

小児科領域における Cefaclor の基礎的並びに臨床的検討

南谷幹夫・八森 啓・中沢秀夫・友利典子

都立駒込病院感染症科

Cephalosporin 系経口剤 Cefaclor (カプセル, シロップ用細粒) について小児科領域における臨床的使用を検討した。

(1) 抗菌力: 患者病巣より分離した臨床分離株について, CCL と CEX の感受性を比較した。

β -*Streptococcus* と *H. influenzae* に対する抗菌力は CCL が CEX よりすぐれていたが, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* B 群菌では差がなかった。

(2) 血中濃度・尿中排泄: 食後 3 時間目に投薬すれば 1 時間後にピークがみられ, 4 時間後には極めて低値となる。尿中回収率は投与 2 時間後に 50% を越え, 6 時間後に 60% を越える。

(3) 32 例の小児急性感染症に使用し, 著効 18 例, 有効 11 例, やや有効 2 例, 無効 1 例で, 有効率 90.6% であった。

(4) 臨床的副作用はみられず, また CCL 投与による臨床検査異常成績も認めなかった。

1. はじめに

Cefaclor (CCL) はアメリカ Eli Lilly 社で開発された経口用 Cephalosporin 系抗生物質で, 現在までの検討成績からグラム陽性菌および陰性菌に対し強い抗菌力を示し, 特に *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* に対しては, Cephalexin よりも優れた抗菌力を有するばかりでなく, ABPC 耐性の *H. influenzae* にも強い抗菌力が認められた¹⁾。すなわち *In vitro* における殺菌力は Cephalexin に比し極めて強く, 毒性試験では特記すべき毒性を認めないことから, アメリカでは 1977 年 10 月までに約 800 例につき臨床効果が検討された。

今回, われわれは Cefaclor につき基礎的検討を行なうとともに, 小児急性感染症に対する臨床評価を試みる機会を得たので, その成績を報告する。

2. 方法ならびに成績

(1) 抗菌力

当科において本剤を治療に使用した患者を主とした諸種の病巣より分離した *Staphylococcus aureus* 4 株, β -*Streptococcus* 10 株, *Streptococcus pneumoniae* 2 株, *Bordetella pertussis* 1 株, *H. influenzae* 10 株, *Salmonella* B 5 株の CCL と CEX に対する感受性を測定し, 両者の抗菌力を比較した。また同時に標準菌株として *Staphylococcus aureus* 209 P および *E. coli* NIHJ の CCL と CEX の最小発育阻止濃度 (MIC) をも測定した。感受性測定は日本化学療法学会法^{2,3)} に準じ寒天平板希釈法により測定した。増菌用培地はトリプトソイブイオン (栄研) とし, 感受性測定用培地にはハートインフュージョン寒天 (栄研) を用い, 接種菌量は 10^8 /ml と 10^6 /ml の 2 段階について測定した。

その成績は Fig. 1 のようで, 接種菌量 10^8 /ml と 10^6 /ml の両者の MIC の値は同じか, 2 倍希釈平板 1 枚の差を示したものが大部分であり, 2 枚以上の差を示したものは少数にすぎなかった。Fig. 1 は同時に CCL と CEX に対する MIC の相関をも表わしているが, 両者に本質的な差はみられず, 2~3 の菌属では CCL のほうが CEX より抗菌力がややすぐれていることが示された。たとえば *H. influenzae* 10 株をみても 10^8 /ml 接種時 CEX に対する MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ の 2 株とも, そして $6.25 \mu\text{g/ml}$ の 6 株のうち 2 株が, また $1.56 \mu\text{g/ml}$ の 2 株とも CCL に対する MIC がそれぞれ $3.13 \mu\text{g/ml}$, $0.2 \mu\text{g/ml}$ であり, 臨床的に使用しても CCL の効果が期待された。

(2) 血中濃度, 尿中排泄

濃度測定は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とし, 薄層 Cup 法により実施した。標準希釈液の調製は標準溶液 ($1000 \mu\text{g/ml}$) を 0.1 M phosphate buffer (pH 6.5) で希釈して作成し, 被検液は 0.1 M phosphate buffer (pH 6.5) を用い, 血清は 2 倍希釈, 尿は 10 倍希釈で行なった。

