

## Cefaclor に関する基礎的・臨床的研究

重野芳輝・張 景弘・田中 光・堀内信宏・長沢達郎・朝長昭光・仲宗根恵俊・  
 広田正毅・泉川欣一・岡 六四・森 信興・中富昌夫・那須 勝・齊藤 厚・原 耕平  
 長崎大学第2内科  
 林 愛・伊折文秋・餅田親子・猿渡勝彦  
 長崎大学中央検査部

経口用セファロsporin系抗生剤 Cefaclor (CCL) についての基礎的・臨床的検討を行ない次の結果を得た。

1) 抗菌力：最近の臨床材料から分離された 661 株および教室保存の標準株 17 株の計 678 株について、CCL と Cephalexin (CEX) の最小発育阻止濃度を求め、両者を比較した。CCL は全般に CEX と同等か 1~3 管強い抗菌力を示した。

2) 健康成人男子における血中濃度および尿中排泄：健康成人男子 (29 才, 37 才) 2 例に本剤 500 mg を早朝空腹時に経口投与した場合の血中濃度の推移は、1 時間後にピーク値 8.3  $\mu\text{g/ml}$  と 12.8  $\mu\text{g/ml}$  を示した。又尿中排泄は 1~2 時間後に約 75%, 4~6 時間後に約 90% が回収された。

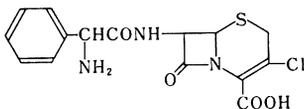
3) 慢性気道感染症における血中および喀痰内移行濃度：腎機能に著変をみない膿性痰を喀出する気管支拡張症の 2 症例に本剤 500 mg を早朝空腹時経口投与した場合の血中濃度は、投与後 2 時間目にピーク値 1.0~2.3  $\mu\text{g/ml}$  を示した。また喀痰内移行濃度は 1 例は投与後 0~1 時間目に 0.13  $\mu\text{g/ml}$ , 他の 1 例は 4~5 時間後に 0.17  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値を示した。

4) 臨床応用：呼吸器感染症 21 例, 尿路感染症 6 例の計 27 例に本剤を 1 日 750~1,500 mg (総投与量 3.75~21 g) 投与した場合の臨床効果は、著効 11 例, 有効 9 例, やや有効 4 例, 無効 2 例, 判定不能 1 例で有効率は 76.9% であった。本剤投与中, 臨床症状や検査値からみて, 副作用は特別認められなかった。

## はじめに

Cefaclor (CCL)<sup>1)</sup> は米国 Eli Lilly 社で開発された経口用セファロsporin系抗生物質であり Fig. 1 に示すような化学構造式を有する。

Fig. 1 Chemical structure of cefaclor



その抗菌域は Cephalexin (CEX) とほぼ同様で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に強い抗菌力を示し、また *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* に対しては CEX よりも優れた抗菌力を有し、特に ABPC 耐性の *H. influenzae* に対しても強い抗菌力を有することが本剤の特性の一つとされている。<sup>2,3)</sup>

今回私達は、本剤の各種の臨床材料分離菌に対する抗菌力を従来から広く使用されている CEX と比較しながら検討し、健康成人に投与した場合の吸収、排泄状況ならびに慢性気道感染

症例に投与した場合の血中および喀痰中移行濃度について検討し、呼吸器感染症および尿路感染症に投与してその臨床効果を検討したので、その成績を報告する。

## 実験方法ならびに実験成績

## 1. 抗菌力

実験方法：教室保存の実験株 17 株と長崎大学付属病院検査部において各種の臨床材料から最近分離された 661 株 (*Staphylococcus aureus* 52,  $\beta$ -*Streptococcus* 27, *Salmonella* 36, *Citrobacter freundii* 66, *Citrobacter diversus* 37, *Citrobacter intermedius* 8, *Escherichia coli* 54, *Shigella* 46, *Klebsiella aerogenes* 27, *Enterobacter aerogenes* 27, *Enterobacter cloacae* 27, *Serratia marcescens* 27, *Proteus vulgaris* 44, *Proteus mirabilis* 27, *Proteus rettgeri* 27, *Proteus morganii* 27, *Haemophilus influenzae* 31, *Haemophilus haemolyticus* 6, *Haemophilus parainfluenzae* 45, *Haemophilus parahaemolyticus* 20) の計 678 株について、日本化学療法学会規定の方法<sup>4)</sup> に従って CCL と CEX の最小発育阻止濃度 (MIC) を求め両剤を比較した。*Escherichia coli* (E. coli) NIHJ JC2 を対照菌株とし、測定用平板培地は

Mueller Hinton agar (BBL) を使用し、(*H. influenzae* のみは 5% フィルデス消化血液培地を使用) 増菌用培地は Trypticase Soy Broth (BBL) を使用した。

薬剤の培地含有濃度系列は 100  $\mu\text{g/ml}$  から 2 倍稀釈して 10 系列を作製し、接種菌量は  $10^8/\text{ml}$  として多目的アパラーツ (武藤化学) にて接種し、 $30^\circ\text{C}$ 、18~20 時間培養後判定した。耐性菌についてはいわゆる 2 点法は行なわなかった。

実験成績：標準株に対する抗菌力の成績を Table 1 に示した。対照菌株とした *Escherichia coli* NIHJ JC2 株に対する MIC 値は両剤とも 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。その他の株についても、CCL は CEX と同様に広域抗菌スペクトラムを有し、全般に CEX と同等か小さい MIC 値を示した。各種の臨床材料分離菌に対する成績を Table 2, 3 に示し、代表菌種の CCL と CEX との相関を Fig 2~13 に示した。

