

小児科領域における Cefaclor の基礎的、臨床的検討

秋田 博伸・堀田 昌宏・山下 直哉・南里 清一郎・砂川 慶介

原 典良・小島 好文・小佐野 満・市橋 保雄

慶応義塾大学 小児科学教室

郡 健男・岩田 敏・坂本 真理・佐藤 吉壮

平塚共済病院 小児科

新しく開発された経口 cephalosporin C 系薬剤 cefaclor (以下 CCL) の基礎的、臨床的検討成績を報告する。

1) 血中濃度: 心臓カテーテルおよび血管造影検査(以下心カテ, アンギオ)を目的に入院した小児 11 例(男児 6 例, 女児 5 例, 年令 2~6 才)に CCL 25 mg/kg を心カテ時, 感染予防の目的で経口投与した。血中濃度測定は原則として投与後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間目に行なった。心カテ, アンギオは CCL 投与後 2 時間目頃に全麻下で実施された。その結果, 平均血中濃度は 30 分値 16.5 $\mu\text{g/ml}$ とピークを示し, 1 時間 11.2 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 2.27 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間 0.20 $\mu\text{g/ml}$ で半減期は 20~50 分であった。以上の結果を cephalexin と比較すると CCL は吸収が極めて良好で, 半減期もやや短縮傾向であった。

2) 臨床検討: CCL を小児 31 例について, 投与しその結果を検討した。投与量は 30 mg/kg/day (分 3) 食後投与を原則とし, 投与期間は 4~14 日であった。31 例の内訳は上気道炎 18 例, 気管支炎, 気管支肺炎 8 例, 尿路感染症 3 例, その他 2 例であり, その有効率は 31 例中 29 例で 93% であった。細菌学的効果では検出された 16 例について検討した。菌消失または減少の見られたのが 14 例(88%)であった。

3) 副作用: 1 例に GOT, GPT の軽度上昇を認めた。

は じ め に

Cephalosporin C 系の薬剤は広範囲の抗菌スペクトルを持ち, 感染治療の上で有用な薬剤であり, その経口用薬剤は現在, 広く一般に使用されている。近年米国 Eli Lilly 社で開発された新しい経口用 cephalosporin C 系薬剤 cefaclor (以下 CCL) は従来の同系の経口用薬剤と比べて, グラム陰性菌に対する抗菌力の改善および拡大が見られ, なかでも *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* に対する抗菌力の改善が著明であるという¹⁾。今回, 我々は小児科領域における本剤の基礎的, 臨床的検討を行なったので報告する。

研究対象および研究方法

I 血中濃度測定

当院に心臓カテーテルおよび血管造影(以下心カテ, アンギオと略す)検査目的にて入院した小児 11 例(男児 6 例, 女児 5 例, 年令 2~6 才)に, 感染予防の目的で CCL シロップ用細粒を原則として 25 mg/kg を経口投与し, その血中濃度の推移につき検討を行なった。血中濃度測定は原則として投与後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間目に行ない, 心カテ・アンギオは CCL 投与後 2 時間目頃に全麻下で行なった。血中濃度測定は *M. luteus*

ATCC 9341 を検定菌とし, カップ法で行なった。標準曲線の作製は 0.1 M リン酸 buffer (PH 6.5) を希釈液として使用した。

II 臨床効果, 細菌学的効果の検討

当科および関連病院を受診した小児のうち, 呼吸器感染症または尿路感染症(UTI)で, CCL が適応と思われる 1 ケ月~8 才の 31 例に CCL を経口投与し, その臨床効果および細菌学的効果を検討した。投与量は 30 mg/kg/day, 1 日 3 回, 食後投与を原則とし, 投与期間は 4~14 日であった。31 例の内訳は Table 1 に示すとおりで, 上気道炎(URI) 18 例, 気管支炎, 気管支肺炎 8 例, 尿路感染症 3 例, その他 2 例であった。臨床効果の判定は, 対象の 31 例中 29 例が外来患者で, 投与後の効果を経時的に観察することができないため, できる限り 2, 4, 7 日後に来院するように指導し, 来院時の自他覚所見を観察した。判定に際しては, 併用薬剤との関連, 自然治癒との鑑別等を考慮しなくてはならず, 一定の基準を設けて, それにあてはめることは, 甚だ困難であるが, 我々は以下に述べる判定基準を設け, これを参考に, 疾患の重症度, 併用薬剤の有無, 担当医の印象等を加味して判定することとした。その判定基準は, 投与開始後 24 時間以内に解熱効果, 咽

