

セファクロルの抗菌スペクトルおよびラットにおける体内分布

緒言

セファクロルは優れた抗菌力を示し、動物に経口投与後速やかに吸収されることが知られている。今回、セファクロルの標準菌株に対する抗菌スペクトラムおよび臨床分離株に対する感受性分布、更にラットにおける体内分布を検討したので報告する。

実験材料および方法

1. 検体

セファクロル原末を使用した。また、抗菌スペクトラム測定の比較対照としてセファレキシンおよびセフラジンをを用いた。

2. 使用動物

9週齢のSD系雄性ラットを1群5匹として使用した。なお、動物は使用前に1週間の予備飼育を行った。

3. 被験菌株

標準菌株は大洋薬品工業(株)保有の *Staphylococcus aureus* FDA 209P、*Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228、*Streptococcus pyogenes* S-23、*Streptococcus faecalis*、*Bacillus subtilis* ATCC 6633、*Neisseriae gonorrhoeae*、*Haemophilus influenzae*、*Escherichia coli* NIHJ、*Klebsiella pneumoniae* PCI 602、*Serratia marcescens* IFO 3736、*Salmonella enteritidis*、*Shigella sonnei*、*Shigella dysenteriae*、*Proteus mirabilis* OM-9、*Proteus vulgaris* OX-19 を用いた。

また、臨床分離株は *Staphylococcus aureus* 45 株および *Haemophilus influenzae* 25 株を用いた。

4. 抗菌スペクトラムの測定

最小発育阻止濃度 (MIC) は日本化学療法学会感受性測定法に従って行った。なお、前培養には *Triptosoya* ブイヨン培地を、感受性測定用培地に *Heart infusion* 寒天培地を用いた。また、レンサ球菌には 10%家兎血清加 *Heart infusion* 寒天培地を、インフルエンザ菌には上記をチョコレート寒天平板としたものを、また、嫌気性菌には *GAM* ブイヨンおよび *GAM* 寒天培地を使用した。

5. 体内分布

(1) 試料の採取

雄性ラットに CCL を 25 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 0.5 時間、1 時間および 4 時間にエーテル麻酔下で下降大動脈より全採血した。採血後直ちに肺、腎臓、肝臓、筋肉、皮膚および眼球を摘出し、湿重量を測定した。組織は重量の 1.5~3 倍容の 1/15M リン酸塩緩衝生理食塩水 (pH 6.0) を加えホモジナイズし、9000 g で 30 分間遠心分離後上清を得た。また、血液はしばらく放置後、3000 rpm で 10 分間遠心分離して血清を得た。

(2) 定量法

検定菌として *Sarcina lutea* PCI 1001 を用いたペーパーディスク法により試料中濃度を測定した。

実験結果

1. 標準菌株に対する抗菌スペクトラム

セファクロル、セファレキシンおよびセフラジンの標準菌株に対する MIC を表 1 に示した。セファクロルはセファレキシンおよびセフラジンと同様の広域な抗菌スペクトルを示した。セファクロルは *S. pyogenes*、*B. subtilis*、*N. gonorrhoeae*、*E. coli* および *K. pneumoniae* に対して低い MIC 値を示した。セファクロルの抗菌活性をセファレキシン、セフラジンと比較すると、セファクロルはほとんどの菌株に対して同等以上の活性を示し、特に *N. gonorrhoeae*、*E. coli*、*K. pneumoniae* および *P. mirabilis* に対しては 4 倍以上の抗菌活性を示した。

表 1 標準菌株に対する MIC (単位 $\mu\text{g/mL}$)

試験菌株	使用薬剤		
	セファクロル	セファレキシン	セフラジン
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	1.56	1.56	6.25
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	1.56	3.13	3.13
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.39	0.78	0.39
<i>Streptococcus faecalis</i>	100	>100	>100
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<0.19	0.78	0.39
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.09	0.39	0.78
<i>Haemophilus influenzae</i>	3.13	25	25
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	1.56	12.5	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	1.56	6.25	12.5
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	>100	>100	>100
<i>Salmonella enteritidis</i>	12.5	25	25
<i>Shigella sonnei</i>	3.13	6.25	6.25
<i>Shigella dysenteriae</i>	3.13	6.25	12.5
<i>Proteus mirabilis</i> OM-9	6.25	25	25
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	50	50	100

