

## 小児科領域における Ciclacillin と Erythromycin の臨床効果と副作用の比較

西 村 忠 史

大阪医科大学小児科

秋 山 義 之

赤穂市民病院小児科

蒲 生 鉄 男

大阪警察病院小児科

岡本健治・志野和子・奥村柔人・福家 宏

大阪市立桃山市民病院小児科

西 田 勝

大阪府立病院小児科

藤 井 邦 生・林 正 樹

大阪労災病院小児科

野 呂 幸 枝・柳 吉 相

関西医科大学付属香里病院小児科

小 林 裕・森 川 嘉 郎

神戸市立中央市民病院小児科

小 谷 泰・高 島 俊 夫・広 松 憲 二

済生会茨木病院小児科

高木勝正・本永正光・富岡 暉・野村 毅

枚方市民病院小児科

浅 谷 泰 規・奥 田 敬

北摂病院小児科

(昭和53年3月2日受付)

## はじめに

近來種々の抗生物質の開発研究により感染症の治療に大きな進歩がみられている。しかしその反面、耐性菌の出現によってある種の感染症ではその治療に大きな問題が生じている。さて小児科領域において Macrolide 系薬剤は呼吸器感染症、種々の化膿性疾患に対し従来から広く使用されていた。しかしブドウ球菌はもちろん、近年とくに A 群溶連菌の耐性化率が漸次増加傾向にあることが指摘され<sup>1,2)</sup>、臨床、治療面においてもこの点を考慮する必要が生じている。そこで今回著者らはこの現況を考え実際の治療において、この問題を明らかにするため薬剤として小児科領域での使用頻度の高い Macrolide 系薬剤の中の Erythromycin と合成ペニシリンの中で末だ耐性化率の低い Ciclacillin<sup>3)</sup> とを選び急性扁桃炎を対象

に臨床効果および副作用の比較検討を行なった。

## 試験方法

## 1. 対象患者

対象は昭和 51 年 12 月から昭和 52 年 7 月までの 8 カ月間に Table 1 に示す 9 施設に受診した急性扁桃炎患者のうち年齢 1.5 才から 9 才までで体重 12~24 kg の患者である。

## 2. 投与薬剤

Ciclacillin 細粒 (ACPC, バストシリン®細粒) および Erythromycin ドライシロップ (EM, エリスロシン®ドライシロップ) は両剤とも 1 回投薬分ごとにメタルパック (ZFPF 包装) で薬剤の外観は全く透視できないようにし、医師は両剤の識別ができず、より客観的な効果判定がえられるようにした。

Table 1 Collaborated clinics

Department of Pediatrics, Ako Municipal Hospital
Department of Pediatrics, Osaka Police Hospital
Department of Pediatrics, Osaka Municipal Momoyama Hospital
Department of Pediatrics, Osaka Prefectural Hospital
Department of Pediatrics, Osaka Rosai Hospital
Department of Pediatrics, Kansai Medical University Kori Hospital
Department of Pediatrics, Kobe Municipal Central Hospital
Department of Pediatrics, Saiseikai Ibaraki Hospital
Department of Pediatrics, Hirakata City Hospital
Department of Pediatrics, Hokusetsu Hospital

### 3. 投与方法・投与量

1日体重 kg 当り 25~50 mg (力価) を4回にわけて投与し、投与期間は7日間とし投与方法は適宜細粒またはシロップ剤として投与した。

### 4. 割付け・開票

上記薬剤はコントローラーの西村により乱数表に基づいて1ブロック4例の無作為割付けをされ、薬剤番号順に従って各施設での患者の受診順に投与した。なお Key table は西村が保管した。試験終了後、調査表を回収し、研究者全員協議のもとに症例の採否を決定しデータ内容を固定した後、開票した。

### 5. 効果判定法

自他覚症状して発熱・咳嗽・咽頭痛・白苔・膿栓・扁桃発赤腫脹および臨床検査について投与前・3日目・7日目に必ず観察することとし、所定の日に不可能な場合はその前後の日に観察することとした。そしてこれらの評価項目の改善の程度と改善の速さを主にして原則として3日目に改善したものを著効、7日目までに改善したものを有効とし、7日間で改善のみられなかったものを無効として「臨床的效果」を評価した。また薬剤投与前後の起炎菌を追跡しえた症例について起炎菌の消失の有無および消失の速さを主にして、「細菌学的効果」の判定を行なった。さらにこの2つの判定を基に総合的な評価として「総合効果」を評価した。なおこれらの評価項目の妥当性については主治医の意見のもとに研究者全員で協議し、より客観的な評価がえられるようにした。

