

新しい経口用セファロスポリン系抗生物質 Cefaclor に関する細菌学的評価

西野 武志・久保田 満寿代

京都薬科大学・微生物学教室

新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生物質 Cefaclor (CCL) について Cephalixin (CEX) を比較薬として細菌学的評価を行ない、以下の成績を得た。

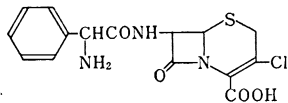
CCL は CEX と同様、グラム陽性菌群、陰性菌群に幅広い抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力は CEX に比べ約 2~8 倍優れていた。臨床分離の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* の感受性分布では、 10^6 cells/ml の菌量を接種した場合、CCL は CEX の 2~8 倍優れた抗菌力を示した。しかし 10^8 cells/ml 接種時には、ある一部の菌種において菌量の影響が見られ、CEX と同様の感受性を示すものが認められた。抗菌力に及ぼす培地 pH、馬血清添加、接種菌量の影響では、馬血清添加で CCL のみはやや影響を受けたが、他は CEX とほぼ同様の傾向を示した。

増殖曲線に及ぼす影響では、CCL は CEX より優れた殺菌及び溶菌作用を示し、特に *E. coli* においては菌量の高い場合にも、MIC 付近の濃度で、速やかに強い殺菌及び溶菌作用を示した。

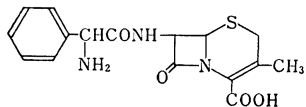
マウス実験的感染症に対し、CCL は CEX より優れた治療効果を示し、特に *E. coli*, *K. pneumoniae* 感染症においては、接種菌量の高い場合にも優れた ED_{50} 値を示した。

序 文

Cefaclor は米国 Eli Lilly 社で開発された新しい経口用セファロスポリン系抗生物質である。化学名は 3-chloro-7-D-(2-phenylglycinamido)-3-cephem-4-carboxylic acid であり、Cephalixin の 3 位の $-CH_3$ 基が $-Cl$ 基にかわった物質で、下記の構造を有する。



Cefaclor



Cephalixin

Cefaclor は分子式 $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ 、分子量 367.5 の白色ないし淡黄白色の結晶性粉末で、水にやや溶けにくい。粉末状態で安定であるが、水溶液にすると、室温放置時、特に溶液の pH がアルカリ側の場合に不安定である¹⁾。しかし温度を $4^\circ C$ 以下とするか、あるいは pH を酸性側 (4.5以下) とすれば、安定であると報告されている。

経口投与後、速やかに高い血中濃度が得られ、マウス δ に対する急性毒性 LD_{50} は経口投与で $>20,000mg/kg$ 、腹腔内注射で $1,575mg/kg$ 、皮下注射で $6,598mg/kg$ と言われている²⁾。

今回、私どもは Cefaclor に関する細菌学的評価を Cephalixin を比較薬として検討し、2、3 の新しい知見が得られたので報

告する。

実験材料および実験方法

1. 使用薬

Cefaclor (CCL, 塩野義製薬 K.K.) および Cephalixin (CEX, 塩野義製薬 K.K.) のいずれも力価の明らかなものを用いた。

2. 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性菌およびグラム陰性菌群に対する試験管内抗菌力を、日本化学療法学会感受性測定法³⁾に基づき、前培養に Tryptosoya broth (TSB, 日水)、感受性測定には Heart infusion agar (HIA, 日水) を用いて、 $37^\circ C$ 、20 時間培養後の最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。なお *Streptococcus* 群、*Corynebacterium diphtheriae* は 10% 馬血液加 HIA を用いた。また *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* については、GC medium (日水) を用い、嫌気性菌群の *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens* には Thioglycollate medium (TGC, 日水) を用いて、 $37^\circ C$ 、48 時間培養後の MIC を求めた。

3. 臨床分離株の感受性分布と感受性相関

臨床的に分離された *Staphylococcus aureus* 52 株、*Escherichia coli* 61 株、*Klebsiella pneumoniae* 42 株、*Proteus mirabilis* 32 株、*Proteus vulgaris* 32 株、*Proteus morgani* 26 株、*Proteus rettgeri* 16 株に対する抗菌力を、日本化学療法学会感受性測定法により測定し、

感受性分布と感受性相関を求めた。

4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地 pH, 馬血清添加, 接種菌量の影響を, *S. aureus* 209-P JC 株, *E. coli* NIH JC-2 株, *E. coli* No. 29 株, *K. pneumoniae* 株を試験菌とし, Heart infusion broth (HIB, 日水) を用いた液体希釈法により, 37°C, 20 時間培養後の MIC で検討した。

5. 増殖曲線に及ぼす影響

S. aureus 209-P JC 株, *E. coli* NIH JC-2 株, *E. coli* No. 29 株, *K. pneumoniae* 株を TSB で, 37°C, 20 時間培養後, この菌液を HIB で 10^{-3} ~ 10^{-4} に希釈し, これを biophotometer のセルに 8.1 ml ずつ分注した。そして培養約 3~3.5 時間後の対数増殖期, すなわち濁度 (T%) が 60% になった時 (約 10^7 cells/ml) に CCL および CEX の各濃度を作用し, 経時的な生菌数測定により, 増殖曲線に及ぼす影響を検討した。また 4. において, グラム陰性菌で CCL, CEX 共に MIC が

接種菌量によって大きく影響を受ける結果を得たので, 培養約 2 時間後, T% が 80% になった時 (約 10^6 cells/ml) にも薬を作用させ検討した。

6. マウス実験的感染症に対する治療効果

a) *S. aureus* 感染症に対する治療効果

S. aureus SMITH 株の斜面培養菌を生理的食塩水 (0.85%) に浮遊させ, 生理的食塩水にて希釈後 6% gastric mucin (Orthana-Kemisk-Fabrik-A/S) と等量混合し, この菌液の 0.5 ml を 1 群 10 匹の ddY-S ♂ マウス腹腔内に接種した。治療は菌接種 2 時間後に 1 回, 経口投与により行なった。治療効果 ED₅₀ は感染 7 日後までマウスの生死を観察し, その生存率から LITCHFIELD WILCOXON 法⁴⁾ により算出した。

b) *Streptococcus pyogenes* および *Streptococcus pneumoniae* 感染症に対する治療効果

S. pyogenes S-23 株, *S. pneumoniae* type III 株を 10% 馬血清加肉汁ブイヨンで, 37°C, 18 時間培養後,

Table 1 Antibacterial spectrum (Gram-positive bacteria)

Test strain	MIC (μg/ml)			
	CCL		CEX	
	10 ⁸ cells/ml*	10 ⁶ cells/ml	10 ⁸ cells/ml	10 ⁶ cells/ml
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-PJC	1.56	0.78	3.13	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	1.56	0.78	3.13	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> TERAJIMA	6.25	6.25	12.5	12.5
<i>Staphylococcus aureus</i> NEUMAUN	3.13	1.56	6.25	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	3.13	1.56	6.25	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80 (PC-R)	3.13	1.56	6.25	3.13
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.56	0.78	3.13	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.39	0.2	0.78	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> COOK	0.39	0.39	1.56	1.56
<i>Streptococcus faecalis</i>	100	50	> 100	> 100
<i>Streptococcus viridans</i>	> 100	50	> 100	> 100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I	12.5	12.5	50	25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II	3.13	0.78	6.25	3.13
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III	1.56	0.78	6.25	6.25
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	0.05	≤ 0.025	0.1	0.05
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	0.39	0.2	0.78	0.78
<i>Bacillus anthracis</i>	1.56	0.39	3.13	1.56
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.39	0.39	1.56	0.78
<i>Clostridium tetani</i>	0.78	0.39	3.13	1.56
<i>Clostridium perfringens</i>	1.56	1.56	12.5	12.5

* Viable cell counts of inocula suspensions were approximately 10⁸ per ml.

生理食塩水でそれぞれ 50 倍, 5,000 倍に希釈し, その 0.25 ml をマウス腹腔内に接種した。治療は菌接種 2 時間後に 1 回, 経口投与により行ない, ED₅₀ 値を求めた。

c) *E. coli* 感染症に対する治療効果

E. coli No. 29, KC-14 株を Nutrient broth (NB, 日水) で 37°C, 14 時間振盪培養後, NB で希釈し, 6% gastric mucin (Orthana-Kemisk-Fabrik-A/S) と等量混合した。この菌液の 0.5 ml をマウス腹腔内に接種し, 2 時間後に 1 回, 経口投与により治療を行なった。また, 接種菌量の治療効果に及ぼす影響を検討するため

に, 1.5×10^5 , 1.5×10^6 , 1.5×10^7 cells/mouse の菌液を腹腔内に接種し, 2 時間後 1 回治療により, それぞれの場合の ED₅₀ 値を求めた。

d) *K. pneumoniae* 感染症に対する治療効果

K. pneumoniae 株を NB で 37°C, 18 時間培養後, NB で希釈し, 6% gastric mucin (Orthana-Kemisk-Fabrik-A/S) と等量混合した。この菌液の 0.5 ml をマウス腹腔内に接種し, 2 時間後に 1 回治療を行なった。接種菌量の治療効果に及ぼす影響については, 5×10^3 , 5×10^4 , 5×10^6 cells/mouse の菌液を接種することによ

Table 2 Antibacterial spectrum (Gram-negative bacteria)

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Test strain	CCL		CEX	
	10 ⁸ cells/ml	10 ⁶ cells/ml	10 ⁸ cells/ml	10 ⁶ cells/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.1	0.05	0.39	0.2
<i>Neisseria meningitidis</i>	6.25	1.56	1.56	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	25	3.13	25	6.25
<i>Escherichia coli</i> NIH	25	3.13	25	12.5
<i>Citrobacter freundii</i> NIH10018-68	> 100	6.25	> 100	25
<i>Salmonella typhi</i> T-287	1.56	0.39	6.25	3.13
<i>Salmonella typhi</i> O-901	1.56	0.78	6.25	3.13
<i>Salmonella paratyphi</i> A	3.13	1.56	6.25	6.25
<i>Salmonella paratyphi</i> B	1.56	0.78	6.25	3.13
<i>Salmonella enteritidis</i>	1.56	0.78	6.25	6.25
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	6.25	0.78	12.5	6.25
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	3.13	0.78	6.25	6.25
<i>Shigella boydii</i> EW-28	12.5	1.56	25	6.25
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	3.13	0.78	6.25	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.56	0.78	6.25	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC9632	3.13	0.78	12.5	6.25
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC9394	> 100	25	> 100	50
<i>Enterobacter aerogenes</i>	> 100	50	> 100	100
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC10006	> 100	50	> 100	> 100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC9540	> 100	100	> 100	> 100
<i>Serratia marcescens</i> IFO3736	> 100	> 100	> 100	> 100
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	50	6.25	50	12.5
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	12.5	1.56	25	12.5
<i>Proteus morgani</i> KONO	> 100	100	> 100	> 100
<i>Proteus rettgeri</i> NIH96	> 100	0.78	> 100	6.25
<i>Proteus inconstans</i> NIH118	> 100	6.25	> 100	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.12	> 100	> 100	> 100	> 100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NC-5	> 100	> 100	> 100	> 100

