

Cefaclor にかんする基礎的・臨床的研究

三木文雄・久保研二・河野雅和・高松健次

大阪市立大学医学部第一内科

(主任：塩田憲三教授)

新しい経口セファロスポリン系抗生物質, Cefaclor (CCL) について検討を行ない, 以下の成績を得た。

1) 臨床分離 *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* の CCL に対する感受性のピークは, 高接種菌量においてはそれぞれ 3.12, 25, 1.56, 1.56, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に, 低接種菌量においてはそれぞれ 1.56, 3.12~6.25, 0.78, 1.56, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に存在する。*P. vulgaris* 以外のこれらの菌に対する CCL の抗菌力は Cephalexin の抗菌力の 2~8 倍強力である。

2) 健康成人に CCL 500 mg を経口投与した場合の血清中濃度は投与後 30~60 分に最高値を示し, 4.6~13.6 $\mu\text{g/ml}$ に達するが, 以後比較的急速に低下し, 投与 4 時間後には検出不能例が多い。6 時間内の尿中回収率は 68.8~95.4% である。

3) 気道感染症 7 例, 尿路感染症 7 例, 計 14 例に CCL 1 日 1.5~3.0 g を経口投与し, 著効 2 例, 有効 8 例, やや有効 1 例, 無効 3 例の成績を得た。1 例に発熱, 発疹が出現した以外, 副作用は認められなかった。

4) CCL 投与に伴う発熱の改善傾向より, 本剤に解熱作用の存在が示唆された。

Cefaclor, 3-chloro-7-D-(2-phenylglycinamido)-3-cephem-4-carboxylic acid は, 米国 Eli Lilly 社において開発された経口半合成セファロスポリンで, 既存の経口セファロスポリン剤に比してすぐれた抗菌活性を示すことが特長とされている。

今回, この Cefaclor (以下 CCL と略す) について, 臨床分離菌に対する抗菌力を Cephalexin (以下 CEX と略す) の抗菌力と比較するとともに, CCL の生物学的濃度測定法について若干の検討を加え, 健康成人に投与した場合の吸収・排泄, 内科系感染症に対する治療効果と副作用について検討したので, それらの成績を報告する。

I. 抗菌力

1. 研究対象ならびに研究方法

諸種の病巣より分離した *S. aureus* 27 株, *E. coli* 28 株, *Klebsiella* 28 株, *Proteus mirabilis* 28 株, *Proteus vulgaris* 15 株の CCL と CEX に対する感受性を測定し, 両者の成績を比較した。感受性測定は日本化学療法学会標準法¹⁾にのっとり Heart Infusion Agar (栄研) を用いた寒天平板希釈法により行ない, 測定培地への接種菌量は Trypticase Soy Broth (Difco) 1 夜培養菌液を原液のまま, その 100 倍希釈液の 2 段階とした。なお, 標準菌株として, *S. aureus* 209 PJC と *E. coli* NIH JC-2 に対する CCL と CEX の最小発育阻止濃度 (MIC) を同時に測定した。

2. 成績

S. aureus 209 PJC に対する CCL の MIC は, 原液

接種で 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 100 倍希釈液接種で 0.2 $\mu\text{g/ml}$, CEX の MIC は原液接種で 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 100 倍希釈液接種で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 一方, *E. coli* NIH JC-2 に対する CCL の MIC は原液接種で 12.5 $\mu\text{g/ml}$, 100 倍希釈液接種で 6.25 $\mu\text{g/ml}$, CEX の MIC は原液接種, 100 倍希釈液接種ともに 12.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

病巣分離菌の CCL および CEX に対する感受性分布を Table 1 に示す。*S. aureus* の CCL に対する感受性分布のピークは原液接種においては 3.12 $\mu\text{g/ml}$ に, 100 倍希釈液接種においては 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に認められ, 一方 CEX に対する感受性分布のピークは原液接種で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に, 100 倍希釈液接種で 3.12 $\mu\text{g/ml}$ にあり, 接種菌量のいかんにかかわらず CCL は *S. aureus* に対して CEX のほぼ 2 倍強い抗菌力を示した。*E. coli* の CCL に対する感受性分布のピークは原液接種では 25 $\mu\text{g/ml}$ に, 100 倍希釈液においては 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に認められ, CEX に対する感受性分布は原液接種においては CCL に対する場合と大差が認められず, 100 倍希釈液接種においては 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布のピークがあり, 低接種菌量において, *E. coli* に対する CCL の抗菌力が CEX よりすぐれていることが認められた。*Klebsiella* の CCL に対する感受性分布のピークは原液接種では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に, 100 倍希釈液接種では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に認められ, 一方, CEX に対する感受性分布のピークは原液接種で 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に, 100 倍希釈液接種では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり, CCL の *Klebsiella*

Table 1 Susceptibility distribution of clinically isolated bacteria to cefaclor (CCL) and cephalixin (CEX)

Organism	Anti-biotics	Inoculum size	M.I.C. (µg/ml)											
			≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>S. aureus</i>	CCL	Original					1	13	11	2				
		100× dilut.				2	19	5	1					
	CEX	Original						5	17	5				
		100× dilut.					5	16	4	2				
<i>E. coli</i>	CCL	Original							2	8	12	2	1	3
		100× dilut.					4	10	10	2			2	
	CEX	Original							1	11	12	2		2
		100× dilut.							10	13	3			2
<i>Klebsiella</i>	CCL	Original				4	13	6	1		3			1
		100× dilut.				18	7	2				1		
	CEX	Original						1	10	14	2			1
		100× dilut.						2	23	1	1		1	
<i>P. mirabilis</i>	CCL	Original			1	2	9	4	3	1				8
		100× dilut.			1	7	9	3						8
	CEX	Original							1	10	7	2		8
		100× dilut.						1	3	16				8
<i>P. vulgaris</i>	CCL	Original					1							14
		100× dilut.					1		1	1			4	8
	CEX	Original								1				14
		100× dilut.								2			5	8

