

小児科領域に於ける Cefaclor の臨床的検討

沢井 稔・中村 健・篠崎立彦・木田盈四郎・藤井良知

帝京大学医学部小児科学教室

新合成 Cephalosporin 剤 Cefaclor について、小児科領域における臨床的検討を行なった。

259 例に投与したが、臨床経過を追跡できたのは 221 例で、その内訳は急性咽頭炎 170 例、急性化膿性扁桃炎 9 例、急性気管支炎 14 例、肺炎 2 例、化膿性リンパ腺炎 6 例、急性尿路感染症 2 例、眼瞼膿瘍 1 例、および当初適応と考えられたがその後の診断確定により適応外として除外した麻疹、突発性発疹などの疾患 17 例であった。投与量は 1 日 25 mg/kg を原則として、1 日 4 回に分け、毎食前と就寝前服用とした。

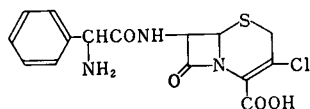
適応外疾患 17 例を除く 204 例のうち、臨床的に有効経過をとったもの 179 例、無効のもの 10 例、判定不能のもの 15 例で、有効率は 94.7% であった。本剤使用前後に咽頭培養を行ない病原性細菌の消長をみたところ、黄色ブドウ球菌の消失率は 18/26 (69.2%)、肺炎球菌 7/11 (63.6%)、A 群溶連菌 4/4 (100%)、インフルエンザ菌 11/25 (44.0%) であった。尿路感染症の 1 例で血中濃度、尿中濃度、尿中細菌数を調べた。

副作用は 221 例中下痢 7 例、嘔吐が 1 例あり、GOT, GPT, BUN で異常値を示したものはなかった。

序 文

米国 Eli Lilly 社で開発された新合成 Cephalosporin 系抗生物質である Cefaclor¹⁾ (以下 CCL と略す) は Fig. 1 に示

Fig. 1 Chemical structure of CCL



す化学構造式を有し、グラム陽性菌や多くのグラム陰性菌に対して Cephalexin^{2,3)} (以下 CEX と略す) の 2~8 倍の抗菌力を持ち、*in vitro* における殺菌作用も CEX に比して極めて強く、短時間で溶菌するばかりでなく、ABPC 耐性のインフルエンザ菌に対しても強い抗菌力を有している⁴⁾。今回、我々は種々の小児期適応感染症に対し、本剤の臨床的検討を行なったので報告する。

対象および検査方法

1. 対象疾患

対象は 1978 年 1 月から 6 月までの間の当教室の入院及び外来患者で、当初、本剤の使用が適当と考えられ

Table 1 Clinical trial with CCL

Type of infection	No. of cases	Clinical efficacy			Side effects
		Good	Poor	Unknown	
Acute pharyngitis	170	155	5	10	6
Acute purulent tonsillitis	9	8	1		
Acute bronchitis	14	10	1	3	1
Pneumonia	2	1		1	
Purulent lymphadenitis	6	3	3		1
U.T.I.	2	1		1	
Eyelid abscess	1	1			
Unapplicable disease	17			17	
Total	221	179	10	32	8

efficacy rate : 94.7%

た急性感染症に用いた。その内訳は外来 243 例，入院 16 例で，年齢は 4 か月から 13 才までである。CCL の使用量は 1 日 25 mg/kg を原則として，1 日 4 回に分け毎食前と就寝前服用とした。外来患者の服用日数は 1 日～10 日，入院患者は 2 日～18 日である。臨床経過を追跡できた症例は Table 1 に示すごとく計 221 例で，急性咽頭炎 170 例，急性化膿性扁桃炎 9 例，急性

気管支炎 14 例，肺炎 2 例，化膿性リンパ腺炎 6 例，急性尿路感染症 2 例，眼瞼膿瘍 1 例，その他当初適応と考えられたが，その後の診断確定により適応外として除外した麻疹，突発性発疹などの疾患が 17 例あり，結局 204 例を臨床効果評価対象とした。

2. 効果判定法

効果判定は，従来から当教室で行なっている方法で^{5,6)}，呼吸器感染症では CCL 使用開始後 72 時間以内に発熱，咽頭・胸部所見等の主たる症状が消失したものを有効経過をとったと判定した。その他の疾患でも，これに準じて効果判定を行なった。

