

外科領域における Cefaclor の検討

山田 良成・斉藤 敏明

川崎市立川崎病院外科

Cefaclor (CCL) の基礎的、臨床的な検討を行ない以下の結果を得た。

抗菌力は最近の臨床分離菌 *S. aureus* 20 株, *E. coli* 20 株について検討した。*S. aureus*, *E. coli* のいずれも 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml 接種菌量において CCL が CEX の 1~2 管優る結果を得た。

臨床的には外科的疾患の皮膚表在性感染症 16 例, 肛門膿瘍 5 例, 胆のう炎兼胆石症 2 例の計 23 例に使用し, 著効 2 例, 有効 14 例, やや有効 3 例, 無効 3 例, 評価対象外 1 例で有効以上 16 例 (72.7%) であった。臨床検査値に及ぼす影響を検討したが, 投薬開始前にすでに高値を示していた症例の 1 例に GOT, の上昇が見られた以外には, 異常は認められなかった。また, 1 例に嘔気を強く訴えたので投薬を中止した。

序 文

CCL は米国 Eli Lilly 社で開発された Cephalosporin 核 3 位にクロール原子を直接結合することに成功し, 母体である Cephalixin, あるいは従来の経口 Cephalosporin 剤に比し, 試験管内抗菌力の拡大, 改善が認められた。*H. influenzae*, *P. mirabilis* まで抗菌スペクトラムが拡大され, CEX 感受性菌に対し試験管内で 2~8 倍優り, 短時間に強い殺菌作用を示す。消化管からの吸収, 尿中排泄は速やかで, 血中濃度は CEX に劣るが *in vivo* においても CEX に優る抗菌効果を期待出来る。1 日投与回数および常用量は少量で済み, 副作用も少ないようである。今回, 抗菌力の検討, および臨床治験の機会を得たので結果を報告する。

材料と方法

1) 抗菌力の検討 (Table 1, 2, Fig. 1~4)

当院において最近臨床分離した *S. aureus* 20 株, *E. coli* 20 株について, 日本化学療法学会改訂法, および CCL, MIC 測定に関する留意事項を参考とし, 10^8 および 10^6 cells/ml 接種時の, CCL および CEX 感受性 (MIC) 分布を比較検討した。また, CCL 30 μ g 含有ディスクを用い, *S. aureus* 8, *S. epidermidis* 2, *E. coli* 3, *Klebsiella* 2 株の感受性検査を行ない, CEX, CER, ABPC 他と比較した。

2) 臨床治験 (Table 3, 4)

対象症例は Table 3 に示すように皮膚表在性感染症 16 例, 肛門膿瘍 5 例, 胆のう炎兼胆石症 2 例, 計 23 例である。

CCL 投与量, 投与方法は原則として 1 日 750 mg を分 3 経口投与し, 1 例だけは 1 日 1,500 mg の投与を試みた。臨床効果判定基準は次のようである。

Table 1 Comparative minimum inhibitory concentrations of cefaclor and cephalixin against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*

Organisms	Inoculum size: (cells/ml)	Antibiotics	No. of Strains	MIC (μ g/ml)							
				0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	10^8	CCL	20		1	1	6	4	5	3	
		CEX	20			2	8	8	2		
	10^6	CCL	20		11	5	2	1	1		
		CEX	20			5	12	3			
<i>Escherichia coli</i>	10^8	CCL	20		1	6	5	6	1	1	
		CEX	20				4	14	2		
	10^6	CCL	20	4	8	7	1				
		CEX	20			1	14	5			

Table 2 Sensitivities of clinical isolates for CCL and some exemplified antibiotics by the disk method

