

## Cefaclorの産婦人科領域における臨床応用

松田静治・丹野幹彦・柏倉 高・秋葉隆三

順天堂大学医学部産婦人科

江東病院産婦人科

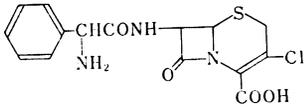
経口 Cephalosporin 剤 Cefaclor について細菌学的検討と投与後の母児間移行を検討するほか産婦人科領域における臨床応用を行ない次の結果を得た。

- 1) 各種細菌に対する本剤の抗菌力試験を行なった結果 *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* では Cephalexin より抗菌力が優り, *S. aureus* では類似した MIC が得られた。
- 2) CCL 投与後の経胎盤移行は良好で羊水中へも比較的良好に移行する傾向が認められた。
- 3) 骨盤内感染症, 産褥乳腺炎, 外性器感染症および尿路感染症など 33 例に使用し, 28 例有効の成績を得, 特に *E. coli* を主とする膀胱炎では 88.2% に有効であった。
- 4) 副作用には特記すべきものを認めていない。

Cefaclor は米国 Eli Lilly 社で開発された経口用 Cephalosporin 剤で Fig. 1 の化学構造式を有し, グラム陽性菌, 陰性

の提供をうけ, 分離菌に対する抗菌力試験, 母児間移行などの検討を行なうほか産婦人科領域の感染症に対する臨床応用を試みたので以下その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of cefaclor



菌に対して抗菌作用が広く, かつ Cephalexin に比し強い殺菌作用を示すことが指摘されている<sup>1-3)</sup>。そのほか本剤は消化管からの吸収がよく, 尿中への排泄も速やかであるほか毒性の低いことも報じられている<sup>4-8)</sup>。今回, 我々は塩野義製薬より本剤

## 1. 抗菌力試験

骨盤内感染症, 尿路感染症 および 創感染由来の *E. coli* (28 株), *Klebsiella* (12 株), *P. mirabilis* (14 株) ならびに化膿巣 (骨盤内膿瘍, 外性器膿, 創感染および乳腺膿瘍) より分離した *S. aureus* (20 株) を用い, Cefaclor (CCL) および対照として選んだ Cephalexin (CEX) の抗菌力試験を寒天平板希釈法による日本化学療法学会標準法 (接種菌量, 原液  $10^8$  cells/ml と 100 倍希釈  $10^6$  cells/ml) で実施し MIC を測定した (Table

Table 1 Susceptibility of clinical isolated strains to cefaclor

*E. coli* (28 strains)

Drug	MIC Inoculum size	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
CCL	$10^8$ cells/ml				5	11	9	2		1
	$10^6$ cells/ml		1	15	9	2		1		
CEX	$10^8$ cells/ml					5	14	7	1	1
	$10^6$ cells/ml				1	17	7	2	1	

*Klebsiella* (12 strains)

CCL	$10^8$ cells/ml			6	3	1		1		1
	$10^6$ cells/ml		6	4	1		1			
CEX	$10^8$ cells/ml					7	3	1		1
	$10^6$ cells/ml				2	7	2	1		

Table 2 Susceptibility of clinical isolated strains to cefaclor

<i>Proteus mirabilis</i> (14 strains)											
Drug	MIC Inoculum size	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100	
CCL	10 <sup>8</sup> cells/ml	1		10	2	1					
	10 <sup>6</sup> cells/ml	11		2	1						
CEX	10 <sup>8</sup> cells/ml						9	5			
	10 <sup>6</sup> cells/ml						12	2			
<i>Staphylococcus aureus</i> (20 strains)											
CCL	10 <sup>8</sup> cells/ml	2		7	8	2		1			
	10 <sup>6</sup> cells/ml	3		8	6	2	1				
CEX	10 <sup>8</sup> cells/ml				4	9	6	1			
	10 <sup>6</sup> cells/ml	6		10	3	1					