3. 細菌学的検討

CCL 使用にあたって，使用直前並びに使用後の咽頭擦過液を採取し，型の如く培養を行ない病原性があると考えられた菌の消長を調べた。

4. 血中，尿中濃度測定並びに尿中細菌数の測定

血中濃度，および尿中濃度の測定は，溶連菌を用いた鳥居，川上の重層法で行なった。採取した検体は直ちに遠沈，上清をとり，測定に用いた。尿は燐酸 Buffer で 10 倍，100 倍，1000 倍に希釈して測定した。Standard はすべて Buffer (pH 7.0) で希釈して作製した。尿中菌数の測定は採取後直ちに無菌生食水で 10 の倍数で希釈，ドリガルスキー培地上に定量培養して測定した。尚，検体尿の一部については，そのまま 1 滴をプレパラート上に滴下しグラム染色を行なって，顕微鏡下で観察した。

結 果

適応疾患 204 例について，疾患別に検出された菌を Table 2 に示した。なお，同時に二種類の菌が検出されたものは，それぞれの項に入れた。

急性咽頭炎は 170 例で 155 例が臨床的に有効経過をとり，5 例が有効経過をとらず，不明 10 例で有効率は 96.9% であった。CCL 使用前後に咽頭より病原性菌の検出された症例は，黄色ブドウ球菌（以下ブ菌と略す）42 例，肺炎球菌 11 例，A 群溶連菌 7 例，インフルエンザ菌 28 例，その他 18 例で，そのうち臨床的に無効と判定したのはブ菌が検出されたもの 3 例，肺炎球菌 1 例であった。

急性化膿性扁桃炎は 9 例で 8 例が有効，1 例が無効で有効率は 88.9% であった。ブ菌 2 例，肺炎球菌 1 例，インフルエンザ菌が 3 例に検出されたが，いずれも臨床経過は有効であった。

急性気管支炎は 14 例で 10 例が有効，1 例が無効で有効率は 90.9% であった。咽頭からブ菌 2 例，肺炎球菌 1 例，インフルエンザ菌が 4 例に検出され，イン

Table 2 Isolated organisms

Diagnosis	No. of cases	<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. hemolyticus</i>	<i>H. influenzae</i>	Other organisms	Unknown
Acute pharyngitis	170	42(3)	11(1)	7	28	18	91(2)
Acute purulent tonsillitis	9	2	1		3		4(1)
Acute bronchitis	14	2	1		4(1)		9
Pneumonia	2	1			2		0
Purulent lymphadenitis	6	1(1)				3(3)	4(1)
U.T.I.	2					2	0
eyelid abscess	1	1					0
Total*	204	49(4)	13(1)	7	37(1)	23(3)	108(4)

* 17 cases with unapplicable disease are excluded.
() : No. of poor response cases [No. of total cases includes poor cases]

Table 3 Trend of organisms (1)

Organisms of acute pharyngitis	Before	After	No. of cases	Clinical response		
				Good	Poor	Unknown
<i>S. aureus</i>	(+)	(-)	16	15	1	
	(+)	(+)	3	3		
	(-)	(+)	4	4		
	(+)	?	19	16	2	1
<i>S. pneumoniae</i>	(+)	(-)	5	5		
	(+)	(+)	0			
	(-)	(+)	4	3	1	
	(+)	?	2	2		
<i>S. hemolyticus</i>	(+)	(-)	4	4		
	(+)	(+)	0			
	(-)	(+)	0			
	(+)	?	3	3		
<i>H. influenzae</i>	(+)	(-)	10	10		
	(+)	(+)	2	2		
	(-)	(+)	8	8		
	(+)	?	8	6		2
Other organisms	(+)	(-)	2	2		
	(+)	(+)	1			1
	(-)	(+)	4	4		
	(+)	?	11	10		1

Table 4 Trend of organisms (2)

Organisms of acute purulent tonsillitis	Before	After	No. of cases	Clinical response		
				Good	Poor	Unknown
<i>S. aureus</i>	(+)	(+)	1	1		
	(+)	?	1	1		
<i>S. pneumoniae</i>	(+)	(-)	1	1		
<i>H. influenzae</i>	(+)	(-)	1	1		
	(+)	?	2	2		

Organisms of acute bronchitis	Before	After	No. of cases	Clinical response		
				Good	Poor	Unknown
<i>S. aureus</i>	(+)	(-)	1	1		
	(+)	?	1	1		
<i>S. pneumoniae</i>	(+)	(-)	1	1		
<i>H. influenzae</i>	(+)	(+)	1	1		
	(-)	(+)	1		1	
	(+)	?	2	1		1

Organisms of pneumonia	Before	After	No. of cases	Clinical response		
				Good	Poor	Unknown
<i>S. aureus</i>	(+)	(-)	1	1		
<i>H. influenzae</i>	(-)	(+)	2	1		1

