

小児科領域における新経口抗生剤 Cefaclor に関する基礎的、臨床的研究

岩崎章亘・鈴木博之・中沢進一・成田 章・平間裕一・新納憲司・佐藤 肇・中沢 進

都立荏原病院小児科, 昭和大学小児科

入野泰一

都立荏原病院検査科

近岡秀次郎

総合高津中央病院小児科, 昭和大学小児科

岡 秀

田園調布中央病院小児科, 昭和大学小児科

新経口用 cephalosporin 系抗生剤 cefaclor (CCL) について基礎的・臨床的検討を行ない、次の成績を得た。

猩紅熱患児から分離された A 群 β 溶連菌 20 株に対する CCL, CEX の MIC は、 10^6 /ml ー白金耳接種条件では、CCL は 0.05~0.78 μ g/ml, CEX では 0.1~3.12 μ g/ml に分布し、CCL は CEX より 2~4 倍感敏であった。2 例の学童に空腹時 CCL 200 mg (約 10 mg/kg) を内服させた際の血中濃度は、内服 30 分後に 4.4~4.6 μ g/ml のピークを示したのち、1 時間後 2.8~3.4 μ g/ml, 2 時間後 1.85~2.1 μ g/ml と漸減し、6 時間後には測定限界以下となった。尿中には 6 時間までに投与量の 66.6~82% が排泄された。

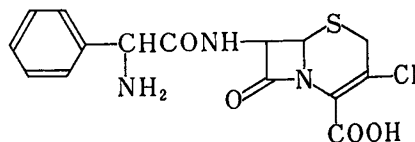
A 群 β 溶連菌感染を主体とする小児感染症 33 例 (急性扁桃炎 6 例, 腺窩性扁桃炎 11 例, 猩紅熱 12 例, その他 4 例) を対象に、原則として CCL 20~30 mg/kg/日 を 1 日 3~4 回に分割して 3~9 日間内服させ、全例に良好な臨床効果を認め、起炎菌陽性例では起炎菌の消失が観察された。また、全例に副作用を認めず、6 例で肝機能、腎機能を検査したが異常は見られなかった。

以上の一連の成績から、軽症ないし中等症の小児感染症に対する CCL の投与方法としては、CCL 20~30 mg/kg/日 を 1 日 3~4 回に分割投与するのが適当であると思われた。

序 文

新内服用 cephalosporin 系抗生剤 cefaclor (以下 CCL と略記) は Fig. 1 に示した構造式を有し、3 位にクロール原子が直接結合している点が類縁の cephalexin (以下 CEX と略記) と異なる。従来、内服用 cephalosporin 系製剤としては、CEX が本邦小児科領域において広く一般的に使用され、急性呼吸器感染症、尿路感染症、その他各種炎症性疾患に対する治療効果の確認されているのが現況である。このたび開発された CCL は CEX に比較して、*Staphylococci*, *Streptococci*, *Gonococci*, *Meningococci*, *Haemophilus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* などの各種細菌に対して、より感敏であり、また ampicillin 耐性 *Haemophilus influenzae* にも感敏であることが報告されている¹⁻⁵⁾。本剤を小児疾患に使用した報告は少なく、BARAFF, L. J. ら⁶⁾は 36 例 39 疾患の小児細菌性呼吸器感染症に使用し、投与量 13~52 mg/kg/日、10 日間、うち 20 例は 25 mg/kg/日、10 日間の投与量で、A 群溶連菌扁桃炎 17 例、猩紅熱 10 例、中耳炎 10 例、肺炎 2 例からなる全例に臨床効果を認めたと報告している。

Fig. 1 Chemical structure of cefaclor (CCL)



3-Chloro-7-D-(2-phenylglycinamido)-3-cephem-4-carboxylic acid

$C_{15}H_{14}ClN_2O_4S$ (367.5)

今回、私達は本剤を小児科領域で使用し、従来検討してきた CEX, cefatrizine (以下 CFT) などの成績の一部と比較することができたので、以下今日までの概況について報告する。

材料と方法

1) β -*Streptococcus* に対する MIC の測定

猩紅熱患児から分離した β -*Streptococcus* (A 群) 20 株について化学療法学会標準法⁷⁾に従って MIC を測定し CEX と比較した。

2) 血中濃度ならびに尿中排泄率の測定
溶連菌 Cook 株を標定菌とした鳥居, 川上等⁸⁾ の一
次元拡散重層法, Standard の希釈は, Moni-trol 1 で
行なった。尿の定量の際にも同溶解液を使用し, 100 倍
希釈で行なった。
3) 使用した製剤
Capsule 製剤……CCL 250 mg 力価含有の Capsule
製剤
Dry Syrup 製剤 ……1.0 g 中 CCL 100 mg 力価含有
の甘味顆粒製剤
4) 臨床効果判定基準
従来各種内服抗生剤の治療効果判定に使用してきた基

