

Cefaclor に関する基礎的臨床的研究

国井乙彦・深谷一太・小松 喬

東京大学医科学研究所内科

眞下啓明

東京厚生年金病院

臨床材料分離 *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* の Cefaclor (CCL) に対する感受性を測定し、Cephalexin (CEX), Cefatrizine (CFT) と比較した。一般に CCL は CEX よりすぐれ、CFT と同等の抗菌力を有した。三者の間には交差耐性の存在をみとめた。

健康成人に種々の量の食餌を摂取させ、摂取後異なった時間に CCL を投与し、血中濃度、尿中排泄を比較検討した。摂取量を増し、摂取後短時間で投与すると、血中濃度のピーク値上昇がおくれ、かつ低値に止まった。尿中排泄にはあまり大きな相違はみられなかった。CCL と CFT を cross over 法にて投与したところ、CCL の方が血中濃度のピーク値は高値を示し、消失が速やかであった。

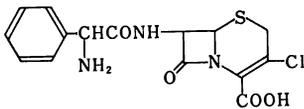
高速液体クロマトグラフィーにより、同一血清、尿検体中の濃度を測定し、bioassay による値と比較したところよい相関を示した。

臨床的に上気道感染 4 例、尿路感染 4 例の計 8 例に使用した。臨床的に有効 6 例、やや有効 1 例、判定不能 1 例であった。副作用の発現、検査値の異常化はみとめられなかった。

ま え が き

CCL は米国 Eli Lilly 社で開発された新しいセファロスポリン系抗生物質で経口剤である。その構造式は Fig. 1 のよう

Fig. 1 Chemical structure of cefaclor



である。本物質は現在の代表的経口セファロスポリン剤である CEX に比して抗菌作用が強化されていることが特色といわれ

る。本物質に対して行なった諸検討成績について報告する。

I. 方法ならびに成績

1. 感受性検査

臨床材料分離 *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* の CCL に対する感受性検査を日本化学療法学会標準法に準じて施行した。すなわち一夜 HI プイオン (栄研) に培養した原液と、その 100 倍希釈液を HI 寒天培地 (栄研) にそれぞれ接種した。その成績は Table 1 のようである。大部分の菌株に対して MIC 値は原液接種で 1.6~200 $\mu\text{g/ml}$, 100 倍希釈液接種で 0.8~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。接種菌量の相違による MIC 値の変動は平板 1~2 枚の範囲のものが大多数であった。

Table 1 Susceptibility of clinical isolates to cefaclor

	No.	Inoculum size	* NIHJ $\mu\text{g/ml}$											
			≤ 0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200	400	>400
<i>E. coli</i>	30	0X				3	1	5	8*	3	2	3	1	4
		100X		3	4	6	8	5	1*		2		1	
<i>Klebsiella</i>	6	0X		1	2	1						1		1
		100X	1	2	1				1					1
<i>P. mirabilis</i>	7	0X			1			3						3
		100X		1			3				1		1	1

Fig. 2 Correlogram between cefaclor and CEX

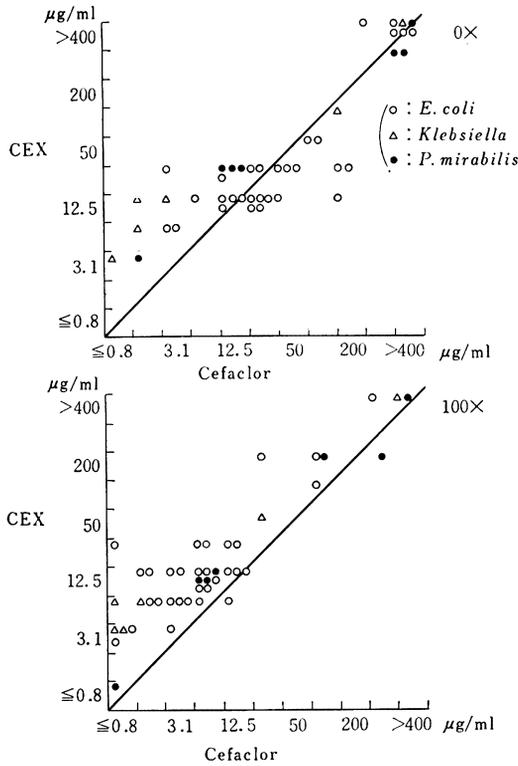
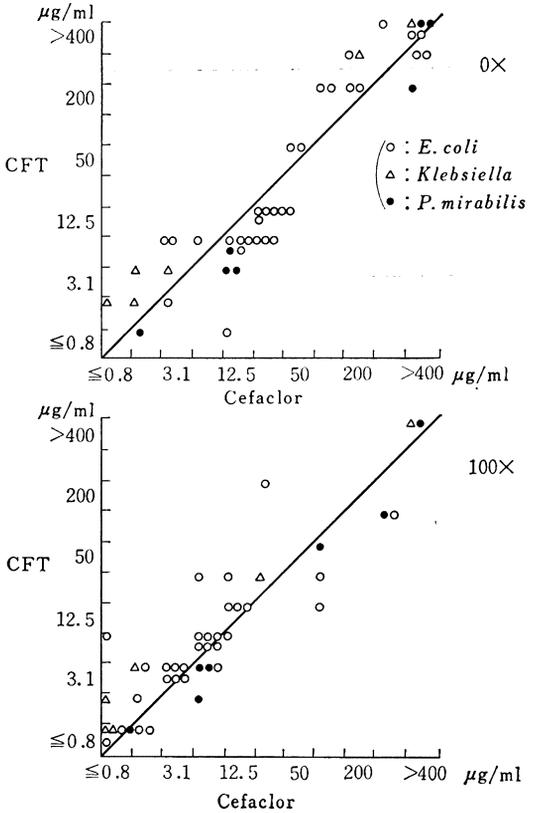