Table 5 Disappearance rate of pharyngeal organisms

Organisms	Before	After	No. of cases	Disappearance rate of pharyngeal organisms
<i>S. aureus</i>	(+)	(-)	18	18/26 (69.2%)
	(+)	(+)	4	
	(-)	(+)	4	
<i>S. pneumoniae</i>	(+)	(-)	7	7/11 (63.6%)
	(+)	(+)	0	
	(-)	(+)	4	
<i>S. hemolyticus</i>	(+)	(-)	4	4/4 (100.0%)
	(+)	(+)	0	
	(-)	(+)	0	
<i>H. influenzae</i>	(+)	(-)	11	11/25 (44.0%)
	(+)	(+)	3	
	(-)	(+)	11	

フルエンザ菌の 1 例が無効経過をとった。

肺炎は 2 例で 1 例有効、1 例は他の抗生物質も使用しており、効果は不明とした。2 例とも咽頭よりインフルエンザ菌が検出され、1 例からは同時にブ菌も検出された。

化膿性リンパ腺炎は 6 例で 3 例が有効経過をとり、3 例が無効で、この中には投与前に表皮性ブ菌が検出された 1 例と投与後に *S. aureus*, *S. ebidermidis*, *Klebsiella* が同時に検出された 1 例が含まれる。有効率は 50% であった。

尿路感染症は 2 例とも大腸菌によるもので、1 例は CCL 使用前にすでに Cefamandole が使用されていたため有効経過はとったものの一応判定は不明としたが、もう 1 例は使用数時間で尿中細菌数は減少し、尿所見も改善した。

ブ菌による眼瞼膿瘍が 1 例あり、CCL 使用 3 日で局所症状は軽快した。

結局、全症例での有効率は 189 例中 179 例で 94.7% という成績であった。

以上の如く、優れた臨床効果が得られたが、それらの患児の CCL 使用前後における咽頭の病原性細菌の消長を調べると、急性咽頭炎では Table 3 の如く、ブ菌が検出された 42 例中 16 例では菌は除去されたが、3 例では菌が完全には消失せず、4 例では CCL 使用中止後に菌が出現している。残りの 19 例は使用後の検査をしていない。肺炎球菌は 5 例で消失したが、4 例で使用後に出現した。溶連菌は 4 例で消失した。インフルエンザ菌は 10 例では消失したが、2 例では消失せず、8 例では薬剤使用開始後に検出されている。

Fig. 2 Blood and urinary concentration and bacterial size in urine after CCL administration

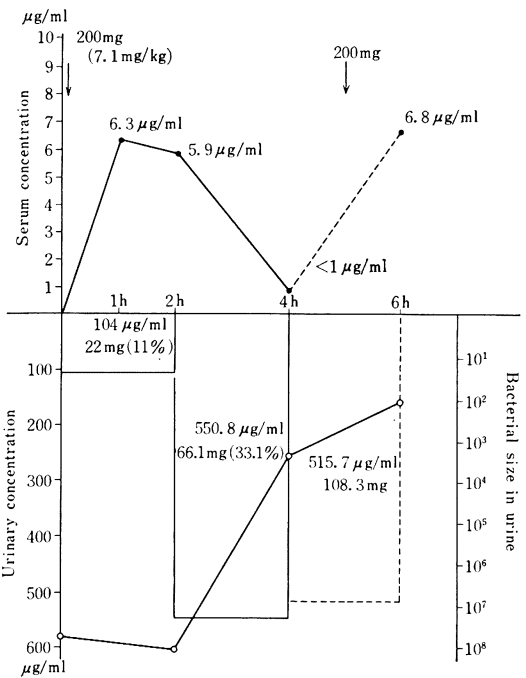


Table 4は急性化膿性扁桃炎、急性気管支炎、肺炎の患者の咽頭培養の結果である。ここでは症例数が少ないので、これを含めてまとめた結果が Table 5 である。ブ菌では CCL 使用後菌が消失したものが 18 例、消失しなかったものが 4 例、使用後に菌が検出されたもの