Fig. 1 Correlation of antibacterial activity between cefaclor and cephalixin against clinically isolated *S. aureus*

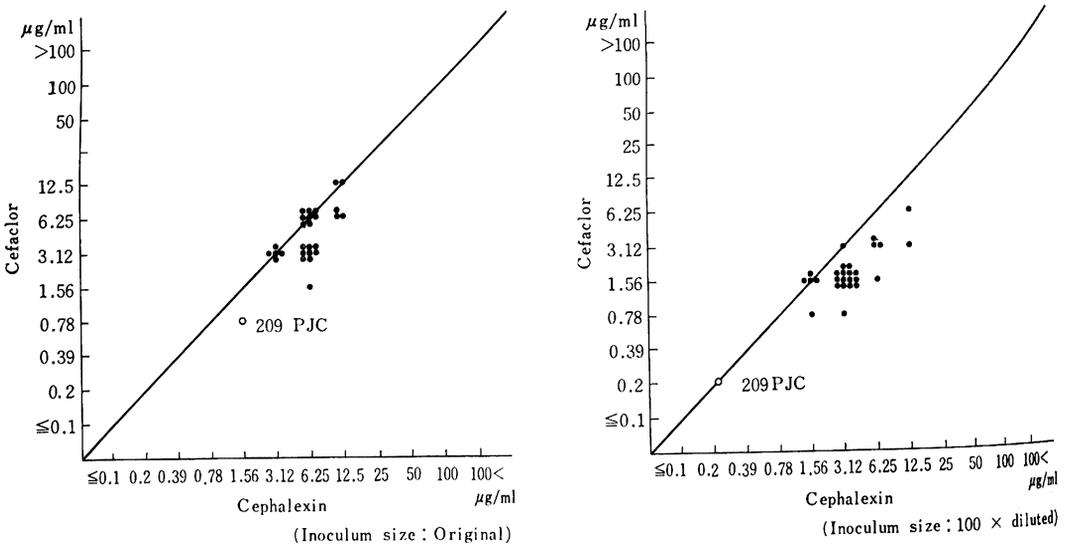


Fig. 2 Correlation of antibacterial activity between cefaclor and cephalixin against clinically isolated *E. coli*

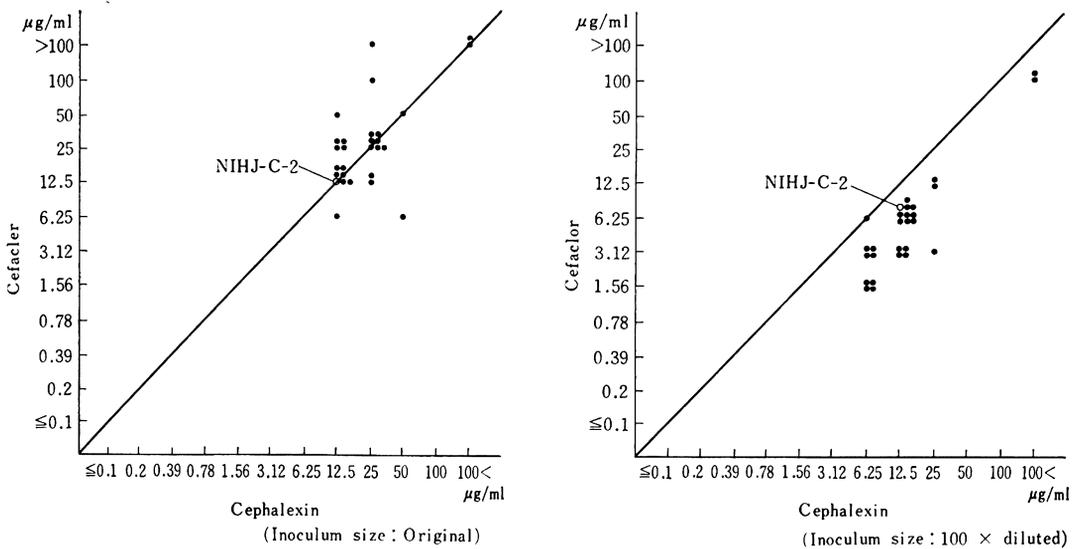
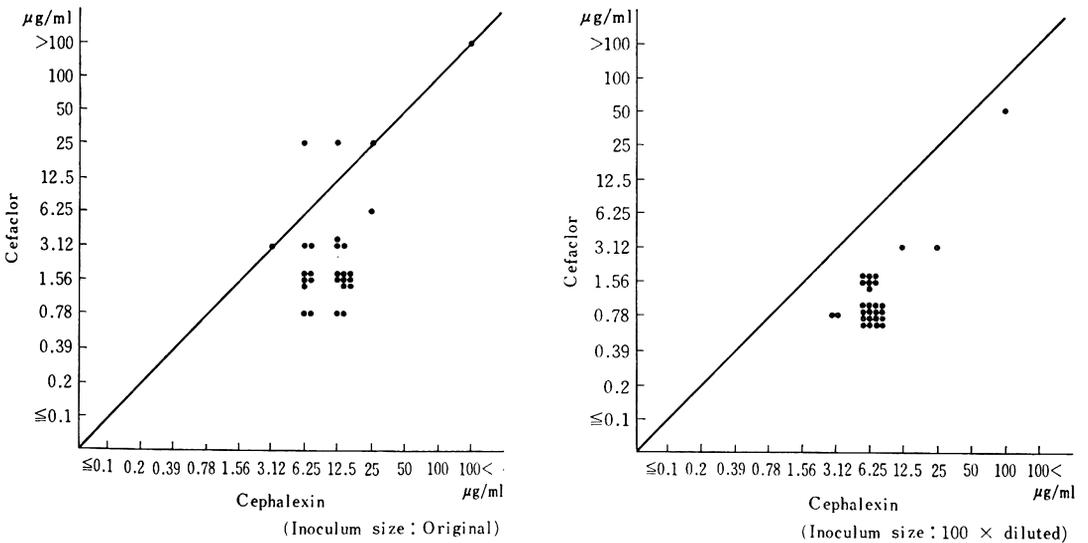