り検討した。

実験結果

1. 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性および陰性菌群に対する試験管内抗菌力について検討した結果を Table 1, 2 に示した。CCL は CEX 同様、グラム陽性、陰性菌群に幅広い抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力は CEX に比較して 2~8 倍優れていた。すなわちグラム陽性菌群に対しては 10^8 cells/ml の菌液接種時、*S. aureus* 及び *S. epidermidis* に CCL は 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、CEX は 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。*Streptococcus* 群では *S. pyogenes* 及び *S. pneumoniae* に対し、CCL は 0.39~3.13、CEX は 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し有効であったが、*S. faecalis* および *S. viridans* に対しては無効であった。嫌気性菌の *C. tetani* および *C. perfringens* に対しては、CCL は 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、CEX は 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であった。接種菌液を 10^6 cells/ml とすると、MIC は平均して 2 倍小さな値となった。

グラム陰性菌群については 10^8 cells/ml の菌液接種時、*E. coli* に対して CCL、CEX はともに 25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。*K. pneumoniae* に対しては CCL は 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、CEX は 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、*Proteus* 群の中では *P. mirabilis* に対し、CCL は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、CEX は 25 $\mu\text{g/ml}$ で抗菌力を示したが、その他のインドール陽性 *Proteus* に対してはあまり良好な抗菌力を示さなかった。他のグラム陰性桿菌 *C. freundii*、*Enterobacter* 群、*S. marcescens*、*P. aeruginosa* に対しては抗菌力を示さなかった。接種菌液を 10^6 cells/ml とした場合、感受性菌において、CEX で 2~4 倍、CCL で 2~8 倍の MIC の低下があり、 10^8 cells/ml では高い MIC を示した *P. vulgaris*、*C. freundii* および *Enterobacter* 群でも MIC の低下の傾向がみられた。

2. 臨床分離株の感受性分布と感受性相関

臨床的に分離された *S. aureus* 52 株、*E. coli* 61 株、*K. pneumoniae* 42 株、*P. mirabilis* 32 株、*P. vulgaris* 32 株、*P. morganii* 26 株、*P. rettgeri* 16 株の CCL および CEX に対する感受性分布および感受性相関を検討し、その成績を Fig. 1~21 に示した。

S. aureus の場合、その感受性分布と累積百分率は Fig. 1, 2 に示すように 10^8 cells/ml の菌液接種時、CCL および CEX はそれぞれ 3.13~6.25、6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示し、累積百分率より CCL、CEX とともに 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で約 60% の株を阻止したが、100% の株を阻止するためには CEX 25 $\mu\text{g/ml}$ に対し、CCL は 50 $\mu\text{g/ml}$ が必要であった。 10^6 cells/ml 接種

時には CCL、CEX とともに 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する一峰性の分布を示し、CCL 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、CEX 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で 100% の株を阻止した。感受性相関は Fig. 3 に示すように、ほぼ相関性が認められた。

E. coli の場合、Fig. 4, 5 に示すように 10^8 cells/ml の菌液接種時、CCL、CEX はともに 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示し、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す耐性菌も一部認められた。また累積百分率より、約 90% の株を阻止するためには、CCL は 50 $\mu\text{g/ml}$ 、CEX は 25 $\mu\text{g/ml}$ 必要であった。 10^6 cells/ml の場合、CCL は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、CEX は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示し、累積百分率より約 90% の株を阻止するのに CCL は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、CEX は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が必要であった。感受性相関は Fig. 6 に示すように、 10^8 cells/ml の菌液接種時、CCL と CEX はほぼ相関したが、一部 CEX に 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示しながら、CCL に 50~>100 $\mu\text{g/ml}$ の高い MIC を示して、相関からややはずれる株も数株認められた。しかしこれらの株は 10^6 cells/ml 接種時には、CCL に感性化し、 10^8 cells/ml ではすべての株に対し、CCL は CEX より約 4 倍小さな MIC を示した。また CCL、CEX とともに 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株も一部存在した。

K. pneumoniae の場合、Fig. 7, 8 に示すように 10^8 cells/ml の菌液接種時、CCL は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する二峰性の分布を示し、CEX では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有するほぼ一峰性の分布を示した。累積百分率では約 60% の株を阻止する濃度は CCL 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に対し、CEX は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ が必要であったが、さらに CEX 25 $\mu\text{g/ml}$ ではほぼ 100% の株を阻止したのに対し、CCL は 100 $\mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以上の濃度が必要であった。しかし 10^6 cells/ml 接種時には、CCL は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に、CEX は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれピークを有するほぼ一峰性の分布を示し、 10^8 cells/ml 接種時に存在した CCL 耐性株は感性化していた。また累積百分率より、CCL が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で 90% の株を阻止するのにに対し、CEX では 80% 以上の株を阻止するためには 12.5 $\mu\text{g/ml}$ が必要であった。感受性相関は Fig. 9 に示すように 10^8 cells/ml 接種時、CCL に 50~>100 $\mu\text{g/ml}$ の高い MIC を示す株がかなり存在したが、 10^6 cells/ml に菌量を下げるとこれらの株は一樣に CCL に感性化し、 10^6 cells/ml では CCL と CEX の間に相関性は認められなかった。

P. mirabilis の場合、Fig. 10, 11 に示すように 10^8 cells/ml 接種時、CCL は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、CEX は 25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示し、 10^6 cells/ml 接種時にはそれらのピークがそれぞれ 1 管低い方へ移動した。また累積百分率から、 10^8 cells/ml 接種時、CCL が

12.5 $\mu\text{g/ml}$ で約 90% の株を阻止したのに対し、CEX では 100 $\mu\text{g/ml}$ が必要であり、 10^6 cells/ml 接種時には CCL が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で約 90% の株を阻止したのに対し、CEX は 25 $\mu\text{g/ml}$ が必要であった。感受性相関は Fig. 12 に示すように、両薬物に耐性を示す株も一部認められたが、CCL の方が良好な感受性を示し、相関性は認められなかった。

P. vulgaris の場合、 10^8 cells/ml 接種時には約 60%、 10^6 cells/ml 接種時には約 40% の株が、CCL および CEX に 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し、これらの株については相関性が認められた。他の株は両薬物に感受性を示し、 10^8 cells/ml では CCL は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、CEX は 25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示し、CCL の方が良好な感受性を示した (Fig. 13~15)。

P. morgani, *P. rettgeri* の場合、 10^8 cells/ml 接種時、すべての株が、CCL、CEX の両薬物に ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、接種菌液を 10^6 cells/ml とすると、一部 MIC の低下した株も認められた (Fig. 16~21)。

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus aureus* (52 strains)

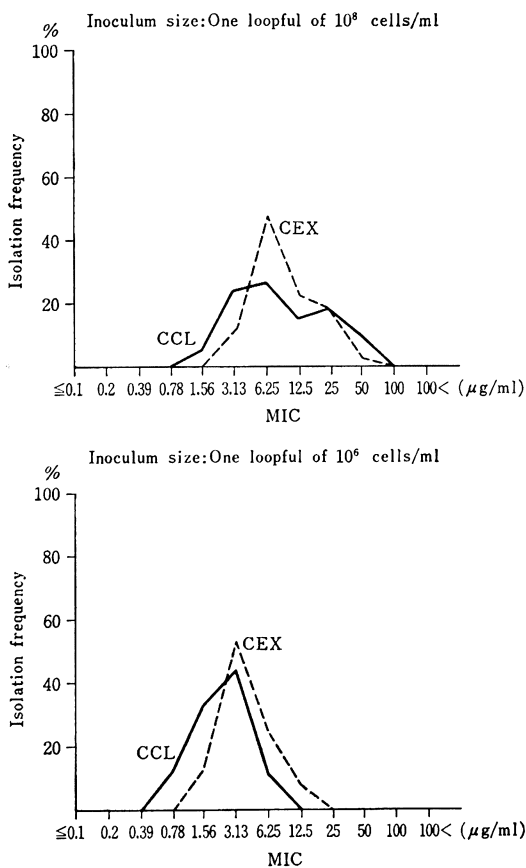


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus aureus* (52 strains)

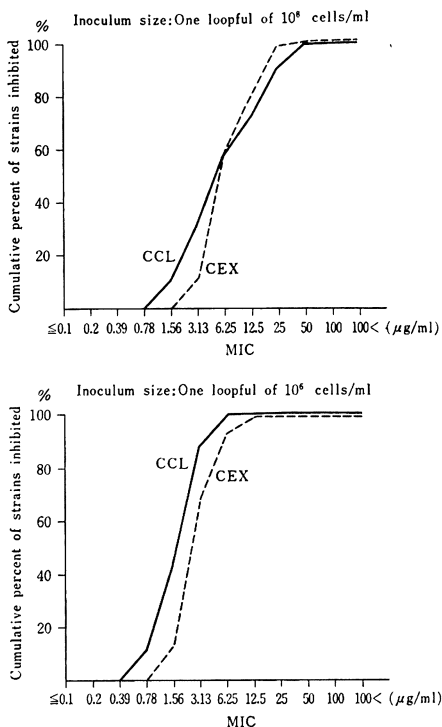


Fig. 3 Cross sensitivity of CCL and CEX *Staphylococcus aureus* (52 strains)

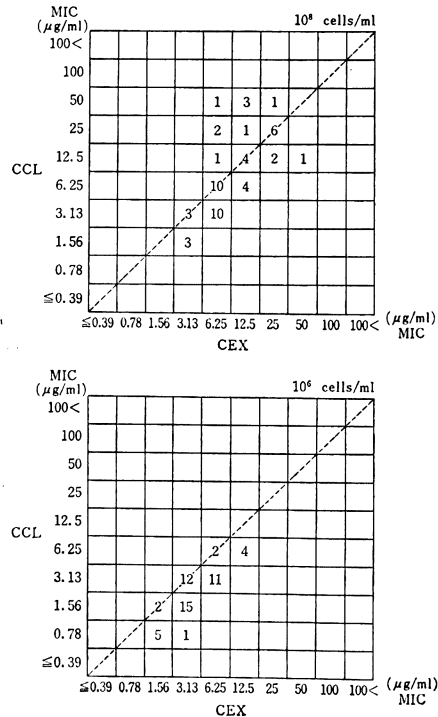


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (61 strains)

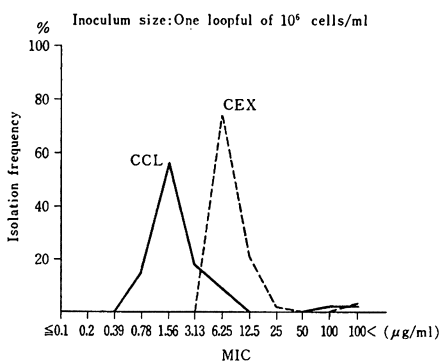
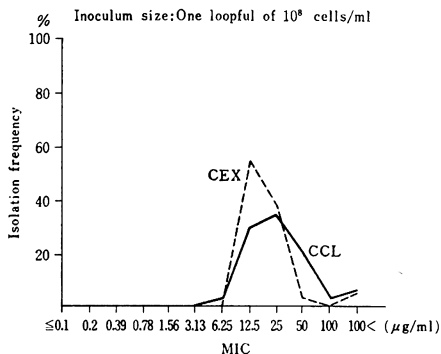


