

## Cefaclor (CCL) の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討

和田健二・馬場駿吉・加藤滋郎・本堂 潤・波多野努・鈴木康夫

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

月山昌夫

東海通信病院耳鼻咽喉科

丸尾 猛

昭和病院耳鼻咽喉科

Cefaclor (以下 CCL と略) の抗菌力, 臓器移行, 臨床試験成績を報告する。

## 1. 抗菌力

標準菌株 10 株と耳鼻咽喉科領域感染症病原分離菌株のうち *Staphylococcus aureus* 20 株と *Staphylococcus epidermidis* 9 株につき CCL と CEX の MIC を測定し比較した。方法は希釈法で、 $10^8$  cells/ml の接種菌量にて測定した。*Staphylococcus aureus* FDA 209 P株の MIC 値は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  で、*Staphylococcus aureus* 20 株では MIC のピークが  $0.78 \mu\text{g/ml}$  と  $6.25 \mu\text{g/ml}$  にみられ、*Staphylococcus epidermidis* 9 株では  $0.19 \mu\text{g/ml}$  にみられた。

## 2. ヒト血清及び扁桃, 上顎洞粘膜移行濃度

CCL 13 mg/kg から 17 mg/kg を検体採取前 1 時間以内服投与し, micro-pore 法による Bioassay 法で測定した。血清 5 例の平均は  $1.2 \mu\text{g/ml}$  で、扁桃 4 例では 平均  $1.6 \mu\text{g/g}$ , 上顎 1 例では  $2.3 \mu\text{g/g}$  であった。

## 3. 臨床試験成績

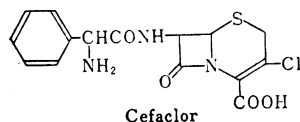
急性中耳炎 58 例 (小児 48 例, 成人 10 例), 慢性中耳炎急性増悪 5 例, 急性扁桃炎 8 例, 扁桃周囲膿瘍 2 例, 鼻瘤 1 例の合計 74 例につき CCL の臨床試験を行なった。結果は急性中耳炎 58 例のうち著効 39 例, 有効 10 例, 有効率 84.5%, 慢性中耳炎急性増悪 5 例では著効 2 例, 有効 1 例, 有効率 60.0%, 急性扁桃炎 8 例では著効 5 例, 有効 3 例で有効率 100%, 扁桃周囲膿瘍 2 例, 鼻瘤 1 例ともに著効であった。副作用には 1 例に軽い軟便が見られたのみで他に特記すべきものは見られなかった。

## はじめに

CCL は, 米国 Eli Lilly 社で開発された経口用 cephalosporin 系抗生物質で, Fig. 1 に示す構造式を有し, 開発の段階で

標準菌株 10 株と耳鼻咽喉科感染症病原分離菌株のうち, *Staphylococcus aureus* 20 株, *Staphylococcus epidermidis* 9 株の MIC を測定し, CEX と比較した。方

Fig. 1 Chemical structure of cefaclor



類らにされた抗菌力などに関する資料では *in vitro* における殺菌作用が CEX に比し極めて強く, 短時間で速やかに溶菌するなどの特性が示され, さらには毒性もきわめて低いとされている。幸いにも塩野義製薬 (株) から本薬剤の提供を受けて臨床試験の機会に恵まれ, 耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床試験で若干の成績を得たので報告する。

## 抗 菌 力

Table 1 MIC of CCL (Test strains)

<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209p	0.39 ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.19
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	0.19
<i>Bacillus subtilis</i> MB-32	0.19
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC-6633	0.19
<i>Bacillus pumilus</i> IFD-3028	0.19
<i>Bacillus cereus var mycoides</i> ATCC 11778	6.25
<i>Micrococcus lysodeikticus</i>	0.19
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	6.25
<i>Proteus vulgaris</i> MB-838	0.78

Fig. 2-1 Accumulative distribution of MIC *S. aureus*: 20 strains, Inoculum: one loopful of 10<sup>8</sup> cells/ml

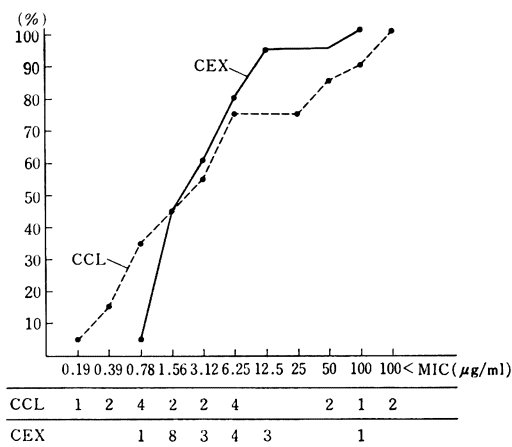


Fig. 3-1 Accumulative distribution of MIC *S. epidermidis*: 9 strains, Inoculum: one loopful of 10<sup>8</sup> cells/ml

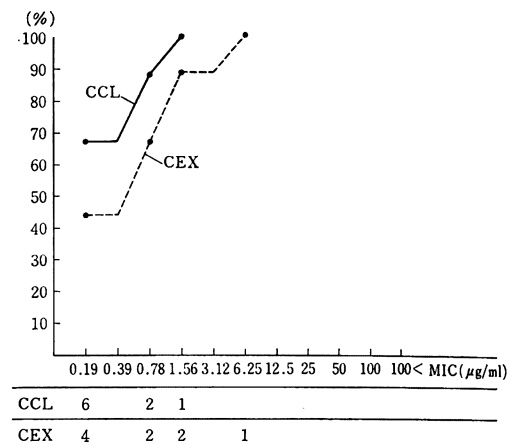


Fig. 2-2 Correlogram between CCL and CEX (*S. aureus*, 20 st.)

