

耳鼻咽喉科領域における Cefaclor に関する基礎的、臨床的研究

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

新経口 Cephalosporin 系抗生物質 Cefaclor (CCL) は、標準菌株でグラム陽性、陰性菌に強い抗菌力を有する broad spectrum antibiotic である。CCL は Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に 0.2~25 $\mu\text{g/ml}$ の広範囲に MIC が分布し、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。病巣分離の *E. coli* 25 株, *P. mirabilis* 24 株, *K. pneumoniae* 20 株などは、0.78~25 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内に感受性が分布しており、*P. aeruginosa* 60 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ で阻止されなかった。CCL 500 mg 内服後の血中濃度は、薄層カップ法で 30 分後に 7.7 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後に 12.1 $\mu\text{g/ml}$ と peak に達し、投与 4 時間後に 1.4 $\mu\text{g/ml}$ と減少し、6 時間後には測定不能であった。CCL 500 mg 内服後の臓器組織内濃度は、2 時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃に 6 $\mu\text{g/g}$ (血清濃度 6.6 $\mu\text{g/ml}$)、咽頭扁桃には 5.9 $\mu\text{g/g}$ (血清濃度 6.6 $\mu\text{g/ml}$)、上顎洞粘膜には 5.2 $\mu\text{g/g}$ (血清濃度 6.1 $\mu\text{g/ml}$) の移行がみられた。耳鼻咽喉科領域の代表的な急性感染症 30 例に対する CCL の臨床治療効果は、著効 12 例、有効 13 例、やや有効 4 例および無効 1 例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると 25 例 83.3% の成績がえられ、とくに副作用の発現は認められなかった。また、CCL の臨床効果と病巣分離菌の MIC とは、ほぼ相関関係がみられた。

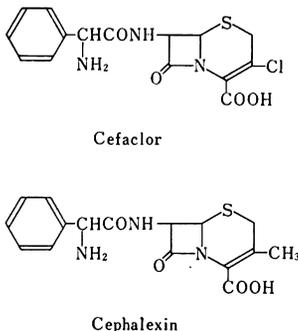
緒 言

最近の抗生物質の新規開発は、ほとんど Penicillin および Cephalosporin 系などの β -lactam 系と Aminoglycoside 系抗生物質の合成研究に絞られるようになってきた。とりわけ、新しい Cephalosporin 系抗生物質は、従来の耐性ブドウ球菌あるいは大腸菌、変型菌など一部のグラム陰性桿菌に対する抗菌スペクトラムから、さらに緑膿菌に対しても強い抗菌作用を有するものも登場して注目を浴びるにいたった。

新合成 Cephalosporin 剤 Cefaclor (CCL) は、米国 Eli Lilly 社研究陣により開発された経口用 Cephalosporin 剤であり、従来の経口剤は抗菌力にやや弱い難点があった。本剤は病原菌に対してかなり抗菌力、殺菌力が強いことが特徴とされている。

CCL の物理化学的性状は、外観が白色ないし淡黄白色の結晶性粉末であり、わずかに特異臭を放つ、水にやや溶解し難く、メタノールに難溶、エタノール、アセトンに極めて難溶で

Fig. 1 Comparison of chemical structures



ある。CCL の化学構造式は、Fig. 1 に示したとおり、3位に直接クロール原子が結合した点の特異的であり、従来の Cephalosporin 剤と相違するところである。また、CCL の分子式は、 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ で表わされ、その分子量は 367.5 と算出されている。なお、CCL の毒性は、動物実験で急性および慢性毒性ともきわめて軽微であり、催奇形作用も認められないという。

著者は、新経口用合成 Cephalosporin 系抗生物質 CCL に関して、その試験管内抗菌力、血中濃度および臓器組織内濃度などの基礎的検討を行なうとともに、本剤を耳鼻咽喉科領域における急性感染症に対して臨床応用を行ないすぐれた結果がえられたので、その成績の概要を報告する。

I. 基礎的検討

1) 試験管内抗菌力

1) 実験方法：CCL の試験管内抗菌力の測定は、日本化学療法学会 MIC 小委員会の指示基準にしたがい寒天平板希釈法で最小発育阻止濃度 Minimum inhibitory concentration (MIC) を測定した。すなわち、抗菌力試験培地は、Heart infusion agar (栄研) を使用し、培地接種菌は Trypto-soy broth (栄研) により 37°C で 18 時間培養を行なった。グラム陽性球菌は 10^6 cells/ml, グラム陰性桿菌は 10^8 cells/ml を前記培地に画線塗抹し、37°C で 24 時間孵卵器内で培養後、培地上における菌集落発生の有無を肉眼的観察により判定を行ない、その接種菌の MIC 値を測定した。CCL を初めとする被検薬剤は、最高濃度を 100 $\mu\text{g/ml}$ とし、以下順次 2 倍通減希釈により最低希釈濃度 0.2 $\mu\text{g/ml}$ とした

薬剤の希釈系列を作製した。

CCL の抗菌力の比較抗生物質は, Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cephaloglycin (CEG), Cephalexin (CEX), Cefradine (CED), Cefazoline (CEZ), Cephapirin (CEPR), Ceftezole (CTZ) および Cephacetrile (CEC) などの Cephalosporin 系 9 種抗生物質と Penicillin G (PCG), Ampicillin (ABPC),

Sulbenicillin (SBPC), Carbenicillin (CBPC), Cicalacillin (ACPC), Streptomycin (SM), Kanamycin (KM), Aminodeoxykanamycin (AKM), Ribostamycin (RSM), Lividomycin (LVDM), Kasugamycin (KSM), Gentamicin (GM), Erythromycin (EM), Oleandomycin (OM), Leucomycin (LM), Spiramycin (SPM), Josamycin (JM), Lincomycin (LCM),