Fig. 6 Cross sensitivity of CCL and CEX *E. coli* (61 strains)

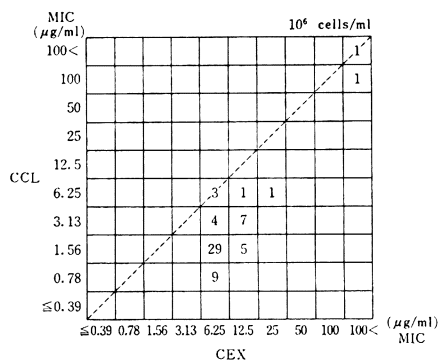
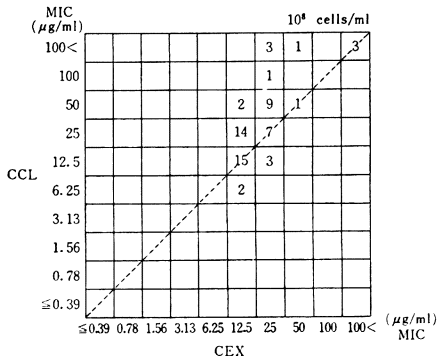


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (61 strains)

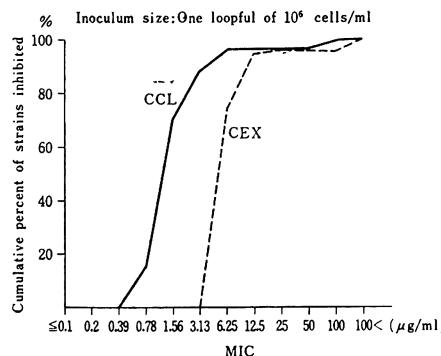
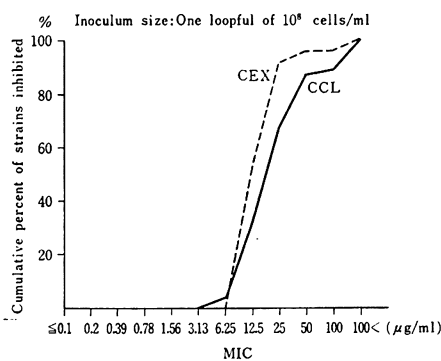


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella pneumoniae* (42 strains)

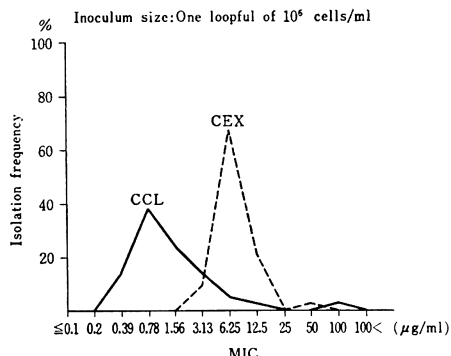
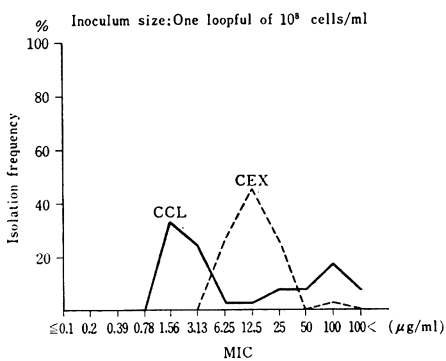


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella pneumoniae* (42 strains)

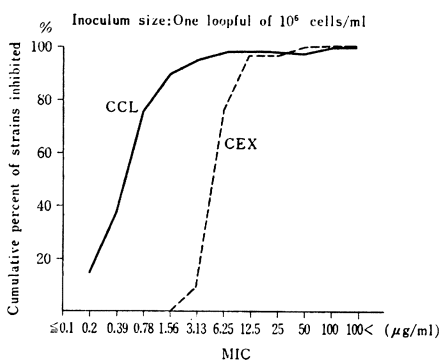
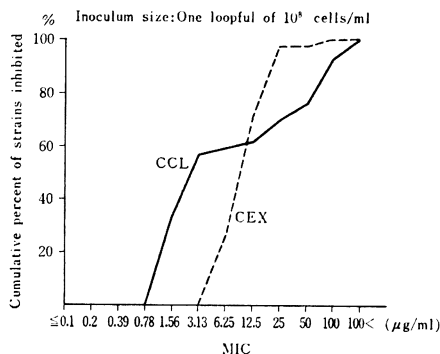


Fig. 9 Cross sensitivity of CCL and CEX *Klebsiella pneumoniae* (42 strains)

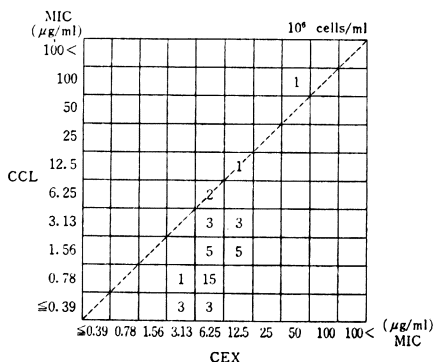
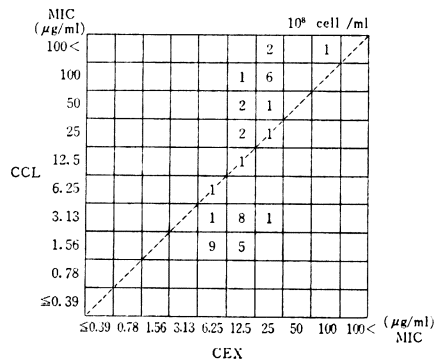


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus mirabilis* (32 strains)

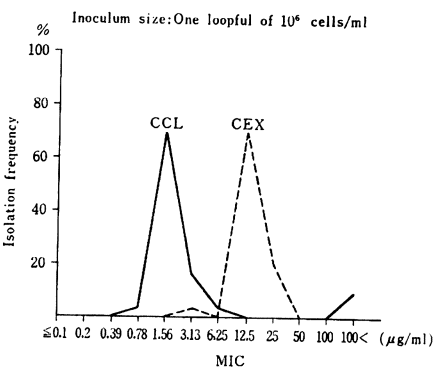
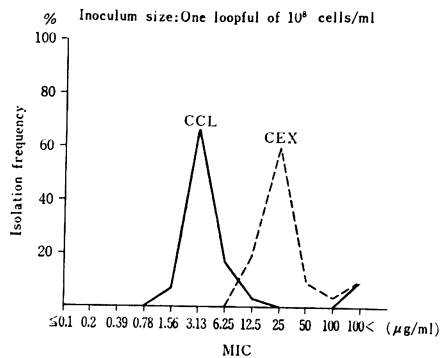


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus mirabilis* (32 strains)

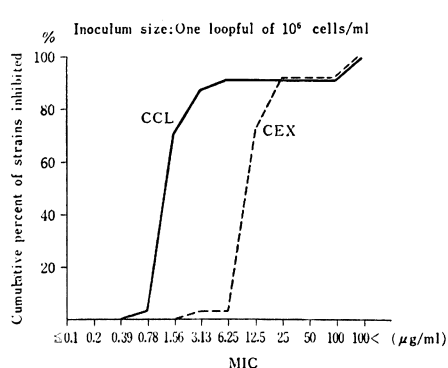
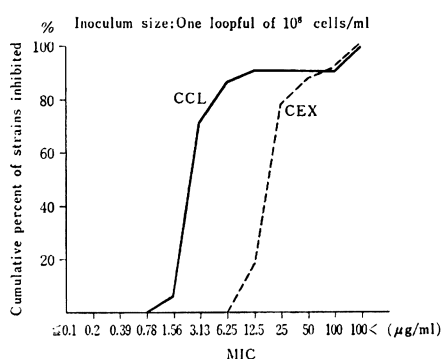


Fig. 12 Cross sensitivity CCL and CEX *Proteus mirabilis* (32 strains)

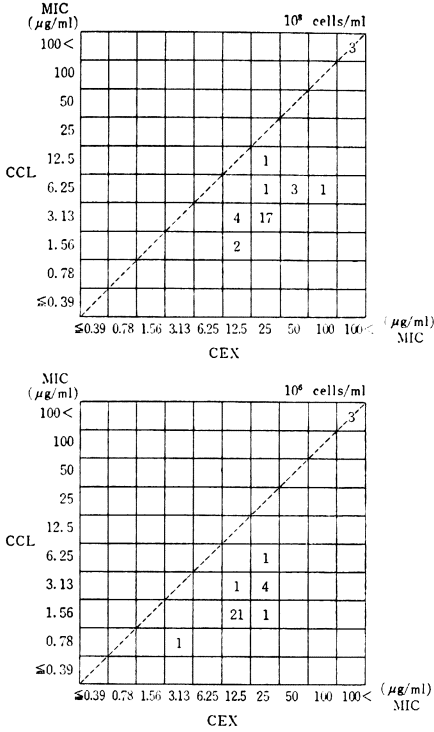


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* (32 strains)

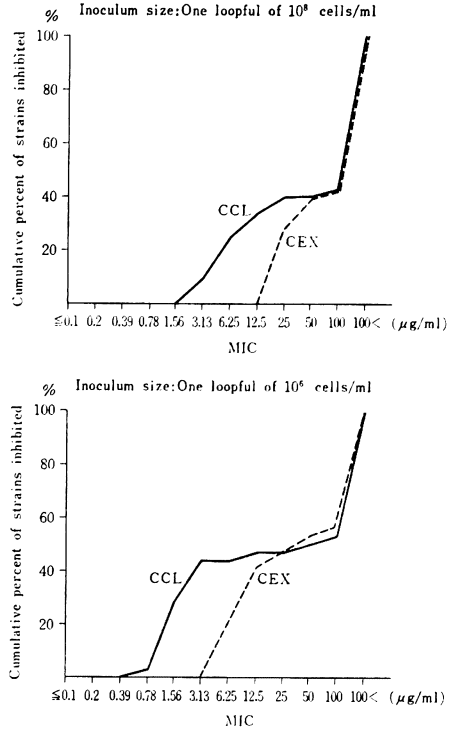


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* (32 strains)

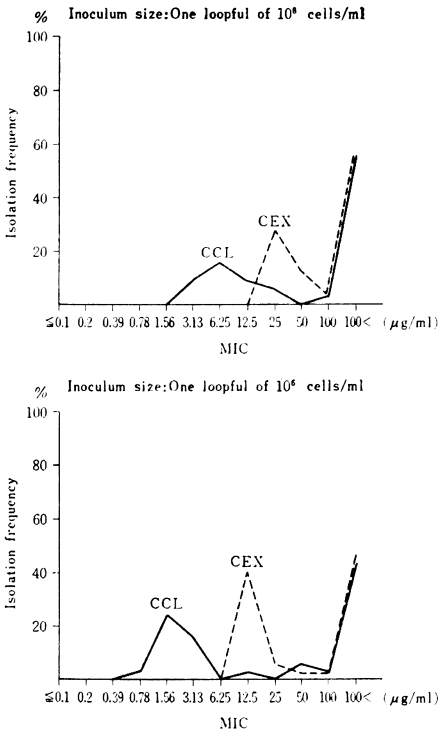


Fig. 15 Cross sensitivity of CCL and CEX *P. vulgaris* (32 strains)

