

Cefaclor に対する基礎的、臨床的検討

富岡 一・小林芳夫・小沢幸雄・山上恵一

慶応義塾大学医学部中央検査部内科

新しく開発された経口用 Cephalosporin 系抗生剤である Cefaclor について基礎的、臨床的検討を行なった。Cefaclor の *Staphylococcus aureus* に対する最小発育阻止濃度は接種菌液が 24 時間培養菌液の 100 倍希釈菌液を使用した場合 54 株中 40 株に対し 0.78 $\mu\text{g/ml}$ ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。また、29 株の *Escherichia coli* および 23 株の *Klebsiella pneumoniae* に対する 100 倍希釈菌液接種時の最小発育阻止濃度は、培養菌液の原液接種時より低値で前者に対しては 26 株までが 0.78 $\mu\text{g/ml}$ ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、後者では 18 株までが 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。比較対照薬剤として使用した Cephalexin よりこれら 3 菌種のいずれに対しても優れた抗菌力を示した。

扁桃炎患者 6 例、急性膀胱炎患者 6 例、急性腎盂腎炎患者 7 例に 1 日量 0.25 g から 0.75 g の Cefaclor を 5 日間から 14 日間投与し、そのうち 16 例が有効であった。副作用としては無効例 1 例に食欲不振を認めたが、他に特記すべき副作用は認めなかった。

序 文

新しく開発された経口投与用 Cephalosporin 系抗生剤である Cefaclor (CCL) に対して、基礎的、臨床的検討を行なった。

材 料 と 方 法

1. 基礎的検討

1) 使用薬剤

CCL および Cephalexin (CEX) の標準品を塩野義製薬株式会社より提供をうけて使用した。

2) 使用菌株

慶応義塾大学病院中央検査部微生物室細菌において 1977 年 10 月から 11 月および 1978 年 3 月から 4 月にかけて、膿および尿を主とする各種臨床材料より分離・同定した *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 54 株、1977 年 6 月から 7 月に尿中より 10^5 個/ml 以上検出された *Escherichia coli* (*E. coli*) 29 株と *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 5 株および喀痰より分離同定された *K. pneumoniae* 18 株を使用した。

3) 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法

化学療法学会の標準法¹⁾に従った。接種菌液は、*E. coli* および *K. pneumoniae* では Bacto-heart infusion broth (HIB) の 24 時間培養菌液の原液と、Phosphate buffered saline solution (PBS) pH 7.2 Dulbecco (ー) による 100 倍希釈菌液を使用した。*S. aureus* では HIB の 24 時間培養菌液の PBS による 100 倍希釈菌液のみを使用した。平板培地の作製には Bacto-heart infusion agar を使用した。薬剤の各濃度の調整

には PBS を使用した。判定は 37°C 18 時間培養後に行なった。

2. 臨床的検討

1977 年 11 月から 1978 年 7 月まで慶応義塾大学病院内科外来において扁桃炎患者 6 例、急性腎盂腎炎患者 7 例、急性膀胱炎患者 6 例計 19 例に CCL を投与した。1 日投与量は 250 mg から 750 mg であった。投与期間は最短 5 日間、最長 14 日間であった。

成 績

1. 基礎的検討

1) *S. aureus* に対する CCL の MIC

Table 1 に *S. aureus* 54 株に対する 100 倍希釈菌液接種時の CCL および CEX の MIC を示した。54 株中 40 株に対し CCL は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ から 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であり、これら 40 株中 22 株に対し 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の MIC で、12 株に対し 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であった。これら 40 株中 2 株に 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、4 株に 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であった。また残る 14 株に対する CCL の MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ であり、そのうち 10 株に対する CCL の MIC は 25 $\mu\text{g/ml}$ ~50 $\mu\text{g/ml}$ 、1 株に対し 100 $\mu\text{g/ml}$ で高濃度であった。

一方、CEX では 54 株中 41 株に対し 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、そのうち 29 株に対し 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であった。残る 13 株に対する CEX の MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ で、しかもそのうち 10 株に対する MIC は 50 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度であった。

Fig. 1 にこれら 54 株の *S. aureus* に対する CCL と

Table 3 Minimum inhibitory concentrations of cefaclor and cephalixin for *Escherichia coli*

	No. of strains with indicated MIC (μg/ml)								
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200
Cefaclor	3	13	7	3	1	1	1		
Cephalixin			2	19	4	3			1

An inoculum was a loopful of 100 fold dilution of overnight culture in heart infusion broth.

