

小児科領域における Cefaclor の臨床的検討および扁桃組織内濃度の検討

青 山 隆 蔵・永 田 紀四郎・泉 幸 雄

弘前大学医学部小児科学教室

(主任：泉 幸雄 教授)

経口用 Cephalosporin 系抗生物質である Cefaclor (CCL) を小児感染症 18 例に使用し、有効率は 77.8% であった。起炎菌別では、*E. coli*, *P. mirabilis*, *S. aureus* に特に有効であり、また *Enterobacter cloacae* による尿路感染症 1 例で有効であった。

副作用としては、1 例で GOT および GPT の検査値異常が認められたのみであった。

15 才の慢性扁桃炎患児において、扁桃摘前日より CCL 500 mg を 8 時間毎に投与し、扁桃内組織濃度を測定したところ、CCL 投与後約 2 時間目の濃度は 8.0 $\mu\text{g/g}$ と高値であった。

緒 言

Cefaclor (以下 CCL) は、米国 Eli Lilly 社で開発された経口用 Cephalosporin 系抗生物質であり、化学構造上、3 位に直接クロール原子が結合しているのが特徴である。

本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌力を有し、特に *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* に對する抗菌力が強い。

今回我々は、本剤を 18 例の小児感染症に使用する機会を得たので、その臨床成績を中心に報告し、また 1 例にて扁桃時、扁桃内組織濃度を測定したので、あわせて報告する。

I 臨床検討

1) 対象および投与方法

対象は弘前大学小児科および関連病院に入院または外来通院中の小児 18 例で、種々の基礎疾患を有しているものが多かった。年齢は 1 才から 14 才で、男児 9 名、女児 9 名である。疾患別では、尿路感染症 9 例、呼吸器感染症 8 例、皮膚感染症 1 例である。

用法は 1 日 3 回の食後投与で、投与量は 1 日 20 ~ 49 mg/kg、平均 34 mg/kg であり、投与日数は 4 ~ 11 日、平均 7.2 日であった。

効果判定は、呼吸器感染症および皮膚感染症では、(1)臨床症状および所見、(2)検査成績、(3)細菌学的効果を指標として総合的に判断し、著効、有効、やや有効、無効と判定した。尿路感染症は、1 例を除き無症候性であったので、CCL を 7 日間投与し、原因菌の消失または有意減少を認めたものを有効、それ以外を無効と判定した。

2) 成績

症例の概略を Table 1 に示した。

症例全体では、有効以上で有効率を算定すると 77.8% であった。疾患別では、尿路感染症 9 例中 8 例が

有効であり、有効率 88.9% であった。呼吸器感染症では、8 例中、著効 2 例、有効 3 例で、有効率 62.5% であったが、他はやや有効であり、無効例はなかった。皮膚感染症のブドウ球菌性膿瘍 1 例は著効を示した。

起炎菌別効果では、*E. coli* 4/4, *S. aureus* 3/3, *P. mirabilis* 2/3, *Enterobacter cloacae* 1/1, *S. epidermidis* 1/1 が有効であった。

3) 副作用

副作用は臨床的に全例認められなかった。

検査値の異常は、溶血検体を除くと、1 例で GOT および GPT の上昇が認められたが、CCL 中止 6 日後に正常化した (Fig. 1-a, b)。

II 扁桃組織内移行について

1) 対象と方法

15 才男児にて CCL 血清濃度および扁桃組織内濃度を測定した。本例はネフローゼ症候群で慢性扁桃炎を伴ない、常に扁桃膿汁より *E. coli* が培養された患児である。

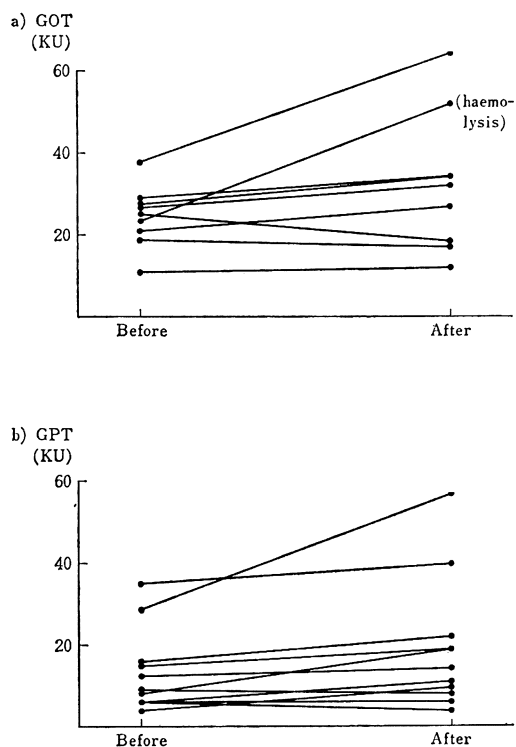
空腹時 CCL 500 mg 1 回投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間に採血し、血中濃度を測定した。また、同症例で扁桃術施行の前日より CCL 500 mg を 8 時間毎に投与し、術当日の血清濃度を投与時、投与後 30 分、1 時間および扁桃術施行時に測定し、同時に扁桃組織内濃度を測定した。