Table 1 Clinical evaluation of CCL

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Organism	Dose (mg/kg)	Duration (days)
1	Y.K.	M	1Y 4M	U R I	<i>H. influenzae</i>	30	8
2	M.M.	F	4Y	U R I	<i>H. influenzae</i>	30	8
3	I.T.	F	1Y 6M	U R I	<i>H. influenzae</i>	30	6
4	K.M.	M	4Y	U R I	<i>S. pneumoniae</i>	30	4
5	T.W.	M	1Y	U R I	Not isolated	30	4
6	T.Y.	F	2Y 5M	U R I	β - <i>Streptococcus</i>	38	8
7	R.K.	M	3Y 6M	U R I	β - <i>Streptococcus</i>	44	8
8	M.S.	M	5Y 9M	U R I	β - <i>Streptococcus</i>	55	4
9	M.M.	M	7Y	U R I	β - <i>Streptococcus</i>	30	7
10	J.W.	F	4Y 5M	Bronchitis	Not isolated	30	8
11	T.H.	M	4Y	Bronchitis	Not isolated	36	6
12	F.K.	M	3Y 4M	Bronchitis	Not isolated	40	6
13	M.N.	F	5Y 4M	Bronchitis	Not isolated	35	10
14	R.I.	M	6M	Bronchitis	Not isolated	25	11
15	M.N.	M	3Y 6M	Swelling of γ -cervical lymphnode	Not isolated	42	4
16	T.T.	M	1M	U T I	<i>E. coli</i>	30	11
17	F.T.	M	2Y	U R I	β - <i>Streptococcus</i>	30	8
18	H.M.	F	2Y 9M	U R I	β - <i>Streptococcus</i>	30	7
19	N.T.	F	8Y	U R I	β - <i>Streptococcus</i>	20	7
20	S.K.	M	4Y 6M	U R I	β - <i>Streptococcus</i>	30	8
21	T.S.	M	5Y 9M	U R I	β - <i>Streptococcus</i>	28	4
22	Y.M.	F	1Y 2M	U R I	β - <i>Streptococcus</i> <i>S. aureus</i>	40	10
23	M.K.	M	6Y 10M	U R I + Measles	<i>S. aureus</i>	40	7
24	Y.S.	F	1Y 1M	U R I	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	25	4
25	M.N.	F	7Y	U R I	Normal flora	40	7
26	Y.S.	M	4Y 3M	Broncho pneumonia	β - <i>Streptococcus</i>	40	7
27	M.I.	F	6Y	Bronchitis	β - <i>Streptococcus</i>	40	7
28	Y.K.	M	3Y	Bronchitis	Normal flora	40	6
29	Y.K.	M	5Y	Cervical lymphadenitis	<i>S. pneumoniae</i>	30	7
30	T.I.	M	3M	U T I	<i>Klebsiella</i>	30	14
31	E.S.	M	2Y	U T I	<i>Klebsiella</i>	36	11

URI : Upper respiratory infection

UTI : Urinary tract infection

症状の改善が見られないか、さらに悪化した場合である。尿路感染症の判定は UTI 薬効評価基準²⁾に基づいて行なった。細菌学的効果の判定は、菌が検出された 16 例について検討を行ない菌の消失または減少のみられたものを有効と判定した。呼吸器感染症においての咽頭より検出された菌が起炎菌であるかどうかといった点は諸種問題があるが、一応それについても検討した。

結 果

I 血中濃度測定

血中濃度の結果は Table 2, Fig. 1 に示すとおりである。グラフで示したうちで、明らかに他例とかけ離れた推移を示した 4 例 (No. 3, 6, 8, 11) を除いた 7 例の平均値について検討すると、30 分値 16.5 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間値 11.2 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間値 2.27 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間値 0.77 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間値 0.20 $\mu\text{g/ml}$ であった。これをグラフに示すと Fig. 2 のとおりである。