### 6. 含量試験

両剤の含量試験は京都薬科大学微生物学教室 西野武志講師に依頼をし、Table 2 のように、両剤とも表示力価どおりであることを確認した。

### 結果

総症例数は273例であったが、そのうち再来院しなかった患者ウイルス感染症の疑いのある患者および規定の1日投与量を服用していない患者などを解析対象から除

Table 2 Result of potency analysis (n=20)

ACPC	103.6 mg/g
EM	99.4 mg/g

Table 3 Reason for exclusion

Total No. of cases		273
exclusion	no visit to hospital	21
	viral infection	15
	improper daily dose	23
	discontinuation by complication	2
No. of cases evaluated		212

外した。なお年齢の規定は2~6才であったが、体重が12~24 kg の間であれば1.5才から9才までを対象として採用した。

その結果、解析対象症例数は Table 3 に示す212例であり、それらの詳細は Table 4 に示した。両薬剤間の背景要因の差異を $\chi^2$ 検定および順位和検定で検討したが、両群間の背景要因に偏りは認められなかった。

#### 1. 治療効果

総合効果は Fig. 1 に示すように有効率 ACPC 群 90.5%、EM 群 87.5% であり両群間に差を認めなかった。細菌学的効果、臨床的效果についても Fig. 2 に示すように総合効果と同様の傾向であった。ついで、より厳密な評価を行なうため、小児急性扁桃炎の起炎菌と考えられる *Staph. aureus*, *Strept. pyogenes*, *Serept. pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* の4種の菌が分離された患者について同様な比較を行なった。その結果は Fig. 3 に示すように、いずれの評価項目についても ACPC 群の有効率が高く、総合効果、臨床的效果については統計的にも有意水準5%で有意差を認めた。

また個々の起炎菌学的効果を比較した場合、Fig. 4 に示すように、いずれの菌についても ACPC 群のほうが有効率が高く、とくに *Strept. pyogenes* では有意差を認めた ( $P < 0.10$ )。

#### 2. 副作用

全症例中来院しなかった21例を除いて、両剤の副作用発現率を比較した場合、ACPC 群 2.4%、EM 群 9.5% であり、ACPC 群のほうが発現頻度が有意に低かった ( $PC 0.05$ )。そのうちわけは、Fig. 5 に示すように、下痢が大部分を占め、ACPC 群は3例全例が下痢であり、EM 群は12例中9例が下痢であった。

#### 3. 薬剤感受性

今回の試験の対象となった症例の中で感受性テストが確実に行なわれている症例をとりだして前述の4種の菌

Table 4 Distribution of background characteristics of patients

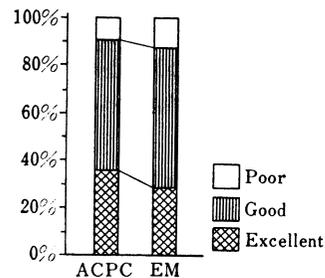
Characteristic		Total	ACPC	EM	Statistical analysis
outpatient		197	95	102	$\chi^2_0=1.231$ N. S
inpatient		15	10	5	
Sex	Male	125	59	66	$\chi^2_0=0.453$ N. S
	Female	87	46	41	
Age (year)	1	9	4	5	$Z_0=0.415$ N. S
	2~3	55	27	28	
	4~5	96	48	48	
	6	52	26	26	
Body weight (kg)	12~16	88	43	45	$Z_0=0.073$ N. S
	17~20	91	47	44	
	21~24	33	15	18	
Daily dose (mg/kg)	25~30	50	28	22	$Z_0=0.566$ N. S
	31~35	49	22	27	
	36~40	60	28	32	
	41~45	22	13	9	
	46~50	31	14	17	
Organism	<i>Staph. aureus</i>	26	11	15	$\chi^2_0=5.501$ N. S
	<i>Strept. pyogenes</i>	33	17	16	
	<i>Strept. pneumoniae</i>	11	5	6	
	<i>Strept. viridans</i>	111	57	54	
	Others of Gram positive	9	4	5	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	6	2	4	
	Others of Gram negative	2	2	0	
	Others	1	0	1	
	Mixed infection	5	2	3	
	Unknown	8	5	3	
Severity	Mild	78	38	40	$\chi^2_0=0.001$ N. S
	Moderate	134	67	67	