Fig. 3 Correlogram between cefaclor and CFT



CCL と CEX との間の MIC 値の相関は Fig. 2 のようである。上方に原液接種時、下方に 100 倍希釈液接種時の成績を示す。両者において CCL は CEX よりすぐれた抗菌力を有することがみとめられ、とくに 100 倍希釈液接種時の成績で明瞭にみとめられた。

CCL と CFT との間の MIC 値の相関をみると Fig. 3 のようである。両者の間にはほとんど甲乙をつけ難い印象であった。

CCL, CEX および CFT 3 者の間には交差耐性の存在がみとめられた。

2. 吸収・排泄・代謝

(1) Bioassay による測定

血中濃度におよぼす食餌の影響について検討した。216 Cal に相当する軽食(タンパク 8.4 g, 脂肪 10.1 g, 糖質 22.1 g) 摂取 2 時間後, 同 30 分後, 533 Cal 相当の普通食(タンパク 22 g, 脂肪 26.6 g, 糖質 52 g) 摂取 30 分後および空腹時の 4 通りについて健康成人ボランティア 4 名に cross over 法にて 1 週間間隔で CCL 250 mg を内服させ, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5 時間後に採血し, 1 時間毎に 5 時間目まで採尿した。

濃度測定はトリプトソイ寒天(栄研)および *M. lu-*

Fig. 4 Blood level of cefaclor underinfluences of meal time and volume in cross over study

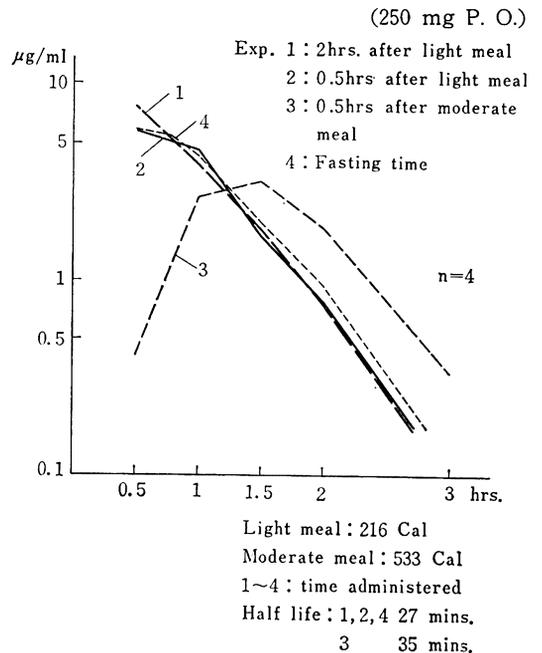


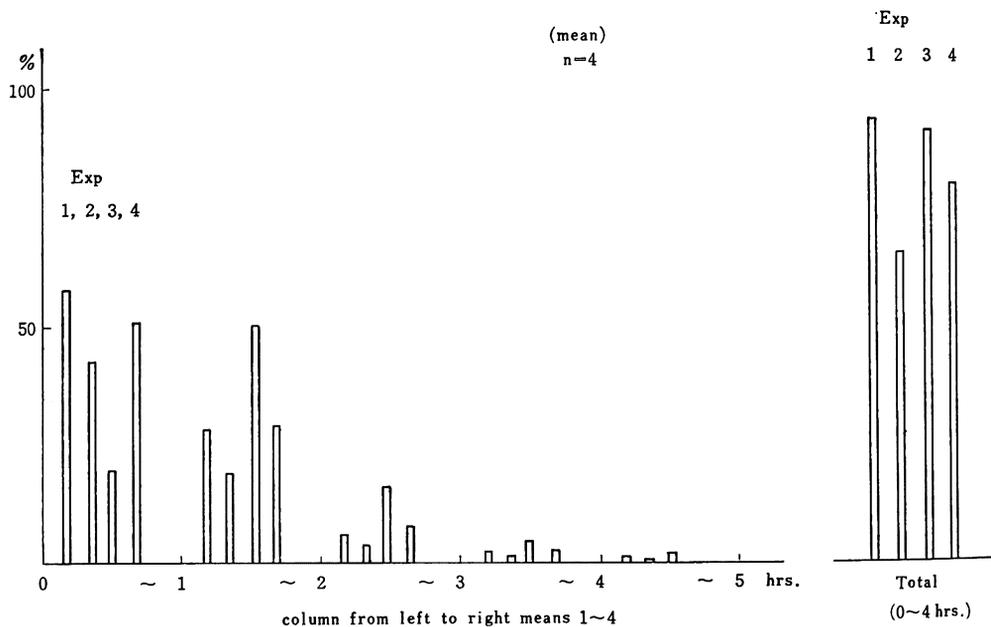
Table 2 Blood level of cefaclor

Exp. No.	($\mu\text{g/ml}$)						
	0.5	1	1.5	2	3	4	5 hr.
1	7.7	3.9	1.8	0.74	u.d.	u.d.	u.d.
2	5.8	4.6	1.7	0.77	u.d.	u.d.	u.d.
3	0.38	2.7	3.2	1.8	0.34	0.05	n.d.
4	5.9	4.3	2.0	0.93	0.04	n.d.	n.d.

u.d.: undetectable

n.d.: not determined

Fig. 5 Urinary recovery of cefaclor



teus ATCC 9341 を用いる薄層カップ法で行ない、標準曲線は薬剤を pH 6.5 の M/15 磷酸緩衝液に希釈して作製したものを用いた。血清は同緩衝液にて 2 倍希釈し、尿は 10 倍希釈して検体とした。

血中濃度の推移をまとめて示すと Fig. 4 のようであり、普通食摂取後 30 分投与以外の 3 通りの投与時の消長は大差をみなかった。食餌量および摂食・投与間隔が影響を与えることが示され、普通食摂取後 30 分投与のさいにはピーク値の低下・ピーク値到達時間の遅延がみとめられ、半減期もやや延長を示した。各投与時の血中濃度の実測値を平均値で示すと Table 2 のようである。