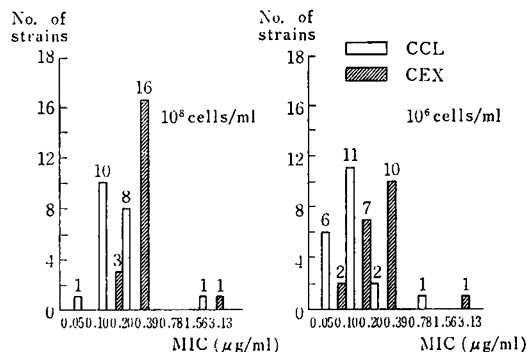
準によって判定した⁹⁻¹¹⁾。
著効(++)……内服後 3~4 日以内に主症状消失または
著しく好転。
有効(+)……内服後 5~6 日以内に主症状消失または
著しく好転。
5) 副作用に対する観察
服用状況, 消化器障害症状(食欲不振, 嘔吐, 嘔気,
腹痛, 下痢), 発疹, 肝, 腎機能検査(S-GOT, S-
GPT, AL-P, BUN, 尿沈渣)等を中心とした副作用の
チェックを行なった。
成 績

Table 1 Antibacterial activity of CCL and CEX against Group A *β-Streptococcus* isolated from scarlet fever

Patient	Organism	MIC (μg/ml)			
		CCL		CEX	
		10 ⁸ cells/ml	10 ⁶ cells/ml	10 ⁸ cells/ml	10 ⁶ cells/ml
1 A.I. ♀	Group A <i>β-Streptococcus</i>	0.20	0.10	0.39	0.39
2 K.N. ♂	Group A <i>β-Streptococcus</i>	0.10	0.10	0.39	0.20
3 K.Y. ♀	Group A <i>β-Streptococcus</i>	0.10	0.10	0.39	0.39
4 T.S. ♀	Group A <i>β-Streptococcus</i>	0.10	0.10	0.39	0.20
5 F.M. ♀	Group A <i>β-Streptococcus</i>	0.20	0.20	0.39	0.39
6 K.S. ♀	Group A <i>β-Streptococcus</i>	0.20	0.10	0.39	0.39
7 T.K. ♂	Group A <i>β-Streptococcus</i>	0.05	0.05	0.20	0.20
8 E.K. ♀	Group A <i>β-Streptococcus</i>	0.20	0.10	0.39	0.20
9 S.H. ♀	Group A <i>β-Streptococcus</i>	0.20	0.10	0.39	0.39
10 K.A. ♀	Group A <i>β-Streptococcus</i>	0.20	0.10	0.39	0.39
11 H.N. ♀	Group A <i>β-Streptococcus</i>	0.20	0.20	0.39	0.39
12 R.M. ♀	Group A <i>β-Streptococcus</i>	0.10	0.05	0.39	0.20
13 S.F. ♀	Group A <i>β-Streptococcus</i>	0.10	0.05	0.39	0.20
14 U.T. ♀	Group A <i>β-Streptococcus</i>	1.56	0.78	3.12	3.12
15 D.S. ♂	Group A <i>β-Streptococcus</i>	0.10	0.05	0.20	0.10
16 H.H. ♂	Group A <i>β-Streptococcus</i>	0.10	0.05	0.20	0.10
17 E.H. ♀	Group A <i>β-Streptococcus</i>	0.10	0.05	0.39	0.20
18 M.K. ♂	Group A <i>β-Streptococcus</i>	0.20	0.10	0.39	0.39
19 K.N. ♀	Group A <i>β-Streptococcus</i>	0.10	0.10	0.39	0.39
20 U.N. ♂	Group A <i>β-Streptococcus</i>	0.10	0.10	0.39	0.39

Incubation medium: Trypto-soy broth “Eiken”, Lot No. MY007A
Sensitivity test medium: Heart Infusion “Eiken”, Lot No. NA107U
Inoculum size: One loopful of 10⁸ cells/ml or 10⁶ cells/ml

Fig. 2 Antibacterial activity of CCL and CEX against group A β -*Streptococcus* isolated from scarlet fever



1) β 溶連菌に対する MIC 測定 (Table 1, Fig. 2)

CCL 10⁸ 接種群の MIC は 0.1~1.56 μ g/ml, 10⁶ 接種群では 0.05~0.78 μ g/ml に分布し, 一方 CEX 10⁸ 接種群の MIC は 0.20~3.12 μ g/ml, 10⁶ 接種群では 0.10~3.12 μ g/ml に分布し, A 群溶連菌に対する CCL, CEX の MIC には各接種群において 1~2 管の感性の差がみられ, CCL 群の方が約 2~4 倍感性である成績であった。

2) 小児血中濃度, 尿中回収率 (Fig. 3)

(血中濃度)

2 例の学童期の小児に早朝空腹時 CCL 約 10 mg/kg 内服させた場合の血中濃度の成績であるが, peak は内服後 30 分にあつて 4.4~4.6 μ g/ml, 1 時間後 2.8~3.4 μ g/ml, 2 時間後 1.85~2.1 μ g/ml, 3 時間後 1.2~1.5 μ g/ml に分布していたが, 6 時間後には測定不能に終わった。

(尿中回収率)