Clinical isolate	Case No.	CCL	CEX	CER	ABPC	MCIPC	MDM	Bacteriological result
<i>Staphylococcus aureus</i> (8 strains)	1	Intermed.	+++	+++	++	+++	—	Minimized
	2	/	+++	+++	+++	+++	—	Eliminated
	3	/	+++	+++	—	+++	—	Stable
	5	Intermed.	+++	+++	++	+++	++	Eliminated
	6	Sensitive	+++	+++	+++	+++	++	Minimized
	9	/	+++	+++	+	+++	+++	Stable
	13	Sensitive	+++	+++	+	+++	+++	Eliminated
	16	Sensitive	+++	+++	+++	++	++	Recurrent
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (2 strains)	10	Sensitive	+++	+++	+++	++	++	Eliminated
	14	Intermed.	++	+++	—	+++	—	Eliminated
Clinical isolate	Case No.	CCL	CEX	CER	ABPC	CBPC	KM	Bacteriological result
<i>Escherichia coli</i> (3 strains)	17	Sensitive	+++	+++	+++	+++	+++	Recurrent
	18	Sensitive	+++	++	+	—	+++	Eliminated
	20	Sensitive	+++	—	—	—	++	Eliminated
<i>Klebsiella</i> (2 strains)	19*	Sensitive	+++	+++	+++	+	+++	Recurrent
	21	Sensitive	+++	++	+	+	+++	Eliminated

* After administration

Table 3 Clinical cases treated with cefaclor

Diagnosis	Number of the cases
Furuncle	5
Felon	1
Infected atheroma	3
Cellulitis	2
Abscess	5
Periproctal abscess	5
Cholecystitis and gallstone	2
Total	23

著効 (Excellent) : 主に蜂窠織炎症例であるが、局所所見顕著で、全身反応を伴うような例で、薬剤投与開始後 3~4 日で主要症状の改善があり、7~10 日間で手術せず治癒傾向強く、その後症状の再燃を見ぬもの。

有効 (Good) : 膿瘍形成があり、切開排膿を要したが、4 日前後で局所炎症症状の改善、膿汁の早期減少ないし消失、細菌学的にも効果を認め、7~10 日で略治するもの。

やや有効 (Fair) : 病勢の進行を認めないが、治癒傾向が遅延するもの。(発症から来院までの期間、局所の治

癒阻害因子等考慮を要するものを含む)

無効 (Poor) : 症状の悪化、また治癒傾向を全く認めないもの。

不能 (Unachieved) : 副作用による投薬中止例、また外科処置、他剤併用が優位であるもの。

細菌効果判定基準は以下の判定基準により検討を行った。菌消失 (Eliminated)、菌数減少 (Minimized)、菌消失せず (Stable)、菌一時消失後再発 (同菌種、異菌種) (Recurrent)、不明 (Couldn't determine)。

成 績

1) 臨床分離菌の感受性分布

Table 1, Fig. 1~4 のような MIC 分布を認めた。

i) *S. aureus* (Table 1, Fig. 1, 2)

接種菌量 10^8 cells/ml で CCL の MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 40%, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 60%, 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 85% 分布し、CEX では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下 10%, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で 50% であった。

10^8 cells/ml 接種時では、CCL 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下 55%, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下 80%, CEX は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下 25%, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下 85% であった。