尿中回収率を図示すると Fig. 5 のようであり、実測値を平均値で示すと Table 3 のようであった。各投与法の間格別の差をみとめないような成績であり、血中濃度ピーク値のおくれと低下を示した普通食摂取 30 分後投与時においても匹敵する排泄率を示した。

尿中濃度を図示すると Fig. 6 のようであり、実測値を平均値で示すと Table 4 のようであった。

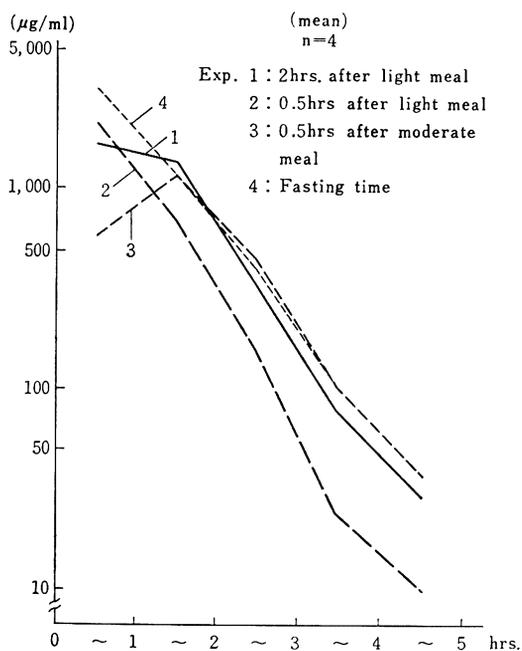
健康成人ボランティア 4 名に対し cross over 法により空腹時 CFT 250 mg を投与して比較を行なった。その血中濃度の比較は Fig. 7 のようであり、尿中排泄率・尿中濃度は Fig. 8 のようであった。CFT 投与時の各実測値を平均値で示すと Table 5 のようであった。

Table 3 Urinary recovery of cefaclor

Exp. No.	Urinary recovery (%)					
	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	0~5 hr.
1	58.1	28.7	6.2	1.5	0.6	95.1
2	43.6	18.0	3.4	0.7	0.3	66.0
3	19.7	51.0	16.6	4.5	1.6	93.4
4	51.1	29.8	7.9	2.2		91.0*

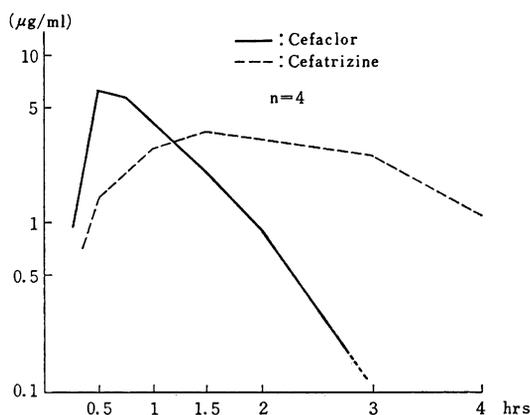
* 0 ~ 4 hr.

Fig. 6 Urinary level of cefaclor



CFT の体内濃度測定は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とし、SL-15 培地を用いて行ない、標準液系列の作製には pH 6.0 の M/15 磷酸緩衝液を用いた¹⁾。

Fig. 7 Blood level of cefaclor and cefatrizine administered at fasting time in cross over study



CCL 投与時には CFT 投与時に比べて血中濃度は速やかに上昇してピーク値に達するが、その消失も速やかであった。尿中排泄も CCL ではそれに従って 0~1 時間尿にもっとも多くみられ、濃度のピーク値がえられた。これに対し CFT では 1~2 時間尿に排泄率・濃度ともピーク値がみとめられた。

Table 4 Urinary level of cefaclor

Exp. No.	Urinary level (µg/ml)				
	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5 hr
1	1,682	1,313	322	79	29
2	2,100	688	151	24	11
3	596	1,115	415	105	39
4	3,063	1,118	363	95	n.d.

n.d.: not determined

Fig. 8 Urinary level and recovery of cefaclor and cefatrizine administered at fasting time in cross over study

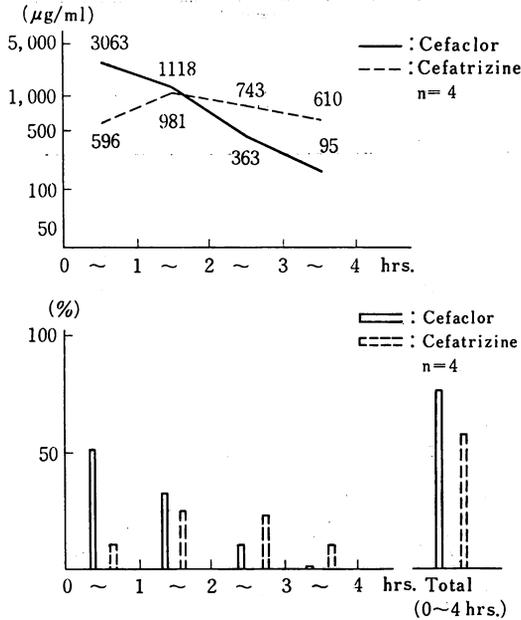


Table 5 Blood and urinary level, and urinary recovery of cefatrizine

Blood level (µg/ml)					
0.5	1	1.5	2	3	4 hr.
1.4	2.8	3.5	3.2	2.5	1.1

Urinary recovery (%)				
0~1	1~2	2~3	3~4	0~4
9.7	20.0	18.4	8.7	56.8

Urinary level (µg/ml)			
0~1	1~2	2~3	3~4
596	981	743	610

(2) 高速液体クロマトグラフィーによる測定

近年抗生物質の体液内濃度測定に高速液体クロマトグラフィーを応用した報告²⁻⁴⁾がみられるので私共も高速液体クロマトグラフィーによる体液内濃度測定について検討し、bioassay による成績と比較した。