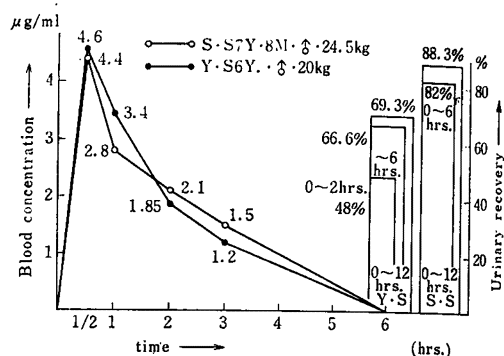
血中濃度測定小児について尿中回収率の測定を行なった成績であるが, 6 時間までに投与量の 66.6~82.0%, 12 時間までに 69.3~88.3% が活性の状態で回収された。

3) 臨床使用成績

(急性扁桃炎……6 例) (Table 2)

発熱, 咽頭痛, 扁桃ならびに咽頭粘膜の著明な発赤, 腫脹を主症状とした症例であり, 2 例の咽頭粘液培養上 β -*Streptococcus* が, 1 例からは *Staphylococcus aureus* が多数に証明されているが, 此等の菌株は CCL に対し Disc 検査上高度感性株であった。CCL 約 25~30 mg/kg/日, 1 日 3~4 回に分割, 3~8 日間の投与を行なっているが 6 例中 5 例は 1~2 日目には平温に復し, 3 日目には局所所見も著しく好転した。 β -*Streptococcus* 陽性例では内服後 1~2 日目に培養上陰性化した,

Fig. 3 Blood concentration and urinary excretion of CCL (200 mg) after oral administration



Staphylococcus aureus 陰性例では陰性化までに 7 日間を要した。(著効 5 例, 有効 1 例)

(腺窩性扁桃炎……11 例) (Table 2, Fig. 4, 5)

急性扁桃炎に比較して咽頭局所の炎症症状が強く, 2~3 日来 39.0°C 前後の弛張熱が持続し, 両側頸下リンパ節腫大の外に扁桃腺窩に義膜を伴った病型である。11 例中 3 例からは咽頭粘液培養上 *Staphylococcus aureus* が, 4 例からは A 群 β -*Streptococcus*, 1 例からは B 群 β -*Streptococcus* が多数に証明され, 此等の菌株は Disk 法によっていずれも CCL 高度感性株で占められていた。

CCL の投与量は大部分約 20~40 mg/kg/日, 4~7 日で著効 9 例, 有効 2 例の成績を収めることが出来た。

B 群 β -*Streptococcus* が起炎菌となった腺窩性扁桃炎 (4 年 1 ヶ月, ♂; Fig. 4) ならびに A 群 β -*Streptococcus* を起炎菌とした壊疽性扁桃炎 (Case No. 14; 1 年 5 カ月, ♀; Fig. 5) に対する CCL 投与後の経過症状ならびに咽頭起炎菌の消長について略記しておいたが, 臨床効果が以上の経過から明らかにうかがわれると思われる。

(著効 9 例, 有効 2 例)

(猩紅熱……12 例) (Table 3)

12 例中 9 例は来院時の咽頭粘液培養上 A 群溶連菌が純培養状に証明され, 臨床的にも定型的な症例であったが, いずれも CCL 投与後 1 日目の培養で陰性化し, 1~2 日で平温に復している。いずれも入院観察を行なった症例であり, CCL 1 回 100~300 mg 1 日 3~4 回約 20~30 mg/kg/日, 7 日の内服を行ない, 入院中頻回の咽頭粘液培養を行なって溶連菌の消長を検討している。

入院時 A 群 *Streptococcus* 陽性の 9 例は CCL 投与後翌日から培養上陰性化し CCL 投与中止後 4 日目ま

Table 2 Clinical response of CCL in acute tonsillitis and angina lacunaris

Case				Administration of CCL			Causative organism	CCL disc (mm)	Disappearance of clinical findings (Days)			Clinical Side effect
No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Daily dose mg/day	Dose mg/kg	Days			Fever	Organism	Reddeness of pharynx (Core of boil)	
1	1y 7m	M	10	100 × 3	30.0	8	<i>S. aureus</i>	+++ (21mm)	7	7	6	+
2	3y 1m	F	16	100 × 4	25.0	8	Group A <i>β-Streptococcus</i>	+++ (25mm)	1	2	3	++
3	4y 4m	M	15	100 × 4	26.7	4	Group A <i>β-Streptococcus</i>	+++ (25mm)	1	2	3	++
4	0y 10m	M	10	100 × 3	30.0	8	Negative		2		3	+
5	2y 1m	M	12	100 × 3	25.0	4	Negative		2		2	++
6	7y 11m	M	26	250 × 3 (cap.)	28.8	3	Negative		1		3	++
7	1y 8m	M	12	100 × 3	25.0	4	<i>S. aureus</i>	+++ (20mm)	1	2	(2)	++
8*	4y 1m	M	17.5	200 × 3	34.3	5	Group B <i>β-Streptococcus</i>	+++	1	3	(4)	+
9	4y 6m	F	19	200 × 3	31.6	5	<i>S. aureus</i>	+++ (28mm)	1	1	(2)	++
10	4y 10m	M	15	200 × 3	40.0	5	<i>S. aureus</i>	+++	2	2	(3)	++
11	5y 4m	F	23	250 × 3 (cap.)	32.6	6	Group A <i>β-Streptococcus</i>	+++ (30mm)	5	2	(4)	+
12	7y 7m	M	26	500 × 3 (cap.)	57.7	5	Group A <i>β-Streptococcus</i>	+++	3	1	(4)	++
13	4y 10m	F	22	100 × 3	13.6	3	Group A <i>β-Streptococcus</i>	+++	1	1	(2)	++
14*	11y 8m	F	35	250 × 3 (cap.)	21.4	7	Group A <i>β-Streptococcus</i>	+++ (30mm)	1	1	(4)	++
15	5y 2m	M	21	200 × 3	28.6	4	Normal flora		1		(2)	++
16	5y 8m	F	20	200 × 3	30.0	4	Normal flora		1		(3)	++
17	6y 8m	F	20	200 × 3	30.0	4	Normal flora		1		(2)	++