Table 4 Minimum inhibitory concentrations of cefaclor and cephalixin for *Klebsiella pneumoniae*

	No. of strains with indicated MIC (μg/ml)								
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200
Cefaclor		6	4	7	3	1	2		
Cephalixin				17	4	1	1		

An inoculum was a loopful of overnight culture in heart infusion broth.

Table 5 Minimum inhibitory concentrations of cefaclor and cephalixin for *Klebsiella pneumoniae*

	No. of strains with indicated MIC (μg/ml)								
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200
Cefaclor	18	3	2						
Cephalixin			13	10					

An inoculum was a loopful of 100 fold dilution of overnight culture in heart infusion broth.

対しては 3.13 μg/ml~25 μg/ml の MIC で、CEX の MIC が 6.25 μg/ml である株は 19 株と最も多く認められた。残る 9 株中 2 株に対しては 3.13 μg/ml、4 株に 12.5 μg/ml、3 株に 25 μg/ml の MIC であった。すなわち、*E. coli* に対する CCL の抗菌力は原液接種時には CEX に比べやや劣っていたが、100 倍希釈菌液接種時には CEX より優れていた。

3) *K. pneumoniae* に対する CCL の MIC
Table 4, 5 に *K. pneumoniae* 23 株に対する CCL と CEX の原液接種時および 100 倍希釈菌液接種時の MIC を示した。Table 4 に示したごとく、CCL の MIC は 1.56 μg/ml~50 μg/ml で、そのうち 6 株に対し 12.5 μg/ml~50 μg/ml の MIC であったが、残る 17 株に対する MIC は 1.56 μg/ml~6.25 μg/ml であった。一方、CEX の抗菌力は CCL に比し劣っており、17 株に対し 6.25 μg/ml、残る 6 株に対し 12.5 μg/ml 以上の MIC であった。また、100 倍希釈菌液接種時においても CCL の抗菌力は CEX に比し優れていた。すなわち、Table 5 に示したように 23 株中 18 株に対し CCL の

MIC は 0.78 μg/ml で、残る 5 株に対しても 1.56 μg/ml ~3.13 μg/ml の MIC であったが、CEX のこれら 23 株に対する MIC は 3.13 μg/ml~6.25 μg/ml であった。

2. 臨床的検討

Table 6 に扁桃炎 6 例、急性膀胱炎 6 例、および急性腎盂腎炎 7 例の CCL による治療結果を示した。

扁桃炎患者 6 例中 *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) が CCL 投与前に扁桃より分離された 4 例は CCL 1 日量 0.75 g、0.5 g の投与により臨床所見の改善を認め有効と判定した。これら 4 例のうち症例 S.S 例は CCL 投与前に Ampicillin が投与されていたが効果を認めず、CCL 投与により有効であった。残る 2 例中扁桃より常在菌しか分離されなかった症例 M.M 例は、CCL 1 日量 0.75 g 5 日間投与により臨床所見の改善を認めたため有効と判定したが、症例 Y.M 例では CCL 投与 7 日後にも自覚症状、他覚的所見が改善せず、また投与 7 日後に扁桃より *S. pyogenes* を分離したため、無効と判定した。