10^8 cells/ml 接種時 CCL が CEX より 1~2 管優る

Fig. 1 Comparative activity of CCL and CEX

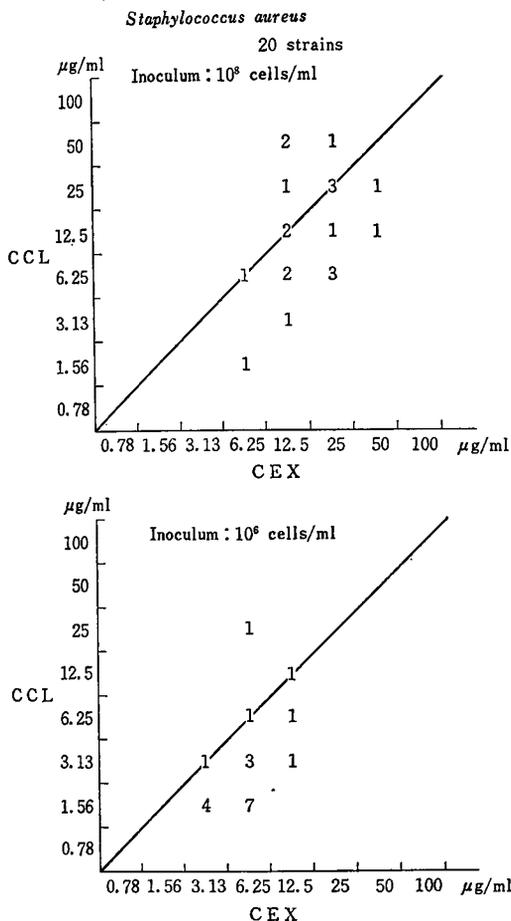
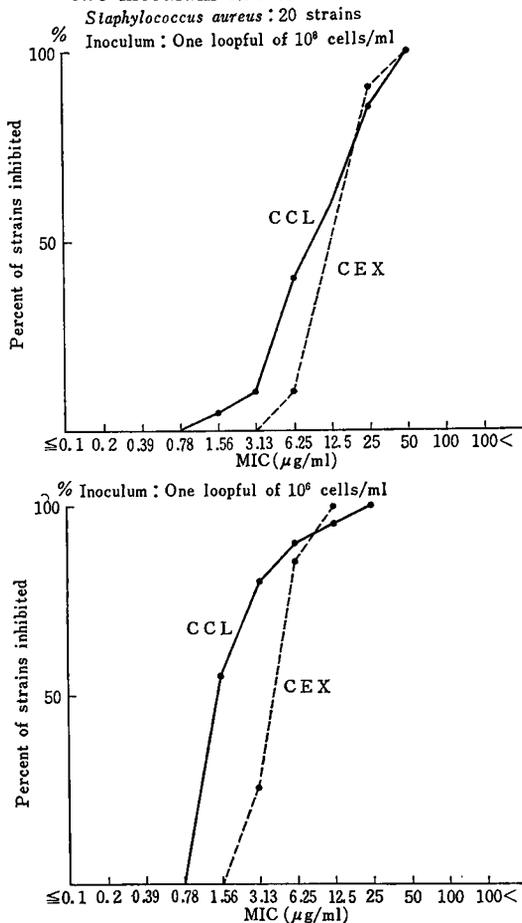


Fig. 2 Cumulative percentage of strains susceptible with MICs of CCL and CEX obtained using two inoculum size of bacterial cells



ものが 10 株 (50%), 10^6 cells/ml では 16 株 (80%) が CEX に優る結果を得た。

II) *E. coli* (Table 1, Fig. 3, 4)

接種菌量 10^8 cells/ml において CCL の MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 60%, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 90% であった。CEX では、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 20%, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 90%, CCL が CEX に 1~2 管優るものが 12 株 (60%) であった。

10^6 cells/ml では CCL 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で 60%, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 95%, これに対し CEX 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 5%, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 75% 等の分布を見、CCL が CEX に 2 管以上優る場合が 16 株 (80%), 1 管以上優るものは 19 株 (95%) であった。

両菌種に対し、CCL が CEX に優ることは、 10^8 cells/ml 接種より 10^6 cells/ml で顕著である。

III) CCL 30 μg ディスクによる感受性検査 (Table

2)

対象症例 23 例中 17 例に細菌を認め、うち単独感染 14 例であった。この中の *S. aureus* 8 例 *S. epidermidis* 2 例, *E. coli* 3 例, *Klebsiella* 2 例計 (1 例は投薬終了後分離), のうち 15 例に CCL 感受性検査を行なった。

Sensitive 例は、*S. aureus* 3 例, *S. epidermidis* 1 例, *E. coli* 3 例, *Klebsiella* 2 例, intermediate 例は *S. aureus* 2 例, *S. epidermidis* 1 例であった。

これらのうち *S. epidermidis* 1 例以外は CEX に \equiv 感受性であった。CER, ABPC, MCIPC, MDM, CBPC, KM 感受性との対比は Table 2 に示すとおりである。

2) 臨床効果の検討 (Table 4~6)

対象 23 例中、症例 12 は 250 mg 5 回服用時嘔気強度にて投薬を中止した。残り 22 例に対する CCL の使用状況は、1 日 750 mg 4 日間 4 例, 6 日間 4 例,