 $\chi^2_0$ :  $\chi^2$ -test $Z_0$ : MANN-WHITNEY test

Fig. 1 Comparison of the global judgement of ACPC and EM

Drug	Excellent	Good	Poor	Total
ACPC	29 27.6%	66 62.9%	10 9.5%	105
EM	20 19.2%	71 68.3%	13 12.5%	104

MANN-WHITNEY test  
 $Z_0=1.449$   $P=0.147$



のうち比較的頻度の高い *Staph. aureus*, *Strept. pyogenes* について両剤の感受性相関をみたのが, Fig. 6 である。両菌とも ACPC のほうが EM より感受性が高く *Strept.*

*pyogenes* については, ACPC は 30 株すべてが(卅)であったが EM のほうに(-) 3 株, (+) 3 株, (卍) 2 株が認められた。また *Staph. aureus* については, ACPC は 19

Fig.2 Comparison of the clinical and bacteriological responses to ACPC and EM

Clinical response				
Drug	Excel- lent	Good	Poor	Total
ACPC	37 35.2%	59 56.2%	9 8.6%	105
EM	28 26.2%	66 61.7%	13 12.1%	107

MANN-WHITNEY test  
 $Z_0=1.525$   $P=0.127$

Bacteriological response				
Drug	Excel- lent	Good	Poor	Total
ACPC	13 34.2%	20 52.6%	5 13.2%	38
EM	12 27.3%	19 43.2%	13 29.5%	44

MANN-WHITNEY test  
 $Z_0=1.409$   $P=0.159$

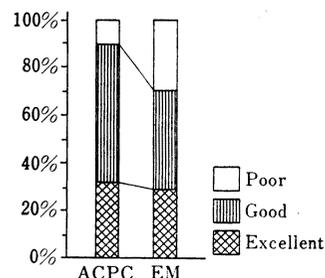
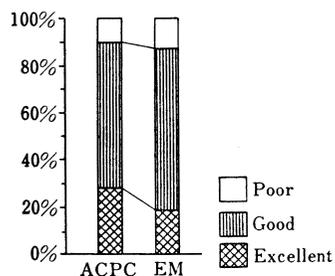


Fig.3 Comparison of the global judgement and clinical and bacteriological responses to ACPC and EM in infections due to *Staph. aureus*, *Strept. pyogenes*, *Strept. pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*

Global judgement				
Drug	Excel- lent	Good	Poor	Total
ACPC	16 45.7%	17 48.6%	2 5.7%	35
EM	9 21.4%	27 64.3%	6 14.3%	42

MANN-WHITNEY test  
 $Z_0=2.348^*$   $P=0.019$

Clinical response				
Drug	Excel- lent	Good	Poor	Total
ACPC	19 54.3%	15 42.9%	1 2.9%	35
EM	14 33.3%	22 52.4%	6 14.3%	42

MANN-WHITNEY test  
 $Z_0=2.137^*$   $P=0.033$

Bacteriological response				
Drug	Excel- lent	Good	Poor	Total
ACPC	11 55.0%	8 40.0%	1 5.0%	20
EM	10 38.5%	10 38.5%	6 23.1%	26

MANN-WHITNEY test  
 $Z_0=1.485^*$   $P=0.137$

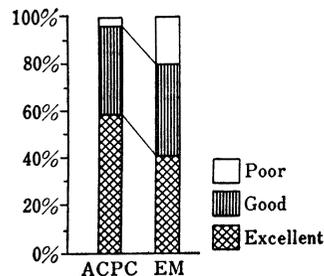
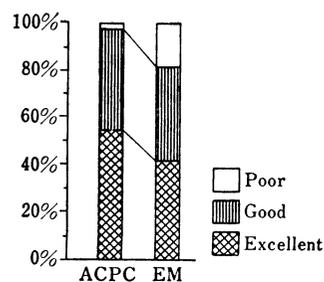
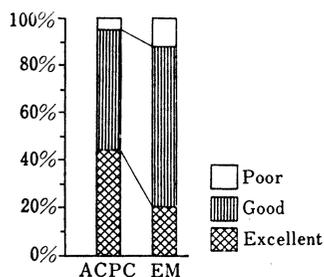