* In-patient
Clinical effect: (++) : Excellent, (+) : Good, (−) : Poor

で再排菌がなく、治療開始後 1〜2 日目には平温に復し、以後再発熱もなく順調に経過した。(著効 12 例)
(その他の感染症) (Table 4)
症例 30 ブドウ球菌新生児発疹症 (1 ヶ月, 男)
来院 2 日前より口周、頸部、胸部に紅斑性発疹出現、入院時口周、腋窩、鼠径部びらん、腿脂増加、股脂、びらん皮膚から純培養状に *Staphylococcus aureus* が証明

され、本菌は CCL に対し高度感性株であった。40 mg/kg/日 8 日間の内服で 4 日目には皮膚乾燥、全身状態好転 (著効例)。
症例 31 顔面多発性膿疱 (3 年 4 ヶ月, 男)
顔面全般に多発性膿疱発生、右耳根部皮膚発赤、腫脹し、来院時の体温 38.8℃、膿疱内容より培養上 A 群 *β-Streptococcus* 純培養状に証明、本菌は CCL に高度

Fig. 4 Angina lacunaris 4Y.1M. ♂ · 17.5kg (CaseNo.8)

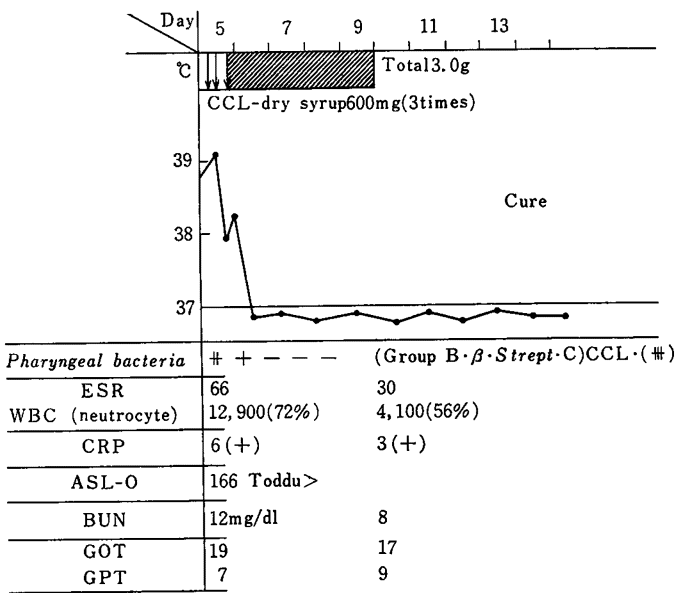


Fig. 5 Angina lacunaris (Gangrenous) 11Y.8M. ♀ · 35kg (CaseNo.14)