Fig. 3 Comparative activity of CCL and CEX

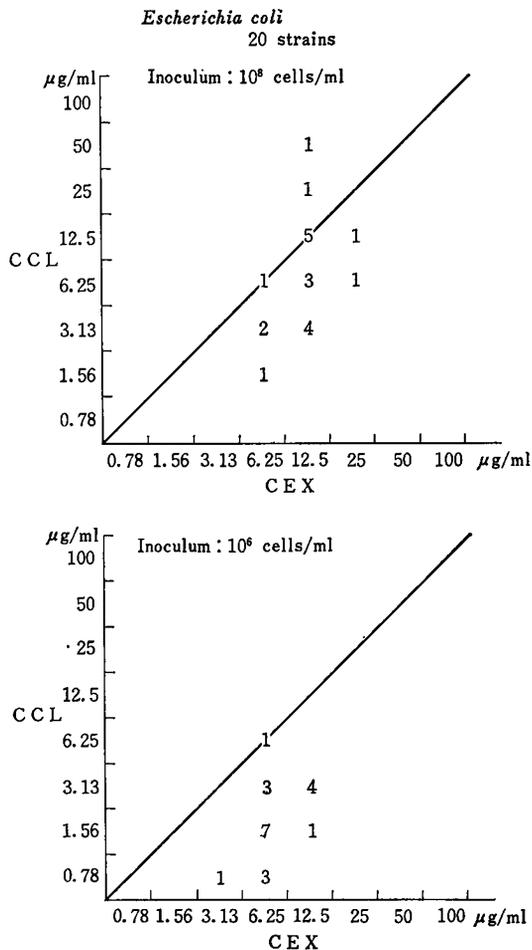
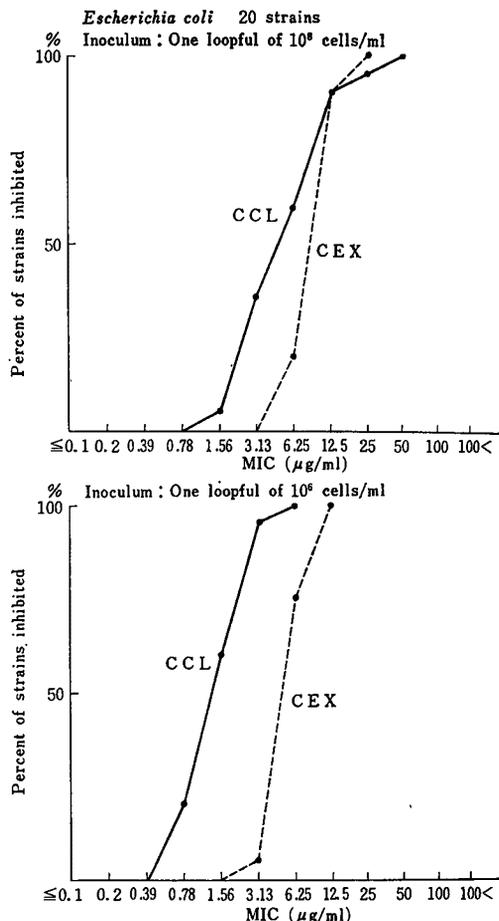


Fig. 4 Cumulative percentage of strains susceptible with MICs of CCL and CEX obtained using two inoculum size of bacterial cells



7, 8, 9 日間各 2 例, 10 日間 4 例, 11, 12, 13 日間各 1 例, 他は 250 mg 3 回/day 投与後 500 mg 3 回/day に増量した 1 例がある。投与総量は最小 3 g, 最大 15 g であった。評価可能 22 例につき前述の効果判定基準により検討すると, 著効 2 例, 有効 14 例, やや有効 3 例, 無効 3 例で有効以上 16 例 (72.7%) であった。(Table 4, 6)