Table 1 Antibacterial activity

| Organisms                                | MIC $\mu\text{g/ml}$ |             |
|--|----------------------|-------------|
|  | CCL                  | CEX         |
| <i>Staphylococcus aureus</i> FDA209P     | 1.56                 | 3.13        |
| <i>Staphylococcus aureus</i> SMITH       | 1.56                 | 3.13        |
| <i>Staphylococcus aureus</i> TERAJIMA    | 1.56                 | 3.13        |
| <i>Micrococcus luteus</i> PC 11001       | $\leq 0.20$          | $\leq 0.20$ |
| <i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341      | $\leq 0.20$          | $\leq 0.20$ |
| <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633       | $\leq 0.20$          | 0.78        |
| <i>Salmonella typhi</i> H901             | 0.78                 | 6.25        |
| <i>Shigella dysenteriae</i> EW 3         | $\leq 0.20$          | 1.56        |
| <i>Shigella flexner</i> 2a EW 10         | 0.78                 | 3.13        |
| <i>Shigella flexner</i> 3a EW 14         | 0.78                 | 3.13        |
| <i>Escherichia coli</i> NIHJ-JC2         | 6.25                 | 6.25        |
| <i>Escherichia coli</i> BHN              | 1.56                 | 3.13        |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602     | 1.56                 | 12.5        |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> DENKEN      | 1.56                 | 3.13        |
| <i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100       | 0.78                 | 6.25        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490 | 100<                 | 100<        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI  | 100<                 | 100<        |

*Staphylococcus aureus* 52 株と  $\beta$ -*Streptococcus* 27 株のグラム陽性球菌では CCL と CEX はほとんど同様の分布を示した。*Staphylococcus aureus* ではともに 6.25  $\mu\text{g/ml}$  にピークをもち  $\beta$ -*Streptococcus* は、CCL では 0.78  $\mu\text{g/ml}$  に、CEX では 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示

した。グラム陰性桿菌では、CCL は CEX に比し同等ないしは概して強い抗菌力を示した。特に *Citrobacter diversus*, *Citrobacter intermedius*, *Klebsiella aerogenes*, *Proteus mirabilis* に対する成績は Table 2, Fig. 2~13 に示す通り、CCL は CEX よりかなり優れており、その他 *Salmonella*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Enterobacter* sp. でも若干 CCL が強い抗菌力を示した。*Serratia marcescens*, および *Proteus mirabilis* を除く他の *Proteus* 群にはすべて CCL, CEX とともに 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC 値であった。また臨床分離の *Haemophilus* 属 102 株においては、*H. influenzae*, *H. haemolyticus*, *H. parainfluenzae* ではほぼ同等の MIC 値を示したが、*H. parahaemolyticus* では CCL が優れていた。

## 2. 健康成人男子における血中濃度および尿中排泄

実験方法：健康成人男子 2 例 (29 才 56 kg, 37 才 67 kg) を対象とした。空腹時に CCL 500 mg 内服させ、30 分、1, 2, 4 および 6 時間目の 5 回経時的に採血、蓄尿を行ない、これらを被検体とした。測定方法は、*Escherichia coli* NIHJ JC2 を検定菌とした薄層カップ法によった。測定用平板培地は、肉エキス 1.5 g, 酵母エキス 3.0 g, ポリペプトン 6.0 g, ブドウ糖 1.0 g, 寒天 12.0 g, 蒸留水 1,000 ml の組成で、pH 6.5 に調整したものをを用いた。標準曲線は、CCL 100  $\mu\text{g/ml}$  から倍数稀釈して 12 系列を作り、血中濃度測定には人血清を、尿中濃度測定には pH 7.2, 1/15 M リン酸緩衝液を標準液とし、尿は同緩衝液で適宜稀釈したものをを用いて測定した。

実験結果：血中濃度測定成績を Fig. 14 に示した。血中濃度ピーク値は 2 例とも投与後 1 時間目にあり、8.3  $\mu\text{g/ml}$  と 12.8  $\mu\text{g/ml}$  で平均 10.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。以後すみやかに減少していき、投与後 4 時間目には 2 例とも血中濃度は 0 となった。同時に行なった尿中排泄量測定成績を Fig. 15 に示した。各時間ごとの尿量および尿中濃度を測定し、各時間ごとの尿中排泄量を求め、その累計を表に示した。1~2 時間後には約 75% が排泄され、4~6 時間後には 89.9, 92.2% の尿中回収率であった。

## 3. 慢性気道感染症例における血中および喀痰内移行濃度

実験方法：血中濃度は 48 才女性 (64 kg) と 70 才女性 (35 kg) の気管支拡張症の 2 症例に本剤 500 mg を朝食後に経口投与し、経時的に採血して人血清を標準液としたカップ法で測定した。同様に喀痰内移行濃度は、膿性痰を喀出する上記気管支拡張症の 2 症例にて喀痰を 1 時間ごとに経時的に蓄痰し、pH 7.2, 1/15 M



Table 3 Antibacterial activity of CCL & CEX against *Haemophilic* bacilli isolated from clinical materials  
Inoculum size:  $10^8$  cells/ml

| Organisms                               | Drug | MIC         |      |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     |      |
|---|------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|
|   |      | $\leq 0.05$ | 0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 100< |
| <i>H. influenzae</i><br>(31 str.)       | CCL  |             |      |      | 4    | 5    | 11   | 9    | 1    | 1    |    |    |     |      |
|   | CEX  | 2           |      |      | 3    | 5    | 5    | 9    | 4    | 1    |    |    |     | 2    |
| <i>H. haemolyticus</i><br>(6 str.)      | CCL  |             |      |      |      |      |      |      |      |      | 3  | 1  | 2   |      |
|   | CEX  |             |      | 2    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |    |    |     |      |
| <i>H. parainfluenzae</i><br>(45 str.)   | CCL  | 1           | 1    | 2    | 2    | 4    | 15   | 15   | 3    | 2    |    |    |     |      |
|   | CEX  | 1           |      | 2    | 1    | 2    | 6    | 12   | 13   | 8    |    |    |     |      |
| <i>H. parahaemolyticus</i><br>(20 str.) | CCL  |             |      | 1    | 7    | 10   |      | 2    |      |      |    |    |     |      |
|   | CEX  |             |      |      | 1    | 1    | 11   | 6    | 2    |      |    |    |     |      |