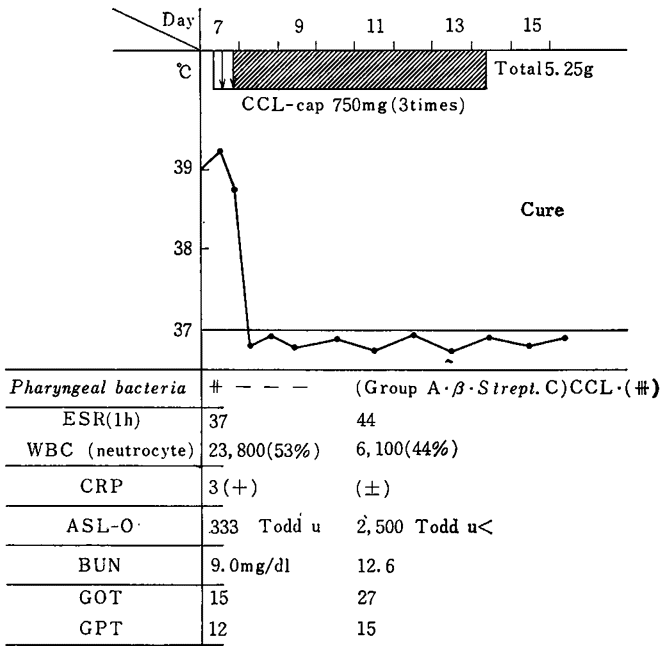


Table 3 Clinical response of CCL in scarlet fever

Case				Diagnosis	Administration of CCL			Causative organism	CCL Disc (mm)	Fever, (Rash)	Disappearance of clinical findings											Clinical effect	Side effect	
No.	Age	Sex	B.W. (kg)		Daily dose mg/day	mg/kg	Days				Total (g)	Organism (Days)												
												0	1	2	3	4	5	6	7	8	9			10
18*	2y 6m	M	14	Scarlet fever	100 mg x 4	28.6	7	2.8	Group A β -Streptococcus	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
19*	4y 5m	M	16.5	Scarlet fever	100 mg x 4	24.2	7	2.8	Group A β -Streptococcus	+++	1(2)	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
20*	4y 6m	F	14.9	Scarlet fever	100 mg x 3	20.1	7	2.1	Group A β -Streptococcus	+++	1(2)	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
21*	5y 0m	F	16	Scarlet fever	100 mg x 3	18.8	7	2.1	Group A β -Streptococcus	+++	1(2)	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
22*	6y 1m	F	21	Scarlet fever	200 mg x 3	28.6	7	4.2	Group A β -Streptococcus	+++	2(4)	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
23*	6y 3m	F	19	Scarlet fever	100 mg x 4	21.1	7	2.8	Group A β -Streptococcus	+++	1(3)	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
24*	6y 7m	M	19	Scarlet fever	200 mg x 3	31.6	7	4.2	Group A β -Streptococcus	+++	2(3)	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
25*	9y 1m	F	31	Scarlet fever	300 mg x 3	29.0	7	6.3	Group A β -Streptococcus	+++ (30mm)	1(2)	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
26*	10y 0m	F	28	Scarlet fever	200 mg x 3	21.4	7	4.2	Group A β -Streptococcus	++	1(3)	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
27*	2y 3m	F	13	Scarlet fever	100 mg x 4	30.8	7	2.8	Negative	1(3)	1(3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
28*	3y 1m	M	14.5	Scarlet fever	100 mg x 4	27.6	7	2.8	Negative	1(3)	1(3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
29*	5y 0m	F	16.5	Scarlet fever	100 mg x 3	18.2	7	2.1	Negative	2(3)	2(3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-

* In-patient

Table 4 Clinical response of CCL in other infections

Case				Diagnosis	Administration of CCL			Causative organism	CCL Disc (mm)	Disappearance of clinical findings (Days)	Clinical effect	Side effect
No.	Age	Sex	B.W. (kg)		Daily dose		Total (g)					
					mg/day	mg/kg						
30*	0y 1m	M	5	<i>Staphylococcal</i> exanthem	50 mg × 4	40.0	8	<i>S. aureus</i>	+++	Fever (1); Organism (3)	++	—
31	3y 4m	M	12	Pustule (face)	100 mg × 4	33.3	5	Group A β - <i>Streptococcus</i>	+++ (28mm)	Fever (1); Organism (2) Pustule (3); Swelling (3)	++	—
32	6y 9m	F	20	Left cervical lymphadenitis	200 mg × 3	27.3	9	Normal flora (Pharynx) Negative (Puncture)		Fever (2); Main symptom (5)	+	—
33	4y 9m	F	20	Acute U.T.I.	100 mg × 3 200 (500 mg/day)	25.0	7	<i>E. coli</i> (10 ⁷ /ml)	+++	Organism (3); Normal urine (3)	++	—

* In-patient

感性株であった。CCL 100 mg, 1 日 4 回内服によって 1 日目には平温となり, 3 日目には膿瘍も殆んど治癒(著効)。

(症例32 左頸部淋巴節炎 6 年 9 ヶ月, 女)

数日来左頸部淋巴節 1 指指頭大に有痛性に腫脹, 来院時の体温 38.5℃, 淋巴節の穿刺培養からは起炎菌の証明は不能に終わったが退院時の ASL-O 値 833 u であるところからみて 溶連菌性 急性淋巴節炎と思われる。CCL 200 mg, 1 日 3 回, 4 日間の投与で淋巴節の腫大は著しく縮小し, その後 9 日目まで本剤を使用したがい以後順調に経過(有効)。

症例 33 (急性腎盂膀胱炎 4 年 9 ヶ月, 女)

来院 4~5 日前よりの弛張熱 (38.0℃ 前後) に排尿痛を主訴として来院, 来院時のカラーテル尿培養上大腸菌 3×10^7 個証明, CCL 1 回 100~200 mg, 1 日 3 回, 7 日間の投与によって 3 日目には大腸菌著しく減少, (3×10^3) 4 日目陰性となり, 以後再発なく治癒, 本大腸菌は CCL に対して Disc 検査で高度感性であり, ABPC 耐性株であった。

なお, 今回検討対象とした以上の症例からの分離菌の各種抗生物質 Disc 検査成績を Table 5 に示した。

4) 服用時の副作用ならびに肝, 腎機能検査成績に及ぼす影響 (Table 6, Fig. 6)

治療対象となった計 33 症例に対する CCL 投与期間は 3~9 日, 1 日の投与量は多くの場合 20~30 mg/kg であったが, 本剤服用によると思われる食欲不振, 嘔吐, 下痢, 発疹等の症状をみた症例には遭遇しなかった。