Fig. 3

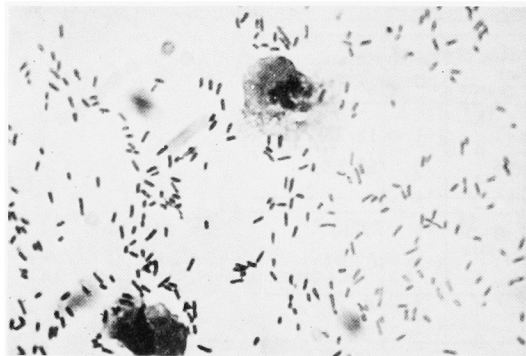


Fig. 4

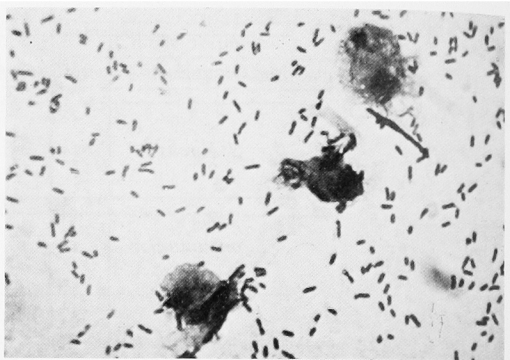


Fig. 5

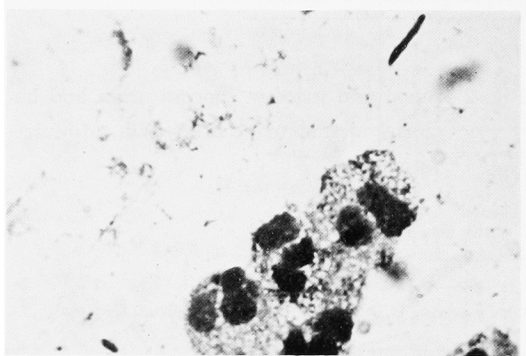
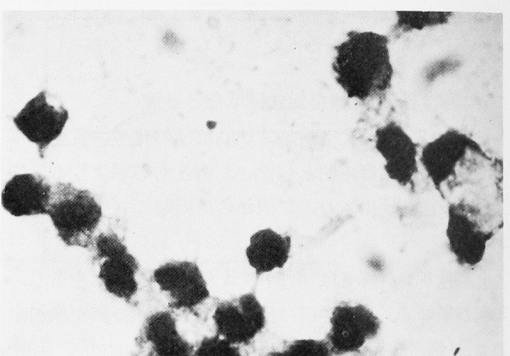


Fig. 6



4 例で、後の 2 例をブ菌が消失しなかったものとまとめて、ブ菌の消失率を計算すると 18/26 (69.2%) となった。

肺炎球菌では、菌が消失したもの 7 例、CCL 使用後に菌が検出されたもの 4 例で、消失率は 7/11 (63.6%) であった。

溶連菌は消失したもの 4 例で消失率は 4/4 (100.0%) であった。

インフルエンザ菌では使用後菌の消失したもの 11 例、消失しなかったもの 3 例、使用後に菌が出現したもの 11 例で消失率は 11/25 (44.0%) という結果であった。

大腸菌による腎盂腎炎の 7 才、女兒に CCL 7.1 mg/kg を服用させた際の血中濃度、尿中濃度及び尿中細菌数を Fig. 2 に示した。血中濃度は 1 時間で $6.3 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間で $5.9 \mu\text{g/ml}$ だったが 4 時間では痕跡程度であった。2 時間目の尿中濃度は $104 \mu\text{g/ml}$ (排泄量 22 mg) と以外に少なく、尿中の細菌数も減少していなかったが、4 時間目の細菌数は 3.0×10^3 となり、6 時間目は 1.2×10^2 となった。Fig. 3~6 は CCL 使用前、

使用 2 時間後、使用 4 時間後、使用 6 時間後における尿中細菌の写真である。2 時間後菌数は減少していないが、やや小さなフィラメントの像が見られ、4 時間後には菌数も著明に減少し短いフィラメントが見え 6 時間後では更に菌数が減少し、スフェロプラストが見える。

221 例中、下痢が 7 例、嘔吐が 1 例あったが、軽度でそのまま使用した。

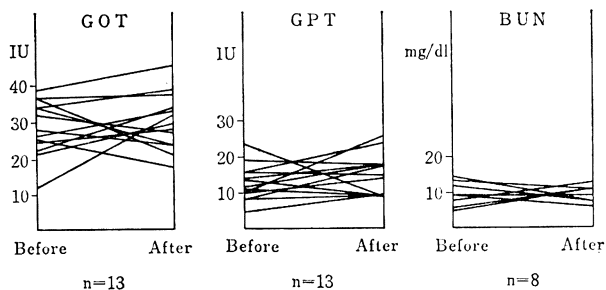
入院中の患儿で CCL 使用前後に、GOT, GPT を 13 例、BUN を 8 例について調べたが著明な変動はなかった (Fig. 7)。

考 按

CCL の特徴は、試験管内では CEX より抗菌力が優れ、殺菌作用も優れていると云われている。この点を考慮して、我々は小児科領域において CCL を適当と考えられる急性感染症に対して使用し、経口用 Cephalosporin 系薬剤としては、有効率 94.7% という極めて優れた臨床成績を得た。