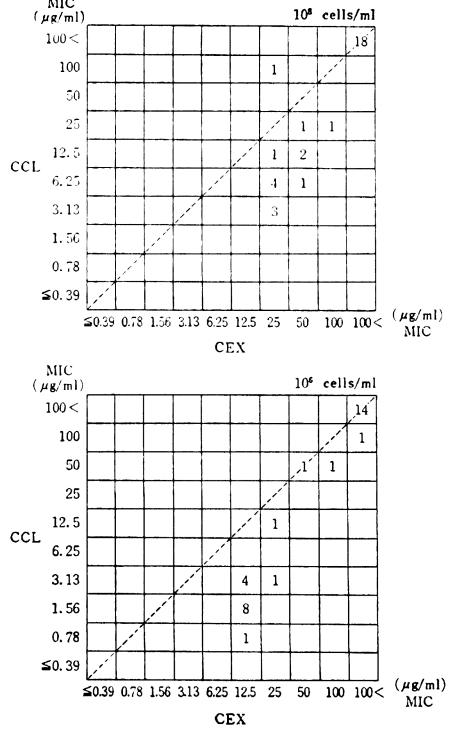


Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. morganii* (26 strains)

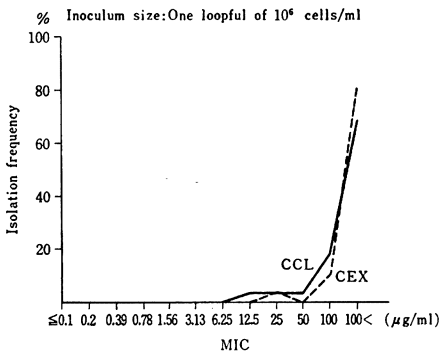
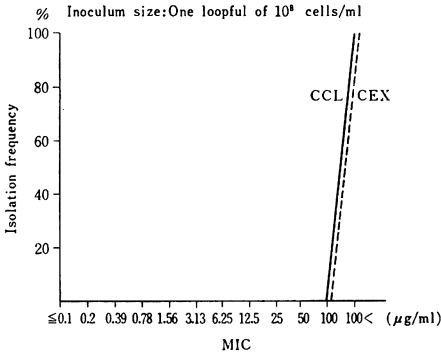


Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. morganii* (26 strains)

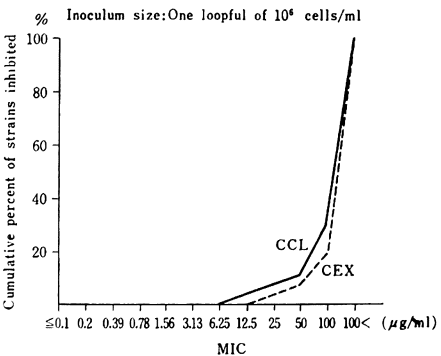
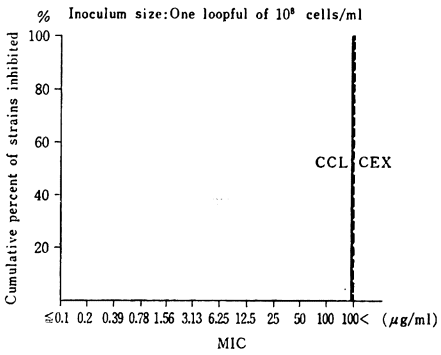


Fig. 18 Cross sensitivity of CCL and CEX *P. morganii* (26 strains)

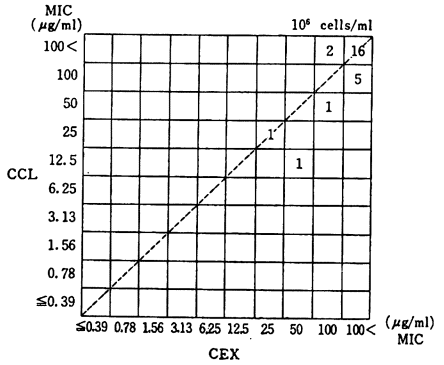
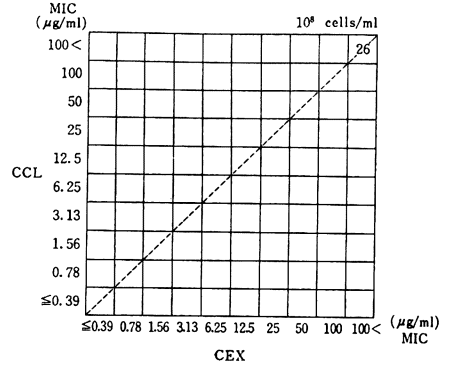


Fig. 19 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. rettgeri* (16 strains)

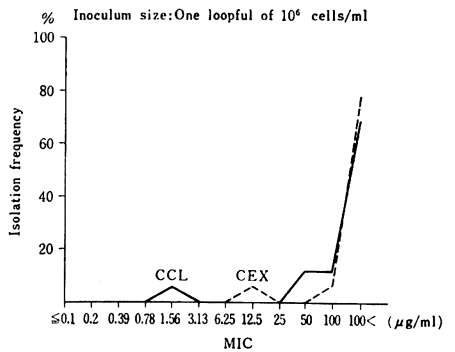
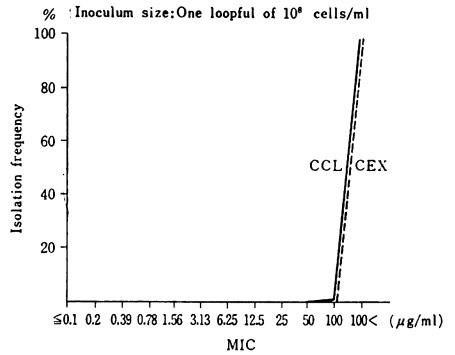


Fig. 20 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. rettgeri* (16 strains)

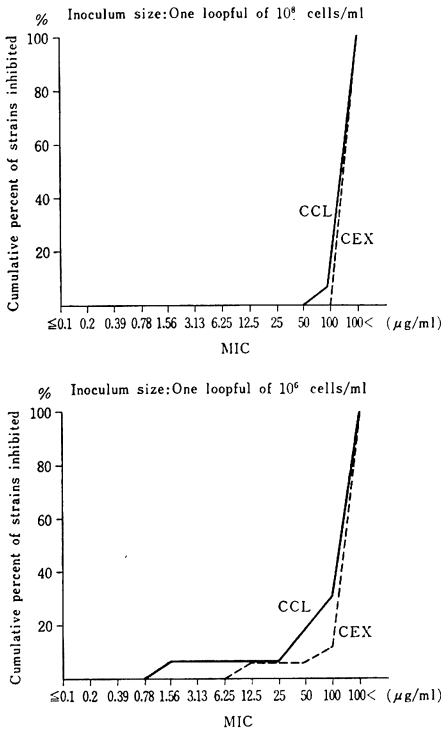
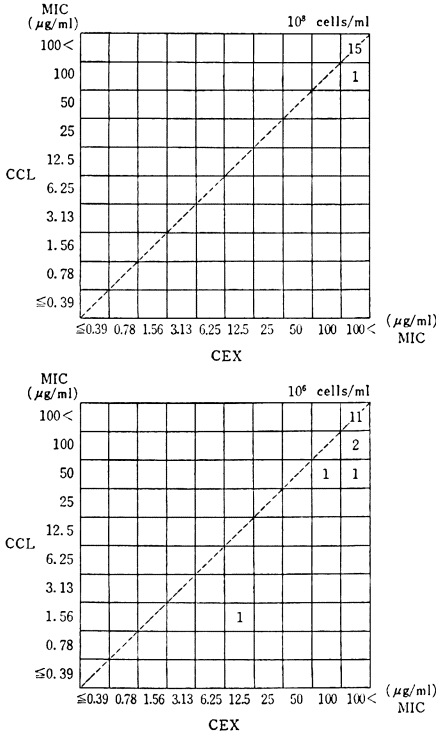


Fig. 21 Cross sensitivity of CCL and CEX *P. rettgeri* (16 strains)



3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地 pH 馬血清添加, 接種菌量の影響を検討した成績を Table 3~5 に示した。

培地 pH の影響については, CCL は CEX とほぼ同様の傾向を示した。すなわち *S. aureus* 209-P JC, *E. coli* NIH JC-2, *E. coli* No. 29 株において酸性側で抗菌力が増強し, アルカリ側で減弱した。

馬血清添加の影響については CEX がほとんど影響を受けないのに対し, CCL はやや影響をうけ, 抗菌力が減弱した。

接種菌量の影響については, CCL, CEX とともに *S. aureus* 209-P JC 株を除くグラム陰性菌で大きな影響がみられ, 接種菌量が多くなると, 特に 10^5 と 10^6 あるいは 10^6 と 10^7 の間で MIC 値の上昇がみられた。*E. coli* では CCL よりも CEX でその傾向がより顕著であった。

Table 3 Effect of medium pH on antibacterial activity of CCL and CEX

Organism	Medium pH	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
		CCL	CEX
<i>S. aureus</i> 209-PJC	9	3.13	6.25
	8	1.56	3.13
	7	0.78	3.13
	6	0.2	0.78
<i>E. coli</i> NIH JC-2	9	400	3,200
	8	50	400
	7	25	25
<i>E. coli</i> No.29	9	200	400
	8	50	100
	7	6.25	12.5
	6	3.13	25
<i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i>	9	50	25
	8	1.56	6.25
	7	0.78	6.25
	6	1.56	12.5

Method: Serial dilution method with heart infusion broth.

Inoculum size: One loopful of bacterial suspension of 10^8 /ml.

Table 4 Effect of the addition of horse serum to the test medium on antibacterial activity of CCL and CEX

Organism	Serum %	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
		CCL	CEX
<i>S. aureus</i> 209-PJC	50	3.13	6.25
	25	1.56	6.25
	10	1.56	6.25
	0	1.56	6.25
<i>E. coli</i> NIH JC-2	50	50	25
	25	25	25
	10	12.5	25
	0	12.5	12.5
<i>E. coli</i> No.29	50	3.13	6.25
	25	1.56	6.25
	10	0.78	6.25
	0	0.78	6.25
<i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i>	50	3.13	12.5
	25	3.13	12.5
	10	3.13	12.5
	0	1.56	12.5

Method: Serial dilution method with heart infusion broth.

Inoculum size: One loopful of bacterial suspension of 10^8 /ml.