Table 3 Transference to maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid  
(Orally administration of cefaclor 500 mg)

No.	Time (After administration)	Maternal serum (M)	Umbilical cord serum (U)	Amniotic fluid (A)	U/M %
1	55 min.	5.3	2.0	0	37.7
2	1 hr. 10 min.	6.7	2.1		31.3
3	1 hr. 35 min.	4.2	1.9	Trace	45.2
4	2 hr. 30 min.	2.2	1.4	1.3	63.6
5	3 hr. 20 min.	1.0	0.6	1.2	60.0
6	5 hr. 25 min.	Trace	0	0.5	<20.0

μg/ml

1, 2)。

まず, *E. coli* では本剤の MIC の分布は 100 倍希釈で 0.78~25 μg/ml にみられ, ピークは 1.56 μg/ml にあり, 被検株の過半数がこの値を示した。一方, CEX における分布は 3.12~50 μg/ml にみられ, 感受性のピークは 6.25 μg/ml にあり, 結局本剤は CEX に較べて 2 倍希釈系列で 2 管程度抗菌力が優ることが認められた。

*Klebsiella* においても被検株の大多数が MIC 1.56 μg/ml 以下 (100 倍希釈) に分布し, この場合も CEX に較べ 2~3 管, 本剤の MIC は低い。

*P. mirabilis* でも本剤の MIC は 100 倍希釈で 1.56~6.25 μg/ml にあり (ピークは 1.56 μg/ml), CEX の分布 (12.5~25 μg/ml) に較べ抗菌力は 3 管程度強力

である。

*S. aureus* においても本剤の MIC は 0.78~12.5 μg/ml (100 倍希釈) に分布し, CEX もこれにはほぼ類似した最小発育阻止濃度が得られた。以上の感受性分布はいずれも接種菌量の影響をうけ, 100 倍希釈菌量で各種被検菌は MIC が低くなる結果が認められている。

## 2. 母児間移行

CCL の母児間移行をする目的で分娩前に 1 回 500 mg を経口投与し, 胎児娩出時の臍帯血および羊水を採取するほか同時に母体血も併せて採取し濃度を測定した。測定方法は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする薄層カップ法を用い標準液希釈は pH 6.5 のリン酸 Buffer を, また, 検定用培地にはトリプトソ

Table 4 Clinical effect of cefaclor

No.	Name	Age	Diagnosis	Organisms	Dosage			Note (Clinical response)	Clinical effect	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)			
1	T.S.	35	Endometritis		750 (3 times/day)	5	3.75	Lower abdominal pain ↓ Tenderness of adnexa ↓ W 10,200 → 9,400	+	-
2	H.Y.	29	Endometritis (Post abortion)	(In uterus) <i>E. coli</i>	750 (3 times/day)	6	4.5	Light fever ↓ Lower abdominal pain ↓ Tenderness of uterus ↓ Leukorrhoea ↓	+	-
3	Y.A.	32	Endometritis (Post abortion)		750 (3 times/day)	6	4.5	Tenderness of uterus ↓ Lower abdominal pain ↓ Leukorrhoea ↓	+	-
4	K.K.	32	Adnexitis (right)		750 (3 times/day)	6	4.5	Fever ↓ Lower abdominal pain ↓ Tenderness and resistance of adnexa ↓ W 12,700 → 9,700	+	-
5	C.K.	29	Adnexitis (right) Endometritis		750 (3 times/day)	7	5.25	Lower abdominal pain and tenderness ↓ Leukorrhoea ↓ Tenderness of uterus ↓ Induration of adnexa ↓ W 13,600 → 8,800	+	-
6	Y.S.	34	Adnexitis (right)		750 (3 times/day)	6	4.5	Lower abdominal pain ↓ Tenderness and induration of adnexa ↓	+	-
7	T.S.	26	Adnexitis (left)		750 (3 times/day)	4	3.0	Induration and tenderness of adnexa → Light fever → Lower abdominal pain →	-	-
8	M.Y.	38	Adnexitis (right)		750 (3 times/day)	7	5.25	Lower abdominal pain → Induration and tenderness of adnexa →	-	-
9	T.Y.	29	Cervicitis	<i>N. gonorrhoeae</i>	750 (3 times/day)	6	4.5	Leukorrhoea ↓ Bacteria disappeared (after 3 days)	++	-
10	M.M.	24	Bartholinitis	<i>E. coli</i> (+) <i>Streptococcus</i> (++)	750 (3 times/day)	4	3.0	Hiatus pain → Abscess (Hen's egg sized) → operation	-	-