細菌検査結果では, 単独感染でみると菌消失は *S. aureus* 8 例中 3 例, *S. epidermidis* 2 例中 2 例, *E. coli* 3 例中 2 例, *Klebsiella* 1 例であった。その他は, 菌減少 2 例, 菌消失せず 2 例, 再発 2 例で, 菌消失率は単独感染 14 例中 8 例 (57%) であった。(Table 4, 5)

臨床効果と細菌の消長との間にはおおむね相関関係が見られる。(Table 6)

3) 臨床検査成績に及ぼす影響 (Fig. 5)

1 例に S-GOT, の上昇が見られた。同例は子宮癌根治術後下肢リンパ浮腫があり, 足部に蜂窩織炎を来たした例で, 治療開始時すでに S-GOT, がやや高値を示していた。同例以外には特に異常を認めなかった。

副作用に関しては, 1 例に嘔気を強く訴えたが, 投与中止にて消失した。

考 察

CCL は試験管内に於て CEX 感受性菌に対し 2~8 倍の優れた抗菌力を示すとされる¹⁾。

KORZENIOWSKI *et al*²⁾ は, CCL は CEX に比し血中濃度 peak 値は 2/3 程で, 排泄はより速いが, 試験管内では, *E. coli*, *Klebsiella*, および CEX 耐性の *Proteus* にも 2~16 倍優れた抗菌力を示すと言う。

Table 4 Clinical cases with cefaclor

Case No.	Name (Sex)	Age	Clinical diagnosis	Etiologic agent	Dosage			Total dose (g)	Clinical	Bacteriological	Side effect
					Daily dose mg X times	Duration (days)					
1	S.K. (F)	31	Furuncle	<i>S. aureus</i>	250 X 3	13	9.75	Fair	Minimized	-	
2	F.Y. (F)	37	Furuncle	<i>S. aureus</i>	250 X 3	10	7.5	Good	Eliminated	-	
3	R.Y. (F)	48	Furuncle	<i>S. aureus</i>	250 X 3	8	6	Fair	Stable	-	
4	H.F. (F)	19	Furuncle	*1	250 X 3	6	4.5	Good	Eliminated	-	
5	F.T. (M)	37	Furuncle	<i>S. aureus</i>	250 X 3	4	3	Good	Eliminated	-	
6	K.S. (F)	50	Felon	<i>S. aureus</i>	250 X 3	4	3	Good	Minimized	-	
7	T.O. (F)	38	Infected atheroma	N.D.	250 X 3	7	5.25	Good	Couldn't determine	-	
8	M.S. (M)	43	Infected atheroma	N.D.	250 X 3	9	6.75	Fair	Couldn't determine	-	
9	S.A. (M)	39	Infected atheroma	<i>S. aureus</i>	250 X 3	10	7.5	Good	Stable	-	
10	N.N. (F)	68	Cellulitis	<i>S. epidermidis</i>	250 X 3	12	9	Excellent	Eliminated	-	
11	K.O. (M)	19	Cellulitis	N.D.	250 X 3	4	3	Excellent	Couldn't determine	-	
12	F.T. (F)	30	Abscess	*2	250 X 3	1 $\frac{2}{3}$	1.25	Unachieved	Couldn't determine	Nausea	
13	M.T. (M)	48	Abscess	<i>S. aureus</i>	250 X 3	10	7.5	Good	Eliminated	-	
14	A.N. (M)	57	Abscess	<i>S. epidermidis</i>	250 X 3	9	6.75	Good	Eliminated	-	
15	S.O. (F)	58	Abscess	N.D.	250 X 3	4	3	Good	Couldn't determine	-	
16	K.S. (M)	26	Abscess	<i>S. aureus</i>	250 X 3	6	4.5	Poor	Recurrent	-	
17	F.H. (M)	31	Periproctal abscess	<i>E. coli</i>	250 X 3	6	4.5	Poor	Recurrent	-	
18	M.S. (M)	45	Periproctal abscess	<i>E. coli</i>	250 X 3	7	5.25	Good	Eliminated	-	
19	Y.S. (M)	68	Periproctal abscess	*3	250 X 3 500 X 3	4 8	3 12	15	Poor	Recurrent	-
20	M.M. (F)	20	Periproctal abscess	<i>E. coli</i>	250 X 3	8	6	Good	Eliminated	-	
21	H.S. (M)	26	Periproctal abscess	<i>Klebsiella</i>	250 X 3	11	8.25	Good	Eliminated	-	
22	F.K. (F)	51	Cholecystitis (Gallstone)	N.D.	250 X 3	10	7.5	Good	Couldn't determine	-	
23	A.O. (F)	40	Cholecystitis	N.D.	250 X 3	6	4.5	Good	Couldn't determine	-	