また 6 例について本剤内服開始時ならびに 5~8 日間使用後の肝機能 (REITMAN-FRANKEL 法による GOT, GPT, KIND-KING 法による Alkaliphosphatase) 腎機能 (Urease-Indophenol 法による BUN) について検査を行ってみたが全例に異常所見は認められなかった。

考 察

A 群 β -*Streptococcus* はここ 6~7 年以来 CP, TC, EM 耐性株が 50~70% を占めており, 此等の菌株の CEX に対する MIC は 0.39~1.56 μ g/ml に分布している成績が既に猩紅熱研究会¹²⁾ から報告されており, その後 CEX の使用量が激増しているにもかかわらず今回検査した本菌 20 株に対する CEX の MIC は 10^6 接種で 0.2~3.12 μ g/ml に分布し, 耐性化傾向がみられず, CCL は更に感性で 0.05~0.78 μ g/ml に分布しており, 今回の治療の対象となった起炎菌として本菌の関係する急性上気道炎や猩紅熱に対して, CCL が特効的に作用する根拠の一部を裏付けてくれたものと思われる。内服後の血中濃度の peak は CEX の場合には私等の

Table 5 Disc susceptibility test of clinical isolates

Case No.	Diagnosis	Causative organism	Disc susceptibility test									
			CCL (mm)	CEX	ABPC	CEZ	PCG	CP	TC	EM	JM	KM
1	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i>	+++ (21mm)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++		+++
2	Acute tonsillitis	Group A β - <i>Streptococcus</i>	+++ (25mm)	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+
3	Acute tonsillitis	Group A β - <i>Streptococcus</i>	+++ (25mm)	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+
7	Angina lacunaris	<i>S. aureus</i>	+++ (20mm)	+++	+++	+++	+	+++	+			+++
8	Angina lacunaris	Group B β - <i>Streptococcus</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	
9	Angina lacunaris	<i>S. aureus</i>	+++ (28mm)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
10	Angina lacunaris	<i>S. aureus</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++		+++
11	Angina lacunaris	Group A β - <i>Streptococcus</i>	+++ (30mm)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+
12	Angina lacunaris	Group A β - <i>Streptococcus</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++		+
13	Angina lacunaris	Group A β - <i>Streptococcus</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	-	-	
14	Angina lacunaris	Group A β - <i>Streptococcus</i>	+++ (30mm)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-
18	Scarlet fever	Group A β - <i>Streptococcus</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	
19	Scarlet fever	Group A β - <i>Streptococcus</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	
20	Scarlet fever	Group A β - <i>Streptococcus</i>	+++	+++	+++	+++	+++	++	-	+	+	
21	Scarlet fever	Group A β - <i>Streptococcus</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+	
22	Scarlet fever	Group A β - <i>Streptococcus</i>	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	+	
23	Scarlet fever	Group A β - <i>Streptococcus</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	++	
24	Scarlet fever	Group A β - <i>Streptococcus</i>	+++	+++	+++	+++	+++	++	+			
25	Scarlet fever	Group A β - <i>Streptococcus</i>	+++ (30mm)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
26	Scarlet fever	Group A β - <i>Streptococcus</i>	+++	+++	+++	+++	+++	++		+	+	
30	Staphylococcal exanthem	<i>S. aureus</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
31	Pustule (face)	Group A β - <i>Streptococcus</i>	+++ (28mm)	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	-
33	Acute U.T.I.	<i>E. coli</i>	+++	++		+++		+++	+++			

成績では内服後 1 時間目にあったが⁹⁾、CCL では 30 分目にあって、1 時間目から低下傾向がみられ、5~6 時間目にはほとんど測定不能にまで低下する成績は CEX、CFT 内服時の成績に類似しており^{9,11)}、以上の血中濃度の消長からみて、本剤感性菌に対する治療に際しても 20~30 mg/kg/日 3~4 回の分割投与する必要があるものと思われる。

内服後の活性尿中排泄率は CEX、CFT に類似して高く(12 時間までに約 80%) 本剤に低感性で起炎菌による尿路感染症の治療にも使用可能な一面が得られた。

急性扁桃炎、急性腺窩性扁桃炎に対する治療効果を CEX Dry Syrup を使用した際の成績と比較してみる

と、本剤では大半約 20~30 mg/kg/日 3~5 日間の使用で全例に明らかな臨床効果が認められたが、CEX では約 30~50 mg/kg/日 で類似的成績が得られている⁹⁾。

使用用量と臨床効果との関係が CEX と CCL の *Streptococcus*、*Staphylococcus*、*H. influenzae* 等を含んでの感性態度の差によるものと結論付けることは多数の症例を使用しての二重盲検法によって判定されるべきものであろうが、急性扁桃炎の大半は CCL 約 20~30 mg/kg/日 の投与によく反応する病型の多いことは今回の成績から明らかにされたものと思われる。