II 臨床効果, 細菌学的効果の検討

31 例の臨床効果の検討結果 (Table 3) は、上気道炎では著効 1 例, 有効 15 例で有効率 88%, 気管支炎, 気管支肺炎は有効 8 例で有効率 100%, 尿路感染症は 2 例が著効, 1 例が有効, その他は有効 2 例で有効率は共に 100% であった。細菌学的効果は Table 4 に示すように、菌が検出された 16 例について検討した。その結果 14 例が有効で、その有効率は 88% であった。そのうちわけは *β -Streptococcus* 8 例中 6 例が有効, 以下 *Staphylococcus aureus* 2 例中 2 例 *S. pneumoniae* 1 例中 1 例, *Klebsiella* 2 例中 2 例, *Haemophilus influenzae* 2 例中 2 例, *E. coli* 1 例中 1 例が有効であった。

次に有効と思われた 2 例に関して臨床経過を述べる。

症例 16. (Fig. 3) T. T. 1 ヶ月, ♂, UTI, 体重 5 kg

38~39°C 台の発熱が 7 日以上持続し, 不機嫌, 食欲不振を認め, 症状軽快が認められず当院を受診した。来院時の尿沈渣は WBC 200 以上/1 視野, 尿培養で *E. coli* の菌数を 10⁵/ml 以上認めた為, UTI の診断のもとに CCL 150 mg/day (30 mg/kg) 経口投与を開始した。開始後 2 日目より解熱傾向がみられ, 3 日目には平熱となり, 尿沈渣も正常化し, 尿培養では菌が消失したので, 臨床効果著効, 細菌学的効果有効と判定した。検出された *E. coli* に対する CCL の MIC は接種菌量 10⁸/ml, 10⁶/ml 共に 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

症例 30. T. I. 3 ヶ月, ♂, UTI, 体重 7.8 kg

両側 grade III の膀胱尿管逆流があり, 菌交代と再発を繰り返していた患児であるが, *Enterococcus* による UTI で入院し, 感受性テスト (以下すべて Disc 法で

Clinical efficacy	Bacteriological efficacy	Side effect
Good	Good	—
Good	Unknown	—
Good	Unknown	—
Good	Unknown	—
Good	Unknown	—
Good	Unknown	—
Good	Unknown	—
Good	Unknown	—
Good	Good	—
Good	Good	—
Good	Unknown	—
Good	Unknown	—
Good	Unknown	—
Good	Unknown	—
Good	Unknown	—
Good	Unknown	—
Good	Unknown	—
Excellent	Good	—
Poor	Unknown	—
Poor	Poor	—
Good	Good	—
Good	Good	—
Good	Unknown	—
Good	<i>β-Streptococcus</i> →Poor <i>S. aureus</i> →Good	—
Good	Good	GOT, GPT sl. elevated
Good	Unknown	—
Excellent	Unknown	—
Good	Good	—
Good	Unknown	—
Good	Unknown	—
Good	Good	—
Good	Good	—
Excellent	Good	—

頭所見, 胸部所見等, 主症状の改善をみたものを著効, 4 日以内に主症状の改善がみられたものを有効, 7 日以内に主症状が改善した場合は, 自然治癒との区別が困難であり, また有効と思われるが, その効果が併用薬剤の作用によるものか判然としないので, これらの場合やや有効とした。無効は, 本薬剤の使用にもかかわらず, 主