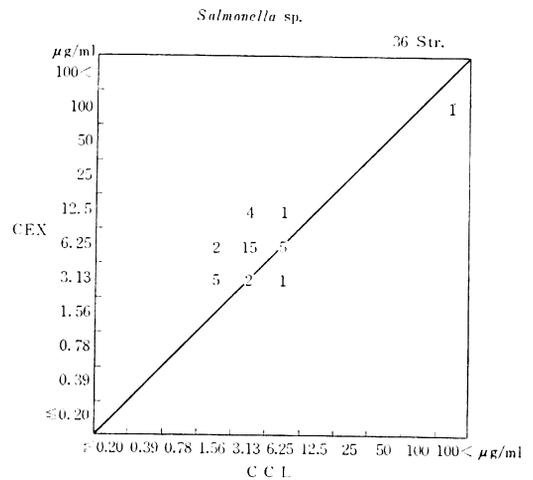


Fig. 4 Correlation of sensitivity between CCL and CEX

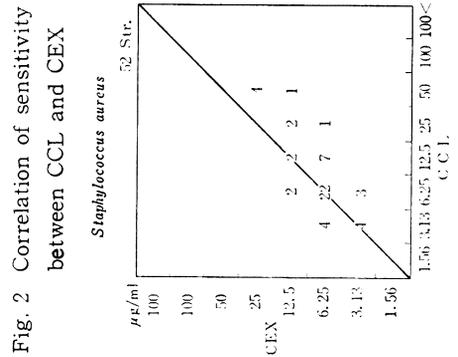


Fig. 2 Correlation of sensitivity between CCL and CEX

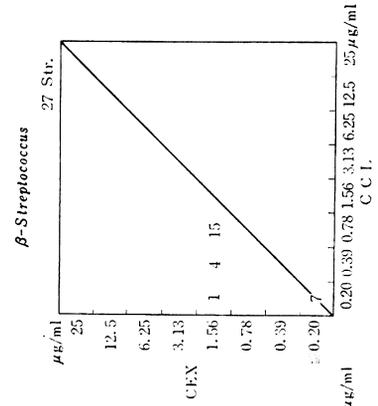


Fig. 3 Correlation of sensitivity between CCL and CEX

Fig. 5 Correlation of sensitivity between CCL and CEX

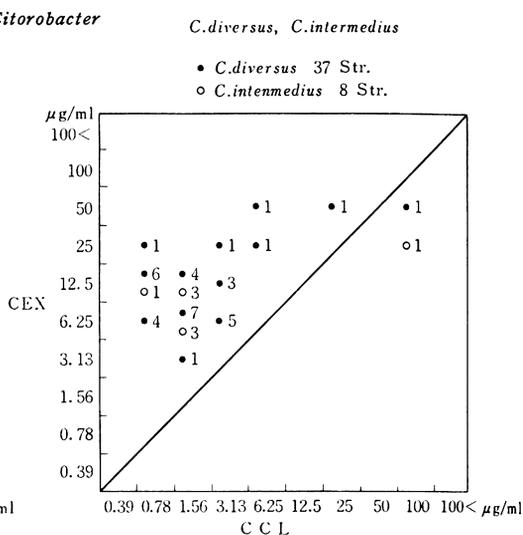
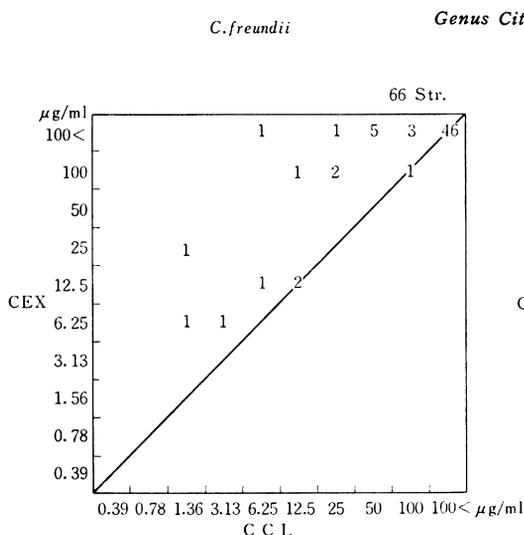


Fig. 6 Correlation of sensitivity between CCL and CEX

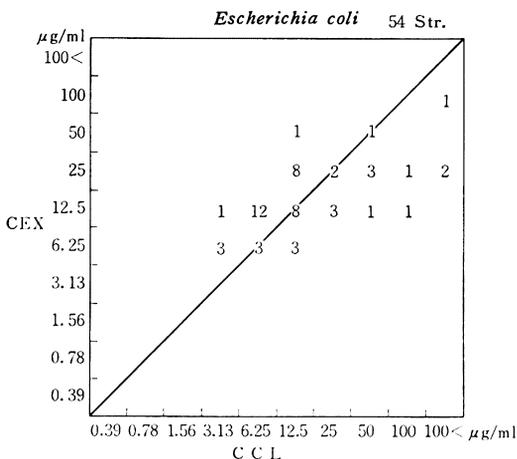
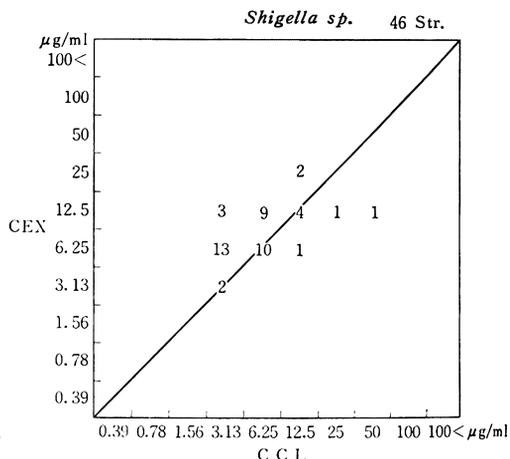


Fig. 7 Correlation of sensitivity between CCL and CEX



リン酸緩衝液を標準液としたカップ法で測定し、両者の移行濃度を比較した。

**実験成績：**血中濃度測定成績および喀痰内濃度の成績を Fig. 16, 17 に示した。血中濃度ピーク値はともに投与後 2 時間目にあり、1.0, 2.3  $\mu\text{g/ml}$ 、平均 1.65  $\mu\text{g/ml}$  であった。前者 (48 才女性) では投与後 0~1 時間目の喀痰にピーク値 0.13  $\mu\text{g/ml}$ 、以後漸減していったが、4 時間目以後に再び上昇傾向を示した。後者 (70 才女性) では投与後 1~2 時間目に 0.16  $\mu\text{g/ml}$  を示し、一度減少したが、再び 3 時間目以後上昇し、4~5 時間後にピーク値 0.17  $\mu\text{g/ml}$  を示した。