Table 1 Comparison of antibacterial spectrum of cephalosporins

A) Gram-positive bacteria (10^6 cells/ml) MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Test organisms	CCL	CEC	CTZ	CED	CEX
<i>S. aureus</i> 209 P JC-I	0.78	0.39	0.1	3.13	3.13
<i>S. aureus</i> TERASHIMA	3.13	0.78	0.39	3.13	3.13
<i>S. aureus</i> NEWMAN	1.56	0.78	0.39		6.25
<i>S. aureus</i> SMITH	1.56	0.39	0.2	3.13	1.56
<i>S. pyogenes</i> DENKEN	0.39	0.39	0.2	1.56	6.25
<i>S. pyogenes</i> COOK	0.2	0.78	0.39	1.56	
<i>S. pyogenes</i> DICK	0.2	0.39	0.2	1.56	
<i>S. pneumoniae</i> Type 3	0.39	0.2	0.39	0.78	1.56
<i>B. subtilis</i> PCI 219	0.2	0.2	0.1	0.78	0.78
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.2	0.1	0.1	0.78	
<i>Sarcina lutea</i> PCI 1001	0.39	0.39	0.39	<0.1	0.1
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> PW 8	0.39	0.78	0.78	0.78	1.56

Table 2 Comparison of antibacterial spectrum of cephalosporins

B) Gram-negative bacteria (10^8 cells/ml) MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Test organisms	CCL	CEC	CTZ	CED	CEX
<i>E. coli</i> NIH, JC-2	12.5	25	6.25	12.5	6.25
<i>E. coli</i> IAM 11253	25	12.5	3.13	25	
<i>P. vulgaris</i> OX-19	25	6.25	100	25	
<i>P. vulgaris</i> ATCC 21100	50	25	100	12.5	
<i>P. mirabilis</i> PR-4	3.13	12.5	12.5	50	
<i>K. pneumoniae</i> Type 22	3.13	12.5	3.13	12.5	
<i>K. pneumoniae</i> 602	1.56	12.5	6.25	12.5	
<i>P. aeruginosa</i> X-39	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
<i>P. aeruginosa</i> DENKEN	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 1049	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
<i>P. aeruginosa</i> IAM 11027	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
<i>Aerobacter aerogenes</i> IAM 1102	50	50	50	25	50
<i>Salmonella typhi</i> T-287	6.25	12.5	50	25	50
<i>S. flexneri</i> 2a	3.13	12.5	1.56	12.5	

Tetracycline (TC), Polymyxin B (PLB), Colistin (CL), Dibekacin (DKB), Tobramycin (TOB), Amikacin (AMK) および Chloramphenicol (CP) などの 25 種既知抗生物質について MIC を測定し、CCL と抗菌力の比較検討を行なった。

抗菌力試験に使用した被検菌株は、各研究機関から分

与を受けた標準菌 26 株と化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株、病巣から分離した *E. coli* 25 株, *P. mirabilis* 24 株, *K. pneumoniae* 20 株および *P. aeruginosa* 60 株について抗菌力を調べた。

ii) 実験成績：前記実験方法にしたがい抗菌力を測

Table 3 Comparison of antibacterial activity of cefaclor and other cephalosporins against 80 clinical isolated coagulase positive *staphylococcal* strains

Drugs	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CCL	1	3	16	28	21	7	2	2		
CEZ	4	17	15	14	11	12		5	2	
CEG	1	4	2	5	19	31	12	4		2
CED	3	9	5	2	7	22	17	7	4	4
CEX	3	3	4	12	17	25	11			5
CEP	51	11	11	3		1	1			2
CET	44	18	10	1	1	3				3
CER	40	8	9	5	2	8	1	2	1	4
CTZ	19	23	16	9	5	3	2	1	2	
CEC		9	34	22	10	3	2			

Table 4 Comparison of antibacterial activity of cefaclor and other antibiotics against 80 clinical isolated coagulase positive *staphylococcal* strains

Drugs	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CCL	1	3	16	28	21	7	2	2		
PCG	11	6	5	5	8	10	2	9	10	14
ABPC	7	5	8	9	12	8	7	12	7	5
SM	3	1	5	7	17	3	1	2		41
KM	3	2	4	20	13	11	1	2		24
AKM	9	7	8	21	17	1	1	1	1	14
GM	38	11	17	2	5	2	3	1		1
EM	21	3	6	1	1		1		2	45
OM	5	4	13	8	4	2	2	8	5	29
LM	1		4	29	13	1			1	31
SPM					9	22	8	3	2	36
JM	5	2	8	19	17		2	8	6	13
LCM	4	3	15	17	3	4	2	1	1	30
TC	3	9	4	6	3	3	5	1		46
CP					3	8	27	8	9	25

定した結果、各標準菌株の抗菌力試験の成績は、Table 1 に示したとおり、グラム陽性菌の *S. aureus* は 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であり、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae* などは 0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$ の低い MIC で菌の発育が阻止され、*B. subtilis*, *S. lutea*, *C. diphtheriae* などはいずれも 0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であったが、一般に比較の CEX, CED より抗菌力が 1 段階程度強かった。また、グラム陰性菌の抗菌スペクトラムは、Table 2 に示したとおり、*E. coli*, *P. vulgaris* は 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ の比較的高い MIC を示し *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* などは 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内の MIC であった。*P. aeruginosa* は 100 $\mu\text{g/ml}$ で菌の発育阻止は不可能であった。CCL は、グラム陽性、陰性菌に対して強い抗菌力を有する broad spectrum の Antibiotic であった。