Table 6 High performance liquid chromatography of cefaclor

Apparatus	: Shimadzu LC-2
Column	: µBondapak C ₁₈ 3.9 mm × 30 cm
Mobile phase	: CH ₃ COOH : H ₂ O : CH ₃ OH = 1 : 79 : 20
Flow rate	: 1.0 ml/min.
Detection	: UV, 280 nm
Retention time	: 8.4 min.
Detection limit	: 0.1 µg/ml

Serum 0.5 ml + 10% TCA 0.5 ml
Centrifugation (3,000 rpm, 10 min.)
Supernatant 20 µl injection
Urine 100 ~ 200 fold dilution
20 µl injection

高速液体クロマトグラフィーには Table 6 に示すように島津 LC-2 型の器械、カラムは Waters の µ Bondapak C₁₈, 3.9 mm × 30 cm, 移動相には酢酸:水:メタノール=1:79:20 の混合溶液を用いた。検出器は島津 SPD-1 を用い紫外波長 280 nm で検量した。

血清についてはその 0.5 ml に 10% トリクロール酢酸 0.5 ml を加えよく混和したのち 3,000 r. p. m. 10 分間遠沈しその上清 20 µl を inject した。尿は脱イオン水で 100 ないし 200 倍希釈しその 20 µl を inject した。

上記の条件で CCL の標準溶液を流速 1.0 ml/min で流すと retention time 8.4 分で Fig. 9 に示すような sharp な peak がえられた。本剤の水溶液の標準曲線は Fig. 10 のように 100~0.1 µg/ml の範囲で直線上にのり測定可能である。

なお血清または尿に本剤を溶解し前述の前処理後の標準曲線は Fig. 11 に示す通りで多少 peak heights が違ってくるので試料の測定値計算には血清の場合はヒトプール血清, 尿の場合は薬剤投与前のヒト尿で標準曲線を作成使用した。

高速液体クロマトグラフィーによる測定値と同一検体について生物学的に測定した値との相関をみると血清については Fig. 12 のように相関係数 $R = 0.925$ で, $Y = 0.713 \times (-0.028)$ の直線回帰式がえられた。尿については Fig. 13 のように相関係数 $R = 0.963$, $Y = 1.145 \times (+203.8)$ の直線回帰式がえられた。

Fig. 9 High performance liquid chromatograph of cefaclor

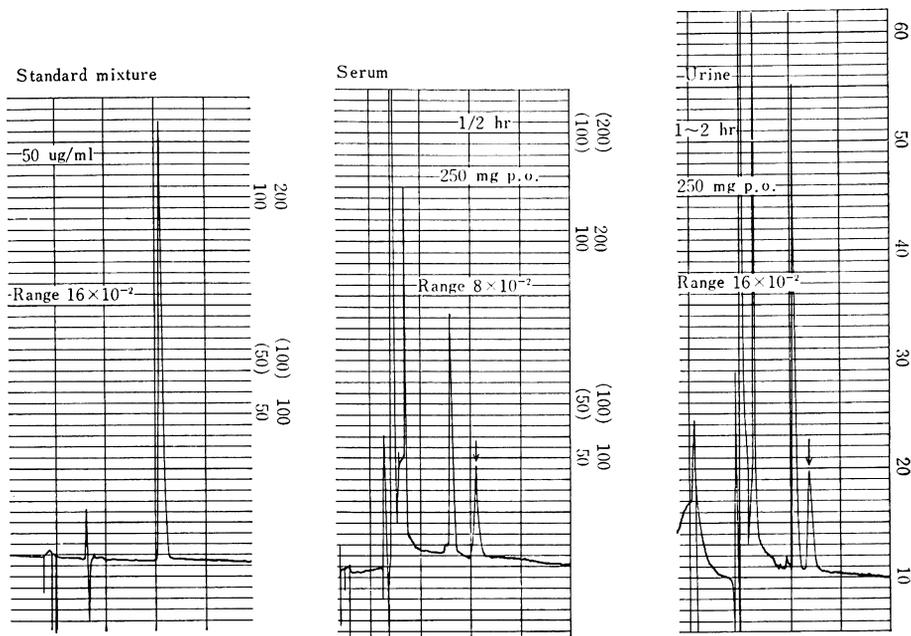


Fig. 10 Calibration curve

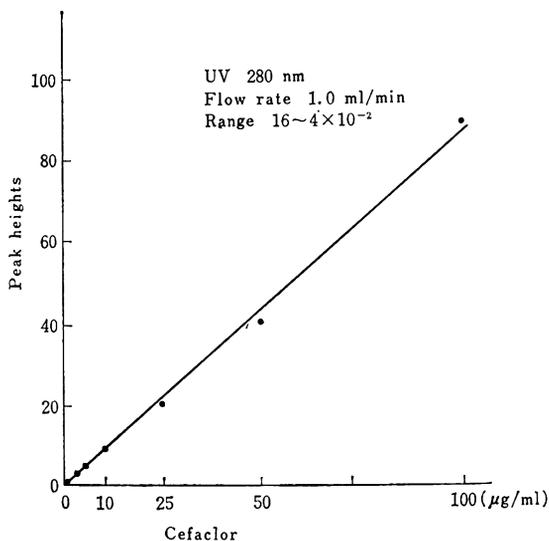
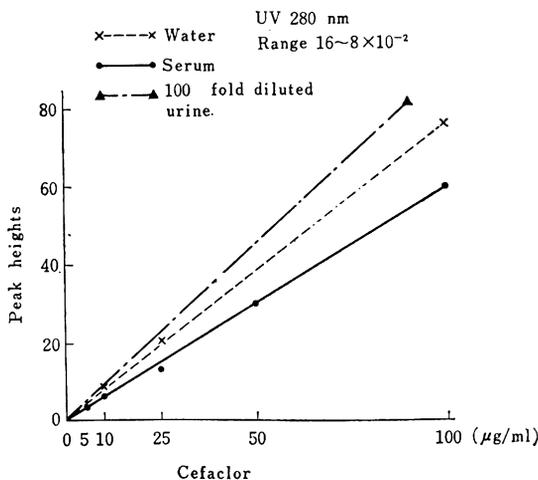