Fig. 4 Comparison of the bacteriological responses to ACPC and EM by causative organism

Causative organism	Drug	Excellent	Good	Poor	Total	Rate of effect					Statistical analysis
						20	40	60	80	100(%)	
<i>Staph. aureus</i>	ACPC	1	4	0	5						N.S.
	EM	2	6	1	9						
<i>Strept. pyogenes</i>	ACPC	10	2	1	13						P<0.10
	EM	5	3	4	12						

Fig. 5 Side effect with ACPC and EM

	Total	No. of case	Rate (%)
ACPC	126	3	2.4%
EM	126	12	9.5%

$\chi^2$ -test  $\chi^2_0 = 4.537^*$

Symptom	ACPC	EM
diarrhea	3	8
diarrhea, vomiting	—	1
eruption	—	2
anorexia	—	1
Total	3	12

株中 1 例だけが(一)で、それ以外は、すべて(卍)であったのに対し、EM では(一)が 3 例、(卍)が 1 例認められ、(卍)は 15 例であった。

考案

近年 Macrolide 系薬剤に対する A 群溶連菌の耐性化率の上昇が報告<sup>1,2)</sup>されており臨床面においてもこの点を考慮する必要があると考えられる。

*Strept. pyogenes*, *Staph. aureus* について ACPC と EM との MIC 分布を比較した場合 *Strept. pyogenes* では ACPC 耐性株は認められないが、EM 耐性株は 60% 以上との報告がある<sup>3)</sup>。今回の比較試験を行なうにあたって予備試験として行なった上気道、呼吸器を主とする小児感染症を対象とした全国 31 施設 357 例での検討結果<sup>4)</sup>でも、両薬剤の感受性の違いが反映されており、有

効率において ACPC 群 84.2%、EM 群 59.1% であり、有意の差が認められた。今回の小児急性扁桃炎を対象とした検討結果では有効率 ACPC 群 90.5%、EM 群 87.5% であり両剤ともかなり高い有効率を示した。さらに評価を厳密にするため小児急性扁桃炎の主な起炎菌と考えられる *Staph. aureus*, *Strept. pyogenes*, *Strept. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* の 4 種の菌についてみた場合、両剤の有効率に有意の差が認められており抗菌力の差が臨床的效果に反映されたと考えられる。

また今回の感受性相関の結果はこれまでの報告<sup>5,6)</sup>と同様な結果であり、*Staph. aureus*, *Strept. pyogenes* では EM 耐性株の出現頻度が高く、これが両剤の細菌学的効果の差に反映されたものであろう。

両剤の副作用を下痢発現頻度について比較すると EM の 7.1% に対して ACPC は 2.4% と低いが、これは ACPC の腸管吸収性が速やかで<sup>7)</sup>、腸内細菌叢への影響の少ないことと<sup>8,9)</sup>関係があると考えられる。

まとめ

小児急性扁桃炎における ACPC と EM との臨床効果ならびに安全性について比較検討し、次の結果を得た。

1. 治療効果については両剤間に有意の差は認められなかった。
2. 起炎菌が明らかな症例について治療効果を比較すると ACPC のほうがすぐれており、統計的にも有意の差が認められた。
3. 分離した *Staph. aureus*, *Strept. pyogenes* について ACPC と EM との感受性を比較し、いずれの菌でも ACPC のほうが高い感受性を示した。

Fig. 6 Cross susceptibility

		ACPC				
		卍	卍	+	—	Total
E	卍	14	0	0	1	15
	卍	1	0	0	0	1
	+	0	0	0	0	0
	—	3	0	0	0	3
Total		18	0	0	1	

		ACPC				
		卍	卍	+	—	Total
E	卍	22	0	0	0	22
	卍	2	0	0	0	2
	+	3	0	0	0	3
	—	3	0	0	0	3
Total		30	0	0	0	