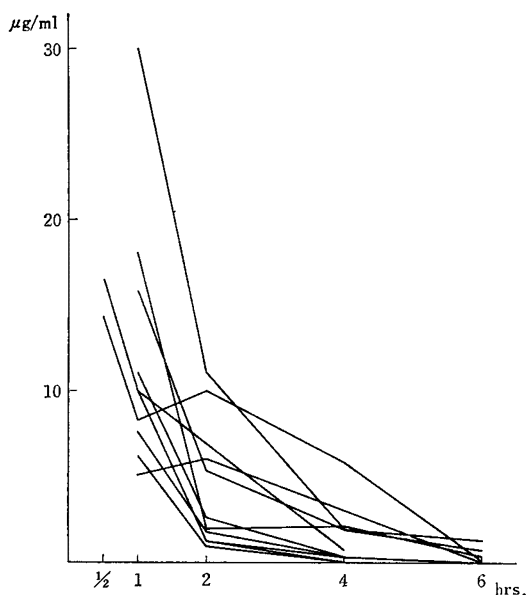
Table 2 Serum levels of cefaclor

No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Dose (mg)	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)					Half life (min)
						0.5(hr)	1	2	4	6	
1	T.M.	F	5	15.5	350		10.0	1.2	0.08	0.07	19.6
2	T.F.	M	4	16.0	350		6.2	0.94	0.08	0.07	22.1
3	Y.H.	F	4	13.8	300			1.26	0.22	0	46.2
4	T.M.	M	5	15.5	400		30.0	11.0	1.88	1.24	42.4
5	H.S.	M	5	16.0	400		11.0	2.58	0.22	0	28.8
6	H.U.	F	3	9.0	250		18.0	1.92	2.18	0.30	18.9
7	T.Y.	M	4	14.5	400		15.8	5.3	1.88	0.74	41.9
8	T.A.	M	5	14.0	400		5.0	6.0		0.12	
9	K.A.	F	2	12.0	300		7.6	1.7	0.20	0	
10	I.H.	F	5	16.0	400	16.5	*a)10.0		0.78		
11	N.S.	M	6	16.6	450	14.4	8.2	*b)10.0	5.8	0.03	172.1

* a): specimen at 1 hr. 20 min.

* b): specimen at 2 hr. 35 min.

Fig. 1 Serum levels of cefaclor



判定した)の結果より amoxicillin 400 mg/day (51 mg/kg) 経口投与を開始したが、投与後 6 日目の尿培養で *Klebsiella* に菌交代した。*Klebsiella* の感受性テストで、感受性のある ST 合剤 1/2 tab/day 投与に変更したが、14 日間使用した時点で、ST 合剤耐性の *Klebsiella* に

変化した。その為 CCL 300 mg/day (38 mg/kg) 投与に変更し、変更 2 日目の尿培養で菌消失がみられた。その後も菌陰性が 14 日間持続し有効と判定した。なお、この *Klebsiella* に対する CCL の感受性テストは残念ながら施行できなかった。

III 副作用

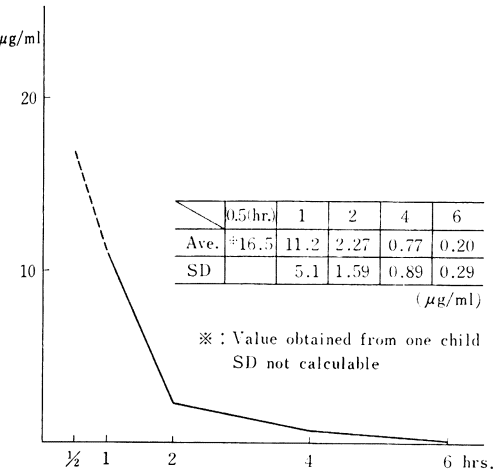
麻疹+上気道炎である症例 23. で GOT, GPT の軽度上昇を認めたが、投与中止後 GOT, GPT は正常化したため、本薬剤によるものと考えた。その他下痢、嘔吐等の消化器症状、腎障害、造血機能の抑制等の副作用は認めなかった。

考 按

新しい経口用 cephalosporin C 系薬剤 cefaclor は諸家¹⁾の報告によると、cephalexin (以下 CEX と略す)と比較し、グラム陰性菌に対して抗菌スペクトルの拡大、抗菌力の改善がみられ、なかでも *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* では著明である。我々は今回 CCL の血中濃度の推移、臨床的検討を行った。