Fig. 11 Calibration curve



II. 臨床使用例

上気道感染 4 例および尿路感染 4 例の計 8 例に本剤を投与した。投与量は全例 750 mg/日、分 3 で 2 例を除いては午前 7 時、午後 3 時、午後 11 時の 8 時間間隔で投与した。投与期間は 3~7 日である。

その成績の一覧は Table 7 のようである。

本剤使用 8 症例のうち臨床症状の改善が認められた

もの 6 例、細菌学的に菌陰性化をみとめ有効と考えられたもの 3 例 (*Staphylococcus aureus* 1 例, *E. coli* 2 例)、一部の菌 (*P. mirabilis*) は消失したが一部陰性化をみるに至らなかったもの 1 例、常在菌のみ検出され判定不能であったものが 3 例で、最初から菌陰性で判定不能のものが 1 例であった。

各症例の概略は次の通りである。

症例 1. 54 才、男、急性気管支炎、急性咽頭炎 (Fig. 14)。

Fig. 12 Linear regression of cefaclor concentrations in human serum samples determined by HPLCassay and bioassay

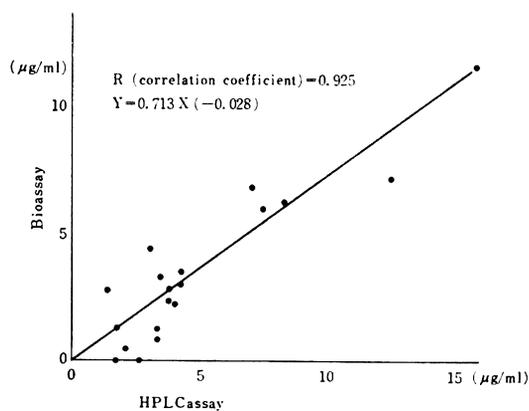


Fig. 13 Linear regression of cefaclor concentrations in human urine samples determined by HPLCassay and bioassay

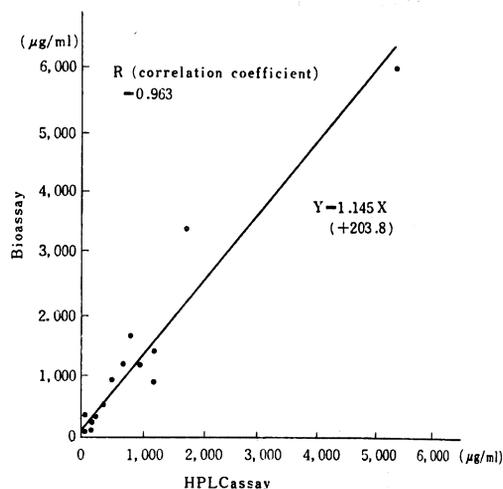


Table 7 Clinical results with cefaclor

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Isolated organism	Dose (g/day)	Duration (days)	Effect*		Side effect
							Clinical	Bacterial	
1	54	M	Acute bronchitis & pharyngitis	<i>S. haemolyticus</i> <i>Neisseria</i>	0.75	7	+	?	-
2	20	F	Acute laryngitis & rhinitis	<i>S. haemolyticus</i> <i>Neisseria</i>	0.75	4	+	?	-
3	72	F	UTI Gastric cancer	<i>S. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Serratia</i>	0.75	7	±	±	-
4	67	F	Purulent tonsillitis	<i>Serratia</i> <i>S. aureus</i>	0.75	4	+	+	-
5	57	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	0.75	7	+	+	-
6	20	M	Purulent tonsillitis	<i>S. haemolyticus</i>	0.75	3	+	?	-
7	39	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	0.75	7	+	+	-
8	67	F	Chronic cystitis		0.75	7			-

* + : Good ± : Fair ? : Unknown

Fig. 14 Case 1

H. F., 54 Y, M, Acute bronchitis and pharyngitis

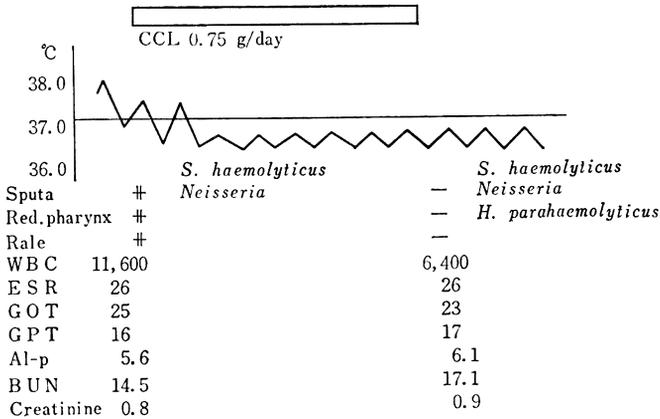


Fig. 15 Case 2

N. A., 20 Y, F, Acute laryngitis and rhinitis

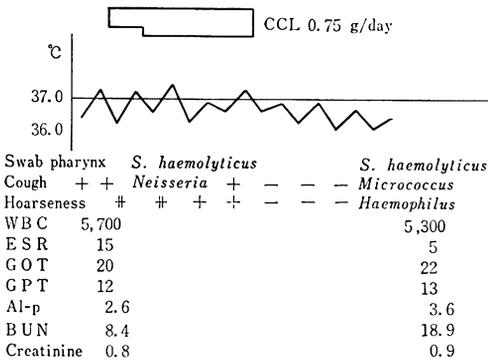
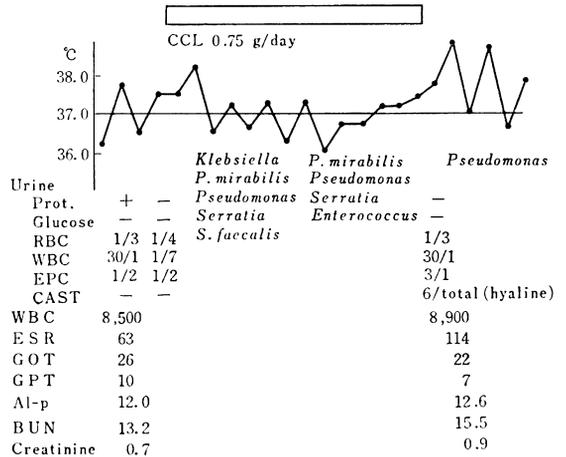