#### 4. 臨床効果および副作用

**対象症例ならびに投与方法、投与量：**対象症例は呼吸器感染症 21 例 (気管支肺炎 13 例、急性気管支炎 1 例、慢性気管支炎 3 例、肺化膿症 1 例、気管支拡張症 3 例) および尿路感染症 6 例 (膀胱炎 2 例、腎盂腎炎 4 例) の合計 27 例で、年齢は 21 才から 74 才、男性 10 例、女性 17 例であった。全例本剤単独の経口投与方法にて投与した。1 日投与量は、750 mg~1,500 mg (1 回 250~500 mg, 1 日 3~4 回投与) で、5 日から最高 20 日間投与し、総投与量は 3.75 g から 21 g であった。



Fig. 12 Correlation of sensitivity between CCL and CEX

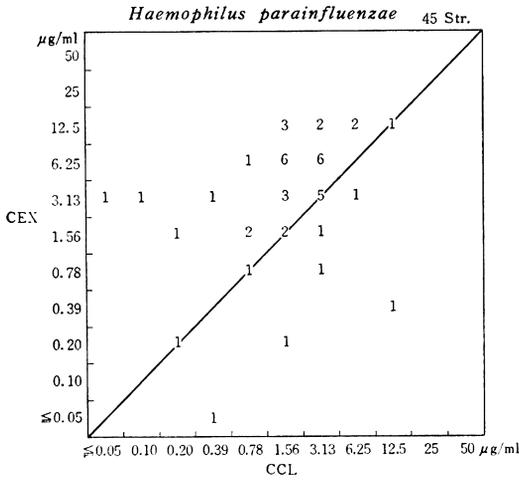


Fig. 13 Correlation of sensitivity between CCL and CEX

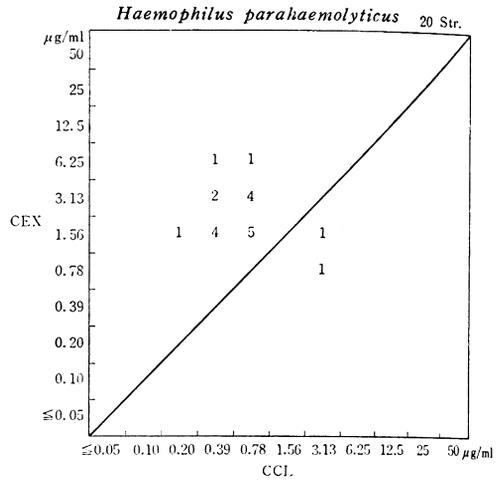
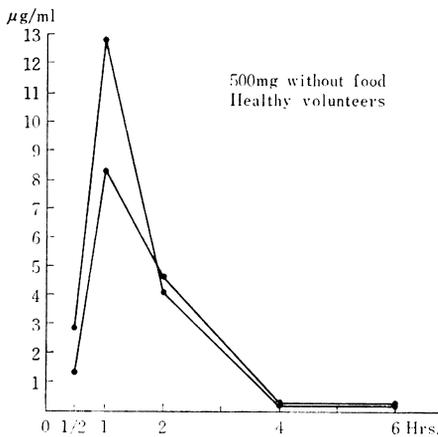
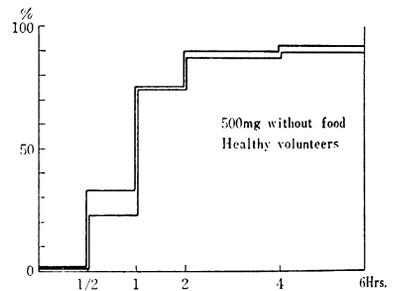


Fig. 14 Serum levels of CCL after oral administration



| Time(Hrs.)<br>Case         | 1/2 | 1    | 2   | 4   | 6   |
|----------------------------|-----|------|-----|-----|-----|
| TAKEDA, H.<br>29yo, 56kg   | 1.3 | 8.3  | 4.6 | 0.0 | 0.0 |
| NAKAMORI, M.<br>37yo, 67kg | 2.8 | 12.8 | 4.1 | 0.0 | 0.0 |

Fig. 15 Urinary excretion of CCL after oral administration



| H. T. | Time (Hrs.)                | Time (Hrs.) |        |       |       |      |
|-------|----------------------------|-------------|--------|-------|-------|------|
|       |                            | 0~1/2       | 1/2~1  | 1~2   | 2~4   | 4~6  |
| M. N. | Urine (ml)                 | 60          | 16     | 37    | 60    | 40   |
|       | Level ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 117         | 10,000 | 5,700 | 1,220 | 275  |
| S. Y. | Recovery (mg)              | 7.0         | 160.0  | 210.9 | 73.2  | 11.0 |
|       | Urine (ml)                 | 80          | 55     | 90    | 165   | 135  |
| M. N. | Level ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 71          | 3,060  | 2,890 | 136   | 105  |
|       | Recovery (mg)              | 5.9         | 107    | 260.1 | 63.2  | 14.2 |

5. 症例

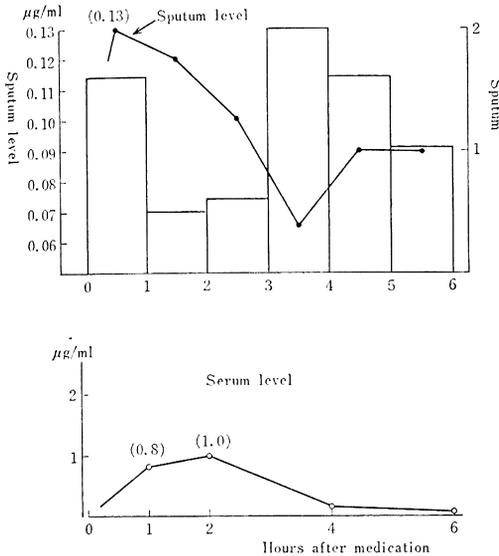
ここで良好な経過をとった症例を呈示する。

症例 No. 26 田○馨, 34 才, 女性, 主婦 (Fig. 18)  
臨床診断: 腎盂腎炎

昭和 53 年 5 月 13 日頃より排尿後の残尿感および頻尿あり。5 月 15 日より夕方から 38~39°C の発熱出

現。同時に悪寒、腰痛を伴い、5 月 17 日本院を受診してきた。検尿は、蛋白尿 (+), 糖 (-), 沈渣: 赤血球 1~2 個/1 視野, 白血球 11~12 個/1 視野, 上皮 (+), 円柱 (+), と膿尿を認め、中間尿細菌培養では、*E. coli* が  $10^7$  個/ml に検出され、血沈 1 時間値 42 mm, CRP 3 (+), 白血球数 7,900 と炎症反応を認めた。CCL 1