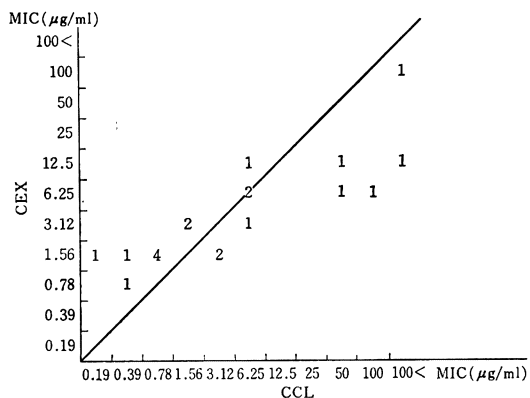
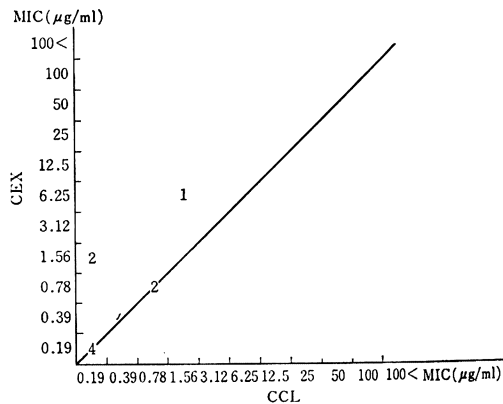


Fig. 3-2 Correlogram between CCL and CEX (*S. epidermidis* 9 st.)



法は日本化学療法学会標準法に準じ、希釈法にて行なった。すなわち 100 μg/ml, 50 μg/ml, 25 μg/ml……, 0.20 μg/ml のように CCL, CEX の 2 倍希釈系列濃度含有の Heart infusion 寒天培地平板上に 10<sup>8</sup> cell/ml 程度の菌を Stamp 式菌接種器を使用して接種し、18~24 時間培養ののち肉眼的に発育阻止濃度を測定した。

標準菌株の MIC は Table 1 に示されたごとくで、*Staphylococcus aureus* FDA 209P では 0.39 μg/ml, *E. coli* NIHJ JC-2 では 6.25 μg/ml であった。

病巣分離菌株では、*Staphylococcus aureus* 20 株の MIC は Fig. 2-1 に示されたごとくで、CCL の MIC のピークは 0.78 μg/ml と 6.25 μg/ml にあり、CEX に

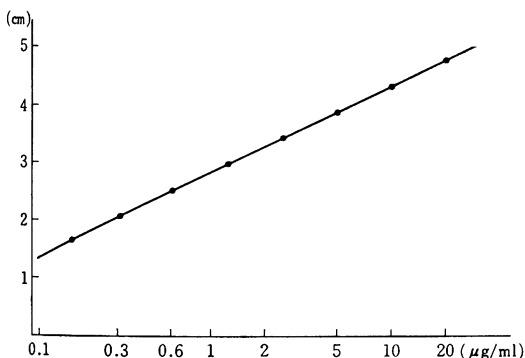
比べ感受性株では 1 管程すぐれているが、一方 CCL 耐性が 5 株みられた。この相関関係は Fig. 2-2 に示されたごとくで、感受性株では CCL の方が CEX に比べ 1 管程よい位置でほぼ相関している様であり、一方耐性株では交叉耐性が 1 株見られたが、CEX 中等度感受性で CCL 耐性株が 4 株みられた。*Staphylococcus epidermidis* 9 株の MIC は Fig. 3-1 のごとくで、CCL のピークは 0.19 μg/ml にあり、全株良好な感受性を示し、CEX に比べ 1~2 管程良い成績が得られた。Fig. 3-2 はその相関関係で、6 株にきれいな相関がみられたが、他の 3 株では CCL の MIC の方が CEX より優位であることがわかった。

## 血清及び扁桃, 上顎洞粘膜移行濃度

7才から10才までの小児の扁桃4例と成人の上顎洞粘膜1例とそれぞれの症例の血清5例のCCLの移行濃度を測定した。症例は扁桃摘出術施行患者あるいは上顎篩骨洞根本手術施行患者を対象とし、臓器摘出前約1時間に本剤を内服させ、摘出と同時に採血を併せ行ない、臓器は $-20^{\circ}\text{C}$ に凍結したのちメスにてスライスし、bufferで3倍希釈して強力超音波発生装置(久保田 Insonator Model 200M)にて出力200W, 2~2.3Aで20分間homogenizeし, 10,000回転10分間の冷却遠沈をしたのち, 上澄を分離し検体とした。血液は1,000回転5分間の遠沈で血清を分離し検体とした。

Fig. 4 CCL Standard curve

*M. luteus* ATCC 9341 T% = 40,0.2% v/v  
( $6 \times 10^5$  CFU/ml)  
Trypto soy agar (EIKEN) pH 7.3  
pH 6.5 Phosphate buffer (0.1 M)