Fig. 16 Case 3

S. O., 72 Y, F, UTI & gastric cancer with bone metastasis



4~5 日前より咽頭痛, 咳, 盗汗があり, 来院前日夜に 38°C の発熱, 四肢疼痛があり来院。来院時, 体温 37.5°C, 咽頭発赤腫脹, 膿性喀痰あり, 咳も中等度, 胸部左後下部に湿性ラ音(+), 胸部レ線所見では肺紋理わずかに増強しているほか特に異常陰影を認めず, 喀痰培養では *S. haemolyticus*, *Neisseria* を検出した。本剤 1 日 750 mg を 8 時間毎・分 3 投与を開始, 2 日目より解熱し咳痰も減少消失し, 白血球数も 11,600 から 6,400 と改善され, 咽頭発赤, 胸部ラ音も消失し臨床的に有効であったが, 細菌学的には判定不能であった。

症例 2. 20才, 女, 急性喉頭炎, 急性鼻炎 (Fig. 15)

約 10 日程前から咽頭痛, 咳があり, 4~5 日前から鼻汁, 四肢筋肉痛, 37.5°C 発熱, 2~3 日前から嗄声, 膿性鼻汁となり来院, 咽頭粘液の培養では常在菌叢のみ証

明, 本剤 1 日 750 mg を分 3 投与, 咳, 嗄声は次第に軽減し 4 日目より消失したので自分で服薬を中止した。臨床的には有効と考えられたが細菌学的には効果判定不能であった。

症例 3. 72 才, 女, 尿路感染症, 胃癌, 骨転移 (Fig. 16)

胃癌およびその骨転移で膀胱直腸障害あり, 膀胱内カテーテル留置中に尿路感染症を併発した。カテ尿で *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Streptococcus faecalis* 等を 10⁵ /ml 以上分離, 尿沈渣中白血球数 1 視野に 30 コ以上, 本剤 1 日 750 mg 分 3 投与 7 日間行なった。投与後尿中細菌は *P. aerugi-*

Fig. 17 Case 4

K. I., 67 Y, F. Purulent tonsillitis

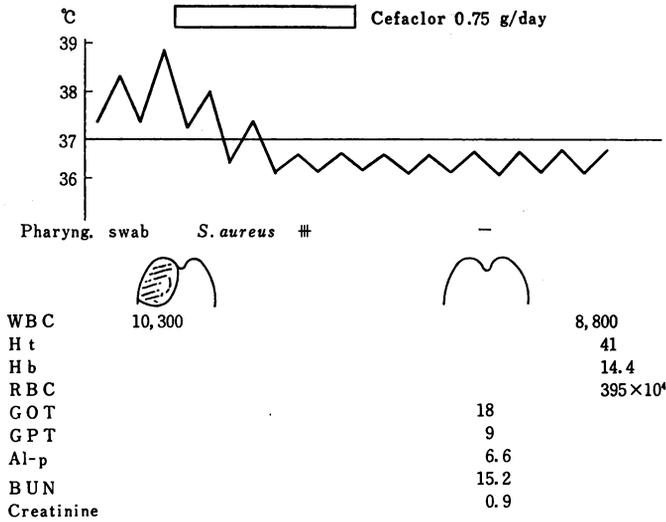


Fig. 18 Case 5

A. H., 57 Y, F, Acute cystitis

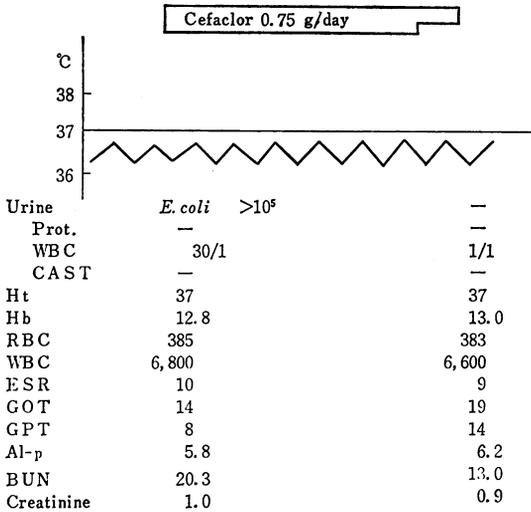
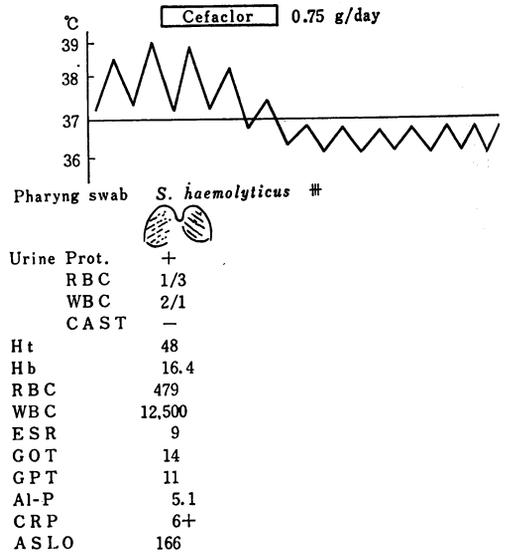


Fig. 19 Case 6, A. F., 20 Y, M, Purulent tonsillitis



nosa のみとなり、投与中は尿中白血球数の減少と投与前にみられた微熱が消失したが投与中止後再び発熱、尿中白血球数も再び増加してきた。臨床的ならびに細菌学的にやや有効と判定した。