No.	Name	Age	Diagnosis	Organisms	Dosage			Note (Clinical response)	Clinical effect	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)			
11	Y.O.	30	Hiatus-furuncle (Puerperal)	<i>S. aureus</i>	750 (3 times/day)	4	3.0	Operation	+	-
12	H.Y.	36	Hiatus-furuncle	<i>S. aureus</i>	750 (3 times/day)	4	3.0	Swelling and abscess ↓	+	-
13	K.T.	25	Puerperal mastitis (right)		750 (3 times/day)	8	6.0	Fever ↓ Pain of mamma ↓ Swelling and abscess of mamma ↓	+	-
14	K.M.	33	Puerperal mastitis	<i>S. aureus</i>	750 (3 times/day)	8	6.0	Swelling and abscess of mamma ↓ Pain of mamma ↓	+	-
15	K.O.	24	Puerperal mastitis		750 (3 times/day)	5	3.75	Swelling and abscess of mamma ↓ Pain of mamma ↓	+	-
16	T.M.	34	Wound infection (Post cesarotomy)	<i>S. epidermidis</i>	750 (3 times/day)	7	5.25	Wound secretion ↓ Bacteria disappeared	+	-

イ寒天培地を使用した。成績は Table 3 のとおりで、実験対象の産婦は 6 例（うち 1 例は羊水の採取不能）、投与後材料採取迄の時間は 55 分から 5 時間 25 分である。

本剤の臍帯血移行は 1 時間前後より母体血濃度の約 1/3 程度の移行が認められ、3 時間 20 分迄母体血に対する臍帯血移行の比率が高まる傾向が認められる（濃度値のピークは 2.1  $\mu\text{g/ml}$ ）。一方、羊水濃度は最高 1.3  $\mu\text{g/ml}$  で時間の経過と共に母体血、臍帯血に比し高まる傾向が認められた。

### 3. 臨床成績

Cefaclor (CCL) カプセルを産婦人科領域の臨床応用として骨盤内感染症、外生殖器感染症、産褥乳腺炎、創感染症および尿路感染症計 33 例に使用した。投与方法は 1 日量 750 mg を 1 日 3 回に分けて経口投与した。成績の一覧は Table 4, 5, 6 に示すとおりである。

#### 1) 骨盤内感染症

子宮内膜炎 3 例、子宮付属器炎 5 例、頸管炎 1 例、計 9 例に使用した。1 日投与量は 750 mg、投与日数は 4~7 日である。効果判定基準は本剤投与により主要自覚所見が 3 日以内に著しく改善し治癒に至った場合を著効（++）、上記所見が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に向かった場合を有効（+）とした。以上の成績は子宮内膜炎では全例有効、子宮付属器炎では 5 例中 3 例有効で、頸管炎（淋菌性）には著効を呈し、結局 9 例中 7 例が有効であった（Table 4）。細菌学的検索成績は頸管炎と子宮内膜炎（*E. coli* 少数分離）の 1 例を除き他は急性炎症でもあり検査不能であった。以下に 2 症例をあげ略述する。