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対する CCL の抗菌力は、Table 3 に示したとおり、0.2~25 $\mu\text{g/ml}$ の比較的広範囲に感受性が分布しており、特に 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の集中化がみられ、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。しかし、CCL は、Coagulase 陽性ブドウ球菌に対して 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株はみられなかった。CCL と他 Cephalosporin 剤との抗菌力の比較は、CEG, CED, CEX などより数段階抗菌力が優れており、CEC, CEZ などに近似した抗菌力を有していた。また、CCL は、Table 4 に示した通り、他 Cephalosporin 剤以外

の他既知抗生物質よりブドウ球菌に対して良好な感受性を示した (Table 4)。

病巣分離の *E. coli* 25 株に対する CCL の抗菌力は、Table 5 に示したとおり、1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内に MIC が分布し、その MIC の peak は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、他比較の CEX, CED などより数段階抗菌力が強かった。

病巣分離の *P. mirabilis* 24 株に対する CCL の抗菌力は、Table 6 に示したとおり、0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ にわたり感受性が分布し、3.13 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。CCL は、他比較の CEX, CED, CEZ, CEPR, CEC などより数段階 MIC が低かった。

病巣分離の *K. pneumoniae* 20 株に対する CCL の抗菌力は、Table 7 に示したとおり、0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内に MIC が分布し、その MIC の peak は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。CCL と他比較の CEX, CED, CEPR, CEC などより抗菌力がまさっていた。

病巣分離の *P. aeruginosa* 60 株に対する CCL の抗菌力は、Table 8 に示したとおり、他の Cephalosporin 剤と同様に 100 $\mu\text{g/ml}$ で菌の発育阻止は不可能であった。

2) 血中濃度

i) 実験方法: CCL の血中濃度の測定は、Volunteer の健康成人 3 例について、CCL 500 mg を経口投与後、30 分、1 時間、2 時間、4 時間および 6 時間ごとに経時的に肘静脈から採血を行ない、その分離血清について *S. lutea* ATCC 9341 株を標示菌として薄層カップ

Table 5 Comparison of antibacterial activity of cefaclor and other antibiotics against *Escherichia coli*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CCL	25				2	3	10	6	4		
ABPC	46				8	2	8	9	5		14
CBPC	46			2		2	6	9	4	14	9
ACPC	14									2	12
SBPC	26					3	5	5	6	4	3
AKM	7			1	4		1				1
RSM	36						11	13	8		4
GM	43		9	15	14	5					
LVDM	47				4	7	20	7	7		2
CEX	14				1			6	6	1	
CED	25					3	1	2	13	3	3
CEZ	46				9	16	7	6	5	1	2
CTZ	25					16	7	2			
CEC	25					9	12	3	1		

Table 6 Comparison of antibacterial activity of cefaclor and other antibiotics against *Proteus mirabilis*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CCL	24			2	5	12	4	1			
ABPC	18				1	2	9	2	1		3
ACPC	14									4	10
CBPC	27				12	8	3		4		
SBPC	26				3	7	12		4		
AKM	10										10
RSM	20					4	5	3	5	3	
GM	22		7	7	4	4	2		1		1
LVDM	20						1	7	4		8
CEX	18						2	3	6	2	5
CED	23						2	12	6	3	
CEZ	27					8	15	3		1	
CEP	24					2	4	7	9	2	
CTZ	23			1	12	6	2	1	1	1	
CEC	24					2	4	11	6	1	

Table 7 Comparison of antibacterial activity of cefaclor and other antibiotics against *Klebsiella pneumoniae*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CCL	20			2	10	6	2				
ABPC	7					1			1		5
ACPC	7										7
CBPC	15						1	1			13
SBPC	16						2				14
AKM	2						2				
RSM	16				1	8	3	2	1		1
GM	17	6		7	4						
LVDM	29				2	2	15	6			4
CEX	8			1		2	1	4			
CED	20						2	9	6	3	
CEZ	18				8	7	1	1	1		
CEP	15					4	8			1	2
CTZ	20				10	7	2	1			
CEC	20				1	2	9	6	2		

Table 8 Comparison of antibacterial activity of cefaclor and other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CCL	60										60
CEC	60										60
CEZ	60										60
CTZ	60										60
CBPC	60						2		3	21	34
SBPC	37						1	2	12	15	7
KSM	60							1	1	2	56
GM	60	2	5	2	14	17	6	6	6	1	1
PLB	60			2	9	23	14	2		3	7
CL	60						5	17	18	7	13
LVDM	60						2	1	8	17	32
DKB	60		8	12	22	8	10				
TOB	60		4	19	16	12	6	2	1		
AMK	33			3	5	14	7	2	2		

Table 9 Serum concentration of cefaclor in normal adults (500 mg, p.o.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)				
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	Y.W.	25	M.	52	6.8	11.8	5.8	1.2	—
2	S.O.	23	M.	60	8.8	12.6	6.4	1.6	—
3	K.H.	28	M.	64	7.4	12.0	6.2	1.4	—
Average					7.7	12.1	6.1	1.4	—

法で CCL の血中活性値の測定を行なった。なお、CCL の標準曲線は、本標準品を 0.1 M phosphate buffer (pH. 6.5) で希釈して 100 $\mu\text{g/ml}$ を最高濃度とし、以下 2 倍段階 希釈を行ない薬剤の希釈系列を作製して CCL の各濃度の菌の発育阻止帯長を測定して標準曲線をえた。