症例 4. 67 才、女、右急性化膿性扁桃炎、慢性気管支炎 (Fig. 17)

約 2 週間前から気管支炎、鼻汁、鼻閉塞感があり感冒の治療をうけていたが 1 日前より 39°C 発熱、右扁桃

肥大、嚥下痛を訴え来院。右扁桃発赤腫脹高度で膿性苔を認む、左は発赤中等度、膿性苔より *Staphylococcus aureus* を純培養に証明、本剤 1 日 750 mg 分 3 投与、3 日目から平熱に復し、5 日目から患者が症状軽快のため服薬を中止した。右扁桃肥大と膿性苔は消失し軽度発赤を残すのみとなり、細菌学的にも咽頭粘液は常在菌叢のみとなり有効と判定した。

症例 5. 57 才、女、急性単純性膀胱炎 (Fig. 18)

Table 8 Laboratory findings before and after cefaclor administration

Case No.	Ht (%)	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4/mm^3$)	WBC (/mm ³)	ESR (mm/h)	GOT (U)	GPT (U)	A-P (K-K)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Urine	
											Protein	Sugar
1	b*	16.7	438	11,600	26	25	16	5.6	14.5	0.8	±	-
	a*	15.8	436	6,400	26	23	17	6.1	17.1	0.9	-	-
2	b	13.8	382	5,700	15	20	12	2.6	8.4	0.8	-	-
	a	14.1	407	5,300	5	22	13	3.6	18.9	0.9	-	-
3	b	7.4	228	8,500	63	26	10	12.0	13.2	0.7	-	-
	a	6.8	205	8,900	114	22	7	12.6	15.5	0.9	-	-
4	b			10,300	24							
	a	14.4	395	8,800		18	9	6.6	15.2	0.9	-	-
5	b	12.8	385	6,800	10	14	8	5.8	20.3	1.0	-	-
	a	13.0	383	6,600	9	19	14	6.2	13.0	0.9	-	-
6	b	16.4	479	12,500	9	14	11	5.1			+	-
	a											
7	b			4,500					13.9	0.7	-	-
	a								10.5	0.8	-	-
8	b			5,700	24	16	10	2.2	21.1	1.0	-	-
	a		377	4,900	14						-	-

b*: before

a*: after

数日前から尿意頻数、排尿痛、残尿感があり来院。中間尿で大腸菌 10^5 /ml 以上を証明、尿沈渣白血球数 1 視野 30 コ以上。本剤を 1 日 750 mg 分 3 投与、尿中細菌陰性化し、尿沈渣白血球数も正常化し自覚症状も軽快し、臨床的ならびに細菌学的に有効と判定した。

症例 6. 20 才, 男, 両側急性化膿性扁桃炎 (Fig. 19)

2~3 日前から咽頭痛があり、 38°C 発熱、頭痛、悪寒、悪心、四肢筋肉痛、嚥下痛を訴え来院。両側扁桃の発赤、腫脹が著明、膿栓を認めた。白血球増加 12,500, CRP 6+, 咽頭粘液から A 群 β -hemolytic *Streptococcus* を証明、本剤 1 日 750 mg 分 3 投与。3 日目より下熱、自覚症状も著明に改善され自分で服薬を中止した。臨床的には著効と思われた。その後来院せず後の検査はできなかった。

症例 7. 39 才, 女, 急性腎盂腎炎

5 日ほど前から尿意頻数、残尿感、血尿、3 日前から悪寒、 39.9°C の発熱、右腰痛、その翌日 38.5°C の発熱があり来院。来院時には残尿感、排尿痛、発熱は他医投与の抗生剤で治癒したと思われ存在しなかった。中間尿培養で大腸菌が 830 /ml 証明され、本剤を 1 日 750 mg 分 3、7 日間投与し、菌の陰性化をみた。一応有効と判定した。

症例 8. 67 才, 女, 慢性膀胱炎

以前から膀胱炎をくり返す。3 日前右腰痛があり翌日外尿道口部に不快感があり、他医受診し体温 37.2°C 、TC 3 日間投与をうけたのち来院。来院時尿培養陰性、尿沈渣では上皮細胞がやや多いほかとくに異常所見がなかったが、本剤 1 日 750 mg 分 3 投与をうけた。7 日後にも尿培養陰性、尿所見異常なく、判定不能であった。

臨床症状の上からは特に本剤による副作用は認められなかった。また本剤投与前後の検査所見は Table 8 に示す通りで、症例 3 における貧血、血沈の悪化は基礎疾患の進行によるものと考えられた。検査が実施された範囲では本剤投与による臨床検査値の悪化は認められなかった。

III. 考 察

CCL は抗菌スペクトルの範囲内において各菌種に対して、市販経口剤 CEX、CED よりも総じてもっとも抗菌力がすぐれていることが多くの報告でみとめられている⁵⁻⁸⁾。とくにインフルエンザ菌、*P. mirabilis* に対して期待されている。市販に至っていないがわが国で基礎的臨床的検討の終了した段階に達している CFT との比較では両者の抗菌力はほぼ匹敵するとされている⁹⁾。私共の成績もほぼこれらの結果に一致するものであった。

一般に CEX 耐性菌において CCL との間にひろく交差耐性がみとめられることは同じセファロスポリン系物質で構造の類似していることから致し方ないところであろう。このことが CEX 高度耐性菌の次第に増加しつつある今日、CEX より多少すぐれた抗菌力を有しているが、本剤が将来 CEX と相前後して有用性を失う日がやがて訪れるであろうという予感を拭いきれない。

血清・尿ともに高速液体クロマトグラフィーによる測定値と生物学的測定値の間に高い相関がみられ、かつ本剤の代謝物あるいは分解産物がほとんど検出されていないことから、この高速液体クロマトグラフィーによる測定も充分使用できるものと考えられる。しかもこの方法においては測定試料の量が少なくすむこと、1 検体の測定にはわずか数分で済むことなどの利点があり、体内濃度をモニターしながら本剤を使用する必要がある場合などにはとくに本法は有用であると考えられる。