Fig. 3 Correlation of antibacterial activity between cefaclor and cephalixin against clinically isolated *Klebsiella*



に対する抗菌力は、接種菌量のいかんにかかわらず CEX のほぼ 8 倍強いことが認められた。*Proteus mirabilis* 28 株中 8 株は CCL, CEX のいずれに対しても菌量に関係なく $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示したが、他の 20 株の CCL に対する感受性分布のピークは原液接種、100 倍希釈液接種ともに $1.56 \mu\text{g/ml}$ に認められ、一方、CEX に対する感受性分布のピークは原液接種、

100 倍希釈液接種ともに $12.5 \mu\text{g/ml}$ にあり、*Proteus mirabilis* に対しても CCL は CEX のほぼ 8 倍強い抗菌力を示すことが認められた。*Proteus vulgaris* 15 株中 14 株は原液接種時 CCL, CEX 双方に $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示し、100 倍希釈液接種においては CCL に対しては 3 株が $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, CEX に対しては 2 株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ の感受性を示した。

Fig. 4 Correlation of antibacterial activity between cefaclor and cephalixin against clinically isolated *P. mirabilis*

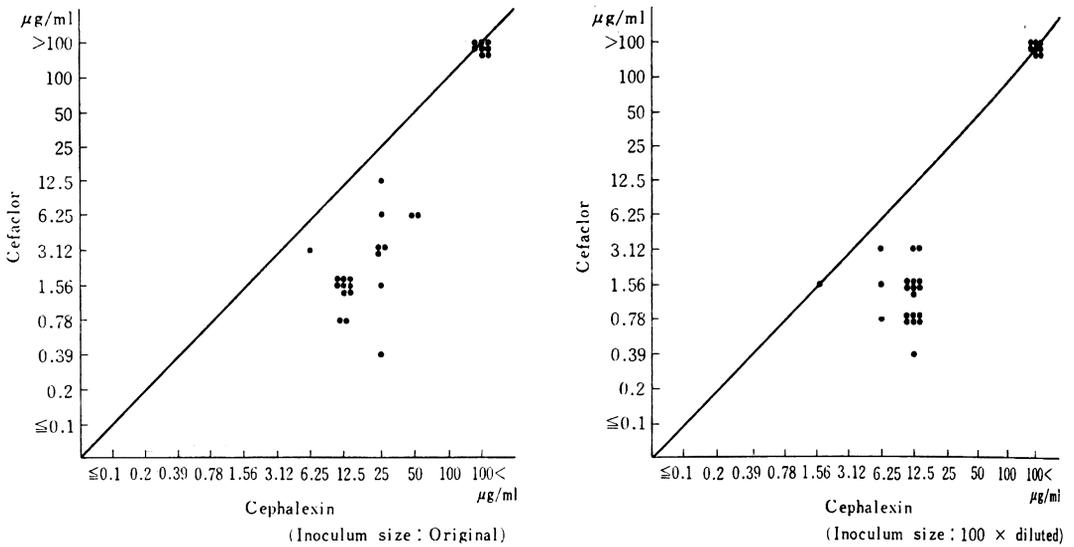
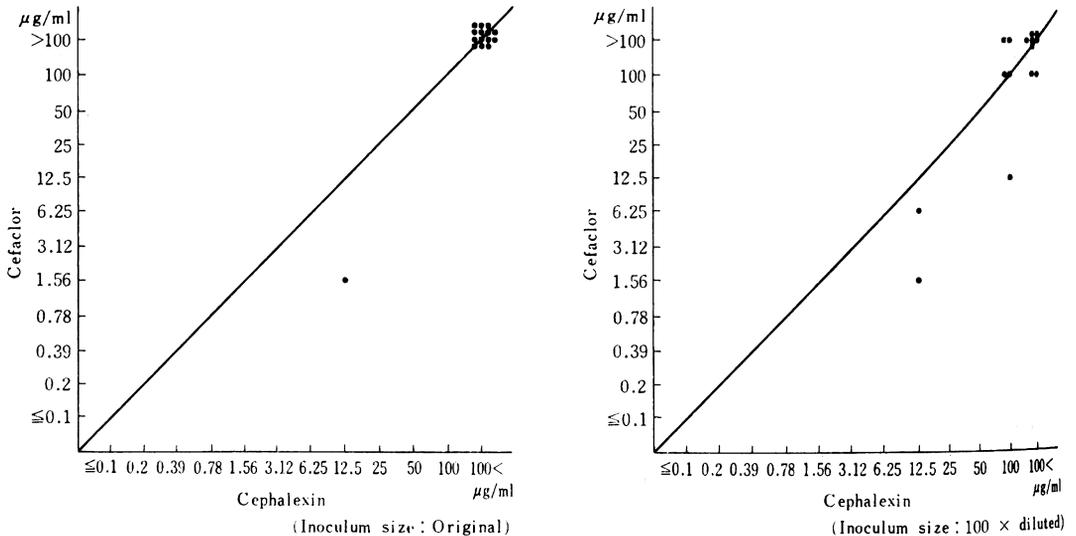


Fig. 5 Correlation of antibacterial activity between cefaclor and cephalixin against clinically isolated *P. vulgaris*