**症例 5:** 人工妊娠中絶後の右子宮付属器炎および急性子宮内膜炎の症例で強い下腹痛、軽熱ならびに子宮体部圧痛、右付属器の圧痛硬結が認められた。本剤投与後 4 日目には発熱なく、子宮体部の圧痛は消失した。ついで 5 日目には下腹痛もほとんど消失し、子宮付属器の局所々見も軽快、7 日後には治癒した。

**症例 9:** 2 日目の帯下感と下腹部鈍痛を訴えて来院。淡膿性の頸管帯下の増量と腔部の発赤が認められた。問診（夫治療中）と局所々見より淋病を疑い、直ちに頸管内細菌培養（2 日後 *N. gonorrhoeae* 検出→頸管）を行なうと共に本剤を投与したところ、2 日後より膿性帯下は減少し、3 日後には淋菌陰性となり、局所々見、排膿ともにほとんど消失した。なお、本剤では尿道内淋菌培養は陰性であった。

#### 2) 外生殖器感染症

バルトリン腺炎、外陰部癬計 3 例に本剤を 4 日間使

用した。症例 10 のバルトリン腺炎は左バルトリン腺の超拇指頭発赤、腫脹を見、疼痛を訴えて来院した。本剤投与後も膿瘍化傾向（*E. coli* と *Streptococcus* 検出）が一層進み、遂に無効と判定し切開に至ったものである。症例 11, 12 の外陰部の癬（起炎菌 *S. aureus*）は 2 例共 4 日の投与で有効と判定した。

#### 3) 産褥乳腺炎ほか

産褥 2~3 週に発生した乳腺炎 3 例に本剤を使用した。うち 1 例で *S. aureus* が分離されているが、2 例は膿瘍形成に至らぬ急性乳腺炎である。成績は本剤 5~8 日の投与で 3 例とも発熱、乳房痛ならびに局所々見の消失ないし軽快を認め有効と判定した。その他帝切術後の創感染症例（症例 16）にも本剤の効果が認められている。

#### 4) 尿路感染症

本剤を尿路感染症 17 例に 1 日 750 mg、4~6 日間投与した。対象は急性単純性膀胱炎 14 例および慢性複雑性膀胱炎 3 例である。起炎菌の内訳は急性膀胱炎の 14 例から *E. coli* が分離され、慢性膀胱炎からは *P. mirabilis* が 2 例、*Enterobacter* が 1 例より分離されている。臨床効果の判定は自覚症状の改善、尿中細菌の消失、尿沈渣所見をもとに下し、3 日以内に菌消失、自覚症状の消失をみたものを著効（++）、上記所見が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に向かった場合を有効（+）とした。

成績は急性膀胱炎では 14 例中著効 8 例、有効 5 例、無効 1 例の結果を得たが、無効例は起炎菌の *E. coli* が 3 日後には一次消失するも 6 日後には再出現し、膿尿をみたもので、臨床効果と菌の感受性効果（*E. coli* の MIC 50  $\mu\text{g/ml}$ ）には一致がみられている。さらに慢性膀胱炎の 3 例では *P. mirabilis* による 2 例は著効、有効各 1 例といずれも本剤の効果が認められたが *Enterobacter* によるものは終始尿中菌の消失がみられず無効であった（Table 5）。

起炎菌における CCL の MIC を測定したものについてみると、有効例の *E. coli* では MIC が、3.12~25  $\mu\text{g/ml}$  の間に分布し、*P. mirabilis* では 3.12  $\mu\text{g/ml}$ 、前記無効の *Enterobacter* では MIC は >100  $\mu\text{g/ml}$  であった。

#### 5) 臨床成績のまとめ

以上本剤の効果を総括すると骨盤内感染症では 9 例中 7 例有効（77.8%）、産褥乳腺炎 3 例、外陰部癬 2 例と創感染はいずれも有効であるが、バルトリン腺炎の 1 例は無効であった。膀胱炎では 17 例中 15 例（88.2%）に本剤の効果が認められたが、このように本剤の高い有効率は対象が主に外来における急性膀胱炎患者であ

Table 5 Clinical effects of cefaclor (U.T.I.)