CCL と CEX との吸収排泄動態の比較によると、CCL の方が血中濃度のピーク値が低くなることが一般にみとめられているが¹⁰⁾、私共の比較した CFT よりは血中濃度はよく上昇し高値を示すことが知られた。

経口剤投与と食物摂取時間との関連についての検討は以前より行なわれており、食直後に投与されると血中濃度のピーク値到達時間がおくれ、かつ低くなることが一般的な現象として知られているが、私共の実験においても 500 余カロリーの食事後 30 分で本剤を服用したときには空腹時投与、約 200 カロリーの軽い食事後投与のさいと血中濃度曲線の模様は相違した。200 余カロリーの軽食摂取では 30 分後投与においてもその後の血中濃度曲線は空腹時投与のさいと変わらず、食事摂取量にその後の吸収を支配する因子があることが知られた。このさい一層詳細な食物内容の分析が必要であろう。

腎障害時には本剤の排泄は延長するが¹¹⁾、CEX に比べると同程度の腎障害者においても CCL の半減期の延長は少なかった¹²⁾。正常者では CEX と CCL との間の kinetics の差は少ないが、腎障害者では差が開き、CCL ではかような背景を有する患者に対してより選択しやすい薬剤であるといえよう。CCL では腎よりの排泄路の外に排泄路があることが示唆されるという¹²⁾。本剤服用者の尿中に CCL A-1 と仮称され、原物質とほとんど同一の抗菌活性を有する代謝物がみられている¹³⁾ が、さらに bioassay で測定しえない代謝物が存在し、蓄積するということになればまた別の問題を生むこととなりさらに検討を必要としよう。

本剤は従来のセファロスポリン系経口剤である CEX に抗菌活性がすぐれ、まずまずの血中・尿中濃度がえられることから臨床試用が行なわれたのであるが、軽症

いし中等症の感染症で起炎菌が感性であれば、1日750mg分3の経口投与で十分な臨床効果が期待できるものと考えられる。少数例の範囲内であるが特に副作用も認められず、日常診療とくに外来患者に対し使用しやすい薬剤と思われる。

文 献

- 1) 清水喜八郎, 紺野昌俊, 深谷一太, 松本文夫, 中山一誠, 岩井重富, 松崎明紀, 亀井敏夫: Cefatrizine の体液内濃度測定法に関する研究。 *Chemotherapy* 24(9): 1701~1706, 1976
- 2) WOLD, J. S.: Rapid analysis of cefazolin in serum by high-pressure liquid chromatography. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 11: 105~109, 1977
- 3) NILSSON-EHLE, I.; T. T. YOSHIKAWA, M. C. SCHOTZ & L. B. GUZE: Quantitation of antibiotics using high-pressure liquid chromatography: Tetracycline. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 9: 754~760, 1976
- 4) WOLD, J. S. & S. A. TURNIPSEED: The simultaneous quantitative determination of cephalothin and cefazolin in serum by high-pressure liquid chromatography. *Clin.Chim. Acta.* 78: 203~207, 1977
- 5) BILL, N. J. & J. A. WASHINGTON II: Comparison of *in vitro* activity of cephalixin, cephradine and cefaclor. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 11(3): 470~474, 1977
- 6) SANTORO, J. & M. E. LEVISON: *In vitro* activity of cefaclor, a new orally administered cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12(3): 442~443, 1977
- 7) SANDERS, C. C.: *In vitro* studies with cefaclor, a new oral cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12(4): 490~497, 1977
- 8) SILVER, M. S.; G. W. COUNTS, D. ZELEZNIK & M. TURCK: Comparison of *in vitro* antibacterial activity of three oral cephalosporins: cefaclor, cephalixin, and cephradine. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12(5): 591~596, 1977
- 9) SHADOMY, S.; G. WAGNER & M. CARVER: *In vitro* activities of five oral cephalosporins against aerobic pathogenic bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12(5): 609~613, 1977
- 10) KORZENIOWSKI, O. M.; W. M. SCHELD & M. A. SANDE: Comparative pharmacology of cefaclor and cephalixin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12(2): 157~162, 1977
- 11) 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 & Chemother.* 12(6): 730~732, 1977
- 12) SPYKER, D. A.; B. L. THOMAS, M. A. SANDE & W. K. BOLTON: Pharmacokinetics of cefaclor and cephalixin: dosage nomograms for impaired renal function. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 14(2): 172~177, 1978
- 13) 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; 1978 (東京)

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFACLOR

OTOHIKO KUNII, KAZUFUTO FUKAYA, TAKASHI KOMATSU

Department of Internal Medicine Institute of Medical Science University of Tokyo

KEIMEI, MASHIMO

Tokyo Welfare Pension Hospital

Summary

Some laboratory and clinical studies on a new cephalosporin antibiotic for oral use, cefaclor, were performed and the following results were obtained.

1. The MIC values of cefaclor to clinical isolates of *E. coli*, *Klebsiella* and *P. mirabilis* were superior to cephalixin in general, being almost equal to those of cefatrizine. There found cross resistance among these three derivatives of cephalosporin.

2. The heavier food intake and shorter interval of 30 minutes between drug administration led later and lower blood peak values, but urinary recovery rate did not change so much among them.

Cross over test of cefaclor and cefatrizine revealed that cefaclor showed higher peak blood level and subsequent faster reduction.

3. The measurement of blood and urine samples using high performance liquid chromatography showed the good correlation of the values of cefaclor between those obtained from bioassay.

4. Clinically, cefaclor was administered to four cases of upper respiratory tract infections and four cases of urinary tract infections. The result was evaluated as good in six, fair in one and indeterminable in one case. Neither side effect nor abnormalization of laboratory findings was observed.