Fig. 16 Serum levels and sputum levels after oral administration of CCL 500mg, oral



S. HASHIMOTO 48 years-old female 64 kg bronchiectasis

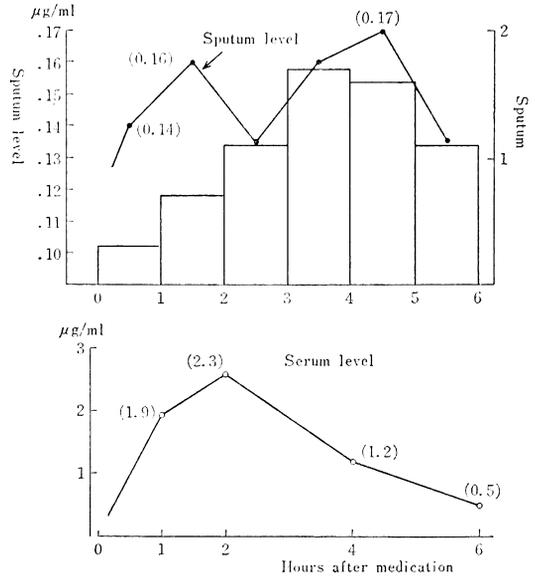
日量 750 mg 分 3, 経口投与を 7 日間行ったが, 投与後 3 日目より解熱し, 腰痛, 悪寒等の症状もすみやかに消失し, 投与後 5 日目には蛋白尿, 膿尿ともに消失し, 尿細菌検査にても菌は消失した。血沈 1 時間値 25 mm, CRP (-), 白血球数 5,200 と改善した。UTI 診断基準に従い著効と判定した。とくに本剤の副作用は認めなかった。

症例 No. 6 森○ヨ, 63 才, 60 kg, 女性, 主婦 (Fig. 19)

臨床診断: 気管支拡張症

昭和 43 年頃から咳嗽, 喀痰が出現した。昭和 50 年頃より特に 1~3 月頃に症状が増強し発熱をくり返し, 最近 38~39°C の発熱および, 黄色粘調痰を認め, 近医にて AMPC 1 日量 1,000 mg 分 4, 5 日間内服をうけるも症状充分回復せず本院を受診してきた。胸部レ線像は, 特に右中葉に一致した浸潤影が認められ, 喀痰の細菌検査にて *H. influenzae* が検出された。感受性テストにては CEX, ABPC ともに (+) であった。検査所見では, 血沈 101/132, CRP (2+), 白血球数 8,400 (好中球 73%) を示した。CCL 1 日量 1,000 mg 分 4, 7 日間経口投与を行ったところ, 喀痰中の *H. influenzae* は, すみやかに消失し, 発熱, 膿性痰等の臨床症状も改善し, CRP (-) となったが, 血沈は 97/126, 白血球数 9,200 (好中球 68%) と未だ炎症所見は残存したが臨床

Fig. 17 Serum levels and sputum levels after oral administration of CCL 500mg, oral



T. MURAK 70 years-old female 35 kg bronchiectasis

的に有効と判定した。特に本剤の副作用は認めなかった。本例では, 前医にて AMPC の投与にもかかわらず初診時の喀痰の細菌検査より *H. influenzae* が検出され, CCL にてすみやかに除菌され, ABPC 耐性の *H. influenzae* であることも予想された。

考 按

近年, 化学療法剤の開発はめざましく, 特に合成ペニシリン系, セファロsporin系, アミノグリコシド系を中心とした抗生剤の開発は目をみはるものがある。これら抗生剤の普及とともに細菌感染症の様相も著しく変貌し, 従来無毒とされた弱毒性グラム陰性桿菌による感染症が台頭してきている。抗生剤の開発と分離菌ならびにその耐性度とは密接な関連があり, グラム陰性菌にも有効な合成ペニシリン剤 ABPC が開発されて久しいが, 昭和 53 年 6 月の第 26 回日本化学療法学会総会では本邦で, はじめての ABPC 耐性の *H. influenzae* の分離例が報告され, 以来同様の報告が増加している。ところで米国 Eli Lilly 社で開発された経口用セファロsporin系抗生物質 Cefaclor は従来我国において広く使用されている CEX に比べ特に ABPC 耐性の *H. influenzae* に対しても強い抗菌力を有する点で特徴があるとされる。