急性膀胱炎患者 6 例の CCL による治療成績は 6 例

Table 6 Cases treated with cefaclor

No.	Cases	Age	Sex	Diseases	Isolated organisms	Daily dose (g)	Duration (days)	Clinical effect	Side effect
1	S.S.	36	M	Tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	0.75	5	Good	(-)
2	A.J.	28	M	Tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	0.75	7	Good	(-)
3	K.T.	23	M	Tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	0.75	5	Good	(-)
4	I.K.	32	M	Tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	0.5	5	Good	(-)
5	M.M.	67	F	Tonsillitis	Resident flora	0.75	5	Good	(-)
6	Y.M.	24	M	Tonsillitis	Resident flora ↓ <i>S. pyogenes</i>	0.75	7	Poor	Anorexia
7	K.Y.	75	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (10^5 /ml<)	0.75	14	Good	(-)
8	M.M.	49	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (10^5 /ml<)	0.75	14	Good	(-)
9	Y.M.	25	F	Acute cystitis	N.D.	0.75	7	Good	(-)
10	K.T.	44	F	Acute cystitis	N.D.	0.75	14	Good	(-)
11	K.U.	19	F	Acute cystitis	<i>Corynebacterium</i> (10^5 /ml>)	0.75	14	Good	(-)
12	Y.K.	48	F	Acute cystitis	<i>S. epidermidis</i> (10^5 /ml>)	0.75	14	Good	(-)
13	W.Y.	66	F	Acute pyelonephritis	<i>K. pneumoniae</i> (10^5 /ml<)	0.5 0.25	2 5	Good	(-)
14	Y.S.	76	F	Acute pyelonephritis	<i>K. pneumoniae</i> (10^5 /ml<)	0.75	5	Fair	(-)
15	M.H.	24	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (10^5 /ml<)	0.75	14	Good	(-)
16	S.H.	68	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (10^5 /ml<)	0.75	14	Poor	(-)
17	T.I.	67	F	Acute pyelonephritis	N.D.	0.75	14	Good	(-)
18	O.K.	25	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> <i>S. epidermidis</i> (10^5 /ml>)	0.75	14	Good	(-)
19	K.A.	28	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (10^5 /ml>)	0.75	14	Good	(-)

全例を有効と判定した。尿中より起炎菌と考えられる *E. coli* が 10^5 /ml 以上分離された症例 K.Y 例および症例 M.M 例では尿中より菌の消失および自覚症状の消失を認めた。尿培養検査を施行しなかった症例 Y.M 例および症例 K.T 例、また起炎菌を検出し得なかった症例 K.U 例および症例 Y.K 例では尿沈渣所見の改善

を認め、また排尿痛、残尿感あるいは頻尿等の自覚所見の改善を認めたため有効と判定した。

急性腎盂腎炎患者 7 例の CCL による治療成績では原因菌である *K. pneumoniae* を尿中より 10^5 /ml 以上検出された症例 W.Y 例は有効であったが、症例 Y.S 例では菌陰性化を認めたものの、排尿痛持続しやや有効

Table 7 Antibacterial activity of cefaclor against causative organisms

Case	Causative organism	MIC (μg/ml) of CCL		Clinical efficacy
W.Y.	<i>K. pneumoniae</i>	0.78 ^α	(25) ^β	Good
Y.S.	<i>K. pneumoniae</i>	100 ^α	(100<) ^β	Fair
M.H.	<i>E. coli</i>	6.25 ^α	(50) ^β	Good
S.H.	<i>E. coli</i>	6.25 ^α	(50) ^β	Poor

α : An inoculum was a loopful of 100 fold dilution of overnight culture in heart infusion broth.

β : An inoculum was a loopful of overnight culture in heart infusion broth.

と判定した。症例 W.Y 例および症例 Y.S 例より分離した *K. pneumoniae* に対する CCL の MIC は Table 7 に示したように原液接種時 25 μg/ml および 100 μg/ml 以上、PBS による 100 倍希釈菌液接種時では 0.78 μg/ml および 100 μg/ml で、*in vitro* の成績が、臨床効果と一致する傾向を認めた。

また、尿中より *E. coli* 10⁵ /ml を分離した症例 M.H 例は有効であったが、症例 S.H 例では菌陰性化を認めず無効と判定した。しかし、これら 2 症例より分離した *E. coli* に対する CCL の MIC は Table 7 に示したごとくいずれも原液接種時 50 μg/ml、100 倍希釈菌液接種時 6.25 μg/ml であった。尿培養検査を施行しなかった症例 T.I 例では他覚的所見および尿沈渣所見の改善を認めたため有効と判定した。また、尿中より原因菌を検出し得なかった症例 O.K 例および症例 K.A 例においても臨床所見および尿沈渣所見の改善を認め有効と判定した。

症例 K.A 例では CCL 投与前に CEX あるいは Cephaloglycin (CEG) が投与されていたため、*E. coli* が尿中より 10⁵ /ml 以上検出されなかったものと考えられる。なお本例では CEX、CEG は無効であった。