なお、CCL と CEX (Cephalexin) および CED (Cefradine) 500 mg 経口投与後の血中濃度の時間的消長も比較検討した。

ii) 実験成績: CCL 経口投与後の血中濃度の時間的推移は、前記した実験方法にしたがい測定した。その結果、CCL 500 mg 経口投与の場合、Table 9, Fig. 2 に示したとおり、3 例平均値が CCL 経口投与 30 分後に 7.7 $\mu\text{g/ml}$ と比較的速く上昇し始め、1 時間後に 12.1

$\mu\text{g/ml}$ となり血中濃度の最高値に達した。しかし、経口投与 2 時間後には 6.1 $\mu\text{g/ml}$ と血中濃度は減少し始め、4 時間後には 1.4 $\mu\text{g/ml}$ と低くなり、CCL 経口投与 6 時間後には血中活性値は測定不能となった。

CCL と比較した CEX の血中濃度は、Table 10 に示したとおり、経口投与 30 分後に 3.5 $\mu\text{g/ml}$ となり、1 時間後に 9.7 $\mu\text{g/ml}$ と上昇し始め、投与 2 時間後に 14.5 $\mu\text{g/ml}$ と血中濃度の peak に達した。しかし CEX は、4 時間後に 5.0 $\mu\text{g/ml}$ と減少し始め、経口投与 6 時間後には 1.03 $\mu\text{g/ml}$ と低値となった。

また、CED の血中濃度は、Table 11 に示したとおり、経口投与 30 分後に 4.6 $\mu\text{g/ml}$ となり、1 時間後に 10.8 $\mu\text{g/ml}$ と急激に上昇し始め血中濃度の peak に

Fig. 2 Serum concentration of cefaclor in normal adults (500 mg, p. o.)

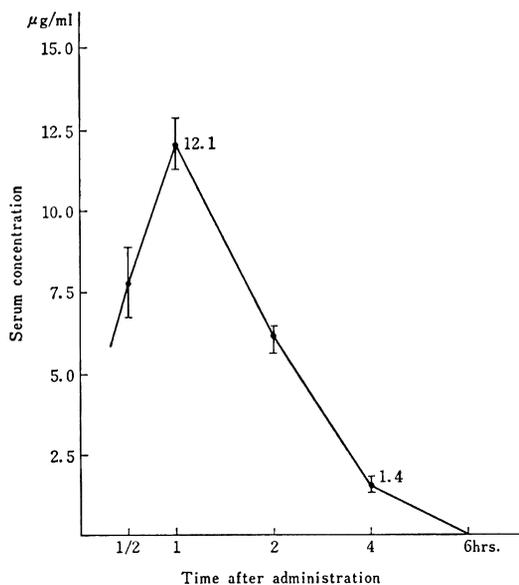


Fig. 3 Comparison between concentration of cefaclor and that of cephalixin and cephradine in normal adults (500 mg, p. o.). . . the average of 3 cases.

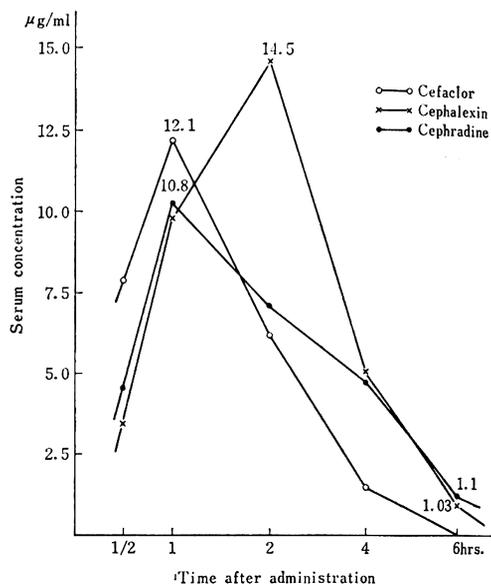


Table 10 Serum concentration of cephalixin in normal adults (500 mg, p. o.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration (µg/ml)				
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	S.O.	16	F.	52	2.7	7.8	11.0	7.2	2.2
2	K.N.	51	F.	56.3	4.4	6.4	18.0	6.1	0.5
3	U.N.	23	M.	56	3.5	15.0	14.5	1.7	0.4
Average					3.5	9.7	14.5	5.0	1.03

Table 11 Serum concentration of cephradine in normal adults (500 mg, p. o.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration (µg/ml)				
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	K.K.	49	F.	50	4.2	10.5	6.5	3.6	0.9
2	T.E.	32	M.	54	5.0	9.5	5.2	4.0	1.0
3	S.A.	29	M.	61.5	4.6	12.3	9.8	7.0	1.3
Average					4.6	10.8	7.2	4.9	1.1

達した。CED は、投与 2 時間後に 7.2 $\mu\text{g/ml}$ と消失し始め、4 時間後には 4.9 $\mu\text{g/ml}$ と低くなり、経口投与 6 時間後には 1.1 $\mu\text{g/ml}$ と血中活性値は減少した。

CCL と CEX, CED 500 mg 経口投与後の血中濃度の比較は、Fig. 3 に示したとおり、血中濃度の peak は CCL と CED が投与 1 時間後にみられ、CCL が高かったが 6 時間後には測定不能であった。また CEX は、2 時間後に peak が認められ、その活性値は最も高かった。