各菌種別に、個々の菌株の CCL と CEX に対する感受性の相関を Fig. 1~Fig. 5 に示した。

II. 吸収・排泄

A. 生物学的濃度測定法の検討

薄層カップ法による CCL 濃度測定時の標準曲線について、CCL 標準液希釈溶媒の差による比較を行ない、

血清ならびに尿中 CCL の測定限界ならびに至適測定法の検討を行なった。

1. 研究方法

a. 検定菌と接種菌量

M. luteus ATCC 9341 を Trypticase Soy Agar (※研) にて 1 夜培養後、生育した菌を Trypticase Soy Broth (Difco) に OD₆₅₀=0.4 の濃度に浮遊させ、その

菌液を下記測定用培地に 0.2% に接種した。

b. 測定用培地

Tripticase Soy Agar (栄研) を 50°C に調整し上記検定菌を加え、直径 9 cm のシャーレに 10 ml 宛分注し、濃度測定用平板とした。

c. CCL 標準液の調整

CCL 1,000 $\mu\text{g/ml}$ (力価) の水溶液を pH 6.4 および pH 8.0 の M/15 磷酸緩衝液、Moni-Trol I ならびに新鮮ヒト血清にてそれぞれ希釈し 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.31, 0.16 $\mu\text{g/ml}$ の標準液を作製した。

d. 測定条件

測定用培地上に直径 (内径) 6 mm のステンレスカップを静置し、カップ内に上記標準液を約 0.5 ml 宛注入、37°C 約 18 時間培養後、阻止円直径を測定した。

2. 成績と考案

pH 6.4 磷酸緩衝液, pH 8.0 磷酸緩衝液, Moni-Trol I ならびに新鮮ヒト血清にて希釈した CCL の標準曲線は Fig. 6 に示したとおりで、pH 6.4 磷酸緩衝液希釈標準液がもっとも大きい阻止円直径を示し、最低 0.16 $\mu\text{g/ml}$ まで測定可能、pH 8.0 の磷酸緩衝液希釈標準曲線と新鮮ヒト血清希釈標準曲線は近似し、最低 0.31 $\mu\text{g/ml}$ まで測定可能であり、一方、Moni-Trol I にて希釈した標準液の阻止円直径はもっとも小さく、1.25 $\mu\text{g/ml}$ 未満の濃度では検出不可能であり、さらに新鮮ヒト血清希釈の標準曲線と大差を示す。

以上の成績より、ヒト血清中濃度測定のための標準曲線作成には Moni-Trol I 希釈 CCL 標準液を用いるこ

とは測定値を高く誤読するために不適當であり、新鮮ヒト血清希釈標準液を用いることが必要であることが判明した。また CCL 検出感度を高めるためには検体の pH を 8.0 前後より 6.4 前後にすることが必要であることが判明した。pH の差による検出感度の相異は、アルカリ側における CCL の不安定性とも関連があると考えられる。以上の事実より、血清中濃度測定に際しても血清を pH 6.4 磷酸緩衝液にて希釈して測定すれば、検出能力を高め得ることの可能性も考えられるが、この際の測定値が新鮮ヒト血清希釈標準液を用いた標準曲線をもとにして算出した測定値と差異を示さないか否かの検討が必要であるので、下記健康成人での吸収・排泄検討時の被検血清について、血清を pH 6.4 磷酸緩衝液で 2 倍に希釈し、pH 6.4 磷酸緩衝液希釈標準曲線をもとに算出した濃度と、血清を無希釈で測定に供し、新鮮ヒト血清希釈標準曲線をもとに算出した濃度を比較した。その成績は Fig. 7 に示したとおり、両者の成績はほぼ合致するが、高濃度においては、磷酸緩衝液 2 倍希釈にて測定した場合の方が、やや低い値を示す傾向が認められた。

B. 健康成人における吸収・排泄

1. 研究対象ならびに研究方法

健康成人 4 名を対象として CCL 500 mg を 2 名には朝食前空腹時に、他の 2 名には朝食後 1 時間前後にそれぞれ、約 200 ml の水で服用させ、服用後 6 時間までの血清中濃度と尿中排泄量を測定した。

CCL 濃度の測定は前記濃度測定法検討の項に記載した方法により行ない、血清中濃度の測定にあたっては、

Fig. 6 Standard curves of cefaclor using various diluents

Assay method : Cup plate method
Test organism : *M. luteus* ATCC 9341

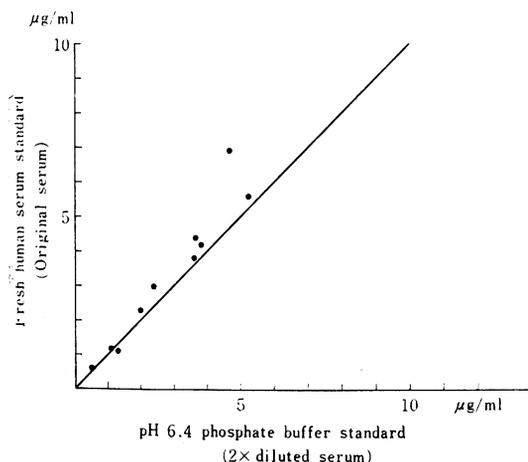


Fig. 7 Relationship of assay values of cefaclor between using human serum standard and using phosphate buffer standard

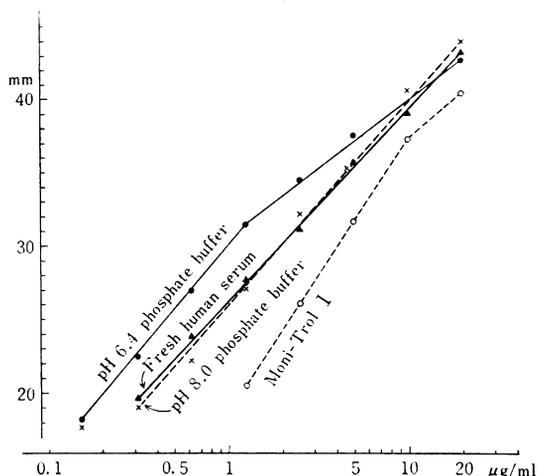


Table 2 Serum levels and urinary excretion of cefaclor after oral administration of 500 mg in fasting and non-fasting healthy volunteers