4. 増殖曲線に及ぼす影響

a) *S. aureus* 209-P JC について

S. aureus 209-P JC 株の対数増殖期 (10^7 cells/ml) に, CCL の $0.2\sim 3.13$ $\mu\text{g/ml}$, CEX の $0.78\sim 12.5$ $\mu\text{g/ml}$ を作用させた時の濁度および生菌数変化の結果を Fig. 22~25 に示した。すなわち CCL は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ($1/8$ MIC), CEX は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ ($1/4$ MIC) 以上の濃度で dose response ある殺菌および溶菌作用を示したが, CCL は CEX に比較してより強い抗菌作用をもつことが明らかになった。

CCL および CEX の作用濃度をさらに上げた時の結果を Fig. 26~29 に示した。先に EAGLE[®] らは Penicillin G で, また西野⁹⁾ からも各種 β -lactam 系抗生物質で, *S. aureus* にある濃度以上薬を作用させると, その殺菌および溶菌作用が逆に弱くなる“反転現象”を認めているが, Fig. 26~29 に示すように, CCL, CEX においても, 濃度が高くなるとこのような反転現象がおきることが認められた。

Table 5 Effect of inoculum size on antibacterial activity of CCL and CEX

Organism	Inoculum size (cells/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
		CCL	CEX
<i>S. aureus</i> 209-PJC	10^7	1.56	3.13
	10^6	1.56	3.13
	10^5	0.78	3.13
	10^4	0.78	1.56
	10^3	0.78	1.56
<i>E. coli</i> NIH JC-2	10^7	50	800
	10^6	25	400
	10^5	6.25	12.5
	10^4	3.13	12.5
	10^3	1.56	6.25
<i>E. coli</i> No.29	10^7	12.5	400
	10^6	6.25	25
	10^5	1.56	12.5
	10^4	0.78	6.25
	10^3	0.78	6.25
<i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i>	10^7	25	400
	10^6	0.78	6.25
	10^5	0.78	6.25
	10^4	0.78	6.25
	10^3	0.39	6.25

Method: Serial dilution method with heart infusion broth.

Fig. 22 Effect of CCL on viability of *Staphylococcus aureus* 209-PJ C

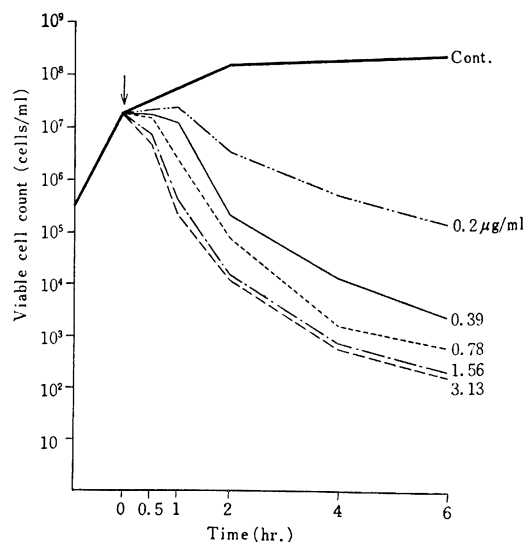


Fig. 23 Effect of CCL on growth curve of *Staphylococcus aureus* 209-P JC

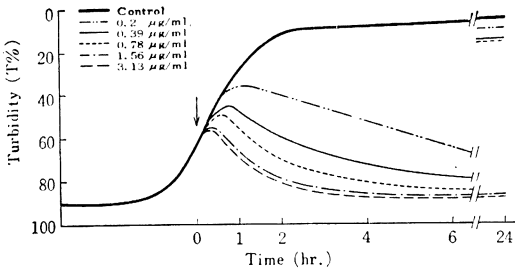


Fig. 24 Effect of CEX on viability of *Staphylococcus aureus* 209-P JC

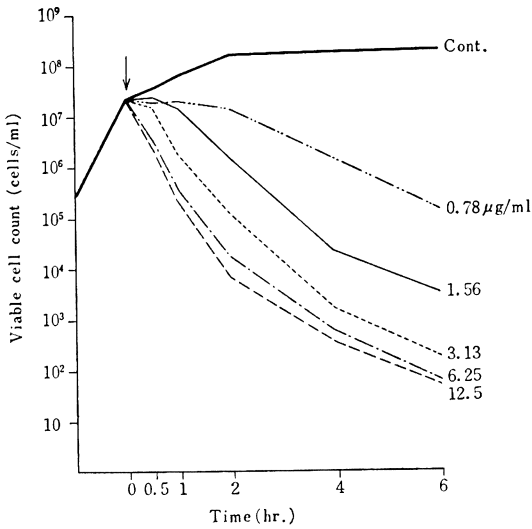


Fig. 25 Effect of CEX on growth curve of *Staphylococcus aureus* 209-P JC

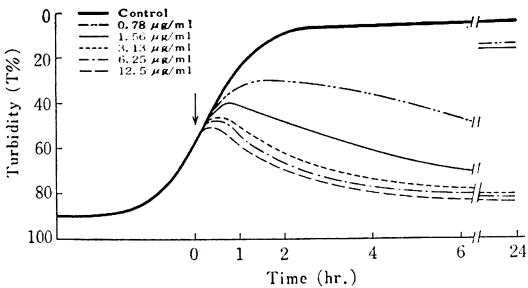


Fig. 26 Effect of CCL on viability of *Staphylococcus aureus* 209-P JC

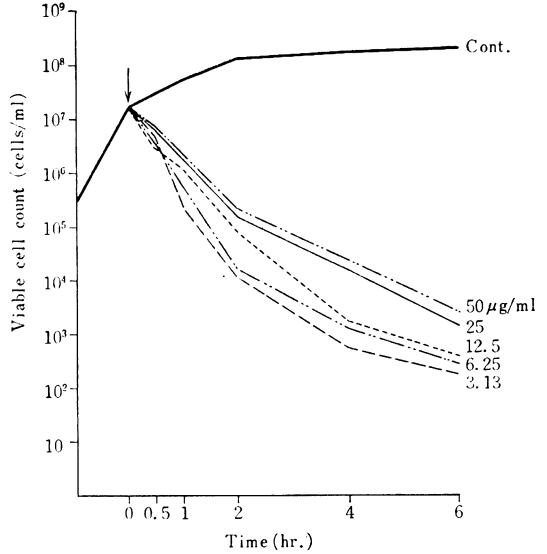


Fig. 27 Effect of CCL on growth curve of *Staphylococcus aureus* 209-P JC

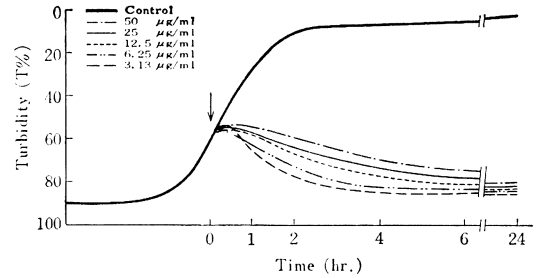
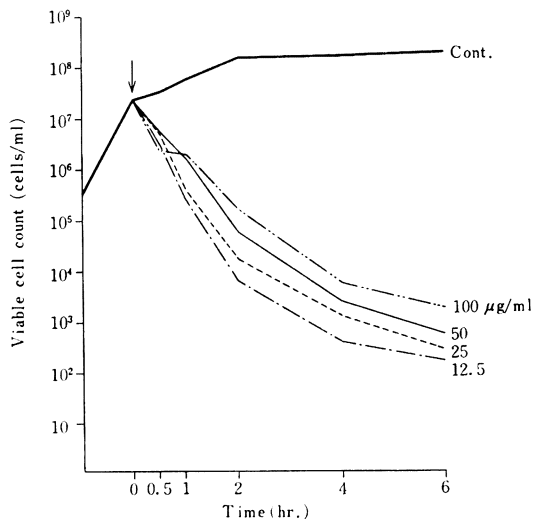


Table 6 Concentration of cephalosporin antibiotics at which the inhibition of *Staphylococcus aureus* 209-P JC was reversed

Antibiotics	Concentration at which inhibition was reversed
CCL	3.13 ~ 6.26 (2 ~ 4 × MIC)
CEX	12.5 ~ 25 (4 ~ 8 × MIC)
CET	0.5 ~ 1 (2 ~ 5 × MIC)
CEZ	0.5 ~ 1 (2 ~ 5 × MIC)

Fig. 28 Effect of CEX on viability of *Staphylococcus aureus* 209-P JC



10⁶ cells/ml でみられた様な殺菌作用が失われて静菌作用を示し、400μg/ml 以上の高濃度作用時のみ殺菌作用が認められた。すなわち CCL の殺菌作用は CEX に比べ、菌量の影響を受けにくいことがわかった。

Fig. 30 Effect of CCL on viability of *E. coli* NIH JC-2

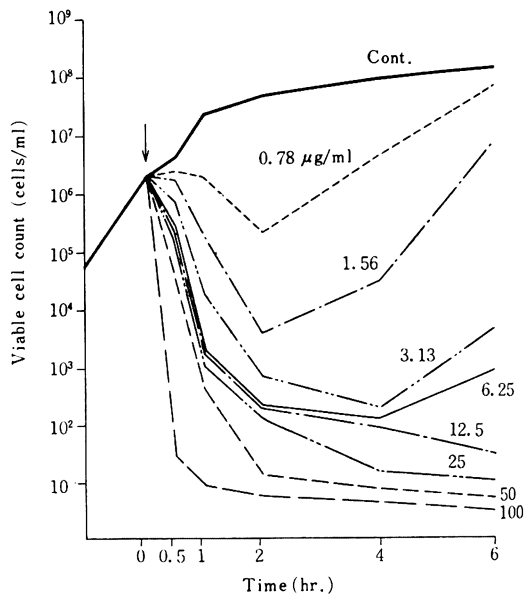


Fig. 29 Effect of CEX on growth curve of *Staphylococcus aureus* 209-P JC

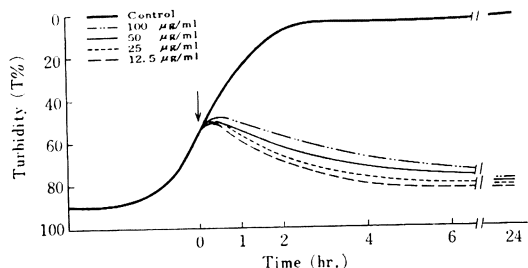
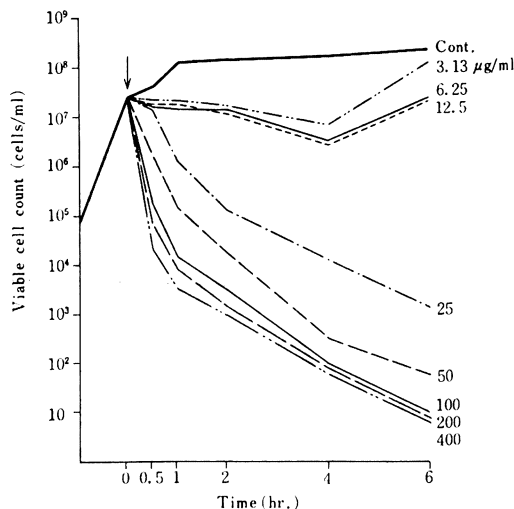


Fig. 31 Effect of CCL on viability of *E. coli* NIH JC-2



これらの反転現象の結果をまとめたのが Table 6 で、CCL は CEX よりも 4 倍低い濃度で反転が認められた。

b) *E. coli* NIH JC-2 について

E. coli NIH JC-2 株の対数増殖期、すなわち菌量が 10⁶, 10⁷ cells/ml の時点で、CCL および CEX の各濃度を作用させた時の結果を Fig. 30~33 に示した。すなわち 10⁶ cells/ml の菌量に薬を作用させた場合、CCL は 3.13 μg/ml (1/8 MIC) 以上の濃度で、CEX は 6.25 μg/ml (1/4 MIC) 以上の濃度で殺菌作用を示し、MIC 濃度 25 μg/ml では CCL と CEX はほぼ同様の強い殺菌作用を有していた。しかしながら薬剤作用時の菌量を、10⁶ cells/ml から 10⁷ cells/ml に上げると、CCL が 25 μg/ml 以上の濃度でやはり強い殺菌作用を示したのに対し、CEX では 25 μg/ml ~ 200 μg/ml 作用でも、