副作用としては症例 Y.M 例において投与中に食欲不振が認められた。他に特記すべき自覚的な副作用は認められなかった。

考 察

経口用 Cephalosporin 剤として CEX が広く使用されているが、今回新しく CCL が開発された。*In vitro* において Cephalosporin 系薬剤の対象となる *S. aureus*, *K. pneumoniae* および *E. coli* に対する CCL の抗菌力を CEX と比較したが、これら 3 菌種のいずれに対しても 100 倍希釈菌液接種時の MIC で比較した場合、

CCL は CEX より優れた抗菌力を示した^{2,3)} (Table 1, 3, 5) ことは今後十分に期待できる抗生剤であると考えられる。

とりわけ *K. pneumoniae* に対する CCL の MIC が、100 倍希釈菌液接種時において 23 株中 18 株までに対し 0.78 μg/ml であった (Table 5) ことは、本菌による感染症治療上、経口薬剤としては第一選択薬剤となる可能性があるものと思われる。

臨床的検討でも扁桃炎 6 例中 5 例、急性尿路感染症 13 例中 11 例に有効であったことに加えて、無効例の 1 例に食欲不振を認めたこと以外特記すべき副作用も認めなかったことは、今後期待がもてる抗生剤といえよう。

しかし、*S. aureus* に対する抗菌力は CEX より優れていると言っても 1 管の差であり、また、CEX の MIC が 25 μg/ml 以上の 12 株の *S. aureus* に対する CCL の MIC も 11 株までが 25 μg/ml 以上で交差耐性の関係を認めたことは、CEX 耐性 *S. aureus* が最近の臨床材料からの分離されはじめた現在 (Table 1) 対象症例の選択には注意していかなければならないであろう。

文 献

1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23(8)：巻頭 1~2, 1975

2) 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

3) SCHELD, W. M.; O. M. KORZENIOWSKI & M. A. SANDE: *In vitro* susceptibility studies with cefaclor and cephalixin. Antimicrob. Agents & Chemother. 12(2)：290~292, 1977

STUDIES ON CEFACLOR

SUSUMU TOMIOKA, YOSHIO KOBAYASHI, YUKIO OZAWA and KEIICHI YAMAGAMI

Departments of Clinical Microbiology and Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

MICs of CCL and CEX were examined by agar dilution method. Fifty four strains of *S. aureus*, 29 strains of *E. coli* and 23 strains of *K. pneumoniae* isolated from clinical specimens were used for determination.

The MICs of CCL for 36 strains of *S. aureus* which were sensitive to CEX (1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ of MICs) ranged from 0.78 to 3.13 $\mu\text{g/ml}$ with an inoculum of a loopful of 100 fold dilution of overnight cultured broth. Eleven strains were resistant to CCL and CEX with MICs of 25 $\mu\text{g/ml}$ or above.

The MICs of CCL for 29 strains of *E. coli* ranged from 12.5 $\mu\text{g/ml}$ to above 400 $\mu\text{g/ml}$ with an inoculum of a loopful of overnight cultured broth. MIC was affected by inoculum size. With an inoculum of a 100 fold dilution broth, MICs of these strains ranged from 0.78 to 50 $\mu\text{g/ml}$.

The MICs of CCL for 23 strains of *K. pneumoniae* ranged from 1.56 $\mu\text{g/ml}$ to 50 $\mu\text{g/ml}$ with an inoculum of overnight culture in a heart infusion broth. However, the MICs of CCL for these strains for which the MIC of CEX ranged from 3.13 $\mu\text{g/ml}$ to 6.25 $\mu\text{g/ml}$ were altered among 0.78 $\mu\text{g/ml}$ to 3.13 $\mu\text{g/ml}$ when an inoculum was a 100 fold dilution. CCL was more active than CEX for *S. aureus*, *E. coli* and *K. pneumoniae*.

Four out of 5 patients with tonsillitis and 4 out of 6 patients with acute pyelonephritis were successfully treated with daily dosis of 750 mg of CCL, respectively. All 6 patients with acute cystitis were also successfully treated with 750 mg of CCL a day. One patient complained anorexia during the administration of CCL.