濃度測定は、*M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする薄層カップ法で行ない、血清は 0.1 M, pH 6.5 の phosphate buffer 溶液により 2 倍に希釈したものを、また扁桃は 3 倍量の ethanol buffer (pH 6.2, 0.1 M- KH_2PO_4 , K_2HPO_4 ; $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ = 1 : 1) にてホモジナイズし、冷凍遠心 ($\times 10,000$ g, 10 min.) 後、その上清を血清と同様 2 倍に希釈したものを検体とした。なお、培地はトリプトソイ寒天培地を使用した。

Table 1 Clinical cases of CCL

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organisms	Dosage (mg/kg/day)	Duration (day)	Effect	Side effect	
										Clinical	Laboratory
Urinary Tract Infection											
1	M.H.	7y	F	UTI	Rt. hydronephrosis	<i>E. coli</i>	36	7	Good	—	—
2	H.E.	8y	F	UTI	—	<i>E. coli</i>	30	7	Good	—	—
3	C.K.	8y	F	UTI	Nephrotic syndrome	<i>S. epidermidis</i>	30	7	Good	—	—
4	R.N.	10y	M	UTI	Cerebral palsy	<i>Proteus mirabilis</i>	30	7	Good	—	—
5	T.O.	10y	M	UTI	Cerebral palsy	<i>Proteus mirabilis</i>	40	7	Good	—	—
6	T.A.	10y	M	UTI	D-T-F syndrome	<i>E. cloacae</i>	33	7	Good	—	—
7	T.K.	12y	M	UTI	Glomerulonephritis	<i>E. coli</i>	30	7	Good	—	—
8	H.S.	14y	M	UTI	Nephrotic syndrome	<i>Proteus mirabilis</i>	30	7	Poor	—	—
9	S.S.	14y	F	UTI	—	<i>E. coli</i>	40	7	Good	—	—
Respiratory Tract Infection											
10	T.N.	1y	M	Acute bronchitis	—	<i>H. parahaemolyticus</i>	26	9	Good	—	—
11	H.S.	2y	M	Acute tonsillitis	—	non-A <i>S. haemolyticus</i>	38	4	Excellent	—	—
12	M.K.	3y	F	Acute pharyngitis	D-T-F syndrome	<i>S. aureus</i>	31	5	Excellent	—	—
13	N.S.	4y	F	Prolonged bronchitis	—	<i>H. influenzae</i>	48	11	Fair	—	—
14	K.K.	5y	M	Acute tonsillitis	Allergic rhinitis	<i>H. parainfluenzae</i>	49	8	Fair	—	GOT ↑ (Hemolysis)
15	M.A.	5y	F	Acute tonsillitis	Glomerulonephritis	<i>S. viridans, Neisseria</i>	35	5	Fair	—	—
16	A.T.	7y	M	Acute bronchitis	STURGE-WEBER disease	<i>S. aureus</i>	20	7	Good	—	GOT ↑ GPT ↑
17	H.E.	8y	F	Acute tonsillitis	—	<i>S. viridans, Neisseria</i>	30	7	Good	—	—
Skin Infection											
18	M.K.	13y	F	Impetigo	Epilepsy	<i>S. aureus</i>	37	10	Excellent	—	—

Fig. 1 Laboratory findings before and after administration of CCL



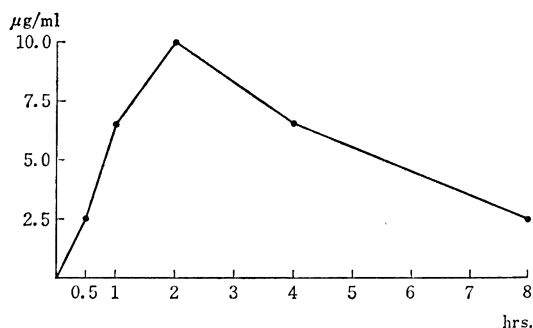
2) 成績

CCL 1 回服用後、血清の peak は 2 時間で 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、8 時間にも 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の測定値を得た (Fig. 2)。なお本剤服用 1 時間後に食事摂取をしている。

つぎに、同症例で扁桃摘術施行時に血清および扁桃組織

Fig. 2 Serum levels of CCL (500mg p. o.)