各検体は $-20^{\circ}\text{C}$ で凍結保存し, 測定の際に解凍して使用した。測定方法は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を試験菌とした micro-pore 法 (Bioassay) を用いた。micro-pore 法とは我々の教室にて微量検体測定用に開発してきた測定法で, 直径 9 cm のシャーレに種層として厚さ 0.25 cm の寒天を敷き, 直径 0.5 cm の穴をあけその中に 0.04 ml の検体を注入するやり方で, すでに ABPC ならびに aminoglycoside 系抗生物質で薄層カップ法との信頼性の比較を試みてはいるが, この micro-pore 法は手技が簡単で, 微量にもかかわらず薬剤の拡散がよく大きな阻止円を形成し, 同一濃度における阻止円のばらつきが小さく, 信頼性が高いことが明らかにされたので当教室では, カップ法に代えて micro-pore 法を使用している。この方法は文献的にみただの微量検体測定方法に比べても劣るものではないと考えている<sup>9)</sup>。Fig. 4 は micro-pore 法にて測定した CCL の standard curve で, 良好な直線化傾向が見られた。このグラフから読み取ったそれぞれの検体の移行濃度は Table 2 に示した。投与量 3 mg/kg~17 mg/kg の経口投与で, 1 時間後の値が血清 0.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~2.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で平均 1.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 扁桃 1.2  $\mu\text{g}/\text{g}$ ~2.3  $\mu\text{g}/\text{g}$  で平均 1.6  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 上顎洞粘膜 2.3  $\mu\text{g}/\text{g}$  であった。Table 3 は Fig. 4 に示された CCL standard curve の回帰直線と, 計算によって得られた血清及び扁桃, 上顎洞粘膜移行濃度を示している。( ) 内は回帰直線の推定より得られた各濃度値の 95% 信頼限界を示す。これらの値は, panafacom C-15 型マイクロコンピュータで計算されたもので, Y は阻止円の直径を, X は濃度を示す。(X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>), (X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>), (X<sub>3</sub>, Y<sub>3</sub>), …… (X<sub>n</sub>, Y<sub>n</sub>) を n 対の測定値とした場合, 最小二乗法にて  $Y = a + b X'$  (X

Table 2 Concentration of CCL in serum, tonsil &amp; sinus-membrane

Case No.	Dose (mg)	Serum ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Tonsil ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	Sinus ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )
1. S.K. 10 M. 29 kg	500 (17/kg) P.O.	2.7	1.2	
2. M.N. 10 F. 31.5 kg	500 (16/kg) P.O.	1.5	1.7	
3. M.S. 7 M. 23 kg	400 (17/kg) P.O.	0.9	1.3	
4. E.O. 8 F. 32 kg	400 (13/kg) P.O.	0.6	2.3	
5. T.O. Adult M.	750 (15/kg) P.O.	0.3		2.3

after 1 hour

Table 3 Concentration of CCL in serum, tonsil & sinus-membrane obtained by regression equation  
 $Y = 2.8858 + 1.4968 \log X$ , Correlation coefficient = 0.9996

Case No.	Dose (mg)	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tonsil ( $\mu\text{g/g}$ )	Sinus ( $\mu\text{g/g}$ )
1. S.K. 10 M. 29 kg	500 (17/kg) P.O.	2.56 (2.43~2.69)	1.13 (1.08~1.17)	
2. M.N. 10 F. 31.5 kg	500 (16/kg) P.O.	1.50 (1.44~1.59)	1.68 (1.63~1.73)	
3. M.S. 7 M. 23 kg	400 (17/kg) P.O.	0.78 (0.72~0.85)	1.18 (1.13~1.23)	
4. E.O. 8 F. 32 kg	400 (13/kg) P.O.	0.54 (0.49~0.59)	2.22 (2.10~2.20)	
5. T.O. Adult M.	750 (15/kg) P.O.	0.22 (0.20~0.24)		2.15 (2.17~2.27)

( ) : Range of Tissue concentration value expressed as 95% reliance limit

Table 4 Tissue concentration of cephalosporin group

	Dose (mg)		Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tonsil ( $\mu\text{g/g}$ )	Sinus ( $\mu\text{g/g}$ )
CEX	250 P.O. after 2 h.	Child	4.80±4.43 (n=5)	5.85±1.52 (n=5)	
	300 P.O. after 2 h.	Child	2.60±0.97 (n=4)	5.72±0.54 (n=4)	
	500 P.O. after 2 h.	Child	5.37±2.81 (n=5)		7.00±1.63 (n=3)
CED	250 P.O. after 2 h.	Child	5.18±2.96 (n=3)	2.70±0.31 (n=3)	
	250 P.O. after 2 h.	Adult	1.00		2.34
CFT	200 P.O. after 2 h.	Child	0.53±0.48 (n=8)	0.64±0.28 (n=8)	