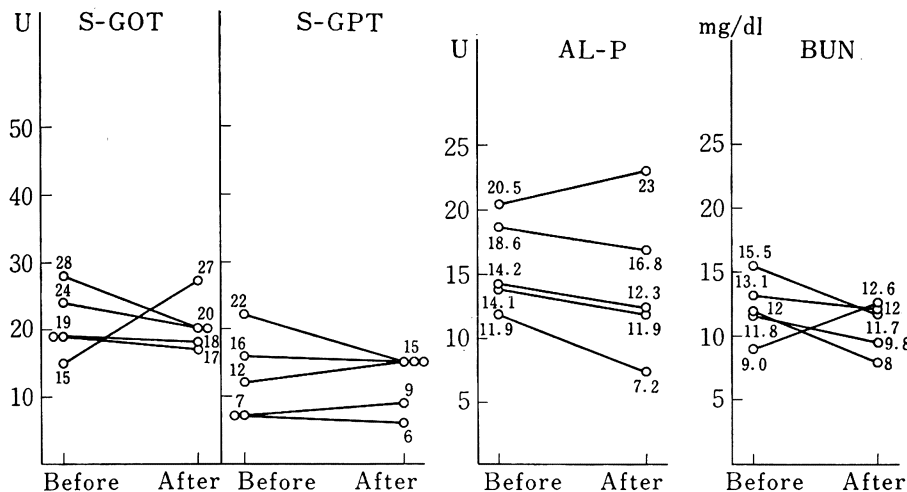
私等も協同研究¹⁴⁾に参加した CEX とこれに比較して諸菌に感性な CFT の急性上気道感染症(咽頭炎、扁

Table 6 Results of the liver and kidney function test before and after oral administration of CCL

No.	Case		Diagnosis	CCL dosage			S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (U)		BUN (mg/ml)	
	Age	Sex		Daily dosage	Days	Total (g)	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
8	4y 1m	M	Angina lacunaris	600 mg	5	3.0	19	17 (5)	7	9 (5)	14.2	12.3 (5)	12.0	8.0 (5)
10	4y10m	M	Angina lacunaris (purulenta)	600 mg	5	3.0	24	20 (4)	16	15 (4)	14.1	11.9 (4)	11.8	9.8 (4)
12	7y 7m	M	Angina lacunaris (purulenta)	1,500 mg	5	7.5	28	20 (4)	22	15 (4)	11.9	7.2 (4)	13.1	12.0 (4)
14	11y8m	F	Angina lacunaris (purulenta)	750 mg	7	5.25	15	27 (6)	12	15 (6)	18.6	16.8 (6)	9.0	12.6 (6)
25	9y 1m	F	Scarlet fever	900 mg	7	6.3	19	18 (12)	7	6 (12)	20.5	23.0 (12)	15.5	11.7 (12)
30	0y 1m	M	<i>Staphylococcal</i> exanthem	200 mg	8	1.6	20	25 (8)	12	15 (8)	37.5	29.5 (8)	17.8	14.2 (8)

() : On the day examined

Fig. 6 Results of liver and kidney function tests before and after oral administration of CCL



肺炎, 気管支炎) 計 245 例についての二重盲検法による比較成績によると両者間に有意差がないと考えられる結果が出ており, 上気道炎, 気管支炎等を対象とした場合, 起炎菌に対するある程度の抗菌性の差によって治療効果が如何程までに影響されるかについては検討の余地がのこされているようにも思われるが, いずれにしても諸菌に対する抗菌性の強化は製剤面での進歩であるにしても内服後の吸収, 諸臓器内分布には個体差があるわけであり, CCL の使用に当たってもこの点に注意して使用用量を決定すべきであろう。猩紅熱に対する CEX の治療成績を詳細に検討した報告に猩紅熱研究会¹³⁾のものがあるが, この際の症例数 147 例, CEX 投与量 40~60 mg/kg/日 6~7 日間の使用で 2 日目までに平温に復した症例 73.3%, 咽頭粘液からの A 群溶連菌陰転率 2 日目までに 94.6%, 投与中止後の再排菌率 3.6% となっている。今回 CCL で治療した私等の成績では約 20~30 mg/kg/日, 7 日間の内服で 2 日目には全例咽頭粘液培養上溶連菌は陰性化し, 中止後 4 日間は再排菌を認めていない。以上の成績は CFT Dry Syrup で CFT 約 20~25 mg/kg/日 1 週間内服時の成績に類似している結果であった¹⁵⁾。

また溶連菌性淋巴節炎, ブドウ球菌による腺窩性扁桃炎, 新生児発疹症, 多発性膿瘍, 大腸菌性急性腎盂膀胱炎等に対しても, それぞれの起炎菌に感性的な CCL の投与によってよく反応した結果の得られたことは当然のことであるが, 此等の疾患に対する CCL の使用用量も約 20~30 mg/kg/日 の範囲内でその目的を達せられることが多かったが, 私等の今回の治療成績は BARAFF 等⁶⁾の 36 例の小児感染症に対するそれと類似している結果

となった。

なお以上の用量の継続使用 (10 日以内) によって消化器, 肝, 腎機能障害症状を伴った症例には遭遇しなかった。

以上の治療成績からみて CCL 感性菌による中等度までの小児急性感染症に対する 1 日の使用用量は 20~30 mg/kg/日, 1 日 3~4 回の分割投与が適当かと思われる。