Fig. 32 Effect of CEX on viability of *E. coli* NIH JC-2

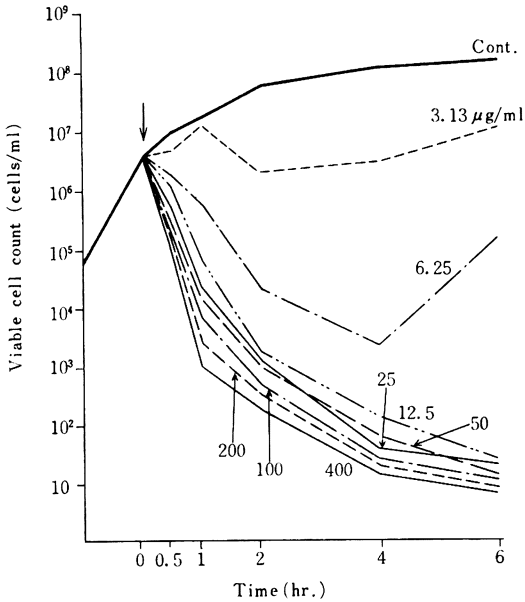
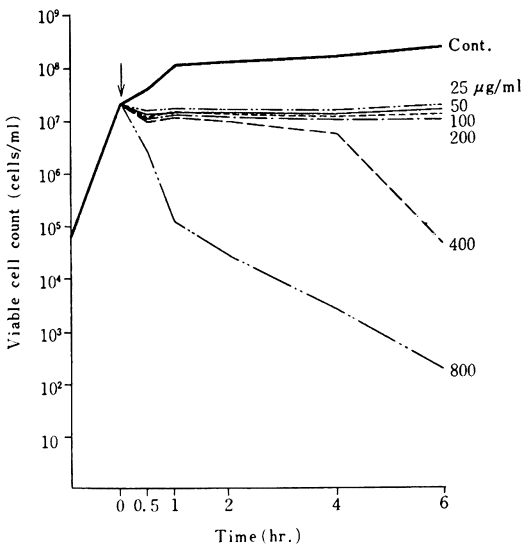


Fig. 33 Effect of CEX on viability of *E. coli* NIH JC-2



c) *E. coli* No. 29 について

E. coli No. 29 の対数増殖期, すなわち菌量が 10^6 , 10^7 cells/ml の時点で, CCL および CEX の各濃度を作用させ, これらの結果を Fig. 34~37 に示した。 10^6 cells/ml の菌量に薬を作用させた場合, CCL は $0.78 \mu\text{g/ml}$ (1/8 MIC), CEX は $6.25 \mu\text{g/ml}$ (1/2 MIC) 以上の濃度で殺菌作用を示した。また両薬物ともに MIC 濃度では強い殺菌作用を有していた。菌量を 10^6 cells/ml から 10^7 cells/ml に上げると, CCL が $6.25 \mu\text{g/ml}$ (1 MIC) 以上の濃度で殺菌作用を示すのに対し, CEX では 10^6 cells/ml でみられた。 12.5 (1 MIC)~ $100 \mu\text{g/ml}$ (8 MIC) での殺菌作用が失われて, 静菌作用を示し, $200 \mu\text{g/ml}$ 以上の高い濃度でのみ殺菌作用が認められた。従って *E. coli* NIH JC-2 株の場合同様, CEX の殺菌作用が菌量の影響を受けやすいのに対し, CCL はうけにくいことがわかった。

d) *K. pneumoniae* について

K. pneumoniae の対数増殖期, すなわち菌量が 10^6 , 10^7 cells/ml の時点で, CCL および CEX の各濃度を作用させ, これらの結果を Fig. 38~41 に示した。 10^6 cells/ml の菌量に薬を作用させた場合, CCL は $0.39 \mu\text{g/ml}$ (1/4 MIC), CEX は $6.25 \mu\text{g/ml}$ (1 MIC) 以上の濃度で, 比較的強い殺菌作用を示した。しかし菌量を 10^7 cells/ml に上げると, CEX において 10^6 cells/ml でみられた 6.25 (1 MIC)~ $200 \mu\text{g/ml}$ (32 MIC) での殺菌作用が失われて, 静菌作用を示し, $400 \mu\text{g/ml}$ (64 MIC) 以上の高い濃度でのみ殺菌作用が認められたが, CCL では $12.5 \mu\text{g/ml}$ (8 MIC) 以上の濃度で強い殺菌作用が認められた。結局 *E. coli* の場合と同様, CCL の殺菌作用は, CEX に比べ菌量の影響を受けにくいことがわかった。

以上の増殖曲線に及ぼす結果より, CCL の殺菌および溶菌作用は, CEX に比較して, 優れていることが明らかになり, その差は寒天での MIC の差を上まわるものであった。またグラム陰性菌に対し CEX の殺菌作用が菌量の影響を受けやすいのに対し, CCL はうけにくい, 菌量の高い場合にも強い殺菌作用を示すという特長を有することが明らかになった。

5. 99% および 99.9% 殺菌に要する時間と濃度の関係

4. において速やかに, 強い CCL の殺菌作用が特長であったグラム陰性菌について, その殺菌曲線より, 10^6 cells/ml および 10^7 cells/ml の両菌量において, CCL, CEX が菌を 99% および 99.9% 殺すのに要する時間と濃度の関係を求めたのが Fig. 42~47 である。