± : standard deviation

=10<sup>\*</sup>) なる回帰直線を求めている。すなわち、 $Y = \alpha + \beta X'$  の推定値 a, b は

$$a = \bar{Y} - b\bar{X}, \bar{Y} = \sum Y/n, \bar{X} = \sum X/n$$

$$b = S(XY)/S(XX), S(XX) = \sum X^2 - (\sum X)^2/n$$

$$S(XY) = \sum XY - \sum X \sum Y/n$$

また、回帰直線の推定より、母回帰係数  $\beta$  の 95% 信頼限界は

$$b \pm t(n-2, 0.05) \sqrt{V_E^2/S(XX)}$$

$$\text{但し, } V_E^2 = \frac{S_E}{\phi_E}, S_E = S(YY) - \frac{(S(XY))^2}{S(XX)}$$

$$S(YY) = \sum Y^2 - (\sum Y)^2/n$$

$$\phi_E = n - 2$$

で表わされる。これらの値は Table 2 に示した値とはほぼ一致し、( ) 内の値の幅も小さく信頼性の高い standard curve であると考えられる。

経口用 cephalosporin 系抗生物質の組織移行を比べ

Table 6 Overall clinical results with CCL

Diagnosis	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Acute Otitis Media	58	39	10	6	3	84.5
Child	48	34	9	4	1	89.6
Adult	10	5	1	2	2	60.0
Acute exacerbation of chronic otitis media	5	2	1	1	1	60.0
Acute tonsillitis	8	5	3			100
Peritonsillar abscess	2	2				100
Furuncle of the nose	1	1				100
Total	74	49	14	7	4	85.1

Efficacy rate = Excellent + Good / Total (%)

てみると、小児の血清では、CED>CEX>CCL>CFTの順に移行が良いデータである。小児の扁桃では、CEX>CED>CCL>CFTの順である<sup>1-3)</sup>。経口薬剤の特徴として血清移行濃度の個体差が大である事が上げられるが、CCLの場合もかなりのばらつきが見られた。なお、我々の得たデータが他施設の発表されたデータ<sup>7,8)</sup>より低い値であったのは、おそらく検体の保存期間を約1カ月間置いたためであろうと考えられる。(Table 4)。

#### 臨床治験成績

耳鼻咽喉科領域感染症のうち当教室ならびに関連病院にて実施したCCLの臨床治験成績をTable 5に示す。症例は急性化膿性中耳炎58例(小児48例,成人10例),慢性穿孔性中耳炎急性増悪5例,急性腺窩性扁桃炎8例,扁桃周囲膿瘍2例,鼻瘤1例である。投与量は小児の場合dry syrupを約30 mg/kg/day, capsuleの場合は症状にあわせて750 mg/dayから1,500 mg/dayとし1日3~4回に分割投与した。投与日数は3~16日であった。その結果,著効49例,有効14例,やや有効7例,無効4例で,著効,有効を併せた有効率は85.1%であった(Table 6)。

なお効果判定については主治医の判断に任せているが,おおむね下記の基準に従っている。

著効:薬剤投与後3日目までに主な症状が消失し,所見に著しい改善がみられたもの。

有効:薬剤投与後6日目までに主な症状が消失し,所見の改善がみられたもの。

やや有効:薬剤投与後7日を越えて症状の消失ならびに所見の改善がみられたもの。あるいは6日目までに症状は軽減しても所見の改善が充分でないもの。

無効:薬剤投与後も主な症状が消失せず所見の改善もみられないもの,あるいは薬剤投与にもかかわらず症状ならびに所見の悪化したもの。

副作用としては,本剤のcapsule 750 mg/day投与8日目に軽い軟便を来したが,継続投与可能であったもの1例(No. 58)を見たにすぎなかった。なお,詳しい臨床検査は,対象とした患者がすべて外来通院患者であったため,ほとんど実施されておらず,患者の訴えを依りどころとした。

#### 考 按

今回,CCLの臨床治験を終えて感じた事は,この薬剤が非常に使い易い薬剤であったという事である。すなわち有用性が大であるとの手応を感じたのであるが,その裏付けとなっているものは,毒性の低さと,臨床上有効性が高かったという事であろう。抗菌力に関しては,我々の測定した*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*については,CEXよりも低いMIC値を示したし,この薬剤の特性として初期の溶菌作用が強いとされている点が臨床成績の良さにつながったのではなかろうか。他方*Staphylococcus aureus*の中にCCL耐性株がCEXよりも多く見られた事も事実であり,これは $\beta$ -lactamaseの中でも主としてグラム陽性菌の産生するペニシリナーゼに不安定なるがゆえであろう<sup>5,6)</sup>。

組織移行に関しては,血清及び扁桃,上顎洞粘膜すべてにCEXよりも低濃度であった。CCLが化学構造上やや不安定な薬剤にもかかわらず,検体を冷凍室にはあるが,1ヶ月近くも保存したことや,血清値をbuffer希釈のstandard curveから読んだ点がマイナスとなったのだろう。しかしCEXの測定の時に比べて,