	Volunteer				Serum level ($\mu\text{g/ml}$)					Urinary excretion						
	No.	Age	Sex	Body wt. (kg)	Time after administration (hr.)					0~2		2~4		4~6		0~6
					1/2	1	2	4	6	$\mu\text{g/ml}$	mg	$\mu\text{g/ml}$	mg	$\mu\text{g/ml}$	mg	
Fasting	1	48	M	63	1.1	5.2	1.9	1.3	ND*	2,400	296	2,400	144	410	36.9	95.4
	2	28	M	59	2.4	13.6	12.8	ND	ND	7,500	337.5	1,800	90	185	10.7	82.0
Non-fasting	3	34	M	78	12.0	3.8	0.4	ND	ND	3,500	367.5	575	40.3	45	2.0	87.6
	4	26	M	59	3.6	4.6	3.6	ND	ND	1,600	248	1,100	91.3	45	4.5	68.8

* ND : Not detected

被検血清を pH 6.4, M/15 磷酸緩衝液で 2 倍に希釈して測定に供し、尿中濃度の測定にあたっては、被検尿を pH 6.4, M/15 磷酸緩衝液で 50 倍および 100 倍に希釈して測定に供した。いずれも pH 6.4, M/15 磷酸緩衝液希釈 CCL による標準曲線をもとにして濃度を算出した。

2. 成績

4 名の被検者における CCL 1 回 500 mg 経口投与後の血清中濃度の推移と尿中排泄量は Table 2 に示したとおりで血清中濃度はかなり大きい個人差を示し、4 名中 3 名では投与 1 時間後に、他の 1 名では投与 30 分後に血清中濃度のピークが認められ、空腹時投与 2 名では 5.2 $\mu\text{g/ml}$, 13.6 $\mu\text{g/ml}$, 食後投与の 2 名では 4.6 $\mu\text{g/ml}$, 12.0 $\mu\text{g/ml}$ の最高血清中濃度を示した。以後の血清中濃度の低下はかなり速やかで、投与 4 時間には 4 名中 3 名において、6 時間後は 4 名とも検出不能であった。

尿中濃度は、4 時間後も血清中 CCL の検出の可能であった対象 1 においてのみ投与 2~4 時間に最高値を認めたが、他の 3 名ではいずれも投与後 2 時間以内に最高濃度が認められ、1,600~7,500 $\mu\text{g/ml}$ を示した。投与後 6 時間内の尿中回収率は空腹時投与 2 名では 82~95.4%, 食後投与 2 名では 68.8~87.6% を示し、しかも 59.2~73.5% は投与 2 時間以内に尿中に排泄されることが認められた。

III. 臨床成績

1. 研究対象ならびに研究方法

昭和 53 年 1 月より昭和 53 年 8 月の間に、当内科入院の急性咽喉炎 1 例、慢性気管支炎の急性増悪のべ 2 例、感染を伴った気管支拡張症のべ 3 例、感染を伴った肺腺腫 1 例、急性膀胱炎 2 例、急性腎盂膀胱炎

のべ 3 例、慢性腎盂腎炎のべ 2 例、計のべ 14 例に CCL を投与した。Table 3 に CCL 投与対象とその基礎疾患、原因菌、CCL 投与量を一括表示した。なお、症例 2 と 3、症例 4、5、6、症例 11 と 12 ならびに症例 13 と 14 は同一患者におけるそれぞれ別個の感染増悪に対して投与したものである。

CCL の投与は、1 日 3 回投与例においては朝、昼、夕、各食後、1 日 4 回投与例においては、朝、昼、夕、各食後と就寝前に、いずれも経口投与した。

臨床効果については、CCL 投与開始後きわめて速やかに症状の改善を認め、CCL 投与中止後も症状の再燃をみない場合を著効、CCL 投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効、CCL 投与後症状の改善傾向を認めた場合、あるいは CCL 投与により明らかに症状の改善を認めても CCL 投与中止により直ちに症状の再燃をみた場合をやや有効、CCL 投与により症状の改善が認められない場合を無効と判定した。また、CCL 投与前後の原因菌の消長をもとにして、細菌学的効果を消失、減少、不変、菌交代と判定した。

治療効果の判定と平行して、CCL の副作用有無の観察を目的として、自覚症状の観察ならびに CCL 投与前後の末梢血液所見、肝、腎機能、尿所見などの検査を実施した。

2. 成績

気道感染症 7 例に対する CCL の治療効果は臨床的に著効 2 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 2 例、細菌学的には、菌消失 2 例、不変 4 例、不明 1 例であり、尿路感染症 7 例では臨床的に有効 6 例、無効 1 例、細菌学的には、菌消失 1 例、減少 1 例、部分消失 2 例、不変 2 例、不明 1 例であった。