Pt : Y. K. 15y. Male

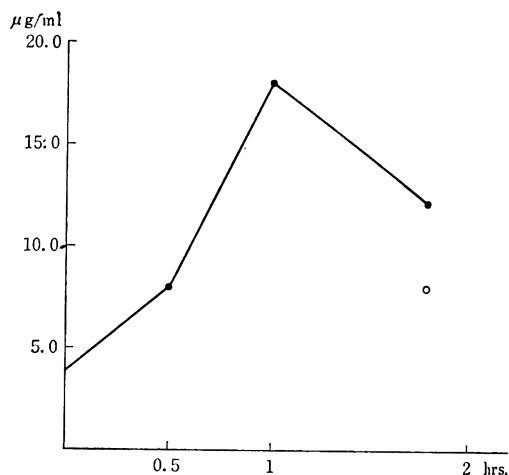


内濃度を測定した成績を Fig. 3 に示した。患児は術当日、朝食および昼食を摂取していない。血清は 1 時間で 18.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と peak になり、扁桃時、即ち CCL 投与後約 2 時間では 12.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、扁桃組織内濃度は 8.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高い濃度がえられた。

Fig. 3 Serum and tonsil levels of CCL (500mg p. o. every 8 hours)

Pt : Y. K. 15y. Male

o : Tonsil level ($\mu\text{g}/\text{g}$)



考 案

CCL を小児感染症 18 例に使用し、有効率は 77.8% であった。疾患別では、尿路感染症の有効率が 88.9% と高値であり、本剤が主として尿中より活性型として排泄されることを示唆する。一方、呼吸器感染症の有効率が 62.5% とやや低値であったが、全くの無効例はなく、全てやや有効以上であった。

起炎菌別では、*E. coli*, *P. mirabilis*, *S. aureus* による感染症で有効率が高く、これらの菌の MIC の報告¹⁾と一致した成績であった。*Enterobacter cloacae* に対しては抗菌活性がないとの報告があるが²⁾、我々の尿路感染症例では MIC は測定していないが、菌は完全に消失し有効であった。

CCL 500 mg を 8 時間毎投与中の慢性扁桃炎患児で血清および扁桃組織内濃度を測定した成績では、血清濃度の peak は 1 時間で 18.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高値であり、約 2 時間後の扁桃摘出時では血清 12.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、扁桃組織内濃度は 8.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ と良好な移行が認められた。CCL 研究会における耳鼻科領域の報告³⁾では、我々の得た値よりかなり低値であるがその時点の血清値も低いので、

CCL 投与後の時間的差と思われる。我々が得た $8.0 \mu\text{g/g}$ という値は、同じ Cephalosporin 系抗生物質である CEX 500 mg 投与時の扁桃組織内濃度の peak が血中濃度の peak より約 30 分遅れるとの報告⁴⁾ から考えると、恐らく peak に近い値であろうと思われる。このような高い濃度の移行は CCL の耳鼻科領域での高い有効率と一致している。

副作用は臨床的に全く認められず、検査値の異常として GOT および GPT の上昇が 1 例で認められたにすぎず、本剤は安全に使用し得る抗生物質であると思われる。なお、細粒の味については、とくに嫌がって服用しないような小児はいなかった。

文 献

1) SILVER, M. S.; G. W. COUNTS, D. ZELEZNIK & M. TURCK:

Comparison of *in vitro* antibacterial activity of three oral cephalosporins: cefaclor, cephalexin, and cephadrine. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12: 591~596, 1977

2) SHADOMY, S.; G. WAGNER & M. CARVER: *In vitro* activities of five oral cephalosporins against aerobic pathogenic bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12: 609~613, 1977

3) 和田健二, 馬場駿吉, 加藤滋郎, 本堂 潤, 波多野努, 月山昌夫, 丸尾 猛: セファクロールの基礎的並びに臨床的検討。第 27 回 日本感染症学会東日本地方会総会, 第 25 回 日本化学療法学会東日本支部総会, 合同学会プログラム。49~50, 1978

4) 山崎 太郎, 杉山 正夫, 山本 馨: 抗生剤 (Cephalexin, Cephalothin) の扁桃組織内移行について。日扁桃誌。13: 38~46, 1974

A CLINICAL STUDY AND DETERMINATION OF THE TONSILLAR LEVEL OF CEFACLOR IN PEDIATRIC FIELD

RYUZO AOYAMA, KISHIRO NAGATA and YUKIO IZUMI

Department of Pediatrics, Hirosaki University School of Medicine

Cefaclor (CCL), a new oral cephalosporin, was administered to 18 children with various infections. The efficacy rate was 77.8%. CCL was effective especially for infections caused by *E. coli*, *P. mirabilis* and *S. aureus*, and in a case of urinary tract infection caused by *Enterobacter cloacae*.

Side effect was observed only in one case whose serum GOT and GPT were both elevated but were normalized after discontinuation of CCL for 6 days.

A 15 years old boy with chronic tonsillitis was administered 500 mg of CCL every 8 hours, and his tonsillar level of CCL was determined at tonsillectomy. The tonsillar level of CCL was $8.0 \mu\text{g/g}$ at 2 hours after administration of CCL.