Table 5-1 Clinical studies with cefaclor

No.	Case Age Sex Bw (kg)	Diagnosis	Administration method			Course		
			Daily dose (g×time)	Term (day)	Total dose (g)			
1	Y.K. 3M. M. 5.5	Acute otitis media	0.05×4	3	1.6	Sec. (+) Red. (+)	5d → (-) 5d → (-)	
2	K.O. 3M. M.	Acute otitis media	0.05×4	4	0.8	Sec. (+) Red. (+)	1d → (-) 4d → (-)	
3	M.M. 3M. M. 8	Acute otitis media	0.1×3	8	2.4	Sec. (++) Red. (+)	4d → (-) 7d → (-)	
4	A.K. 6M. M. 8	Acute otitis media	0.1×3	4	1.2	Sec. (+) Red. (+)	3d → (-) 3d → (-)	
5	H.H. 7M. M. 8	Acute otitis media	0.1×3	4	1.2	Sec. (++) Red. (++)	1d → (-) 3d → (-)	
6	T.M. 8M. M. 8	Acute otitis media	0.1×3	8	2.4	Sec. (+) Red. (+)	5d → (-) 11d → (-)	
7	M.Y. 9M. M. 8	Acute otitis media	0.1×3	8	2.4	Sec. (+) Red. (+)	2d → (-) 6d → (-)	
8	Y.H. 9M. M. 10.5	Acute otitis media	0.1×3	8	2.4	Sec. (+) Red. (+)	1d → (+++) 2d → (-) 9d → (-)	
9	Y.H. 9M. M. 9	Acute otitis media	0.1×3	4	1.2	Sec. (++) Red. (+)	2d → (-) 3d → (-)	
10	M.I. 10M. F. 8	Acute otitis media	0.1×3	3	0.9	Sec. (++) Red. (++)	1d → (-) 4d → (+)	
11	A.A. 11M. F. 10	Acute otitis media	0.1×3	4	1.2	Sec. (+) Red. (+)	2d → (-) 2d → (-)	
12	H.Y. 1Y. M. 9	Acute otitis media	0.1×3	8	2.4	Sec. (+) Red. (+)	2d → (-) 8d → (-)	
13	K.H. 1Y. F. 9	Acute otitis media	0.1×3	8	2.4	Sec. (+) Red. (+)	4d → (+++) 5d → (-) 9d → (-)	
14	E.N. 1Y. F. 9.5	Acute otitis media	0.1×3	4	1.2	Sec. (++) Red. (++)	2d → (-) 4d → (-)	
15	M.Y. 1Y. M. 11	Acute otitis media	0.1×4	8	3.2	Sec. (++) Red. (+)	2d → (-) 5d → (-)	
16	M.K. 1Y. M. 11	Acute otitis media	0.1×4	11	4.4	Sec. (++) Red. (+)	7d → (-) 10d → (-)	
17	K.T. 1Y. M. 11	Acute otitis media	0.1×4	3	3.2	Sec. (++) Red. (++)	6d → (-) 4d → (-)	
18	M.A. 1Y. M. 12	Acute otitis media	0.1×4	16	6.4	Sec. (+) Red. (+)	5d → (-) 7d → (-)	
19	S.T. 1Y. M. 13	Acute otitis media	0.1×4	8	3.2	Sec. (+) Red. (+)	1d → (-) 7d → (-)	

Effect	Side effect	Bacterial isolates	CCL			CEX			ABPC		
			Disk	MIC		Disk	MIC		Disk	MIC	
				10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
++	-	<i>S. aureus</i>	+++	25	3.13	+++	25	12.5	-		
++	-	<i>S. epidermidis</i>	+++	25	3.13	++	12.5	12.5	-		
++	-	<i>S. aureus</i>	+++	6.25	1.56	+++	12.5	3.13	-		
++	-	(No inspection)									
++	-	<i>S. aureus</i>	+++	6.25	1.56	+++	12.5	6.25	++		
++	-	<i>S. aureus</i> G(+) Coccus	+++	3.13	0.78	+++	3.13	1.56	-		
++	-	<i>S. pneumoniae</i> G(+) Coccus	+++			+++			+++		
++	-	<i>S. epidermidis</i> G(+) Coccus	++			++			-		
++	-	<i>S. aureus</i> G(+) Coccus	+++	6.25	3.13	+++	12.5	3.13	-		
+	-	<i>S. aureus</i>		6.25	3.13		12.5	6.25			
++	-	<i>S. epidermidis</i> G(+) Coccus	+++	0.78	0.2	+++	1.56	0.78	+++		
+	-	<i>S. aureus</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	+++ -	>100	>100	+++	>100	>100	+ -		
±	-	<i>S. epidermidis</i> G(+) Coccus	+++	12.5	12.5	+	12.5	12.5	+		
++	-	<i>S. aureus</i> G(+) Coccus	+++			+++			-		
++	-	No growth									
++	-	<i>S. aureus</i> <i>Haemophilus</i>	+++ +++			++ ++			- +++		
++	-	No growth									
+	-	No growth									
++	-	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i> G(+) Coccus	+++			+++			+++		