今回私達は, 本剤を入手する機会を得たので, CEX

Table 4 Clinical effect of CCL  
 --- Respiratory infections ---

| No. | Age, Sex, Wt | Name | Clinical Diagnosis           | Dosis (days) Total (g) | Bacteriology   | WBC, CRP, ESR (1h.)                   | Chest X-ray       | Effect | Remarks (Side effect)                 |
|-----|--------------|------|------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|-------------------|--------|---------------------------------------|
| 1   | 64 M         | I.T. | Broncho-pneumonia            | 0.5 X 3 (7) 10.5 g     | $\alpha$ -Streptococcus<br>Neisseria<br>↓*                 | 13,700 6(+) 26<br>↓ ↓<br>9,200 (-) 90 | Almost improved   | +++    | (-)                                   |
| 2   | 73 F         | H.I. | Broncho-pneumonia            | 0.25 X 4 (12) 12.0 g   | $\alpha$ -Streptococcus<br>Neisseria<br>↓                  | 9,400 (+) 72<br>↓ ↓<br>6,100 (+) 45   | Not improved      | -      | Old pul. tbc<br>Bronchiectasis<br>(-) |
| 3   | 65 M         | Z.U. | Broncho-pneumonia            | 0.5 X 3 (10) 15.0 g    | Neisseria<br>↓   | 7,700 5(+) 65<br>↓ ↓<br>6,700 (-) 3   | Almost improved   | +++    | (-)                                   |
| 4   | 23 F         | M.M. | Bronchiectasis               | 0.25 X 3 (7) 5.25 g    | $\alpha$ -Streptococcus<br>Neisseria<br>↓                  | 6,800 (+) 40<br>↓ ↓<br>7,000 (-) 17   |                   | +++    | (-)                                   |
| 5   | 22 M         | S.K. | Bronchiectasis               | 0.5 X 3 (7) 10.5 g     | $\alpha$ -Streptococcus<br>Neisseria<br>↓                  | 8,300 (+) 24<br>↓ ↓<br>7,000 (-) 12   | Not changed       | ++     | (-)                                   |
| 6   | 63 F         | M.M. | Bronchiectasis               | 0.25 X 4 (7) 7.0 g     | H. influenzae<br>↓<br>$\alpha$ -Streptococcus<br>Neisseria | 8,400 (++) 101<br>↓ ↓<br>9,200 (-) 97 | Slightly improved | ++     | (-)                                   |
| 7   | 72 M         | Y.S. | Chronic bronchitis           | 0.25 X 3 (7) 5.25 g    | $\alpha$ -Streptococcus<br>Neisseria                       | 6,500 (+) 40<br>↓ ↓<br>5,000 (-) 30   | Not changed       | ++     | (-)                                   |
| 8   | 27 M         | M.T. | Chronic bronchitis           | 0.25 X 3 (7) 5.25 g    | $\alpha$ -Streptococcus<br>Neisseria                       | 9,100 (++) 6<br>↓ ↓<br>6,900 (-) 2    | Not changed       | +++    | (-)                                   |
| 9   | 24 F         | T.M. | Acute bronchitis             | 0.5 X 3 (7) 10.5 g     | Neisseria<br>↓   | 6,400 (-) 20<br>↓ ↓<br>8,700 (-) 13   | Not changed       | +++    | With UTI<br>(-)                       |
| 10  | 35 F         | H.F. | Lung Abscess (Broncho. cyst) | 0.25 X 3 (10) 7.5 g    | Normal flora<br>↓<br>Normal flora                          | 6,600 (-) 15<br>↓ ↓<br>5,900 (-) 17   | Improved          | ++     | (-)                                   |

|    |                 |    |                       |                            |                                  |                      |                   |               |                        |     |     |
|----|-----------------|----|-----------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------|-------------------|---------------|------------------------|-----|-----|
| 11 | R.T.<br>61<br>F | 40 | Broncho<br>pneumonia  | 0.5 X 3<br>(10)<br>15 g    | No sputum                        | 6,000<br>↓<br>4,600  | (-)<br>↓<br>(-)   | 26<br>↓<br>12 | Moderately<br>improved | ++  | (-) |
| 12 | M.T.<br>60<br>F | 55 | Chronic<br>bronchitis | 0.25 X 3<br>(20)<br>15 g   | <i>H. influenzae</i><br>↓<br>(-) | 5,700<br>↓<br>4,200  | (-)<br>↓<br>(-)   | 20<br>↓<br>20 | Not changed            | ++  | (-) |
| 13 | T.K.<br>74<br>M | 50 | Broncho-<br>pneumonia | 0.25 X 3<br>(14)<br>10.5 g | No sputum                        | 4,500<br>↓<br>5,600  | (-)<br>↓<br>(-)   | 15<br>↓<br>11 | Slightly<br>improved   | ++  | (-) |
| 14 | K.I.<br>48<br>F |    | Broncho-<br>pneumonia | 0.5 X 3<br>(7)<br>10.5 g   | Not done                         | 5,400<br>↓<br>6,400  | (-)<br>↓<br>(-)   | 12<br>↓<br>8  | Slightly<br>improved   | +   | (-) |
| 15 | M.K.<br>41<br>F |    | Broncho-<br>pneumonia | 0.25 X 4<br>(14)<br>14 g   | Normal flora<br>↓                | 8,100<br>4(+)        | 4(+)              | 50            |                        | -   | (-) |
| 16 | Y.S.<br>54<br>M |    | Broncho-<br>pneumonia | 0.25 X 3<br>(7)<br>5.25 g  | Normal flora<br>↓                | 7,600<br>↓<br>5,300  | (-)<br>↓<br>(-)   | 41<br>↓<br>27 | Slightly<br>improved   | +   | (-) |
| 17 | H.H.<br>34<br>F |    | Broncho-<br>pneumonia | 0.25 X 3<br>(14)<br>15.5 g | Normal flora<br>↓                | 12,500<br>↓<br>7,200 | 3(+)<br>↓<br>(-)  | 80<br>↓<br>29 | Improved               | +++ | (-) |
| 18 | H.K.<br>59<br>F |    | Broncho-<br>pneumonia | 0.25 X 4<br>(7)<br>7 g     | <i>S. pneumoniae</i> (+++)<br>↓  | 11,600<br>↓<br>8,500 | 3(+)<br>↓<br>(-)  | 26<br>↓<br>21 | Slightly<br>improved   | +   | (-) |
| 19 | T.M.<br>67<br>F |    | Broncho-<br>pneumonia | 0.25 X 3<br>(7)<br>5.25 g  | Not done                         | 5,300<br>↓<br>1(+)   | 2(+)<br>↓<br>1(+) | 68<br>↓<br>55 | Moderately<br>improved | +   | (-) |
| 20 | I.H.<br>53<br>M |    | Broncho-<br>pneumonia | 0.25 X 3<br>(7)<br>5.25 g  | <i>S. pneumoniae</i><br>↓<br>(-) | 15,200<br>↓<br>7,100 | 6(+)<br>↓<br>1(+) | 92<br>↓<br>19 | Improved               | +++ | (-) |
| 21 | M.S.<br>53<br>M |    | Broncho-<br>pneumonia | 0.5 X 3<br>(7)<br>10.5 g   | Not done                         | 7,400                |                   | 85            | ?                      | ?   | (?) |