3) 臓器組織内濃度

i) 実験方法：CCL の臓器組織内濃度の測定方法は、CCL 500 mg 経口投与 2 時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃 8 例、咽頭扁桃 3 例および上顎洞粘膜組織 6 例の切除組織片の各 1 g を破碎乳化させ、この組織乳化液を Phosphate buffer (pH. 6.5) で 5 倍希釈を行ない、氷庫保存により 18 時間浸漬させ、その遠沈上清液を血中濃度の場合に準じ、薄層カップ法により臓器組織内の CCL 活性値を測定した。

Table 12. Comparison of serum and tissue concentration of cefaclor
(2 hours after a single oral administration of CCL 500 mg)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissue removed	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)
1	K.F.	11	F.	48	Palatine tonsilla (L)	7.2	6.6
2	K.F.	11	F.	48	Palatine tonsilla (R)	7.2	6.4
3	K.S.	29	F.	56	Palatine tonsilla (L)	6.4	5.6
4	K.S.	29	F.	56	Palatine tonsilla (R)	6.4	5.6
5	K.H.	28	M.	62	Palatine tonsilla (L)	6.2	5.8
6	K.H.	28	M.	62	Palatine tonsilla (R)	6.2	5.4
7	U.F.	12	M.	52	Palatine tonsilla (L)	6.6	6.4
8	U.F.	12	M.	52	Palatine tonsilla (R)	6.6	6.2
Average						6.6	6.0
1	M.S.	6	F.	28	Pharyngeal tonsilla	6.8	5.6
2	N.K.	5	F.	24	Pharyngeal tonsilla	6.6	6.4
3	M.H.	6	F.	26	Pharyngeal tonsilla	6.4	5.8
Average						6.6	5.9
1	S.O.	22	M.	61	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	5.8	4.8
2	S.O.	22	M.	61	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	5.8	5.2
3	T.W.	25	M.	56	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	6.2	5.6
4	T.W.	25	M.	56	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	6.2	5.4
5	H.O.	26	M.	58	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	6.4	5.2
6	H.O.	26	M.	58	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	6.4	5.2
Average						6.1	5.2

Table 13 Diseases treated with cefaclor

Diagnosis	Sex		Total
	Male	Female	
Acute purulent otitis media	6	2	8
Furuncle of the ear or nose	5	4	9
Acute maxillar sinusitis	1	0	1
Acute lacunal tonsillitis	9	2	11
Peritonsillar abscess	1	0	1
Total	22	8	30 cases

ii) 実験成績: CCL 500 mg 経口投与後の臓器組織内濃度は、前記の実験方法にしたがい測定した結果、Table 12 に示したとおり、手術時に摘出したヒト口蓋扁桃 8 例の平均値は 6.0 $\mu\text{g/g}$ の活性値を測定し、その時点における血中濃度は 6.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。咽頭扁桃 3 例の平均値は 5.9 $\mu\text{g/g}$ の移行がみられ、そのさいの血中濃度は 6.6 $\mu\text{g/ml}$ となった。また、上顎洞粘膜 6 例の組織内活性値は 5.2 $\mu\text{g/g}$ を測定し、その場合の血中濃度が 6.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

II. 臨床使用成績

新 Cephalosporin 系抗生物質 Cefaclor を耳鼻咽喉科領域における急性感染症に対して経口投与し、その臨床治療成績の検討を行なった。

1) 使用対象および方法

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症、すなわち Table 13 に示したとおり、急性化膿性中耳炎 8 例、耳・鼻瘻 9 例、急性上顎洞炎 1 例、急性腺窩性扁桃炎 11 例および扁桃周囲膿瘍 1 例、総計 30 例(男 22 例、女 8 例)を Cefaclor の使用対象とした。

Cefaclor の使用方法は、通常 1 日 750 mg を 3 回分服投与を行なった。

なお、Cefaclor 経口投与にさいして感染病巣より、膿汁または分泌物中より病原菌の分離同定を行ない、その分離菌の MIC を測定して臨床治療効果を検討する場合の参考資料とした。

また、Cefaclor 経口投与の治療効果を検討する関係上、本剤使用中は他の化学療法剤の併用はいっさい行なわなかった。

2) 治療効果の判定基準

Cefaclor の経口投与による臨床治療効果の判定基準は、一応便宜的に著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair) および無効 (Poor) の 4 段階に区分判定した。すなわち、Cefaclor 経口投与後 5 日以内に全

身状態が回復し、感染病巣の菌培養が陰性化、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛あるいは排膿などが消失治癒したものを著効 Excellent (III)、同様状態が 10 日以内に消失治癒したものを有効 Good (II)、Cefaclor 経口投与開始後 10 日以上治癒に日数を要したものをやや有効 Fair (+)、Cefaclor 経口投与後まったく症状の改善治癒傾向の認められなかったものを無効 Poor (-) と判定した。

3) 臨床治療成績

耳鼻咽喉科領域における急性感染症 30 例に対して、前記の使用条件に従って Cefaclor の経口投与を行ない、本剤の治療効果を検討した結果、その治療成績は、Table 14, 15 に示したとおりとなったが、以下 Cefaclor の治療成績を各疾患別に詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎

本疾患 8 例に対して Cefaclor を 1 日 750 mg を 3 回分服させた結果、Table 14 に示したとおり、平均投与 3 日で解熱、耳痛軽快、耳漏停止、鼓膜膨隆消失、菌培養陰性となり、経口投与 7 日後に耳内塞感、難聴、鼓膜の発赤、穿孔などが消退治癒した。耳漏中から *S. aureus* 5 株、*S. pneumoniae* 2 株および *B. subtilis* 1 株を分離同定した。*S. aureus* の MIC は 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内となり、*S. pneumoniae* は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であった。本疾患 8 例の治療効果は、著効 4 例、有効 3 例およびやや有効 1 例となった。

ii) 耳・鼻瘻

本疾患 9 例に対して Cefaclor を 1 日 750 mg を 3 回分服させた結果、Table 14, 15 に示したとおり、投与 3 日で疼痛軽快、排膿停止し、菌培養陰性となり、治療 6 日で外耳道、鼻腔は清浄となり、同粘膜の発赤、腫脹は消退治癒した。膿汁中から *S. aureus* 6 株を分離同定し、その MIC は 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、他 3 例は未発育となった。本疾患の治療効果は、著効 3 例、有効 4 例、やや有効 1 例および無効 1 例の成績がえられた。

Table 14 Therapeutic results of cefaclor (No.1)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (g)				
1	U.S.	39	M.	Acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>	1.56	750	4	3	2	4	-	+++
2	M.M.	26	M.	Acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>	12.5	750	11	8.25	5	11	-	+
3	Y.S.	8	M.	Acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>	6.25	750	6	4.5	3	6	-	++
4	H.I.	11	F.	Acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>	3.13	750	7	5.25	3	7	-	++
5	H.H.	8	M.	Acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>	1.56	750	4	3	2	4	-	+++
6	K.H.	8	M.	Acute purulent otitis media	<i>S. pneumoniae</i>	0.78	750	4	3	2	4	-	+++
7	K.H.	8	M.	Acute purulent otitis media	<i>S. pneumoniae</i>	0.78	750	4	3	2	4	-	+++
8	H.I.	10	F.	Acute purulent otitis media	<i>B. subtilis</i>		750	7	5.25	4	7	-	++
9	S.N.	38	M.	Furuncle of ear	<i>S. aureus</i>	6.25	750	7	5.25	3	7	-	++
10	T.K.	27	M.	Furuncle of ear	<i>S. aureus</i>	1.56	750	4	3	2	4	-	+++
11	Y.K.	8	M.	Furuncle of ear	<i>S. aureus</i>	25	750	21	15.75	?	?	-	-
12	T.K.	8	M.	Furuncle of ear	<i>S. aureus</i>	3.13	750	7	5.25	3	7	-	++
13	M.S.	26	F.	Furuncle of ear	<i>S. aureus</i>	6.25	750	8	6	4	8	-	++
14	T.S.	54	F.	Furuncle of nose	<i>S. aureus</i>	25	750	11	8.25	5	11	-	+
15	H.O.	39	F.	Furuncle of nose	No growth		750	4	3	2	4	-	+++

Table 15 Therapeutic results of cefaclor (No.2)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC (µg/ml)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (g)				
16	M.S.	37	M.	Furuncle of nose	No growth		750	4	3	2	4	-	+++
17	T.S.	47	F.	Furuncle of nose	No growth		750	7	5.25	3	7	-	++
18	Y.F.	48	M.	Acute maxillar sinusitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>	0.78 6.25	750	14	10.5	6	14	-	+
19	K.H.	44	M.	Acute lacunal tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	0.39	750	7	5.25	3	7	-	++
20	T.I.	31	M.	Acute lacunal tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	0.2	750	4	3	2	4	-	+++
21	N.M.	33	M.	Acute lacunal tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	0.2	750	7	5.25	3	7	-	++
22	Y.H.	38	M.	Acute lacunal tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	0.2 3.13	750	4	3	2	4	-	+++
23	N.W.	38	M.	Acute lacunal tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>	0.39 3.13	750	8	6	5	8	-	++
24	Y.T.	50	M.	Acute lacunal tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>	0.78 6.25	750	11	8.25	5	11	-	+
25	M.T.	28	M.	Acute lacunal tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>	0.39 3.13	750	7	5.25	3	7	-	++
26	M.S.	42	F.	Acute lacunal tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>K. pneumoniae</i>	0.78 6.25	750	7	5.25	3	7	-	++
27	T.T.	42	F.	Acute lacunal tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>K. pneumoniae</i>	0.39 1.56	750	4	3	2	4	-	+++
28	Y.I.	52	M.	Acute lacunal tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>B. subtilis</i>	0.2	750	4	3	2	4	-	+++
29	A.Y.	22	M.	Acute lacunal tonsillitis	No culture		750	4	3	2	4	-	+++
30	S.U.	23	M.	Peritonsillar abscess	<i>S. pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>	0.39 6.25	750	7	5.25	3	7	-	++

iii) 急性上顎洞炎

本疾患 1 例に対して Cefaclor を 1 日 750 mg を 3 回分服させた結果、Table 15 に示したとおり、投与 6 日後に頭痛、頬部疼痛軽快し、膿性鼻漏過多、鼻閉塞感などが軽減、中鼻道からの排膿は停止した。治療 14 日間で鼻腔内は清浄となり、鼻腔粘膜の発赤、浮腫、腫脹は消失し X 線所見で上顎洞の慢性陰影は消退し改善させた。本症例の中鼻道の膿汁中から *S. pyogenes* と *Haemophilus* を分離同定し、前者の MIC は 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、後者は 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC 値を示し、臨床的にはやや有効であった。