Table 5-2 Clinical studies with cefaclor

No.	Case Age Sex Bw (kg)	Diagnosis	Administration method			Course	
			Daily dose (g×time)	Term (day)	Total dose (g)		
20	M.O. 1Y. M 15	Acute otitis media	0.2×3	12	7.2	Sec. (+) Red. (+)	7d → (-) 9d → (-)
21	R.S. 1Y.2M. F 11	Acute otitis media	0.1×3	10	3.0	Sec. (+) Red. (+)	7d → (-) 7d → (-)
22	R.S. 2Y.6M. F 8.2	Acute otitis media	0.1×4	3	1.2	Sec. (+) Red. (++)	1d → (-) 2d → (-)
23	K.T. 2Y.8M. F 13	Acute otitis media	0.1×4	8	3.2	Sec. (++) Red. (++)	5d → (-) 8d → (±)
24	Y.I. 2Y.10M. F 15	Acute otitis media	0.1×4	4	1.6	Sec. (+) Red. (+)	2d → (-) 9d → (+)
25	N.I. 2Y.10M. F 15	Acute otitis media	0.1×4	5	2.0	Pain (+) Red. (++)	3d → (-) 7d → (±)
26	T.K. 3Y. M 14	Acute otitis media	0.1×3	5	1.5	Sec. (+) Red. (++)	2d → (-) 5d → (±)
27	Y.H. 4Y. M 14	Acute otitis media	0.2×3	8	4.8	Sec. (+) Red. (+)	3d → (-) 6d → (-)
28	M.I. 4Y. F 15	Acute otitis media	0.2×3	8	4.8	Sec. (++) Red. (+)	3d → (-) 8d → (-)
29	Y.S. 4Y. M 15	Acute otitis media	0.1×3	6	1.8	Sec. (++) Red. (++)	9d → (-) 9d → (+)
30	S.H. 4Y. M 16.5	Acute otitis media	0.2×3	8	4.8	Sec. (+) Red. (++)	1d → (-) 6d → (-)
31	S.M. 4Y. M 16.5	Acute otitis media	0.2×3	8	4.8	Sec. (++) Red. (+)	7d → (-) 10d → (-)
32	T.Y. 4Y. M 17	Acute otitis media	0.2×3	4	2.4	Pain (++) Red. (+++)	2d → (-) 2d → (±)
33	T.M. 4Y. M 17	Acute otitis media	0.1×4	3	1.2	Sec. (+) Red. (++)	1d → (-) 4d → (±)
34	K.O. 4Y. F 18	Acute otitis media	0.2×3	4	2.4	Sec. (+) Red. (+)	3d → (-) 3d → (-)
35	Y.T. 4Y. F 18	Acute otitis media	0.2×3	4	2.4	Sec. (+) Red. (++)	4d → (-) 3d → (-)
36	A.U. 4Y. M 18.5	Acute otitis media	0.2×3	8	4.8	Sec. (+) Red. (+)	4d → (-) 7d → (-)
37	Y.Y. 4Y. M 18.5	Acute otitis media	0.2×3	8	4.8	Sec. (++) Red. (+)	5d → (-) 7d → (-)
38	Y.T. 5Y. F 18.5	Acute otitis media	0.2×3	8	4.8	Sec. (+) Red. (+)	3d → (-) 5d → (-)



Effect	Side effect	Bacterial isolates	CCL			CEX			ABPC		
			Disk	MIC		Disk	MIC		Disk	MIC	
				10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
+	-	<i>S. aureus</i> <i>Haemophilus</i>	+++ +++	6.25	1.56	+++ +++	12.5	3.13	- +++		
±	-	No growth									
++	-	<i>S. epidermidis</i>	+++	1.56	0.2	+++	6.25	1.56	+++		
++	-	No growth									
±	-	<i>S. epidermidis</i>		0.78	0.78		3.13	3.13			
±	-	(No inspection)									
++	-	No growth									
++	-	No growth									
++	-	<i>S. aureus</i> G(+) Coccus	+++	1.56	0.78	+++	6.25	1.56	+++		
-	-	<i>Streptococcus</i>		0.2	0.1		0.39	0.39			
++	-	No growth									
+	-	<i>S. viridans</i> <i>S. aureus</i>	+++ +++			+++ +++			+++ -		
++	-	No growth									
++	-	<i>S. viridans</i>		3.13	1.56		6.25	6.25			
++	-	No growth									
++	-	<i>S. aureus</i> G(+) Coccus	+++	1.56	1.56	+++	6.25	3.13	+++		
++	-	No growth									
++	-	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i>	+++ +++			+++ +++			- +++		
++	-	<i>S. epidermidis</i> G(+) Coccus	+++	0.1	0.05	+++	1.56	0.2	+++		

Table 5-3 Clinical studies with cefaclor

No.	Case Age Sex Bw (kg)	Diagnosis	Administration method			Course
			Daily dose (gXtime)	Term (day)	Total dose (g)	
39	K.I. 5Y. <sub>20</sub> M	Acute otitis media	0.25X3	4	3.0	Sec. Red. (++) (+) 12d → (-) 12d → (-)
40	M.T. 5Y. <sub>20</sub> F	Acute otitis media	0.2X3	6	3.6	Sec. Red. (++) (++) 3d → (-) 4d → (-)
41	H.Y. 5Y.10M.M. 19	Acute otitis media	0.2X3	3	1.8	Pain Red. (+) (++) 1d → (-) 6d → (-)
42	K.Y. 6Y. <sub>16</sub> M	Acute otitis media	0.2X3	8	4.8	Sec. Red. (+) (++) 1d → (-) 7d → (-)
43	N.U. 6Y. <sub>23</sub> M	Acute otitis media	0.25X3	12	9.0	Sec. Red. (+) (+) 3d → (-) 5d → (-)
44	U.T. 6Y. <sub>25</sub> M	Acute otitis media	0.25X3	4	3.0	Sec. Red. (+) (+) 3d → (-) 5d → (-)
45	M.I. 9Y. <sub>16</sub> M	Acute otitis media	0.25X3	8	6.0	Sec. Red. (+) (++) 12d → (±) 12d → (+)
46	M.M. 9Y. <sub>29</sub> F	Acute otitis media	0.1X3	3	0.9	Sec. Red. (+) (+) 1d → (-) 4d → (-)
47	T.G. 10Y. <sub>30</sub> M	Acute otitis media	0.25X4	8	8.0	Sec. Red. (+) (+) 1d → (-) 6d → (-)
48	S.I. 11Y. <sub>26.6</sub> M	Acute otitis media	0.25X4	8	8.0	Sec. Red. (+) (+) 4d → (-) 7d → (-)
49	E.S. 49 F	Acute otitis media	0.25X4	6	6.0	Sec. Red. (+) (+) 2d → (-) 7d → (±)
50	K.O. 29Y. <sub>52</sub> F	Acute otitis media	0.5X3	5	7.5	Sec. Red. (++) (++) 5d → (-) 6d → (±)
51	S.T. 29Y. <sub>16</sub> M	Acute otitis media	0.25X4	4	4.0	Sec. Red. (++) (+) 1d → (-) 2d → (-)
52	S.S. 17Y. <sub>48</sub> F	Acute otitis media	0.25X4	4	4.0	Sec. Red. (+) (+) 1d → (-) 3d → (±)
53	S.H. 34Y. <sub>16</sub> F	Acute otitis media	0.25X4	8	8.0	Sec. Red. (+) (+) 5d → (-) 7d → (-)
54	M.O. 64Y. <sub>16</sub> M	Acute otitis media	0.25X4	12	12.0	Sec. Red. (+) (+) 2d → (-) 6d → (-)
55	K.E. 29Y. <sub>60</sub> M	Acute otitis media	0.25X4	8	8.0	Sec. Red. (+) (+) 10d → (+) 10d → (+)
56	N.I. 51Y. <sub>16</sub> M	Acute otitis media	0.25X3	3	2.25	Sec. Red. (++) (++) 10d → (+) 10d → (++)
57	M.T. 23Y. <sub>16</sub> F	Acute otitis media	0.25X3	2	1.5	Sec. Red. (+) (+) 1d → (-) 1d → (-)