4. 副作用発現率は ACPC 2.4%, EM 9.5% で明らかに ACPC が少なく統計的にも有意差が認められた。

#### 文 献

- 1) 生方公子, 紺野昌俊, 藤井良知: A群溶連菌の Macrolide 系, Lincomycin 系薬剤並びに Chloramphenicol, Tetracycline に対する耐性について。小児科臨床 26: 1451~1458, 1973
- 2) 若木保男: 当科における小児感染症の薬剤感受性とその臨床について。新薬と臨床 25: 447~455, 1976
- 3) 出口浩一: Ciclacillin の臨床分離株に対する試験管内抗菌力に関する検討。Jap. J. O. A. 30: 315~320, 1977
- 4) 武田薬品開発部: 小児科領域におけるシクラシリンとエリスロマイシンの効果, 副作用の比較。実験治療 531: 68~72, 1977
- 5) 古瀬昭夫, 石神棟暎, 島添健輔, 富田泰弘, 大岩

雄: 小児感染症における Vastcillin(ACPC) の使用経験。小児科臨床 29: 1313~1323, 1976

- 6) 繩手元一郎, 石井朗夫, 成沢慶光, 山城雄一郎: 猩紅熱における新合成ペニシリン, バストシリンの治療効果について。小児科臨床 30: 157~161, 1977
- 7) 国屋輝道, 青山恒夫, 原田茂樹, 伯井俊明, 前田るみ: シクラシリン(合成ペニシリン)細粒の小児科領域の使用経験。新薬と臨床 22: 1257~1262, 1973
- 8) 今井章治, 森下けい子: Aminobenzyl penicillin (ABPC) 及び Amimocyclohexyl penicillin (AC-PC) 経口投与によるマウスの糞便菌叢の変化及び盲腸重量の変化について。Chemotherapy 23: 3192~3196, 1975
- 9) 柴田罔彦, 市橋保雄: Ciclacillin の腸内細菌叢への影響についての臨床的検討。小児科臨床 29: 1830~1832, 1976

COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTIVENESS  
AND SIDE EFFECT OF CICLACILLIN AND  
ERYTHROMYCIN IN PEDIATRIC FIELD

TADAFUMI NISHIMURA

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

YOSHIYUKI AKIYAMA

Department of Pediatrics, Ako Municipal Hospital

TETSUO GAMO

Department of Pediatrics, Osaka Police Hospital

KENJI OKAMOTO, KAZUKO SHINO, YASUTO OKUMURA, HIROSHI FUKE

Department of Pediatrics, Osaka Municipal Momoyama Hospital

MASARU NISHIDA

Department of Pediatrics, Osaka Prefectural Hospital

KUNIO FUJII, MASAKI HAYASHI

Department of Pediatrics, Osaka Rosai Hospital

YUKIE NORO, KISSHO YANAGI

Department of Pediatrics, Kansai Medical University Kori Hospital

YUTAKA KOBAYASHI, YOSHIRO MORIKAWA

Department of Pediatrics, Kobe Municipal Central Hospital

YASUSHI KOTANI, TOSHIO TAKASHIMA, KENJI HIROMATSU

Department of Pediatrics, Saiseikai Ibaraki Hospital

KATSUMASA TAKAGI, MASAMITSU MOTONAGA, AKIRA TOMINAGA, TAKESHI NOMURA

Department of Pediatrics, Hirakata City Hospital

YASUNORI ASATANI and TAKASHI OKUDA

Department of Pediatrics, Hokusetsu Hospital

In order to compare curative effects and side effects of Ciclacillin (ACPC) with those of Erythromycin (EM), comparative clinical trials have been carried out against acute tonsillitis in pediatric field, and the following results were obtained:

1. There was no significant difference between ACPC and EM in clinical effects. On the other hand, in patients determined their causative organisms, the clinical effects of ACPC were superior to those of EM with statistically significant difference.
2. In the cross sensitivities between ACPC and EM against *Staph. aureus* and *Strept. pyogenes*, the sensitivities to ACPC were superior to those of EM in both isolates.
3. The incidence of side effects is 2.4% with ACPC and 9.5% with EM, and the difference was statistically significant between two drugs.