血中濃度測定用の血液は採血後, 直ちに 4°C に入れ, 3 時間以内に遠沈し, 血清分離後直ちに凍結 (-20°C) し, 測定時まで保存した。

また尿は採取後直ちに凍結 (-20°C) し, 測定時まで保存した。

6~13 才の女児 3 例を対象として, CCL 約 10 mg/kg 1 回経口投与を行ない, 血中濃度および尿中排泄量の推移を検討した。服用時間は症例 No. 1 および 3 は食後 3 時間, 症例 No. 2 は食後 30 分とした。採血は

Fig. 1 Cross sensitivity of CCL and CEX

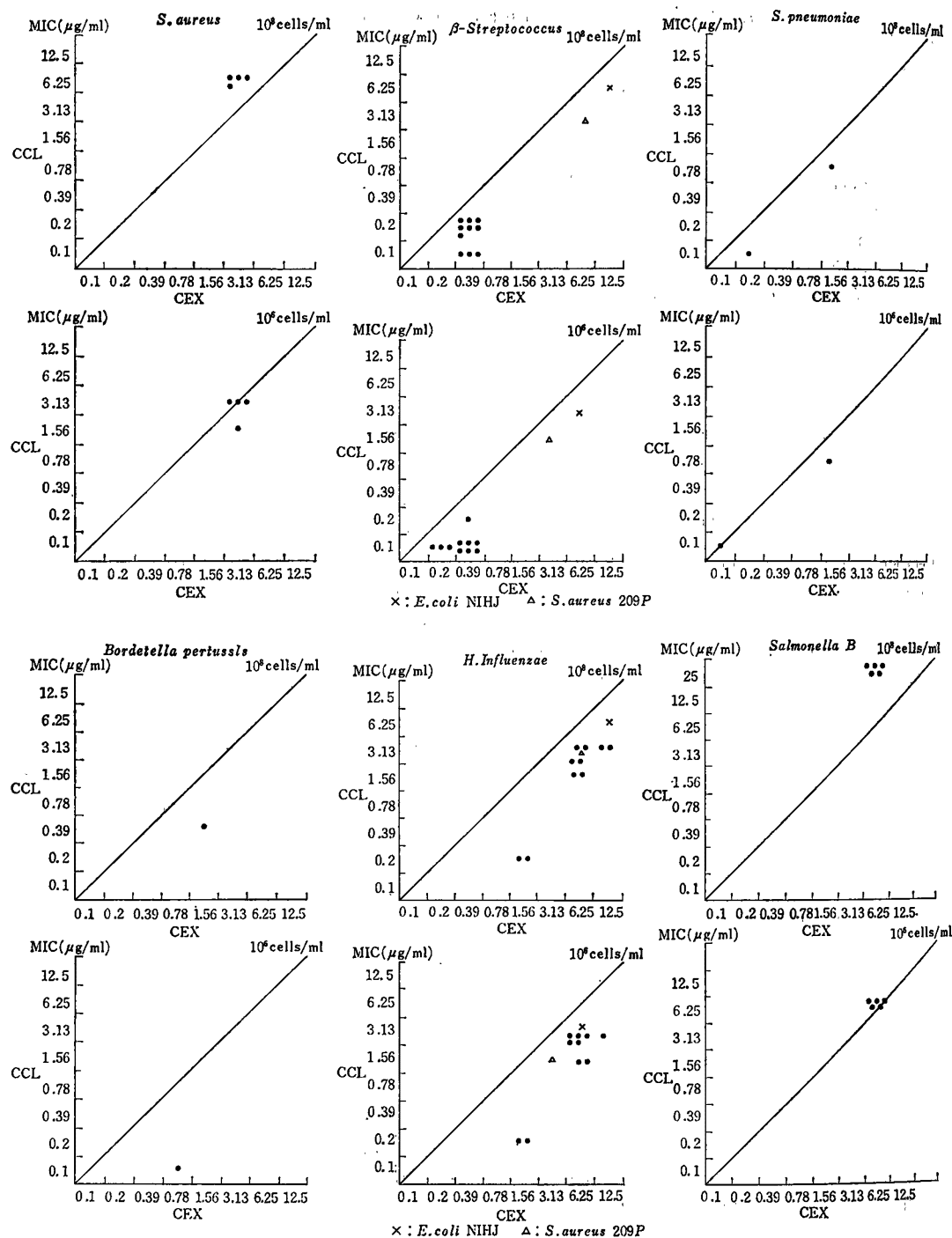
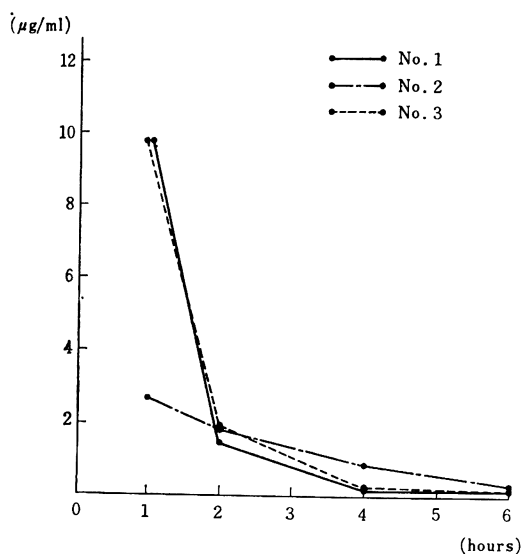