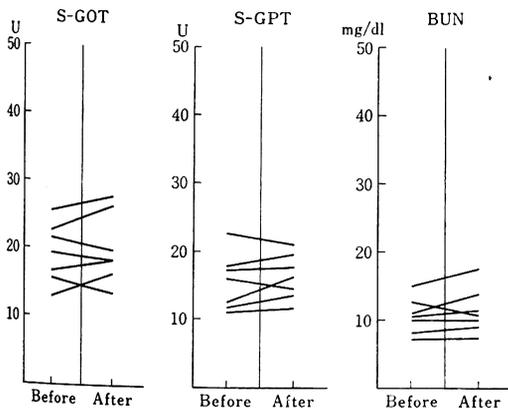
No.	Name	Age	Diagnosis	Organisms		Dosage			Purita		MIC (10 <sup>8</sup> cells/ml)	Clinical effect	Side effect
				Before	After	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Before	After			
17	T.H.	44	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	750 (3 times/day)	6	4.5	++	-	6.25	++	-
18	S.S.	26	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	750 (3 times/day)	6	4.5	+++	-	3.12	+	-
19	F.I.	69	Chronic cystitis	<i>P. mirabilis</i>	-	750 (3 times/day)	6	4.5	++	-	3.12	++	Gastric discomfort
20	M.K.	30	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	750 (3 times/day)	6	4.5	+++	-	12.5	++	-
21	T.I.	32	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	750 (3 times/day)	4	3.0	++	±	12.5	+	-
22	T.I.	63	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	750 (3 times/day)	4	3.0	+++	-	3.12	+	-
23	R.N.	43	Acute cystitis (post op.)	<i>E. coli</i>	-	750 (3 times/day)	4	3.0	++	-	6.25	++	-
24	M.K.	48	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	750 (3 times/day)	6	4.5	+++	-	25	+	-
25	F.S.	49	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	750 (3 times/day)	5	3.75	++	-	6.25	++	-
26	T.F.	36	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	750 (3 times/day)	4	3.0	++	-		++	-
27	N.K.	27	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	750 (3 times/day)	4	3.0	+++	-	12.5	++	-
28	S.A.	33	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	750 (3 times/day)	4	3.0	+++	-	6.25	++	-
29	S.T.	34	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	750 (3 times/day)	6	4.5	+++	±		+	-
30	M.S.	45	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	- → +	750 (3 times/day)	6	4.5	+++	+ → +++	50	-	-
31	Y.S.	30	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	750 (3 times/day)	4	3.0	+++	±	12.5	++	-
32	H.T.	34	Chronic cystitis	<i>P. mirabilis</i>	-	750 (3 times/day)	4	3.0	+++	±	3.12	+	-
33	M.T.	58	Chronic cystitis	<i>Enterobacter</i>	<i>Enterobacter</i>	750 (3 times/day)	4	3.0	++	+	>100	-	-

Table 6 Clinical effect of cefaclor

Diagnosis		Total	Excellent	Good	Poor	Bacteriological effect
Intrauterine infection	Endometritis	3		3		<i>E. coli</i>
	Cervicitis	1	1			<i>N. gonorrhoeae</i>
Adenexitis		5		3	2	
Mastitis		3		3		<i>S. aureus</i>
Bartholinitis		1			1	<i>E. coli</i> * <i>Streptococcus</i> *
Hiatus-furuncle		2		2		<i>S. aureus</i>
Wound infection		1		1		<i>S. epidermidis</i>
Sub total		16	1	12	3	
U.T.I.		17	9 (88.2%)	6	2	<i>E. coli</i> (14 cases) <i>P. mirabilis</i> (2 cases) <i>Enterobacter</i> (1 case)*
Total		33	10	18	5	