N.D.: Not dete

*1 G(+) Micrococcus + *S. viridans*.

Enterobacter

*2 G(+) Diprococcus + GNB

*3 G(+) Streptococcus + GNB

Table 5 Results on various organisms

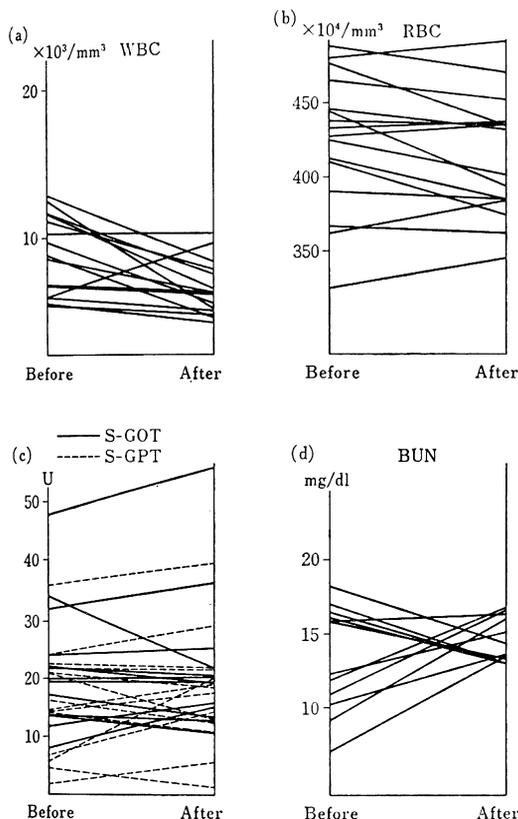
Organisms	No. of strains	Result				
		Eliminated	Minimized	Stable	Recurrent	Couldn't determine
I. Simple organisms						
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	3	2	2	1	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2				
<i>Escherichia coli</i>	3	2			1	
<i>Klebsiella</i>	1	1				
Total	14	8	2	2	2	
II. Complicated organisms						
G(+) <i>Micrococcus</i> + <i>S. viridans</i>	1	1				
<i>Enterobacter</i> (G(-))	1					1
G(+) <i>Diprococcus</i> + GNB	1					
G(+) <i>Streptococcus</i> + GNB → <i>E. coli</i> → <i>Klebsiella</i>	1				1	
Total	3	1			1	1
III. Not determined	6					6
(I + II + III) Total	23	9	2	2	3	7

Table 6 Results of cefaclor therapy

Clinical diagnosis	No. of patients	Clinical outcome (23 cases)					Bacteriological outcome (16 cases)				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unachieved	Eliminated	Minimized	Stable	Recurrent	Couldn't determine
Furuncle	5	3	2			3	1	1			
Felon	1	1					1				
Infected atheroma	3	2	1					1		2	
Cellulitis	2	2				1				1	
Abscess	5	3	1	1		2			1	2	
Periproctal abscess	5	3	2			3			2		
Cholecystitis	2	2								2	
Total	23	2	14	3	3	1	9	2	2	3	7
		16 (72.7%)									

Evaluate cases: 22 cases

Fig. 5 Laboratory findings before and after administration of cefaclor



S. aureus に関して BILL & WASHINGTON³⁾ は CCL は CEX, CED に優り Penicillin 耐性株に対し $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ では夫々 32%, 17%, 9% の有効率を示し, $8 \mu\text{g}/\text{ml}$ では, 93% 有効で CEX と同等, SANTORO⁴⁾, SANDERS⁵⁾ らは CCL と CEX は略同等, SHADOMY⁶⁾ は CCL は CEX に劣る, と報告している。