Fig. 34 Effect of CCL on viability of *E. coli* No. 29

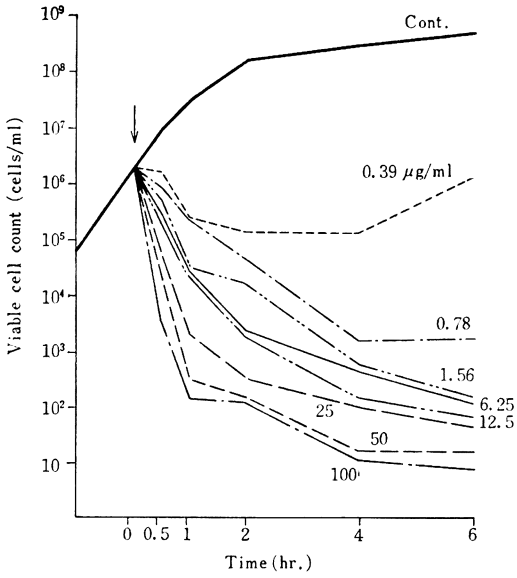


Fig. 36 Effect of CEX on viability of *E. coli* No. 29

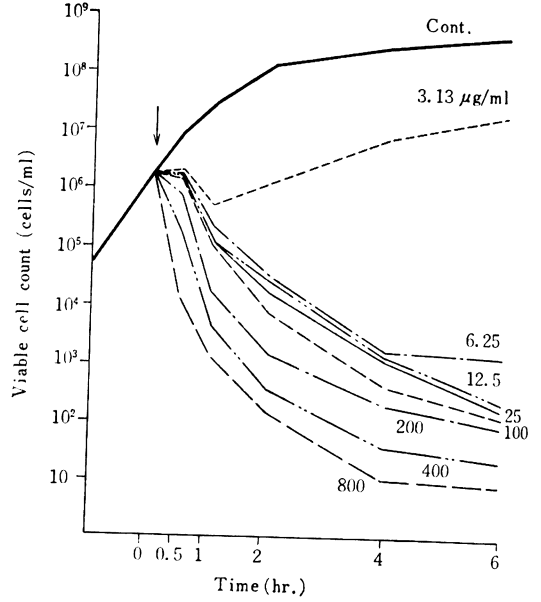


Fig. 35 Effect of CCL on viability of *E. coli* No. 29

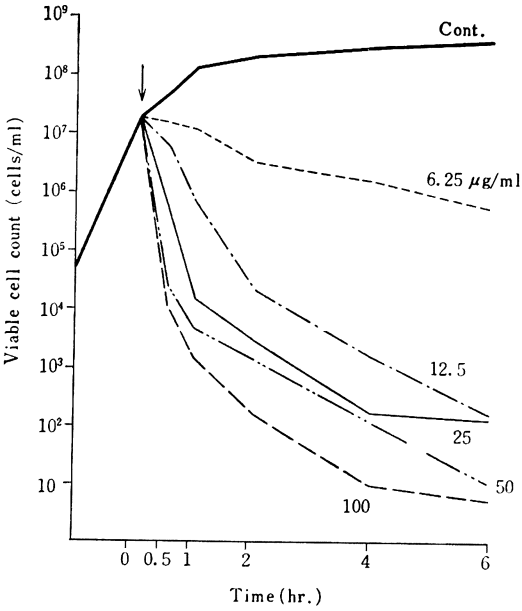


Fig. 37 Effect of CEX on viability of *E. coli* No. 29

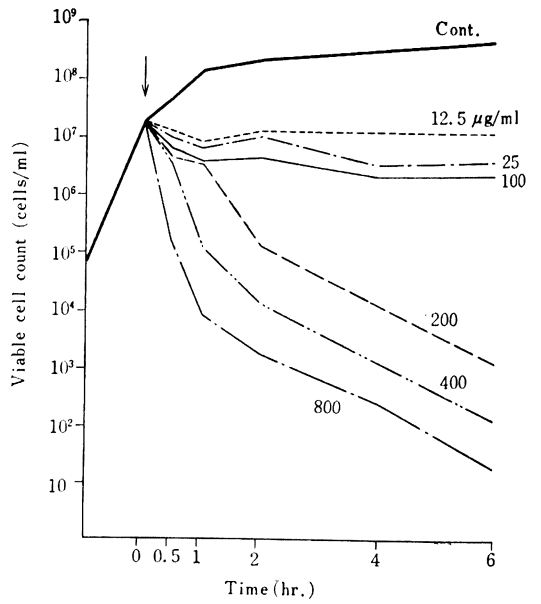


Fig. 38 Effect of CCL on viability of *Klebsiella pneumoniae*

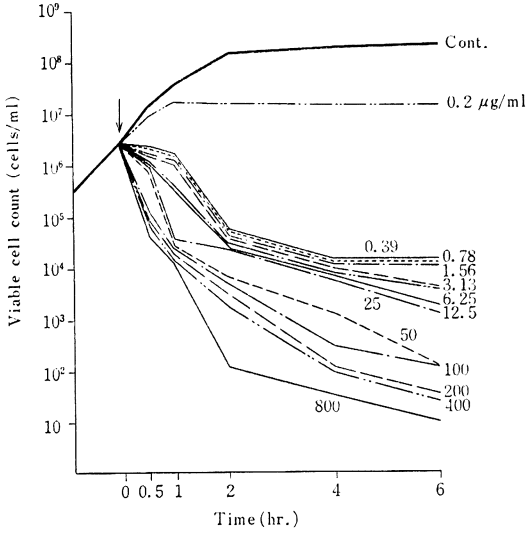


Fig. 40 Effect of CEX on viability of *Klebsiella pneumoniae*

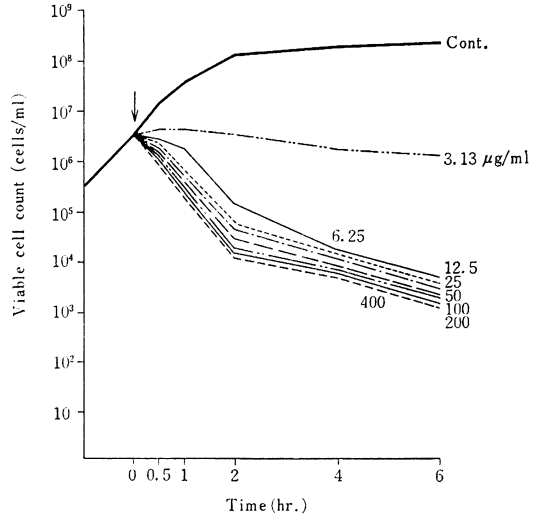


Fig. 39 Effect of CCL on viability of *Klebsiella pneumoniae*

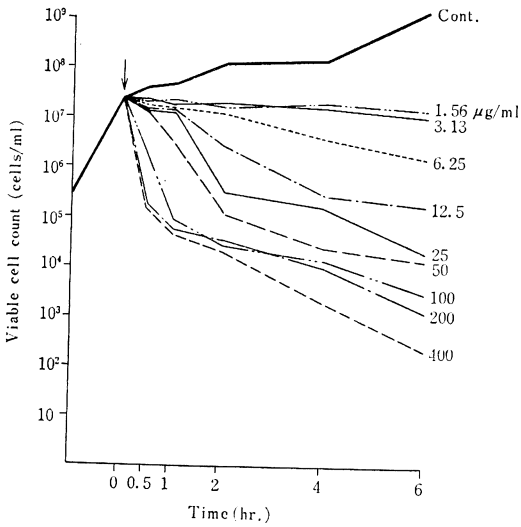


Fig. 41 Effect of CEX on viability of *Klebsiella pneumoniae*

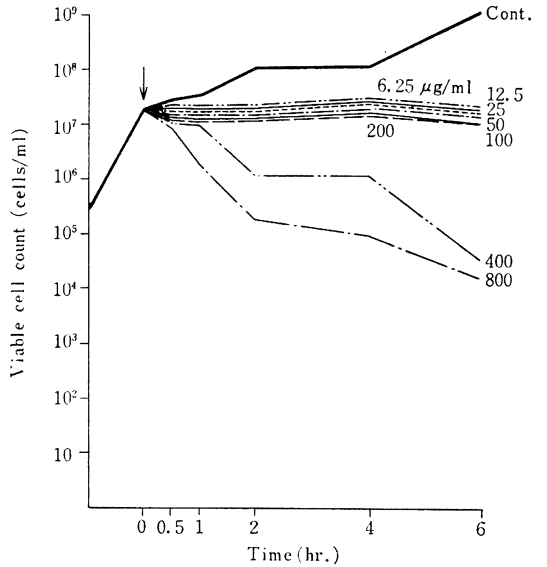


Fig. 42 Concentration and time required to kill 99% and 99.9% of cells
E. coli NIH JC-2

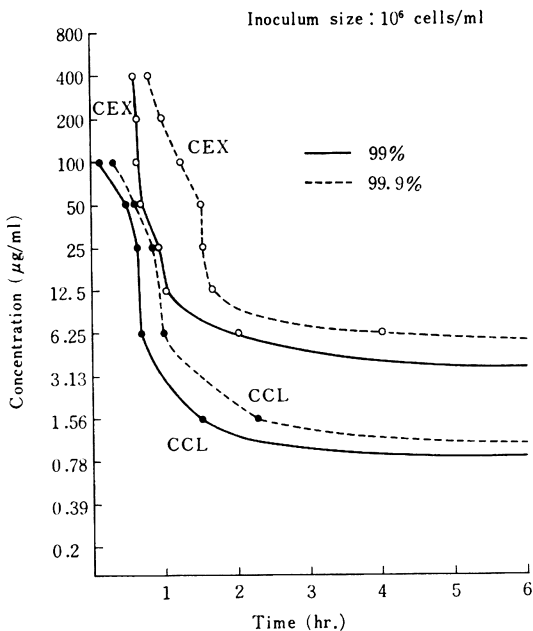


Fig. 44 Concentration and time required to kill 99% and 99.9% of cells
E. coli No. 29

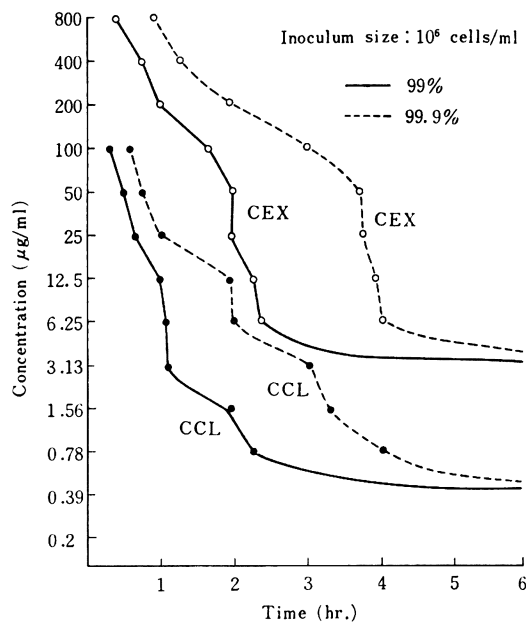


Fig. 43 Concentration and time required to kill 99% and 99.9% of cells
E. coli NIH JC-2

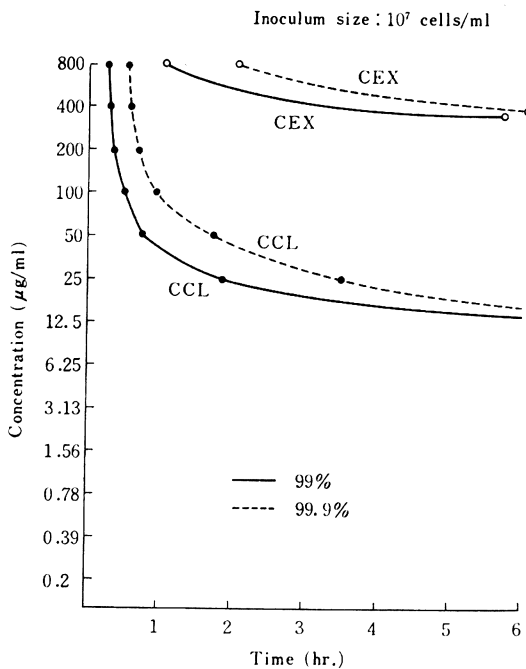


Fig. 45 Concentration and time required to kill 99% and 99.9% of cells
E. coli No. 29

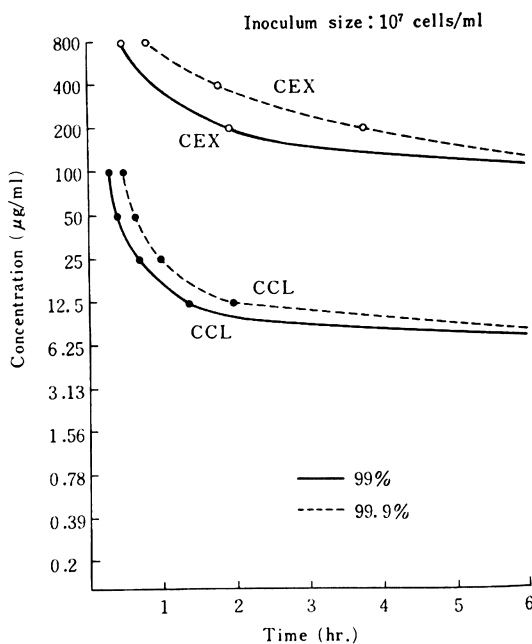


Fig. 46 Concentration and time required to kill 99% and 99.9% of cells *Klebsiella pneumoniae*

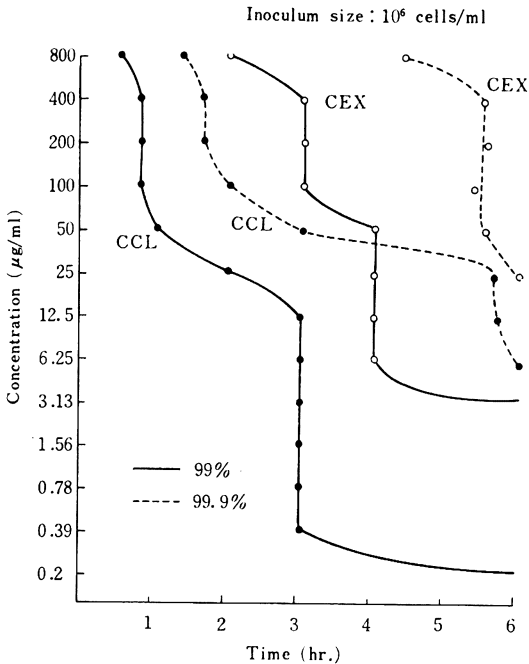
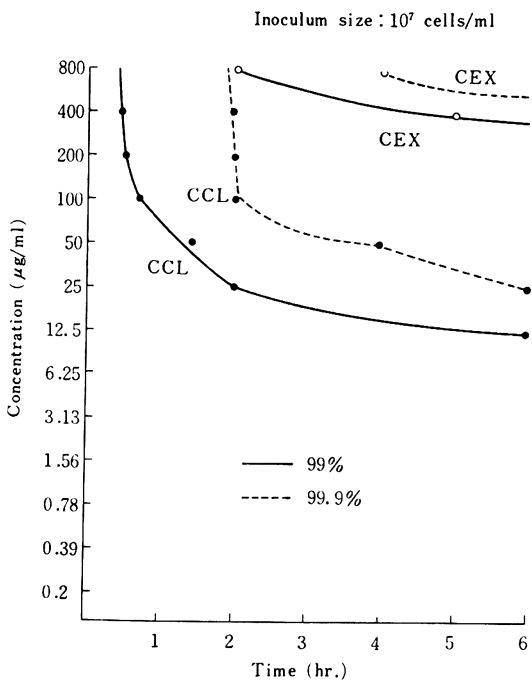


Fig. 47 Concentration and time required to kill 99% and 99.9% of cells *Klebsiella pneumoniae*



CCL は CEX に比較してより低濃度で、より速やかな殺菌作用を有していることがわかる。また CCL と CEX の開きは 10^6 cells/ml よりも 10^7 cells/ml において著しく、CCL は高い菌量でも優れた殺菌作用を示すことが明らかである。菌種間で比較すれば、*K. pneumoniae* では CCL の高濃度作用時を除いて、99% 殺菌に要する時間あるいは 99% 殺菌から 99.9% 殺菌に進むに要する時間が大きく、*E. coli* に比べ殺菌作用が発現されにくい傾向が認められた。