\* : not examined because of no sputum

Table 4 Clinical effect of CCL  
 ---- U.T.I. ----

| No. | Name<br>Age, Sex, Wt | Clinical<br>Diagnosis     | Dosis<br>(days)<br>Total (g) | Bacteriology   | WBC, CRP,<br>ESR               | Effect | Remarks<br>(Side effect) |
|-----|----------------------|---------------------------|------------------------------|--|--------------------------------|--------|--------------------------|
| 22  | T.Z.<br>42 F 53      | Pyelonephritis            | 0.5 × 3<br>(10)<br>15.0 g    | <i>E. coli</i> $\geq 10^5$ /ml<br>↓<br><i>E. coli</i> $10^3$ /ml | (-) 39<br>↓<br>(-) 30          | ++     | (-)                      |
| 23  | R.S.<br>21 F 46      | Pyelonephritis            | 0.5 × 3<br>(14)<br>21.0 g    | <i>E. coli</i> $\geq 10^5$ /ml<br>↓<br>(-)                       | 7,800 (++)<br>↓<br>5,700 (-) 6 | +++    | (-)                      |
| 24  | M.Y.<br>42 F 40      | Chronic<br>pyelonephritis | 0.25 × 3<br>(7)<br>5.25 g    | <i>E. coli</i> $\geq 10^5$ /ml<br>↓<br>(-)                       | 12,300 6(+)<br>↓<br>9,200 1(+) | +++    | (-)                      |
| 25  | F.K.<br>61 F 35      | Cystitis<br>(CCF)         | 0.25 × 3<br>(5)<br>3.75 g    | <i>E. coli</i> $10^7$ /ml<br>↓<br>(-)                            | 4,500 (-)<br>↓<br>4,200 (-)    | ++     | (-)                      |
| 26  | K.T.<br>34 F.        | Pyelonephritis            | 0.25 × 3<br>(7)<br>5.25 g    | <i>E. coli</i> $10^7$ /ml<br>↓<br>(-)                            | 7,900 3(+)<br>↓<br>5,200 (-)   | +++    | (-)                      |
| 27  | Z.N.<br>31 F.        | Cystitis                  | 0.25 × 3<br>(7)<br>5.25 g    | (?)<br>↓<br>(?)  | 6,300 1(+)<br>↓<br>5,800 (-)   | +++    | (-)                      |

Table 5 Summary of clinical effect of CCL

|                                 | (+++)     | (++)     | (+)      | (-)      | (?)      |
|---------------------------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| <b>1. Respiratory Infection</b> |           |          |          |          |          |
| Bronchopneumonia                | 4         | 2        | 4        | 2        | 1        |
| Acute bronchitis                | 1         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| Chronic bronchitis              | 1         | 2        | 0        | 0        | 0        |
| Lung abscess                    | 0         | 1        | 0        | 0        | 0        |
| Bronchiectasis                  | 1         | 2        | 0        | 0        | 0        |
| <b>2. Urinary Infection</b>     |           |          |          |          |          |
| Cystitis                        | 1         | 1        | 0        | 0        | 0        |
| Pyelonephritis                  | 3         | 1        | 0        | 0        | 0        |
| <b>Total</b>                    | <b>11</b> | <b>9</b> | <b>4</b> | <b>2</b> | <b>1</b> |

Efficacy : 20/26 = 77%

を対照薬剤として標準株および各種臨床分離菌に対する抗菌力を検討した。グラム陽性菌およびグラム陰性桿菌に広い抗菌域を示し、*Citrobacter diversus*, *Citrobacter intermedius*, *Klebsiella aerogenes*, *Proteus mirabilis*, においては明らかに CCL が CEX より低い MIC 値を示し、約 2~3 管程度優れていた。また、*Salmonella*, *Citrobacter freundii*, *E. coli*, *Shigella*, *Enterobacter sp.*,  $\beta$ -*Streptococcus* でも 1 管程度 CCL が強い抗菌力を示した。*Haemophilus* 属において、*H. parahaemolyticus* に対しては CCL が優れていたが、*H. influenzae*, *H. haemolyticus* および *H. parainfluenzae* では CEX と

ほぼ同等の MIC 値分布であった。最近特にグラム陰性桿菌感染症が明らかに増加しており、グラム陰性桿菌に対しては CEX に比較してより有効であろうと思われる。*Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* 以外の *Proteus spp.* および標準株の *Pseudomonas aeruginosa* ではすべて 100  $\mu\text{g/ml}$  以上であった。

本剤の健康成人男子における血中濃度および尿中排泄の検討では、投与後 1 時間目にピークとなり（ピーク値 8.3, 12.8  $\mu\text{g/ml}$ ）、尿中排泄は 1~2 時間後にはほぼ 75%、4~6 時間後に約 90% の排泄率を示し、1~2 時間後の値は 3,060~10,000  $\mu\text{g/ml}$  を示した。また、膿性痰を喀出する気管支拡張症の 2 例において同様に血中濃度および喀痰中への移行濃度を測定したが、血中濃度は 2 例とも投与後 2 時間目にピーク値 1.0 および 2.3  $\mu\text{g/ml}$  を示した。この成績は従来の CCL の報告と比べると低値であるが、検体採血採尿後長時間保存したため活性が低下したものと考えられた。喀痰内移行濃度は、投与後 1 時間前後に 1 つのピークがあり、以後漸減していったが、一例では 4 時間目以後に軽度上昇し、他の一例では 4~5 時間目にさらに高いピーク値を示した（ピーク値はそれぞれ 0.13, 0.17  $\mu\text{g/ml}$ ）。

尿路感染症における本剤の臨床効果は 6 例中起炎菌不明の 1 例を除けば、他はすべて *E. coli* であったが、臨床的には極めて高率な有効率を示した。

呼吸器感染症における本剤の臨床効果は、急性気管支炎、肺化膿症の各 1 例および慢性気管支炎、気管支拡張症の慢性気道感染症 6 例すべてに有効以上の効果を示した。中でも、慢性気管支炎、気管支拡張症の各 1