Effect	Side effect	Bacterial isolates	CCL			CEX			ABPC		
			Disk	MIC		Disk	MIC		Disk	MIC	
				10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
++	-	(No inspection)									
++	-	<i>α-Streptococcus</i>									
++	-	(No inspection)									
+	-	No growth									
+	-	<i>S. aureus</i> G(+) Coccus	+	>100	50	-	>100	>100	-		
±	-	No growth									
±	-	<i>Akaligenes</i> G(-) Bacillus	+++	25	12.5	+	50	50	++		
++	-	No growth									
++	-	<i>A-Streptococcus hemolyticus</i> G(+) Coccus	+++			+++			+++		
++	-	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	+++ +			+++ +			+++ -		
±	-	<i>Aspergillus</i>									
++	-	No growth									
++	-	<i>S. aureus</i> G(+) Coccus	+++	50	6.25	+++	6.25	6.25	++		
+	-	No growth									
++	-	<i>S. aureus</i> G(+) Coccus	+			+			-		
++	-	<i>S. epidermidis</i>	+++	0.78	0.39	+++	1.56	0.39			
-	-	<i>E. coli</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	+++ -	12.5 >100	1.56 >100	+++ -	25 >100	12.5 >100	+++ -		
-	-	<i>S. epidermidis</i> ↓ <i>S. aureus</i>		6.25	3.13	+++ +	12.5	6.25	+ +++		
++	-	<i>S. aureus</i> <i>H. parainfluenzae</i>				+++ +++			++ +++		

Table 5-4 Clinical studies with cefaclor

No.	Case		Diagnosis	Administration method			Course	
	Age	Sex		Daily dose (g×time)	Term (day)	Total dose (g)		
58	K.M. 50Y.	F	Acute otitis media	0.25×3	10	7.5	Sec. (+) Red. (+)	8d → (-) 7d → (-)
59	J.T. 39Y.	M	Acute exacerbation of Chronic otitis media	0.25×3	8	6.0	Sec. (+)	8d → (±)
60	N.T. 32Y.	F	Acute exacerbation of Chronic otitis media	0.25×3	16	12.0	Sec. (++)	16d → (+)
61	S.H. 47Y.	M	Acute exacerbation of Chronic otitis media	0.25×3	4	3.0	Sec. (+) Red. (++)	7d → (-) 4d → (-)
62	M.H. 35Y.	F	Acute exacerbation of Chronic otitis media	0.25×3	6	4.5	Sec. (+) Red. (++)	1d → (-) 2d → (-)
63	K.H. 37Y.	F	Acute exacerbation of Chronic otitis media	0.25×3	5	3.75	Sec. (+) Red. (++)	6d → (-) 6d → (+)
64	T.H. 75	M	Acute tonsillitis	0.5×3	3	4.5	Pain (+) Red. (++)	3d → (-) 7d → (-)
65	T.W. 30Y. 60	F	Acute tonsillitis	0.5×3	3	4.5	Pain (+) Red. (++)	3d → (-) 3d → (-)
66	T.S. 30Y. 50	F	Acute tonsillitis	0.5×3	6	9.0	Pain (+) Red. (++)	3d → (-) 7d → (-)
67	E.M. 27Y.	F	Acute tonsillitis	0.5×3	4	6.0	Pain (++) Red. (++)	3d → (-) 4d → (+)
68	T.T. 17Y. 60	M	Acute tonsillitis	0.25×4	6	6.0	Pain (++) Red. (++)	3d → (-) 3d → (-)
69	A.E. 26Y. 56	M	Acute tonsillitis	0.5×3	6	9.0	Pain (++) Red. (+)	2d → (-) 3d → (+)
70	M.S. 22Y. 56	F	Acute tonsillitis	0.25×3	4	3.0	Pain (+) Red. (+)	2d → (-) 4d → (+)
71	Y.S. 21Y.	M	Acute tonsillitis	0.25×3	7	5.25	Pain (++) Red. (++)	5d → (-) 9d → (-)
72	S.U. 40Y. 59	M	Peritonsillar abscess	0.5×3	3	4.5	Pain (++)	2d → (-)
73	S.U. 40Y. 59	M	Peritonsillar abscess	0.5×3	4	6.0	Pain (++) Swe (++)	2d → (-) 2d → (±)
74	M.M. 57Y.	M	Furuncle of the nose	0.25×3	3	2.25	Pain (+) Swe (+)	5d → (-) 5d → (-)