6. マウス実験の感染症に対する治療効果

a) *S. aureus* SMITH 感染症に対する治療効果

CCL および CEX の治療効果 ED_{50} は Table 7 に示すように、CCL が 0.00056 mg/mouse, CEX が 0.0027 mg/mouse であり、CCL は CEX より約 4 倍優れた *in vivo* の治療効果を有していた。

b) *S. pyogenes* S-23 および *S. pneumoniae* type III 感染症に対する治療効果

S. pyogenes S-23 では CCL および CEX は、それぞれ 0.2 mg/mouse, 0.85 mg/mouse であり、CCL は CEX より約 4 倍優れた *in vivo* の治療効果を有していた。*S. pneumoniae* type III でも同様に CCL の方が CEX より約 6 倍優れていた。

c) *E. coli* No. 29 および *E. coli* KC-14 感染症に対する治療効果

E. coli No. 29 感染症に対する CCL および CEX の治療効果は Table 7 に示すように、CCL が 0.0288 mg/mouse, CEX が 0.320 mg/mouse であった。すなわち、CCL は *in vivo* において CEX より約 10 倍優れた治療効果を有しており、*in vitro* における MIC の差が 2 倍にすぎないのに対し、これを大きく上まわる治療効果の差が認められた。*E. coli* KC-14 でも同様の傾向がみられ、*in vitro* では CCL, CEX はともに同じ MIC を示すにもかかわらず、*in vivo* において CCL は CEX に比べ 7 倍優れた治療効果を示した。

次に接種菌量を 1.5×10^5 , 1.5×10^6 , 1.5×10^7 cells/mouse と変えた時の ED_{50} に及ぼす影響をみたのが Table 8 である。接種菌量を 10^5 cells/mouse から 10^6 cells/mouse へ上げた時には、 ED_{50} 値は CCL, CEX ともに約 2 倍の増加を示したのみであったが、 10^6 cells/mouse から 10^7 cells/mouse とした場合には、CCL では約 3 倍程度の増加であったのに対し、CEX では一挙に約 13 倍の増加がみられ、菌量の影響を大きくうけた。従って CCL と CEX の ED_{50} の比は、 10^5 cells/mouse 接種時の 14.7, 10^6 cells/mouse 接種時の 11.1 に対し、 10^7 cells/mouse 接種時には 40.3 と大きな値を示し、CCL は *in vivo* において、接種菌量の高い場

Table 7 Therapeutic effect of CCL and CEX against experimental infections in mice

Test organism	Inoculum size (mucin)	Challenge LD ₅₀	CCL		CEX	
			ED ₅₀	MIC	ED ₅₀	MIC
<i>S. aureus</i> SMITH	10 ⁶ /0.5(+)	40	0.00056	1.56	0.0027	3.13
<i>S. pyogenes</i> S-23	10 ⁶ /0.25(-)	160	0.20	0.39	0.85	0.78
<i>S. pneumoniae</i> type III	10 ⁴ /0.25(-)	500	0.51	1.56	3.4	6.25
<i>E. coli</i> No.29	10 ⁶ /0.5(+)	300	0.029	6.25	0.32	12.5
<i>E. coli</i> KC-14	10 ⁴ /0.5(+)	200	0.030	12.5	0.21	12.5
<i>K. pneumoniae</i>	10 ³ /0.5(+)	1 × 10 ⁴	0.087	1.56	1.1	6.25

ED₅₀ : mg/mouseMIC : 10⁸ cells/ml, agar dilution methodTable 8 Influence of inoculum size on ED₅₀ of CCL and CEX against experimental mice infections with *E. coli* No.29

Inoculum size (cells/mouse)	Challenge LD ₅₀	ED ₅₀ (mg/mouse)*		Ratio (b/a)
		CCL ^a	CEX ^b	
1.5 × 10 ⁵	30	0.0125	0.184	14.7
1.5 × 10 ⁶	300	0.0288	0.320	11.1
1.5 × 10 ⁷	3000	0.0992	4.00	40.3

*LITCHFIELD-WILCOXON Method

Table 9 Influence of inoculum size on ED₅₀ of CCL and CEX against experimental mice infections with *K. pneumoniae*

Inoculum size (cells/mouse)	Challenge LD ₅₀	ED ₅₀ (mg/mouse)*		Ratio (b/a)
		CCL ^a	CEX ^b	
5 × 10 ³	1 × 10 ⁴	0.128	0.992	7.8
5 × 10 ⁴	1 × 10 ⁵	0.352	2.00	5.7
5 × 10 ⁶	1 × 10 ⁷	0.784	20.8	26.5

*LITCHFIELD-WILCOXON Method

合にも CEX と比較して特に優れた効力を有することが判った。

d) *K. pneumoniae* 感染症に対する治療効果

CCL および CEX の治療効果は Table 7 に示すように、CCL が 0.087 mg/mouse、CEX が 1.1 mg/mouse であった。すなわち CCL は *in vivo* において、CEX に比較して約 13 倍すぐれた治療効果を示し、*in vitro* における MIC 以上の差が *in vivo* において認められた。

次に接種菌量の ED₅₀ に及ぼす影響を Table 9 に示した。接種菌量を 10³ cells/mouse から 10⁴ cells/mouse へ上げた時 CCL および CEX の ED₅₀ 値はそれぞれ約 3 倍および約 2 倍の増加を示したのみであったが、10⁴ cells/mouse から 10⁶ cells/mouse へ上げた時には CCL では約 2 倍の増加であったのに対し、CEX では一挙に約 10 倍の増加がみられた。従って、CCL と CEX の ED₅₀ の比は、10³ cells/mouse 接種時の 7.8、10⁴ cells/mouse 接種時の 5.7 に対し 10⁶ cells/mouse 接種時には 26.5 と大きな値を示し、*in vivo* において CCL は接種菌量の影響をうけにくく、接種菌量の高い場合にも CEX に比較して優れた効力を有することが、*E. coli* 同様 *K. pneumoniae* においても認められた。

総括および考察

β-lactam 系抗生物質の研究開発の進歩は、近年特に目ざましく、多くの有用な薬剤が開発されつつある。しかしながら経口用セファロsporin系抗生剤に関しては、注射剤に比べまだ十分な抗菌力を有するとは言い難く、さらに強い抗菌性を有する本系薬剤の開発が待たれている様に思われる。この点において、新しく開発された経口用セファロsporin系抗生物質 CCL の抗菌作用に興味もたれた。CCL の抗菌スペクトラムは、CEX とほぼ同様で、グラム陽性および陰性菌群に対し

て幅広く活性を有し、その抗菌力は総じて CEX に比べ 2~8 倍良好であった。臨床分離株でも同様な傾向が認められたが、CCL の MIC は菌量の影響を受け、 10^6 cells/ml では CEX より感性であった株が、 10^8 cells/ml では CEX に同じかそれ以上の比較的高い MIC を示す菌株が一部みられた。このような現象の原因の 1 つとして、CCL の β -lactamase に対する安定性の問題が考えられる。

E. coli の増殖曲線に及ぼす影響の場合、作用時の菌量が 10^6 cells/ml では、CCL, CEX とともに MIC 以下の濃度で強い殺菌および溶菌作用を示したが、菌量を 10^7 cells/ml に上げると、CCL が MIC 以上の濃度で、強い殺菌および溶菌作用を示したのに対し、CEX では MIC 濃度では静菌作用しかみられず、16~32 MIC の高濃度作用時のみ殺菌作用を示した。*K. pneumoniae* でも同様な傾向が認められた。

以上の増殖曲線に及ぼす影響では、CCL は CEX より寒天での MIC でみた抗菌力の差をさらに上まわるすぐれた殺菌および溶菌作用を有し、特にグラム陰性菌において著明であった。また CEX とは異なり、CCL の殺菌作用は接種菌量の影響をうけにくく、菌量の高い場合にも、速やかに強い殺菌および溶菌作用を示すことが明らかになった。

CCL は CEX の 3 位の $-CH_3$ 基を $-Cl$ 基に置きかえた化学構造を有するが、これによって上に述べた速やかで強い殺菌作用を有することとなり、この特長は $-Cl$ 基にかえたための欠点である所の水溶液状態における薬剤の不安定性を補って余りあるものであると思われる。CCL と CEX 間で見られるこのような抗菌力の差は、どのような原因によるものか、現在さらに検討を加えているが、Penicillin binding proteins (PBPs) において、CCL の方が CEX に比べ 1A, 1B, 3 に対する親和性が非常に強く、このことが抗菌力の差に結びついている一つの原因であると考えられる。

マウス実験的感染症に対する治療効果では、グラム陽性の *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* 感染症において、CCL は CEX の約 4~6 倍優れた ED_{50} 値を示

し、これは寒天での MIC 差を上まわるものであった。

グラム陰性の *E. coli* 感染症においては、CCL は CEX の 10 倍以上すぐれた ED_{50} 値を示した。また接種菌量のある程度以上に上げると、CEX の ED_{50} 値は大きく上昇したのに対し、CCL は菌量の影響をうけにくく、従って CCL は菌量の多い場合に CEX に比較してより一層優れた効力を示した。*K. pneumoniae* 感染症においても、*E. coli* の場合と同様の傾向が認められた。CCL の *in vivo* におけるこのような優れた成績は、*in vitro* での増殖曲線に及ぼす影響においてみられた CCL の優れた殺菌および溶菌作用の反映であると思われる。これらの点については次報⁷⁾においてさらに詳細な検討を加えた。

文 献

- 1) FOGLESONG, M. A.; J. W. LAMB & J. V. DIETZ: Stability and blood level determinations of cefaclor, a new oral cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 13: 49~52, 1978
- 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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 23: 1~3, 1975
- 4) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96: 99~113, 1949
- 5) EAGLE, H. & A. D. MUSSELMAN: The rate of bactericidal action of penicillin *in vitro* as a function of its concentration, and its paradoxically reduced activity at high concentrations against certain organisms. *J. Exp. Med.* 86: 99~131, 1948
- 6) NISHINO, T. & S. NAKAZAWA: Bacteriological study on effects of β -lactam group antibiotics in high concentrations. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 9: 1033~1042, 1976
- 7) 三和秀明, 西野武志, 谷野輝雄: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 14. 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する Cefaclor の効果. *Chemotherapy* 27(S-7):

BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF CEFACLOR, A NEW ORAL CEPHALOSPORIN ANTIBIOTIC

TAKESHI NISHINO and MASUYO KUBOTA

Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of cefaclor(CCL), a new oral cephalosporin antibiotic, was compared with that of cephalexin (CEX). The following results were obtained.

1) CCL showed broad antibacterial spectrum against gram-positive and gram-negative bacteria. The antibacterial activity of CCL was 2 to 8 times superior to that of CEX.

2) Sensitivity distribution of clinical isolates to CCL exhibited 2 to 8 times stronger activity than CEX against *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis*.

3) Influence of medium pH and inoculum size on *in vitro* antibacterial activity of CCL showed the same tendency to CEX. The antibacterial activity of CCL was slightly influenced by the addition of horse serum.

4) The effect of CCL on growth curve of *S. aureus*, *E. coli* and *K. pneumoniae* was also studied. CCL had a stronger bactericidal and lytic activity against *E. coli* and *K. pneumoniae* than CEX does.

5) In protective effect studies on experimental mice infected with *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli* and *K. pneumoniae* respectively the activity (ED₅₀) of CCL was 4 to 10 times superior to that of CEX. In *E. coli* and *K. pneumoniae* infections with large challenge dose CCL was much more effective than CEX was.