Table 1 Serum level of cefaclor

Case No.	Sex	Age (Y)	Weight (kg)	Diagnosis	Cefaclor dose (mg/kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)				
						Before	1	2	4	6 (hours)
1	F	13	48	Acute enteritis	10.4	0	9.8	1.3	0	0
2	F	6	13	C.P. Measles	9.6	0	2.6	1.8	0.8	0.2
3	F	6.8	21	Acute enteritis	9.5	0	9.6	1.8	0.2	0

Fig. 2 Serum levels of cefaclor



投与前，投与 1 時間後，2 時間後，4 時間後および 6 時間後とし，血中濃度の測定に供した。

Table 1 および Fig. 2 に血中濃度の推移を表わした。食後 3 時間目に投与した No. 1 および 3 の血中濃度は CCL 投与 1 時間後にピークがみられ、それぞれ 9.8 $\mu\text{g/ml}$, 9.6 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、2 時間値は 1.3 $\mu\text{g/ml}$, 1.8 $\mu\text{g/ml}$ で、4 時間値は No. 1 では検出できなかったが、No. 3 では 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。また 6 時間後は No. 1 および 3 のいずれの症例も検出できなかった。一方、症例 No. 2 では投与 1 時間後の値は他 2 例と同様にピークを示したものの、その値は低く 2.6 $\mu\text{g/ml}$ であり、2 時間値、4 時間値、6 時間値はそれぞれ 1.8 $\mu\text{g/ml}$, 0.8 $\mu\text{g/ml}$, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、6 時間後にも CCL が血中より検出された。症例 No. 2 の場合、食事の影響によるものと思われた。

CCL の尿中排泄については、症例 No. 2 の場合採尿ができなかったため、症例 No. 1 および 3 の 2 例について検討した。Table 2 および Fig. 3 は尿中回収率を示している。No. 1 の場合 0~2 時間の間に排尿がみられず、2~4 時間尿から 330 $\mu\text{g/ml}$ (約 10%) の CCL が検出された。本例は急性腸炎の患者であるが、このよ

Table 2 Urinary level and recovery rate of cefaclor

	Case No.	0~1°	1°~2°	2°~3°	3°~4°	4°~6°
Concentration (μg/ml)	1	330				
	3	570.0	100.2	117.0	?	10.2
Volume (ml)	1	150				
	3	100	50	550	? *	60
Recovery rate (%)	1	10.0				
	3	28.5	53.5	56.5	?	59.5+0**