2. 臨床分離株に対する感受性分布

臨床分離株として *Staphylococcus aureus* 45 株、*Haemophilus influenzae* 25 株を用い、セファクロルとセファレキシンの感受性分布を比較した。その結果を表 2、3 および図 1 に示す。*S. aureus* に対して、セファクロル、セファレキシンの共に 0.78 µg/mL から抗菌作用を示し、そのピークは両薬剤共に 3.13 µg/mL であり、両薬剤の感受性分布に大きな差は認められなかった。一方、*Haemophilus influenzae* に対して、セファクロルは 0.39 µg/mL から、セファレキシンは 0.78 µg/mL から抗菌作用を示し、そのピークはセファクロルが 1.56 µg/mL、セファレキシンの 3.13 µg/mL であり、セファクロルの方がやや良好な感受性分布を示した。

表 2. *Staphylococcus aureus* 45 株の感受性分布

MIC (µg/mL)	セファクロル	セファレキシンの
≤0.045	—	—
0.09	—	—
0.19	—	—
0.39	—	—
0.78	1 (2.2)	1 (2.2)
1.56	8 (17.8)	4 (8.9)
3.13	14 (31.1)	12 (26.7)
6.25	11 (24.4)	12 (26.7)
12.5	7 (15.6)	8 (17.8)
25	2 (4.4)	5 (11.1)
50	1 (2.2)	2 (4.4)
100	1 (2.2)	1 (2.2)
≥100	—	—

数値は株数を、また()内は%を示す。

表 3. *Haemophilus influenzae* 25 株の感受性分布

MIC (µg/mL)	セファクロル	セファレキシンの
≤0.045	—	—
0.09	—	—
0.19	—	—
0.39	1 (4.0)	—
0.78	2 (8.0)	1 (4.0)
1.56	10 (40.0)	3 (12.0)
3.13	8 (32.0)	12 (48.0)
6.25	2 (8.0)	4 (16.0)
12.5	1 (4.0)	2 (8.0)
25	—	1 (4.0)
50	1 (4.0)	1 (4.0)
100	—	—
≥100	—	1 (4.0)

数値は株数を、また()内は%を示す。

3. 体内動態

ラットにおける体内分布

ラットに **25 mg/kg** のセファクロルを経口投与したときの体内分布を表 4 に示した。セファクロルの消化管からの吸収は非常に速やかで、投与後 **0.5 時間** から血中および各組織中濃度が観察され、これらの濃度は **0.5~1 時間** で最高となった。また、**4 時間** にはピーク時の約 **1/3** 以下に減少し、セファクロルは体内からの消失も速やかであった。測定した組織の内、肝臓および腎臓に高濃度が検出され、特に腎臓では **4 時間** 後も約 **15 µg/mL** と他の組織より著しく高い濃度が観察された。一方、筋肉、眼球および皮膚中にも濃度は低いものの抗菌活性が認められた。

表 4 ラットにおけるセファクロルの組織内濃度

組織	組織内濃度 (µg/mL)		
	0.5 時間	1 時間	4 時間
血清	5.56±0.46	2.38±0.43	0.60±0.12
肺	2.17±0.30	2.79±0.44	—
肝臓	27.80±2.21	14.67±0.77	2.38±0.39
腎臓	37.62±3.02	41.80±4.35	15.19±1.25
筋肉	0.62±0.16	0.54±0.14	0.71±0.10
眼球	0.26±0.16	0.74±0.07	0.10±0.10
皮膚	2.19±0.38	3.12±0.23	0.38±0.15