E. coli に対し CCL は比較薬剤中最優位とする報告が多い。SILBER⁷⁾ は 10^7 cells/ml 接種時 $2.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ で 100% 有効, 10^5 cells/ml では $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ で 97% 有効とし, BILL³⁾, SCHELD⁸⁾ らは $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ で 80%~87%, $8 \mu\text{g}/\text{ml}$ で 93% に有効, SHADOMY⁶⁾ は CEX の 1.5~5.5 倍強力であると述べている。

これらの報告は接種菌量が 10^4 ~ 10^7 cells/ml と統一されていないので MIC に関しわれわれの成績と直接対比することは出来ないが, われわれの 10^6 cells/ml 接種

で得た結果は, 以上の報告に近似する。又 CCL の抗菌力は被検 *S. aureus*, *E. coli*, 各 20 株に対し CEX に優り, その相違は *E. coli* に対する方が顕著であった。

CCL の血中濃度は投与量に比例するとされ CCL 新薬シンポジウム (日本化学療法学会東日本支部総会)¹⁾ によると, 健康成人の 9 施設の平均値で 1/2~1 時間にピークがあり, 空腹時 250 mg 投与後 1/2, 3/4, 1 時間に於ける値は約 6.5, 8.0, 5.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 500 mg 投与後 3/4 時間値は, 約 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ である。この結果と, われわれの行なった MIC 分布の結果, および臨床効果検討の結果, 症例により一回投与量 500 mg とすると更に良好な成績を得る, とと思われる。

更に本剤は *Klebsiella*, *P. mirabilis* 等にも有効で, 外科領域に於ける利用価値の大きい優れた経口剤と考える。

文 献

- 1) 藤井良知: 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)
- 2) KORZENIOWSKI, O. M.; W. M. SCHELD & M. A. SANDE: Comparative pharmacology of cefaclor and cephalixin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12(2):157~162, 1977
- 3) BILL, N. J. & J. A. WASHINGTON II: Comparison of *in vitro* activity of cephalixin, cephradine and cefaclor. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11(3): 470~474, 1977
- 4) SANTORO, J. & M. E. LEVISON: *In vitro* activity of cefaclor, a new orally administered cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12(3): 442~443, 1977
- 5) SANDERS, C. C.: *In vitro* studies with cefaclor, a new oral cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12(4): 490~497, 1977
- 6) SHADOMY, S.; G. WAGNER & M. CARVER: *In vitro* activities of five oral cephalosporins against aerobic pathogenic bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12(15): 609~613, 1977
- 7) SILVER, M. S.; G. W. COUNTS, D. ZELEZNIK & M. TURCK: Comparison of *in vitro* antibacterial activity of three oral cephalosporins: cefaclor, cephalixin and cephradine. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12(5): 591~596, 1977
- 8) 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

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF CEFACLOR

YOSHINARI YAMADA and TOSHIAKI SAITO

Department of Surgery, Kawasaki Municipal Hospital

Laboratory and clinical studies were conducted on cefaclor (CCL).

The *in vitro* antibacterial activity of CCL and cefalexin (CEX) against 40 clinical isolats of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* was compared. The inoculum sizes were 10^8 and 10^6 cells/ml. Especially CCL appears to be more active on the 10^6 cells/ml than CEX against both strains. CCL inhibited 60% of *Escherichia coli* at 1.56 $\mu\text{g/ml}$ and 95% at 3.13 $\mu\text{g/ml}$. To achieve similar levels of activity, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ of CEX was required. Against *Staphylococcus aureus*, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ and 3.13 $\mu\text{g/ml}$ of CCL inhibited 55% and 80% of the strains. To achieve the same levels of activity, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ of CEX was needed. (The results mentioned above were obtained from the condition of inoculum size of 10^6 cells/ml).

One of the 23 cases treatment was unachievable because of nausea. The treatment was successful in 16 patients out of 22 patients.