血中濃度の推移は 30 分値で peak を示し、その値は 16.5 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間値 11.2 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間値 2.27 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間値 0.20 $\mu\text{g/ml}$ であった。従来の CEX の血中濃度の推移は、C. SIMON³⁾, 藤井⁴⁾, 中沢⁵⁾らの報告によると幼児に CEX ドライシロップ 25 mg/kg を投与し

Fig. 2 Mean serum level of cefaclor (n=7)



た場合、投与後 1~2 時間で血中濃度は Peak を示し、その Peak 値は 20~25 µg/ml, 4 時間値 1~8 µg/ml, 6 時間では血中にほとんど認められない。この報告と今回の結果を比較検討すると経口投与による CCL の吸収は極めて良く、良好な血中濃度を示しているが、CEX の血中濃度値に比較し、やや低値を示した。CCL の半減期は 20~50 分で CEX の 30~60 分よりやや短縮傾向があった。Peak 値が CEX よりやや低値を示したことに関しては色々な要因が考えられる。なかでも採血後の血清中での CCL が不安定ということが採血後の検体保存方法、採血より血中濃度測定実施までの所要時間等の影響により実際の血中濃度の値より低い値を示すのではないかと考えられる。半減期は 20~50 分と排泄の早い薬剤であり、投与後 6 時間目ではほぼ血中には認められなかった。尿中排泄率は諸家¹⁾の報告では 70~80% であり、尿路感染症にも有用な薬剤と思われる。

臨床的検討では臨床効果の有効率が 31 例中 29 例 (94%) であり、細菌学的効果の有効率が 16 例中 14 例

Table 3 Clinical efficacy rate of CCL

Diagnosis	Number of cases	Clinical efficacy		Efficacy rate
		Excellent	Good	
Upper respiratory infection	18	1	15	88%
Bronchitis Bronchopneumonia	8	0	8	100%
U T I	3	2	1	100%
Others	2	0	2	100%
Total	31	3	26	94%

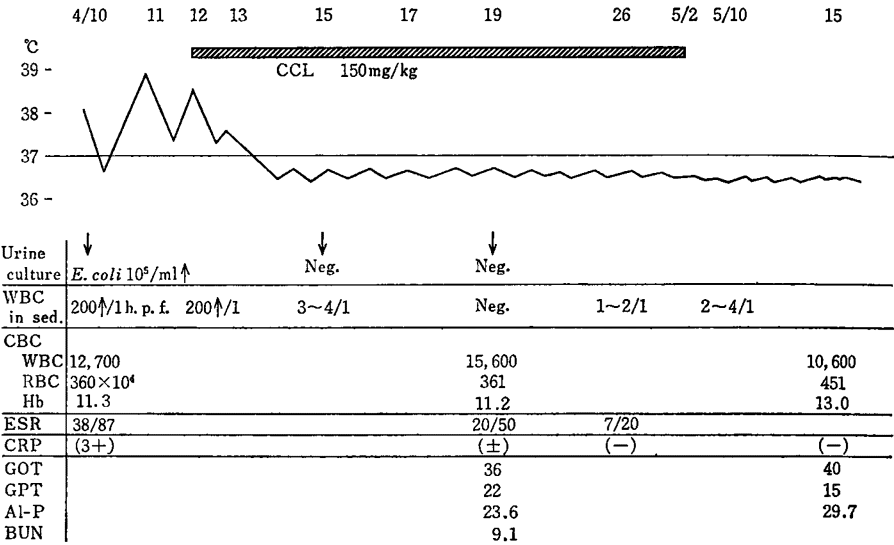
Table 4 Bacteriological efficacy of CCL

Microorganism	Number of cases	Good efficacy	Efficacy rate
β-Streptococcus	8	6	75%
S. aureus	2	2	100%
S. pneumoniae	1	1	100%
Klebsiella	2	2	100%
H. influenzae	2	2	100%
E. coli	1	1	100%
Total	16	14	88%

(88%) と高い有効率を示した。我々の症例より検出された *Haemophilus influenzae* は 2 例とも CCL 投与により消失し、菌交代と再発をくり返す UTI の症例でも CCL が有効であった。また、CCL 投与による重篤な副作用特に小児科領域で重要な下痢、嘔吐等の消化器症状を伴う例は認めなかった。GOT, GPT の軽度上昇した 1 例も薬剤の中止により GOT, GPT は正常化した。服薬の難易に関しては、飲みにくい為に中止する症例を認めなかった。