iv) 急性腺窩性扁桃炎

本疾患 11 例に対して Cefaclor を 1 日 750 mg を 3 回分服させた結果、Table 15 に示したとおり、解熱、咽頭痛、嚥下痛軽快、扁桃膿栓子などは 3 日で軽快消退し、扁桃の発赤、浮腫、腫脹などは 6 日で消失治療した。扁桃の膿栓子から *S. pyogenes* + *Neisseria* 3 例、*S. pyogenes* + *S. aureus* 1 例、*S. pyogenes* + *Haemophilus* 3 例、*S. pyogenes* + *K. pneumoniae* 2 例、*S. pyogenes* + *B. subtilis* 1 例を分離同定し、未培養は 1 例であった。*S. pyogenes* の MIC は 0.2~0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、*S. aureus* は 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、*Haemophilus* は 3.13~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および *K. pneumoniae* は 1.56~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC を示した。本疾患の治療効果は、著効 5 例、有効 5 例およびやや有効 1 例の結果がえられた。

v) 扁桃周囲膿瘍

本疾患 1 例に対して膿瘍を切開排膿後、Cefaclor を 1 日 750 mg を 3 回分服させた結果、Table 15 に示したとおり、咽頭痛、嚥下痛、解熱、排膿、浮腫性腫脹などは 3 日で消失し、菌培養陰性、切開創癒合閉鎖、発赤などは 7 日で消退治療し、臨床的に有効となった。耳鼻咽喉科領域における急性感染症 30 例に対して Cefaclor を 1 日 750 mg を 4~21 日間にわたり経口

投与を行ない治療効果を検討したが、まったく臨床的に副作用と考えられる症状の発現は認められなかった。

以上、耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症 30 例に対して Cefaclor の経口投与を行ない臨床治療効果を検討した結果、その疾患別ならびに分離菌別治療効果は、Table 16, 17 に示したとおり、著効 12 例、有効 13 例、やや有効 4 例および無効 1 例となり、Cefaclor の有効率は著効、有効例を合算すると 25 例 83.3% の成績をおさめえた。Cefaclor の分離菌別治療効果は、感染病巣から *S. aureus*、*S. pyogenes*、*S. pneumoniae* などのグラム陽性球菌のみでなく、*K. pneumoniae*、*Haemophilus* などのグラム陰性桿菌などの分離例にも有効例が認められた。

Cefaclor の臨床治療効果と病巣分離菌の MIC 値とは、Table 18 に示したとおり、両者間にほぼ相関関係がみられ合致していた。

III. 総括ならびに考按

経口用 Cephalosporin 系抗生物質は、最初に Cephaloglycin が開発され、腸管からの吸収は良好であったが、生体内で disacetyl 化され、腎からの排泄が速やかなことで尿路感染症以外には臨床応用されなかった。ついで Cephalexin、Cefradine の類似性状の薬剤が相ついで登場し、吸収、排泄も良好であったが、両剤とも抗菌力がやや弱い傾向が認められた。

新規に開発された CCL は、生体内での吸収、分布、排泄がすぐれており、かつ CEX や CED より抗菌力が数段階まさっているようである。

CCL の試験管内抗菌力に関しては、寒天平板希釈法で各標準菌株のグラム陽性、陰性菌、とくに *K. pneumoniae*、*P. mirabilis* に対して比較的低い MIC で菌の発育阻止が可能であったことは従来の経口剤と比較し注目値する。

Table 16 Efficacy of cefaclor classified by clinical diagnosis

Diagnosis	Efficacy	Excellent (+++)	Good (++)	Fair (+)	Poor (-)	Total
Acute purulent otitis media		4	3	1		8
Furuncle of the ear or nose		3	4	1	1	9
Acute maxillar sinusitis				1		1
Acute lacunar tonsillitis		5	5	1		11
Peritonsillar abscess			1			1
Total		12	13	4	1	30 cases
		25 cases (83.3%)				

Table 17 Efficacy of cefaclor by species bacterial isolates

Efficacy Bacterial isolates	Excellent (+++)	Good (++)	Fair (+)	Poor (-)	Total
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	5	2	1	11
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	1				1
<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>		3	2		5
<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1			2
<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Bacillus subtilis</i>	1				1
<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	1	2			3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2				2
<i>Bacillus subtilis</i>		1			1
No culture or growth	3	1			4
Total	12	13	4	1	30 cases

Table 18 Interrelation between MIC and clinical response of cefaclor

MIC($\mu\text{g/ml}$)											
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	30	≥ 100
Clinical response	Excellent (+++)	X X X	X	Δ Δ	○● ○ ○	○					
	Good (++)	X	X X X X	X		○□ ○□	○●□ ○ ○				
	Fair (+)			X X			□ □	○	○		
	Poor (-)								○		

Minimal inhibitory concentration (MIC)

- *Staphylococcus aureus* 12 strains
- X *Streptococcus pyogenes* 12 strains
- Δ *Streptococcus pneumoniae* 2 strains
- *Klebsiella pneumoniae* 2 strains
- *Haemophilus* 5 strains

化膿性中耳炎の耳漏から分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対する CCL の抗菌力は、0.39~25 $\mu\text{g/ml}$ にわたり感受性が分布しており、とくに 3.13~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に MIC が集中しており、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に

MIC の peak が認められ、50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株がみられなかったことも特徴的であった。また、CCL は他比較の CEG, CEX, CED などよりブドウ球菌に対して数段階程度抗菌力がまさっていた。

病巣分離の *E. coli* に対する CCL の抗菌力は、1.56 ~25 $\mu\text{g/ml}$ に MIC が分布し、6.25 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められ、CEX, CED より 2 段階程度抗菌力がすぐれていた。

病巣分離の *P. mirabilis* に対する CCL の抗菌力は、0.78 ~12.5 $\mu\text{g/ml}$ にわたり感受性が分布しており、3.13 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められ、比較の CTZ と同程度であったが、CEX, CED, CEZ, CEPR, CEC より数段階程度抗菌力が強いことも特徴的といえる。

