharmacologic studies with cefaclor, a new oral cephalosporin. *J. Clin. Pharmacol.* 18: 630~638, 1976
- 4) BRIEN, O. & THOMAS E.: Excretion of drugs in human milk. *Amer. J. Hosp. Pharm.* 31: 844~854, 1974
- 5) CECCAELLI, G.; F. CATIZONE, P. PIRILLO & M. M. CASALINO: Passage into the human milk of ampicillin after the oral administration of bacampicillin, amoxicillin and ampicillin. *Current Chemotherapy; Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy.* *Amer. Soc. Microbiol.* : 403~404, 1978

CLINICAL EFFECT OF CEFACLOR AFTER ORAL ADMINISTRATION
IN PATIENTS WITH INFECTIOUS DISEASES

TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA, JIROH MIKAMI,

*EIICHI BEKKI, *SADAKO HIRASAWA and *HIROMU ABE

Department of Surgery and *Medicine, Tenshi General Hospital, Sapporo, Japan

Cefaclor for oral administration was given to 36 patients with acute or subacute infectious diseases; 25 cases were outpatients and 11 patients were hospitalized ones. They were 10 acute mastitis, 10 acute peritonitis with perforate appendicitis and 1 cecal perforation and 16 patients with infectious diseases of soft tissue and skin.

The clinical evaluation of results was classified to excellent in 17 cases, good in 16, fair in 3 and poor in none, the overall effective rate was 91.7 percent.

Any adverse effect was not recognized except one case of postoperative abscess of abdominal wall with fistula. In this case, the increase of GOT and GPT which was cured without any special treatment was observed. Moreover, at the second trial for the same patient with twice as much of the dosage and the duration, the same adverse effect was not developed.