以上の結果より CCL は小児にとって飲み易く、吸収が早く、しかも有効な血中濃度を示す事ができ、尿中排泄率が高く、排泄の早い、副作用の少ない薬剤であり、経口用薬剤としての条件を十分備えている。しかも、従来の CEX と比較し、さらに抗菌力が優れ、特に呼吸器

Fig. 3 T. T. 1 M (5 kg), ♂, UTI



感染症の主要な原因菌である *Haemophilus influenzae* に対する抗菌力の改善⁹⁾，尿路感染症の主要な原因菌であるグラム陰性菌に対する抗菌力の改善，抗菌スペクトルの拡大は小児科領域での使用において，その適応が拡大し，極めて有用な薬剤であると思われた。

文 献

1) 藤井良知 他：第 25 回日本化学療法学会東日本支部総会，新薬シンポジウム；Cefaclor，1978（東京）
2) UTI 研究会：UTI 薬効評価基準（第二版），1978
3) SIMON, C.; G. SIEVERS, H. J. ROHWEDDER & V. MAIER-CZYK: Zur Pharmakokinetik von Cephalexin bei Erwach-

sene und Kindern. Dtsch. Med. Wochenschr 42(95): 2103 ~2108, 1970
4) 藤井良知，紺野昌俊，岡田一穂，八森 啓，生方公子：小児科領域における経口 Cephalosporin C 製剤の検討。小児科臨床 22(9):1093~1105,1969
5) 中沢 進，岡 秀，佐藤 肇，近岡秀次郎，新井藏吉：小児科領域における Cephalexin に関する基礎的，臨床的検討。小児科診療 32(12):1643~1648,1969
6) BARAFF, L. J.; G. LEWIN, G. OVERTURF & J. WILKINS: Oral cefaclor in pediatric respiratory infections. Curr. Ther. Res. 22(4):536~541,1977

FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF A NEW ORALLY ADMINISTRABLE CEPHALOSPORIN, CEFACLOR IN PEDIATRIC FIELD

HIRONOBU AKITA, MASAHIRO HOTTA, NAOYA YAMASHITA, SEIICHIRO NANRI,
KEISUKE SUNAKAWA, NORIYOSHI HARA, YOSHIBUMI KOJIMA, MITSURU OSANO and
YASUO ICHIHASHI

Keio University School of Medicine

TAKEO KORI, SATOSHI IWATA, MARI SAKAMOTO and YOSHITAKE SATO.
Hiratsuka Kyosai Hospital

Cefaclor, a new orally administrable cephalosporin, was evaluated fundamentally and clinically in children and following results were obtained.

(1) Serum levels of orally administered cefaclor were measured and, revealed a prompt rise and fall with a half life of 20~50 minutes.

Maximal serum level was obtained 30 minutes after administration and was 16.5 $\mu\text{g/ml}$ by a single oral dose of 25 mg/kg of body weight.

Following serum concentrations of cefaclor were one hour, 11.2 $\mu\text{g/ml}$, 2 hours, 2.27 $\mu\text{g/ml}$, 4 hours, 0.77 $\mu\text{g/ml}$ and 6 hours, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ respectively.

(2) Maximal serum concentration was lower than that of cephalexin (CEX). This might be the result of relative unstability of cefaclor compared with CEX.

(3) Clinical evaluation was done in 31 cases, consisting of 18 cases in upper respiratory infection, 8 cases in bronchitis and bronchopneumonia, 3 cases in urinary tract infection and 2 other cases. The results of 29 out of 31 cases were excellent and good clinically.

(4) Among 16 cases, in which pathological microorganisms were isolated from their throat or urine, 14 cases (88%) revealed good responses bacteriologically.

(5) According to these results, it was suggested that cefaclor is more effective on respiratory and urinary tract infections with lesser side effects than CEX is, and useful in pediatric field.