Effect	Side effect	Bacterial isolates	CCL			CEX			ABPC		
			Disk	MIC		Disk	MIC		Disk	MIC	
				10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
±	Soft stool (8th day transient)	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i> , Fungi				+++			+++		
±	-	<i>S. aureus</i>				+++			+++		
-	-	No growth									
++	-	<i>S. aureus</i>				+++			+++		
++	-	G(+) Coccus									
+	-	<i>S. aureus</i> G(+) Coccus				+++			+++		
++	-	<i>S. aureus</i>				+++			+++		
++	-	<i>β-Streptococcus</i>									
++	-	<i>α-Streptococcus</i>									
+	-	<i>α-Streptococcus</i>		0.78	0.39		6.25	3.13			
++	-	<i>Streptococcus</i>		0.39	0.39		0.78	0.78			
+	-	<i>α-Streptococcus</i>		1.56	0.78		6.25	3.13			
+	-	<i>S. aureus</i>		6.25	1.56		12.5	3.13			
++	-	<i>C-Streptococcus hemolyticus</i> <i>Hoemophilus</i>				+++ +++			+++ +++		
++	-	<i>β-Streptococcus</i>		0.78	0.2		3.13	0.78			
++	-	<i>A-Streptococcus hemolyticus</i>									
++	-	<i>S. aureus</i>		25	3.13	+++	12.5	3.13	++		

CCL の希釈系列や各検体が作った阻止円が大きかったこと (standard の 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で約 5 cm の阻止円) や、その阻止円が鮮明であったこと、あるいは低濃度域にも十分な阻止円が得られたことなどを考えると、その抗菌力の強さ、拡散のよさがうかがわれ、*in vivo* にても充分その力を発揮できるであろうと想像される。

臨床治験成績に関しては、著効、有効併せて 85.1% と非常に高い成績が得られた事は注目に値するだろう。小児の急性中耳炎のような自然治癒傾向の強いものは別としても、急性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍に 100% の有効率がみられたことは、我々の印象を裏付けるものであろう。

### 文 献

- 1) 本堂 潤, 馬場駿吉, 和田健二, 波多野努 : Cefradine (CED) の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 23(1): 529~540, 1975
- 2) 本堂 潤, 馬場駿吉, 和田健二, 波多野努 : Cefatrizine (CFT) についての耳鼻咽喉科領域における検討。Chemotherapy 24(9): 1954~1961, 1976
- 3) 金沢 裕, 倉又利夫 : Cephalixin の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 18(4): 451~457, 1970
- 4) 金沢 裕, 倉又利夫 : 微量全血を用いるろ紙法による抗生剤濃度測定法に関する検討。Chemotherapy 19(3): 159~164, 1971
- 5) 三橋 進, 川辺晴英 : 抗生物質の耐性機構。臨床医 3(7): 940~946, 1977
- 6) BILL, N. J. & J. A. WASHINGTON II: Comparison of *in vitro* activity of cephalixin, cephradine and cefaclor. Antimicrob. Agents & Chemother. 11(3): 470~474, 1977
- 7) KORZENIOWSKI, O. M.; W. M. SCHELD & M. A. SANDE: Comparative pharmacology of cefaclor and cephalixin. Antimicrob. Agents & Chemother. 12(2): 157~162, 1977
- 8) MEYERS, B. R.; S. Z. HIRSCHMAN, G. WORMSER, G. GARTENBERG & E. SRULEVITCH: Pharmacologic studies with cefaclor, a new oral cephalosporin. J. Clin. Pharmacol. 18(4): 174~179, 1978

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFACLOR (CCL) IN OTO-RHINO-LARYNGOLOGICAL FIELD

KENJI WADA, SHUNKICHI BABA, JIROH KATOH, JUN HONDOH, TSUTOMU HATANO and YASUO SUZUKI  
Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya City University, Medical School  
MASAO TSUKIYAMA  
Department of Oto-rhino-laryngology, Tohkaiteisin Hospital  
TAKESHI MARUO  
Department of Oto-rhino-laryngology, Shouwa Hospital

From the laboratory and clinical studies on cefaclor (CCL), the following results were obtained.

1) Activity of cefaclor was measured by the plate dilution method on 29 strains isolated from pathological materials in our clinic. The peaks of MIC were 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  with *Staphylococcus aureus* (20 strains) and 0.19  $\mu\text{g}/\text{ml}$  with *Staphylococcus epidermidis* (9 strains).

2) Tissue (tonsil and sinus-membrane) and serum concentration of cefaclor were determined by micro-pore method in humans, and compared with those of cephalixin, cefradine and cefatrizine.

The mean concentration of cefaclor 1 hour after 13~17 mg/kg dosing was 1.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  in serum, 1.6  $\mu\text{g}/\text{g}$  in tonsil, and 2.3  $\mu\text{g}/\text{g}$  in sinus-membrane.

3) Cefaclor was used clinically in 74 cases of ear, nose and throat infections, and its effective rate was 85.1%.

4) Adverse reaction was observed in one case as soft stool.