病巣分離の *K. pneumoniae* に対する抗菌力は、0.78 ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に MIC が分布しており、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められ、明らかに CEX, CED, CEPR, CEC, などより感受性が良好であり、CEZ, CTZ と同程度であったことも本剤のすぐれた点であろう。

病巣分離の *P. aeruginosa* に対する CCL の抗菌力は、他の比較 Cephalosporin 系抗生物質と同様に 100 $\mu\text{g/ml}$ で菌の発育阻止は不可能で該菌に対する抗菌力はまったく認められぬようである。

CCL の血中濃度の推移に関しては、薄層カップ法で 500 mg 経口投与 30 分後に 7.7 $\mu\text{g/ml}$ となり、1 時間後に 12.1 $\mu\text{g/ml}$ と血中濃度の peak に達し、2 時間後に 6.1 $\mu\text{g/ml}$ と減少し始め、6 時間後には血中活性値は測定不能であった。CCL は、経口投与後速やかに腸管から吸収されるが、比較的短時間で生体外に排泄される傾向がみられ、CEX より血中濃度の peak が速く、CED とほぼ同様な時間的消長を示したが、しかし CEX, CED は 6 時間後にも有効血中濃度が維持されていた^{1,2)}。

CCL の臓器組織内濃度は、動物実験により腎がもっとも高く、ついで肝、脾、肺などの順で移行するといわれている³⁾。CCL 500 mg 経口投与 2 時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃に 6 $\mu\text{g/g}$ (血清濃度 6.6 $\mu\text{g/ml}$) 咽頭扁桃は 5.9 $\mu\text{g/g}$ (血清濃度 6.6 $\mu\text{g/ml}$) および上顎洞粘膜には 5.2 $\mu\text{g/g}$ (血清濃度 6.1 $\mu\text{g/ml}$) の

組織内活性値を測定し、従来の CEX, CED に比べ移行が良好である。

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症 30 例に対する CCL の臨床治療効果は、中等症以下では 1 日 750 mg 投与で 3 日前後で主要症状が軽快消失し、1 週間以内で治癒することが可能のようであるが、中等症以上では 1 日 1~1.5 g 程度の投与量が必要となろう。

CCL 経口投与の有効率は、著効 12 例、有効 13 例、やや有効 4 例および無効 1 例の結果がえられ、著効、有効例を合算すると 25 例 83.3% の好成績となり、本剤は当科領域の急性感染症に対して臨床的应用でかなり高い治療効果が期待しえると思われる。CCL の分離菌別治療効果では、*S. aureus*, *S. pyogenes* などのグラム陽性球菌のみでなく、*K. pneumoniae* などのグラム陰性桿菌の分離症例にも有効例が認められたことは注目されてよからう。さらに、CCL の臨床治療効果と分離菌の MIC 値とは、両者はほぼ相関関係がみられ合致しており、本剤投与による治療効果の裏づけとなった。

CCL の副作用に関しては、とくに本剤経口投与中に臨床的に副作用と考えられる副症状の発現は認められなかったが、本剤が β -lactam 系抗生物質であるため、アレルギー、胃腸障害などの副作用の発生も十分考慮されるので慎重な投与態度がのぞましい。

なお本稿の要旨は、第 25 回日本化学療法学会東日本支部総会 (1978) にて発表した。

参 考 文 献

- 1) 岩沢武彦：Cephalexin に関する基礎的、臨床的研究。
Jpn. J. Antibiot. 23: 203~212, 1970
- 2) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における Cefradine に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 23: 502~516, 1975
- 3) 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)

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFACLOR IN THE OTORHINOLARYNGOLOGIC FIELD

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

Fundamental and clinical investigations with cefaclor, a new cephalosporin derivative, were performed with the results which may lead to the following conclusions:

1) *In vitro* antibacterial activity: The minimum inhibitory concentration of cefaclor was tested by an agar plate dilution method. Cefaclor revealed an excellent, broad spectrum antibacterial activity against standard strains of various bacteria. Cefaclor had same antibacterial spectrum like those of other cephalosporin antibiotics. The MIC of cefaclor against 80 strains of *S. aureus* isolated from otorrhoea was distributed at a range of ≤ 0.2 to 25 $\mu\text{g/ml}$, with a peak being observed particularly at 1.56 $\mu\text{g/ml}$. Other strain of *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* were also examined on their sensitivity of cefaclor as well as other cephalosporins.

2) Blood concentration: The serum concentration of cefaclor in healthy adults who were given orally 500 mg reached peak level of 12.1 $\mu\text{g/ml}$ on the average one hour after oral administration. Even 4 hours clinically effective serum concentration of 1.4 $\mu\text{g/ml}$ was still demonstrable.

3) Tissue concentration: Cefaclor activity was demonstrable at the concentration of 5.2 to 6 $\mu\text{g/g}$ in tissues of human palatine tonsilla, pharyngeal tonsilla and mucous membrane of maxillary sinus after 2 hours of oral administration of 500 mg. The serum concentration of cefaclor determined at the same time was 6.1 to 6.6 $\mu\text{g/ml}$.

4) Results of clinical treatment: Cefaclor was orally administered to 30 cases of representative infections in the otorhinolaryngologic field, and the clinical result obtained was excellent in 12 cases, good in 13 cases, fair in 4 cases and poor in one case. When the cases in which it was excellent and good were considered together, the ratio of effectiveness was 83.3 per cent (25 cases). No side effect was observed in these 30 cases.