Fig. 18 Case No. 26 K. T. 34 y. o., F. Clinical diagnosis : Pyelonephritis

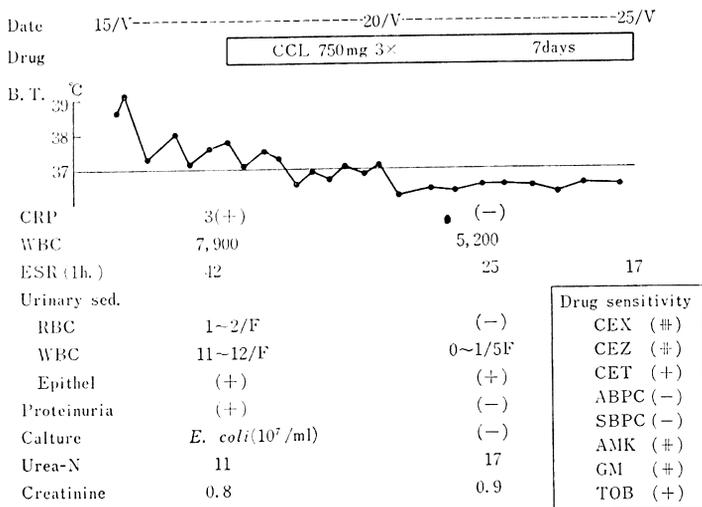
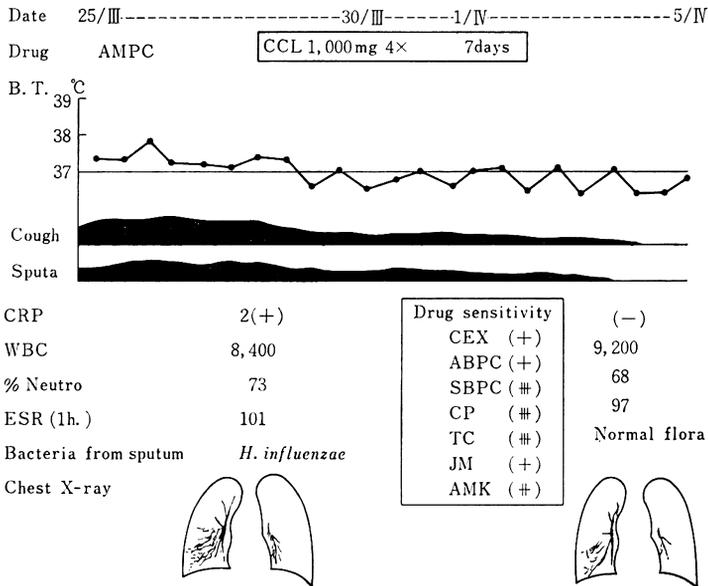


Fig. 19 Case No. 6 M. M. 63 y. o., F. (60 kg) Clinical diagnosis :  
Bronchiectasis



例で、起炎菌が *H. influenzae* による感染であったものには、本剤投与後すみやかに菌の消失をみ、臨床症状にも改善がみられた。軽～中等度の急性気管支肺炎例 13 例においては、判定不能の 1 例を除き、起炎菌が明らかかなものが 2 例 (いずれも *Streptococcus pneumoniae*) あり、これらは 1 例が著効、他の 1 例はやや有効の成績を得た。他の 10 例は起炎菌が不明であったが、著効 3、有効 2、やや有効 3、無効 2 例と、有効率は 50.0% であった。

これは本剤の経口投与における喀痰中移行濃度がピーク値で 0.13~0.17 µg/ml と低いことにもよると思われた。

#### 文 献

- 1) SCHELD, W. M.; O. M. KORZENIOWSKI & M. A. SANDE:  
*In vitro* susceptibility studies with cefaclor and cephalexin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12(2): 290~292, 1977
- 2) 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)
- 3) Cefaclor の概要. 塩野義製薬株式会社, 1978
- 4) MIC 測定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法 (1968 年制定, 1974 年改訂). *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975
- 5) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第二版). 昭和 53 年 6 月 16 日
- 6) 原 耕平, 齊藤 厚, 那須 勝, 広田正毅: 感染症と化学療法. 内科 39: 76~83

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES  
ON CEFACLOR, A NEW CEPHALOSPORIN DERIVATIVE

YOSHITERU SHIGENO, KEIKO CHO, HIKARU TANAKA, AKIMITSU TOMONAGA,  
TATSURO NAGASAWA, NOBUHIRO HORIUCHI, KEISHUN NAKASONE, MASAKI NIROTA,  
KINICI IHZUMIKAWA, ROKUSHI OKA, NOBUOKI MORI, MASAO NAKATOMI,  
MASARU NASU, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine  
CHIKAKO MOCHIDA, KATSUHIKO SAWATARI, FUMIAKI IORI and AI HAYASHI  
The Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University School of Medicine.

Laboratory and clinical studies on cefaclor (CCL), a new antimicrobial agent, were carried out and the results were as follows.

1) Antibacterial activity:

Minimum inhibitory concentrations (MICs) of CCL against total 678 strains consisting of 661 strains isolated from various clinical specimens (*Staphylococcus aureus* 52,  $\beta$ -*Streptococcus* 27, *Salmonella* 36, *Citrobacter freundii* 66, *Citrobacter diversus* 37, *Citrobacter intermedius* 8, *Escherichia coli* 54, *Shigella* 46, *Klebsiella aerogenes* 27, *Enterobacter aerogenes* 27, *Enterobacter cloacae* 27, *Serratia marcescens* 27, *Proteus vulgaris* 44, *Proteus mirabilis* 27, *Proteus rettgeri* 27, *Proteus morgani* 27, *Haemophilus influenzae* 31, *Haemophilus haemolyticus* 6, *Haemophilus parainfluenzae* 45, *Haemophilus parahaemolyticus* 20) and 17 standard strains subcultured in our department, were compared with those of cephalixin (CEX). The antibacterial activity of CCL was stronger than that of CEX in general.

2) Absorption and excretion in man:

Two healthy male adults were given 500 mg of CCL orally at fasting time and the peak serum levels were 8.3 and 12.8  $\mu\text{g/ml}$  one hour after administration. Urinary recovery rates were 75% 1 to 2 hours and 90% 4 to 6 hours after administration.

3) Serum and sputum levels in chronic respiratory infections

Two patients with bronchiectasis were given 500 mg of CCL orally at fasting time. The peak serum levels were 1.0 and 2.3  $\mu\text{g/ml}$  2 hours after administration, and the peak sputum levels were 0.13  $\mu\text{g/ml}$  0 to 1 hour and 0.17  $\mu\text{g/ml}$  4 to 5 hours after administration.

4) Clinical effect and adverse reaction:

Twenty one cases with pulmonary infections (bronchopneumonia 13, acute bronchitis 1, chronic bronchitis 3, lung abscess 1, bronchiectasis 3) and 6 cases with urinary tract infections (cystitis 2, pyelonephritis 4) were given 750~1,500 mg of CCL daily for 5~20 days. Overall efficacy rate was 77% (20/26) (excellent 11, good 9, fair 4, poor 2, not evaluable 1). Subjective and objective symptoms, hematological biochemical data, and renal functions were checked up before and after administration of CCL. No side effect was observed.