\* not disappeared

Fig. 2 Laboratory findings before and after administration of cefaclor



ことに起因しているためと思われる。なお全体として 33 例中著効 10 例, 有効 18 例, 無効 5 例が CCL の臨床応用成績である (Table 6)。

#### 6) 副作用

経口投与による副作用として 1 例に胃部不快感を訴えるものがみられた以外特記すべきものを経験していな

い。また、一部の症例で投与前後の肝機能 (S-GOT, S-GPT) 腎機能 (BUN, 尿蛋白) を検討したが、尿路感染症以外の対象で投与後の尿蛋白出現もみられず、さらに、S-GOT, S-GPT, BUN にも異常所見を認めなかった (Fig. 2)。

#### 4. 考 察

最近多くの新薬が登場をみた Cephalosporin 系のなかで化学構造上 3 位にクロールを直接結合させた点でユニークな抗生剤である本剤は経口 Cephalosporin 剤の Cephalexin に優る抗菌力を有することが認められるほか、産科領域で問題となる母児間移行もかなりスムーズである。産婦人科領域では骨盤内感染症, 外生殖器感染症, 尿路感染症および産褥乳腺炎が本剤の主な対象疾患であるが、投与量の少ない経口剤であることより軽症ないし中等度感染症が治療の対象となつたと思われる。なかでも尿路感染症や子宮内感染症の初期治療には期待できると思われる。また、今回淋菌性頸管炎に対する効果を実証できたことは興味深い点である。

#### 文 献

1) BILL, N. J. & J. A. WASHINGTON II: Comparison of *in*

- in vitro* activity of cefalexin, cephadrine and cefaclor. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11(3): 470~474, 1977
- 2) SCHELD, W. M.; O. M. KORZENIOWSKI & M. A. SANDE: *In vitro* susceptibility studies with cefaclor and cephalalexin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12(2): 290~292, 1977
- 3) SANTORO, J. & M. E. LEVISON: *In vitro* activity of cefaclor, a new orally administered cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12(3): 442~443, 1977
- 4) KORZENIOWSKI, O. M.; W. M. SCHELD & M. A. SANDE: Comparative pharmacology of cefaclor and cephalalexin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12(2): 157~162, 1977
- 5) BLOCH, R.; J. J. SZWED, R. S. SLOAN & F. C. LUFT: Pharmacokinetics of cefaclor in normal subjects and patients with chronic renal failure. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12(6): 730~732, 1977
- 6) MEYERS, B. R.; S. Z. HIRSCHMAN, G. WORMSER, G. GARTENBERG & E. SRULEVITCH: Pharmacologic studies with cefaclor, a new oral cephalosporin. *J. Clin. Pharmacol.* 18(4): 174~179, 1978
- 7) SULLIVAN, H. R.; S. L. DUE, D. L. K. KAU, J. F. QUAY & W. M. MILLER: Metabolism of (<sup>14</sup>C) cefaclor, a cephalosporin antibiotic, in three species of laboratory animals. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10(4): 630~638, 1976
- 8) 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)

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFACTOR IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, MIKIHICO TANNO, TAKASHI KASHIWAKURA and RYUZO AKIBA  
Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University School of Medicine  
Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

Cefaclor, a new oral cephalosporin antibiotic, was studied for bacteriological evaluation and transference of the drug from the mother to the newborn. The drug was administered to patients in the field of obstetrics and gynecology.

1. Antibacterial activity of cefaclor was tested against various bacteria. The antibacterial activity against *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* was more potent than that of cephalalexin. The MIC of cefaclor to *S. aureus* was similar to that of cephalalexin.

2. Transplacental transference of cefaclor was good. Also, good amniotic fluid level was obtained.

3. Cefaclor was administered to 33 patients with pelvic infections, puerperal mastitis, external genital infections and urinary tract infections. Good effectiveness was obtained in 28 cases. The drug demonstrated good effectiveness in 88.2% of the cystitis caused by *E. coli*.

4. No side effect was observed.