以下、各症例について、経過の概要を記載する。

症例 1. 55 才、女、急性咽喉炎。甲状腺機能亢進症

Table 3 Clinical results with cefaclor

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Medication		Clinical effect	Bact. effect	Side effect
						Daily dose (mg)	Duration (days)			
1	55	F	Acute pharyngitis	Hyperthyroidism Hemolytic anemia	?	500 X 3	10	Good	?	-
2	75	M	Chronic bronchitis	-	<i>H. influenzae</i>	500 X 3	8	Excellent	Eradicated	-
3	75	M	Chronic bronchitis	-	<i>S. pneumoniae</i>	500 X 3	11	Good	Persistent	-
4	50	F	Infected bronchiectasis	Bronchiectasis	<i>Klebsiella</i>	500 X 4	14	Fair	Persistent	-
5	50	F	Infected bronchiectasis	Bronchiectasis	<i>Klebsiella</i>	500 X 4	11	Poor	Persistent	-
6	50	F	Infected bronchiectasis	Bronchiectasis	<i>Klebsiella</i>	500 X 3 1,000 X 3	7 7	Poor	Persistent	-
7	72	M	Infected pulmonary fibrosis	Pulmonary fibrosis	<i>S. pneumoniae</i>	500 X 3	13	Excellent	Eradicated	-
8	59	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus Breast cancer	?	500 X 3	7	Poor	?	-
9	29	F	Acute cystitis	Aortitis synd.	<i>E. coli</i>	500 X 3	7	Good	Eradicated	-
10	54	F	Acute pyelocystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i>	500 X 3	7	Good	Diminished	-
11	14	F	Acute pyelocystitis	SCHÖNLEIN- HENOCH purpura	<i>S. faecalis</i>	500 X 3	6	Good	Persistent	Fever Rash
12	14	F	Acute pyelocystitis	SCHÖNLEIN- HENOCH purpura	<i>S. faecalis</i> <i>Citrobacter</i>	500 X 3	10	Good	<i>Citrobacter</i> : Persistent <i>S. faecalis</i> : Eradicated	-
13	64	M	Chronic pyelonephritis	General metastasis of GRAWITZ's tumor	<i>E. coli</i> <i>Serratia</i>	500 X 3	9	Good	Persistent	-
14	64	M	Chronic pyelonephritis	General metastasis of GRAWITZ's tumor	<i>E. coli</i> <i>Serratia</i>	500 X 3	8	Good	<i>E. coli</i> : Eradicated <i>Serratia</i> : Persistent	-

治療の Propylthiouracil 投与による肺臓炎と溶血性貧血に対して Prednisolone 1 日 30 mg 投与中、咽頭痛、咳嗽、38.2°C の発熱出現、咽頭発赤を認めたため CCL 1 回 500 mg 宛 1 日 3 回投与を行ない、翌日より解熱傾向を示し、咽頭痛は消失し、4 日後には体温も正常化した。

症例 2. 75 才，男，慢性気管支炎。長年にわたり慢性気管支炎の急性増悪を頻回に反覆し、絶えず 50~100 ml の膿性痰を咯出し、中等度の呼吸困難を訴えていた患者である。膿性痰が 150 ml 内外に増加、38°C の発熱をみたため CCL 1 回 500 mg 宛 1 日 3 回の投与を行ない、翌々日には体温正常化し、喀痰量も著減した。CCL 投与前喀痰により *H. influenzae* を起炎菌として分離したが、CCL 投与 8 日後には消失した。CCL 投与中止 5 日後には再び発熱喀痰量の増加をみたが、その際の起炎菌は *S. pneumoniae* であり、新たな別個の感染と判断し、CCL の効果は著効と判定した。

症例 3. 75 才，男，症例 2 と同一患者。上記のように CCL 投与中止 5 日後に *S. pneumoniae* による急性増悪を来し、37.8°C の発熱、膿性喀痰も 140 ml に増加したため、CCL 1 回 500 mg 宛 1 日 3 回の投与を行ない翌々日には解熱し、数日後には喀痰量も 50~80 ml と減少した。CCL 投与を 11 日間継続したが、喀痰中の *S. pneumoniae* は残存した。

症例 4. 50 才，女，気管支拡張症。*Klebsiella* による気道感染により常に 100~200 ml の膿性痰を咯出している患者である。39°C 内外の発熱、膿性痰増加、呼吸困難出現のため入院、CCL 1 回 500 mg 宛 1 日 4 回の投与を行ない 4 日後に解熱、膿性痰の減少、呼吸困難消失をみた。しかし CCL 投与 11 日目頃より再び喀痰量が増加し、喀痰中の *Klebsiella* も除菌し得なかった。

症例 5. 50 才，女，症例 4 と同一患者。上記 CCL 投与後、GM、CEZ などの投与を行ない喀痰量減少したが、抗生物質中止後再び膿性喀痰の増加を認めたので再度 CCL 1 回 500 mg 宛 1 日 4 回の投与を行なったが、臨床症状の改善なく喀痰中 *Klebsiella* も不変であった。

症例 6. 50 才，女，症例 4、5 と同一患者。CEZ、GM などによる化学療法により症状が軽快したため通院加療に変更、経過観察中徐々に膿性痰の増加を来したため再度 CCL 1 回 500 mg 宛 1 日 3 回の投与を 7 日間、1 回 1000 mg 宛 1 日 3 回の投与を 7 日間実施したが、臨床的にも無効、*Klebsiella* も終始検出した。

症例 7. 72 才，男，感染を伴った肺腺維症。38°C 内外の発熱、膿性痰、呼吸困難を訴えて受診、胸部 X 線で両側肺野に蜂窩状陰影を認め、白血球増多 (13,800)、CRP (卅)、1 日 80 ml 内外の膿性痰より *S. pneumoniae* を起炎菌として分離した。CCL 1 回 500 mg 1 日 3 回投与翌日より解熱傾向を示し、呼吸困難消失、4 日後には体温は全く正常化し喀痰量は減少した。CCL 投与は 13 日間で終了したが、CRP は陰性化し、喀痰中 *S. pneumoniae* も消失した。

症例 8. 59 才，女，急性膀胱炎。糖尿病、乳癌のリンパ節転移治療中 4~5 日前より頻尿、排尿痛あり。膿尿を認め、CCL 1 回 500 mg 宛 1 日 3 回、7 日間投与したが、尿所見は改善せず、自覚症状の改善もわずかにとどまった。