文 献

- 1) BILL, N. J. & J. A. WASHINGTON II: Comparison of *in vitro* activity of cephalexin, cephadrine and cefaclor. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11: 470~474, 1977
- 2) SCHELD, W. M.; O. M. KORZENIOWSKI & M. A. SANDE: *In vitro* susceptibility studies with cefaclor and cephalexin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12: 290~292, 1977
- 3) SANDERS, C. C.: *In vitro* studies with cefaclor, a new oral cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12: 490~497, 1977
- 4) SILVER, M. S.; G. W. COUNTS, D. ZELEZNIK & M. TURCK: Comparison of *in vitro* antibacterial activity of three oral cephalosporins. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12: 591~596, 1977
- 5) BACH, V. T.; M. M. KHURANA & H. THADEPALLI: *In vitro* activity of cefaclor against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13: 210~213, 1978
- 6) BARAFF, L. J.; G. LEWIN, G. OVERTURF & J. WILKINS: Oral cefaclor in pediatric respiratory infections. *Curr.*

- Ther. Res. 22: 536~541, 1977
- 7) 清水喜八郎, 紺野昌俊: 再評価後の抗生物質の使い方 (付-1) 抗菌力測定: 281~287, 医学書院, 1978
 - 8) 鳥居敏雄, 川上保雄, 小嶋碩夫: 重層法 (1 次元拡散法) によるペニシリン定量法について (第 1 報). J. penicillin 1: 281~291, 1947
 - 9) 中沢 進, 佐藤 肇, 遠藤 一, 今井重信, 岡 秀, 近岡秀次郎, 鳥山 悌, 入野泰一: Cephalosporin 系内服剤 Cephalexin Dry Syrup と小児科領域における臨床的観察。診療と保険 11: 1507~1517, 1969
 - 10) 中沢 進, 岡 秀, 佐藤 肇, 遠藤 一, 今井重信, 近岡秀次郎, 新井蔵吉: Cephalosporin 系新内服剤 Cephalexin の小児科領域に於ける 2, 3 の検討。小児科臨床 22: 930~939, 1969
 - 11) 中沢 進, 佐藤 肇, 藤井尚道, 小島碩哉, 岡 秀, 近岡秀次郎, 平間裕一: 内服用新 Cephalosporin 系製剤 Cefatrizine の小児科領域に於ける基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 24: 1813~1822, 1976
 - 12) 猩紅熱研究会: Cephalexin. 感染症学雑誌 49: 85~142, 1975
 - 13) 猩紅熱研究会: Cephalexin (Cepol) による猩紅熱の治療。小児科臨床 25: 1318~1322, 1972
 - 14) 紺野昌俊 (他 10 施設): 小児科領域における Cefatrizine の臨床的検討。Jpn. J. Antibiot. 30: 770~785, 1977
 - 15) 中沢 進, 佐藤 肇, 近岡秀次郎, 山口 剛: 新内服 Cephalosporin 系製剤, S-6409 (Cefatrizine) 顆粒による小児猩紅熱治療に関する 2, 3 の検討。Jp. J. Antibiot. 29: 184~188, 1976

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFACLOX IN THE FIELD OF PEDIATRICS

AKITSUNE IWASAKI, HIROYUKI SUZUKI, SHINICHI NAKAZAWA, AKIRA NARITA,
YUUICHI HIRAMA, KENJI SHINNO, HAJIME SATO and SUSUMU NAKAZAWA

Clinic of Pediatrics, Metropolitan Ebara Hospital

Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine

YASUICHI IRINO

Department of Clinical Examination, Metropolitan Ebara Hospital

HIDEJIRO CHIKAOKA

Clinic of Pediatrics, Takatsu Central Hospital

SHU OKA

Clinic of Pediatrics, Denenchofu Central Hospital

Fundamental and clinical studies on cefaclor (CCL) were carried out and following results were obtained.

1) Minimal inhibitory concentrations (MIC) of CCL and CEX against 20 strains of group A β -Streptococcus recently isolated from scarlet fever ranged from 0.05 $\mu\text{g/ml}$ to 0.78 $\mu\text{g/ml}$ and 0.10 $\mu\text{g/ml}$ to 3.12 $\mu\text{g/ml}$ at $10^6/\text{ml}$ inoculum size, respectively.

2) Blood levels of CCL after single oral administration of 10 mg/kg were 4.4~4.6 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes, 2.8~3.4 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour and trace at 6 hours.

Urinary excretion rate of CCL was 66.6~82% within 6 hours.

3) CCL was administered around 20~30 mg/kg/day to 33 pediatric infections including 6 cases with acute tonsillitis, 11 cases with angina lacunaris, 12 cases with scarlet fever and 4 cases with other infections. Good clinical and bacteriological response was obtained in all cases.

4) No abnormal findings was observed after multiple administration of CCL.

5) On the basis of this study, adequate dosage regimen of CCL against mild or moderate infections was considered to be 20~30 mg/kg/day divided in 3~4 times per day.