我々が CCL を使用した症例の大多数は、急性気道感

Fig. 7 Laboratory findings



染症であり、これらは、ほとんどがウイルス原発性で細菌二次感染をもったものと考えられるがこれだけの有効率を得たということは、CCL がこれらの急性気道感染症における細菌二次感染の治療、一部は予防にも有効であったことを示す。

咽頭検出細菌は、それが直ちに起炎菌であるとは言えないとしても、従来の経験から臨床症状の好転と菌の消失との相関は高い。CCL の使用により、当然菌は変動するものと考えられるが、しかし、CCL 使用後の菌の検査は 2 日以上を経過してからの検査であり、その間における外界からの菌の新しい侵入、あるいは常在菌による菌交代現象はまれならずみられる現象である。この様な点も考慮に入れつつ、これらの成績を見ると、ブ菌では 69.2% の除去率、肺炎球菌では 63.6%、溶連菌では 100.0% の除去率であり、ほぼ満足すべき結果が得られたように思う。インフルエンザ菌では、菌が消失したものも 11 例と多かったが、逆に菌が新たに検出されたものも 11 例あり、除去率は 44.0% という結果であった。本剤はインフルエンザ菌にも優れた感受性を示すということであったが、従来の Cephalosporin 剤と比べて、それ程菌の除去については著明な効果が期待できるとは思えなかった。しかし、我々はこれらの CCL 使用前後に検出された菌の感受性、あるいは型別などを行なっておらず、はたして同一菌なのか、別の菌を保有するに至ったのかは上述したように判っていないので、この結論は差し控えたい。また、使用量も McCracken ら⁷⁾ は、小児に対して 40~60 mg/kg/日 を使用するこ

とを推奨しており、我々の使用量は 25 mg/kg/日 であったから、臨床反応はこれで十分としても菌除去については、使用量をもう少し増加しての検討が今後の課題であろう。

尿路感染症では、服用後 2 時間までの尿中への CCL の排泄が少なく、尿中の菌数は服用後 2 時間から急速に減少し、尿中薬剤濃度と比例しており、フィラメントの形成も短く良好な臨床経過を示すものと考えられる。

副作用もほとんどなく、小児において使用可能な薬剤と考える。

文 献

- 1) PRESTON, D. A.: Bacteriological evaluation of cefaclor: A new orally effective cephalosporin antibiotic. Paper 352, 16th ICAAC: 1976
- 2) BOGAN, J. A.: Cefaclor. Drug Future 11(6): 368~371, 1977
- 3) KORZENIOWSKI, O. M.; W. M. SCHELD & M. A. SANDE: Comparative pharmacology of cefaclor and cephalixin. Antimicrob. Agents & Chemother. 12(2): 157~162, 1977
- 4) PRESTON, D. A.: Abstracts of the 16th Interscience Conference on Antimicrob. Agents & Chemother. No. 352, 1976
- 5) 藤井良知: 化学療法剤の効果判定基準。小児気道感染症。医人 14(11): 41~48, 1965
- 6) 紺野昌俊: 配合剤の開発に伴う臨床効果判定の問題点。医薬品研究 2(4): 345~360, 1971
- 7) McCracken, G. H.: Antimicrobial therapy in infants and children. J. Pediatr. 93(3): 343, 1978

CLINICAL EVALUATION OF CEFACLOR IN PEDIATRIC FIELD

MINORU SAWAI, TAKESHI NAKAMURA, TACHIHIKO SHINOZAKI, MITSUSHIRO KIDA, RYOCHI FUJII
Department of Pediatrics, School of Medicine, Teikyo University, Tokyo Japan

Clinical application of the semi-synthesized cephalosporin, cefaclor (CCL), led to the following results.

1) CCL was administrated in 221 cases, acute pharyngitis 170, acute purulent tonsillitis 9, acute bronchitis 14, pneumonia 2, purulent lymphadenitis 6, UTI 2, eyelid abscess 1, and none-indication diseases 17. Excluding 17 cases of non-indication diseases, clinical efficacy was evaluated in 204 cases. The effect of the drug was considered good in 179, poor in 10 and not determined in 15. The effective rate was 94.7%.

2) The pharyngeal microorganism was observed before and after CCL administration. The eradication rate of organism was 18/26 (69.2%) in *S. aureus*, 7/11 (63.6%) in *S. pneumoniae*, 4/4 (100.0%) in A-group *S. hemolyticus* and 11/25 (44.0%) in *H. influenzae*.

3) Side effect

Diarrhea was observed in 7 cases and nausea was observed in 1 case. No abnormalities on laboratory findings were noted.