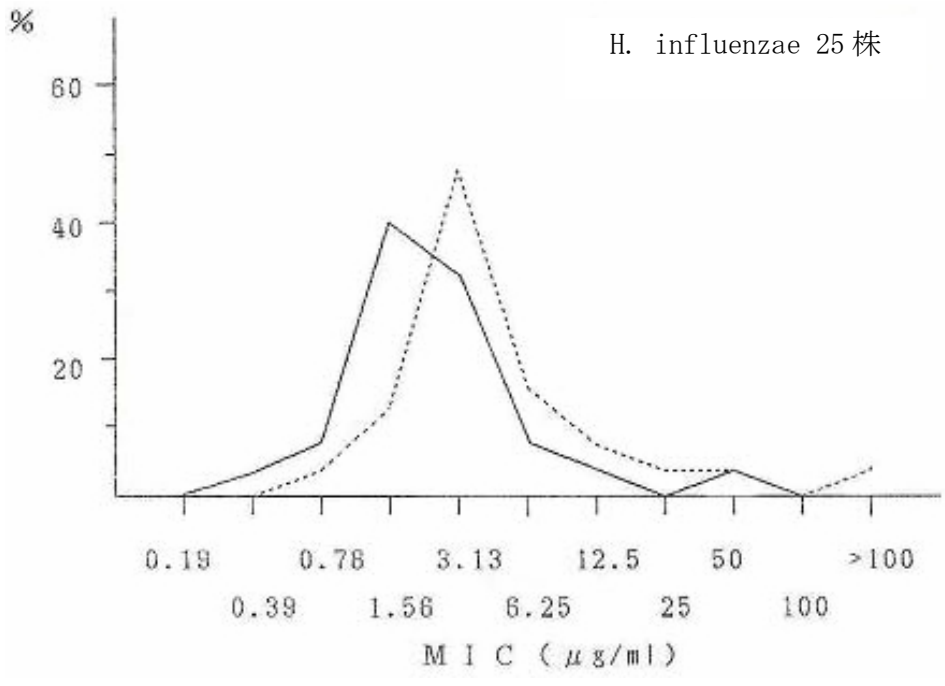
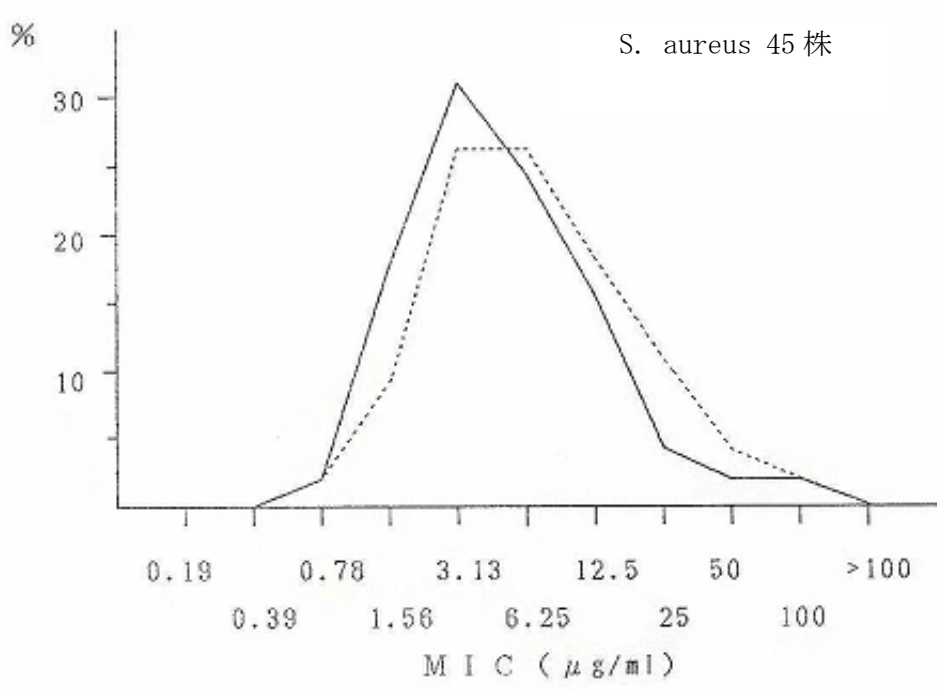


図1 臨床分離株に対するセファクロル (——) およびセファレキシシ (·····) の感受性分布