症例 9. 29 才，女，急性膀胱炎。大動脈炎症候群に対して Prednisolone 投与中、膿尿、細菌尿を認め、CCL 1 回 500 mg 宛 1 日 3 回投与により尿所見は正常化し、尿中 *E. coli* も消失した。

症例 10. 54 才，女，急性腎盂膀胱炎。糖尿病、慢性腎盂炎治療中 38°C の発熱、排尿痛、腰痛を訴え、Amoxicillin 1 日 1 g の投与を行なうも無効、膿尿、細菌尿 (*E. coli*) を認め、CCL 1 回 500 mg 宛 1 日 3 回投与、3 日後には解熱し、CCL 7 日間投与後には膿尿は消失し、尿中 *E. coli* も 10^3 /ml と減少した。

症例 11. 14 才，女，急性腎盂膀胱炎。SCHÖNLEIN-HENOCH 紫斑病に対して Prednisolone 投与中 38°C 内外の発熱、腰痛を訴え、尿中に *S. faecalis* を 10^6 /ml 以上に認めた。CCL 1 回 500 mg 宛 1 日 3 回の投与を開始したところ、第 1 回目投薬後 2~3 時間内に解熱し、以後正常体温を持続したが、細菌尿の改善は認められず、6 日目には再び発熱し、両上肢に小数の小丘疹様発疹が出現したため、CCL の投与を中止した。発熱、発疹は CCL 投与中止後 3 日以内に消失した。なお、本症例は外尿道口の位置異常が認められ、尿路感染を反覆していた患者である。

症例 12. 14 才，女，症例 11 と同一患者。上記 CCL 投与後約 1 カ月間を経過して、再び 38.3°C の発熱が出現し、尿より *Citrobacter*, *S. faecalis* を 10^6 /ml 以上分離したため、再び CCL 1 回 500 mg 宛 1 日 3 回の投与を行なった。CCL 投与開始後速やかに解熱したが、CCL 投与 3 日目朝より検査実施のため CCL の投与を中断したところ 37.8°C まで体温上昇を認め、午後 CCL 投与再開により直ちに解熱した。CCL 投与を 10 日間で打切ったが、尿中 *Citrobacter* は残存、*S. faecalis* は消失、代って *P. mirabilis*, *Enterobacter* が出現した。

Table 4 Laboratory findings before and after administration of cefaclor

Case No.		RBC	Hb	WBC	S-GOT	S-GPT	Alk-P	BUN	S-Creat.	Prot. urine
1	B	445	13.0	4,700	33	50	11.9	17		
	A				29	26	8.8	15		
2	B	417	12.7	8,200	48	32	6.7	19	0.8	(+)
	A	377	13.3	8,600	50	26	7.2	18	0.9	(+)
3	B	377	13.3	8,600	50	26	7.2	18	0.9	(+)
	A	395	13.7	9,200	47	27	7.3	16	0.8	(+)
4	B	402	12.4	10,900	47	42	13.5	6	0.5	(-)
	A	380	12.8	31,900	52	37	9.9	11	0.8	(-)
5	B	382	11.4	8,200	28	25	5.6	9	0.5	
	A	406	11.7	8,800	26	26	6.1	14	0.7	
7	B	360	12.6	13,800	43	28	6.2	24	1.1	(-)
	A	372	12.6	7,200	27	21	5.8	20	1.2	(-)
10	B	443	12.4	8,200	28	32	7.3	32	1.8	(+)
	A	464	12.6	8,700	23	26	8.6	28	1.6	(-)
11	B	399	11.6	7,100	38	54	5.0	15	0.6	(+)
	A	424	11.5	7,200	30	21	6.7	7	0.6	(+)
12	B	453	12.1	5,600	37	26	5.6	11	0.6	(+)
	A	408	10.8	5,100	30	27	6.0	10	0.8	(+)
13	B	346	10.6	12,700	45	51	12.0	35	0.6	(-)
	A	251	7.4	16,300	36	37	11.5	32	0.7	(-)
14	B	303	8.5	15,400						(+)
	A	322	9.7	14,700						(-)

B: before administration
A: after administration

症例 13. 64 才, 男, 慢性腎盂腎炎。GRAWITZ 腫瘍の脳転移に対して β -methasone 大量投与中, 頻回に尿路感染を反覆していたが, 37.6°C の発熱を来たしたため, CCL 1 回 500 mg 宛 1 日 3 回の投与を行なった。CCL 投与 2 日後には体温は正常化した, 尿中細菌 (*E. coli*, *Serratia*) は CCL 投与 9 日後も 10^6 /ml 以上と細菌学的効果は認められなかった。

症例 14. 64 才, 男, 症例 13 と同一患者。上記 CCL 投与 1 カ月後再び 38°C の発熱を認め, CCL 投与 (1 回 500 mg 宛 1 日 3 回) を再開したところ, 体温は CCL 投与開始 3 時間後には正常化した。CCL 投与を 8 日間で中止したが, 尿中 *Serratia* は残存し, *E. coli* は消失した。

以上 14 症例中 11 例について, CCL 投与前後に実施した臨床検査成績は Table 4 に示したとおりである。症例 13 において CCL 投与後赤血球数, 血色素量の減

少が認められたが, 基礎疾患である GRAWITZ 腫瘍の脳転移によるものと考えられ, いずれの症例においても CCL 投与によると考えられる臨床検査値の異常は認められなかった。したがって, 本剤投与により副作用の認められたのは症例 11 における発熱, 発疹の 1 例のみである。なおこの症例 11 の発熱, 発疹出現時に好酸球増多は認められなかった。

IV. 総括ならびに考案

新しい経口セファロsporin系抗生物質 CCL に対する臨床分離菌の感受性分布を CEX に対する感受性分布と比較した結果, 高接種菌量において, CCL に対する感受性分布のピークは, *S. aureus* では 3.12 μ g/ml, *E. coli* では 25 μ g/ml, *Klebsiella* では 1.56 μ g/ml, *P. mirabilis* では 1.56 μ g/ml, *P. vulgaris* では 100 μ g/ml 以上にそれぞれ認められた。本剤の抗菌力は, CEX

のそれに比べて *E. coli* では大差が認められないが、*S. aureus* に対してはほぼ 2 倍、*Klebsiella*, *P. mirabilis* に対してはほぼ 8 倍の抗菌力を示すことが認められた。しかし低接種菌量においては、*E. coli* に対しても CCL が CEX のほぼ 2 倍の抗菌力を示すことが認められた。以上のように CCL の *in vitro* 抗菌力は CEX の抗菌力に比してかなりすぐれていることが認められ、経口セファロsporin系抗生物質の1つ Cefatrizine の抗菌力⁷⁾ とは大差が認められなかった。

CCL 500 mg を健康成人に経口投与した場合の血清中濃度の推移には著明な個人差が認められるが、血清中濃度のピークは投与後 30 分~1 時間後に存在し、4.6~13.6 $\mu\text{g/ml}$ を示した。ピーク後の血清中濃度の低下は速やかで、投与 4 時間後には 4 例中 1 例に 1.3 $\mu\text{g/ml}$ の血清中濃度を認めた以外、他の 3 例では既に検出不能であった。なお、空腹時投与、食後投与それぞれ 2 例の比較では、とくに食餌摂取の影響を認め得なかった。

CCL 投与後の尿中への排泄は速やかであり、2 時間内に 59.2~73.5% が、6 時間内に 68.8~95.4% が尿中に回収された。

内科系感染症 14 例（気道感染症 7 例、尿路感染症 7 例）に CCL 1 日 1.5~3.0 g を経口投与し、治療効果ならびに副作用の検討を行なった。今回 CCL の投与対象とした 14 例はいずれも何らかの基礎疾患をもつか、あるいはきわめて慢性に経過し化学療法の効果がかなりあられ難いと考えられる症例が多数を占めたにもかかわらず、気道感染症では 7 例中著効 2 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 2 例、尿路感染症では 7 例中有効 6 例、無効 1 例と、かなりすぐれた臨床効果が認められた。しかし、細菌学的に原因菌の消失が認められたのは気道感染症 2 例、尿路感染症 1 例のみにとどまった。

治療対象とした 14 例中、副作用は 1 例に発熱と発疹が認められたのみで、消化管障害を示した症例はなく、末梢血液所見、肝・腎機能に異常を示した症例は存在しなかった。

以上の成績より CCL は経口セファロsporin系抗生物質として、臨床的にもかなりすぐれた薬剤であると考えられる。

なお、CCL を投与した 14 例中気道感染症 7 例中 5

例、尿路感染症 7 例中 5 例は発熱症例であったが、CCL 投与によりいずれも速やかに解熱傾向を示し、とくに気道感染症 2 例、尿路感染症 4 例の発熱例では CCL 投与開始後 24 時間以内に体温正常化し、中でも尿路感染症では初回投与後数時間内に解熱を示したことが注目された。また症例 12 においては、CCL 投与後速やかに解熱し、投与 3 日目に CCL 一時中断したところ体温上昇し、再投与により直ちに解熱することが認められた。これらの本剤投与による体温の変動は、感染症に対する化学療法に伴う一般的な体温の変動とはいささか趣きを異にするものであり、本剤に抗菌作用とは別個に解熱作用が存するのではないかということが強く疑われ、この点について今後さらに検討する必要があるものと考えられる。

（本論文の要旨は第 25 回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した。）

文 献

- 1) BILL, N. J. & J. A.: WASHINGTON II: Comparison of *in vitro* activity of cephalixin, cefradine 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 cephalixin. *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) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 16: 98~99, 1968
- 5) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について. *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 6) FOGLESONG, M. A.; J. W. LAMB & J. V. DIETZ: Stability and blood level determinations of cefaclor, a new oral cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13(1): 49~52, 1978
- 7) 三木文雄, 尾崎達郎, 浅井俱和, 川合植英, 久保研二, 寺田忠之: Cefatrizine (S-640P) にかんする基礎的ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 24: 1767~1772, 1976

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFACLOR

FUMIO MIKI, KENJI KUBO, MASAKAZU KOHNO and KENJI TAKAMATSU

The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School

(Director: Prof. KENZO SHIOTA)

Fundamental and clinical studies on cefaclor(CCL), a new oral cephalosporin antibiotic, were carried out and the results obtained were as follows:

1. *In vitro* antibacterial activity

Peaks of MIC distribution of CCL against various clinical isolates such as *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* and *P. vulgaris* were 3.12 $\mu\text{g/ml}$, 25 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ and ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ at a higher inoculum size, and 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$, 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ and ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ at a lower inoculum size, respectively.

CCL was 2~8 times as potent as CEX against these tested organisms except *P. vulgaris*.

2. Serum levels and urinary recovery

Four healthy adult volunteers were orally administered CCL at a dose of 500 mg.

The peak serum concentrations were 4.6~13.6 $\mu\text{g/ml}$ at 30~60 minutes after administration, and afterward rapidly decreased, serum concentrations weren't detected in 3 of 4 subjects at 4 hours after administration.

Urinary recoveries for 6 hours were 68.8~95.4%.

3. Clinical results

CCL was orally administered to 7 cases with respiratory tract infections and 7 cases with urinary tract infections, totally 14 cases, at a daily dose of 1.5~3.0 g for 6~14 days, and the clinical effects obtained were excellent in 2 cases, good in 8 cases, fair in 1 case and poor in 3 cases.

Adverse effects observed were fever and rash in 1 case. It is considered by its improved pattern that CCL has a decreasing effect of fever.