* ? ; Urine be lost

** α ; 2 ~ 3%

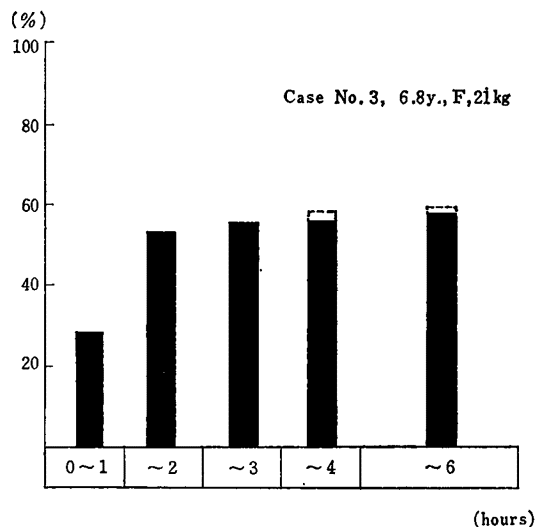
Table 3
Clinical effect of cefaclor

Case	Sex	Age Y.M.	Weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Bacteria (MIC $\mu\text{g/ml}$)		CCL Dosage				Effect *2		Side effect
						Before	After	mg/kg $\times$ times/day	mg/kg/day	Duration (days)	Total dose (g)	Bacterio- logical	Clinical	
1 S.M.	M	3.8	16.0	Scarlatina	—	β Streptococcus ++	0.20 0.39	6.2 $\times$ 4 *1 S	25.0	6	2.4	++	++	—
2 S.A.	M	8.5	26.0	Scarlatina	—	β Streptococcus ++	0.20 0.39	7.7 $\times$ 3 S	23.0	7	4.2	++	++	—
3 U.A.	F	10.0	24.5	Scarlatina	—	β Streptococcus +++	0.10 0.39	10.2 $\times$ 4 C	40.8	7	7.0	++	++	—
4 T.H.	M	3.0	12.0	Scarlatina	—	β Streptococcus +++	0.10 0.39	8.3 $\times$ 4 S	33.3	7	2.8	++	++	—
5 U.H.	F	10.7	24.0	Scarlatina	—	β Streptococcus ++	—	10.4 $\times$ 3 C	31.2	8	6.0	++	++	—
6 F.S.	F	2.6	14.0	Scarlatina	—	Unknown	Un- known	7.1 $\times$ 4 S	28.5	7	2.8	?	+	—
7 M.S.	F	2.6	14.5	Scarlatina	—	Unknown	Un- known	6.9 $\times$ 4 S	27.5	6	2.4	?	+	—
8 Y.K.	M	4.0	13.0	Scarlatina	—	β Streptococcus +	0.20 0.39	7.7 $\times$ 4 S	30.8	7	2.8	++	++	—
9 A.I.	F	6.2	14.5	Scarlatina	—	Unknown	Un- known	6.9 $\times$ 4 S	27.6	7	2.8	?	+	—
10 H.I.	M	6.4	21.0	Scarlatina	—	β Streptococcus +	0.20 0.39	11.9 $\times$ 3 C	35.7	7	5.25	++	++	—
11 N.N.	M	4.2	14.0	Scarlatina	—	Unknown	Un- known	7.1 $\times$ 4 S	28.5	7	2.8	?	+	—
12 K.A.	F	5.5	17.0	Scarlatina	—	β Streptococcus +	0.20 0.39	9.8 $\times$ 3 S	29.4	7	3.5	++	++	—
13 R.I.	F	5.10	20.0	Scarlatina	—	Unknown	Un- known	10.0 $\times$ 3 S	30.0	7	4.2	?	++	—
14 N.T.	F	2.10	16.0	Scarlatina	—	β Streptococcus +	—	10.4 $\times$ 3 S	31.2	7	3.5	++	++	—
15 S.I.	F	7.8	22.0	Scarlatina	—	β Streptococcus ++	0.20 0.39	9.0 $\times$ 3 S	27.2	7	4.2	++	++	—

16 R.K.	F	3.6	16.0	Scarlatina	—	Unknown	Un- known	12.5 × 3	S	37.5	7	4.2	?	++	—
17 M.S.	M	11.0	29.0	Scarlatina	—	β -Streptococcus ++	—	8.6 × 4	C	34.4	7	7.0	++	++	—
18 N.N.	M	4.2	14.0	Scarlatina	—	*3 N.D.	N.D.	7.1 × 4	S	28.5	7	2.8	?	++	—
19 A.N.	F	4.4	15.5	Scarlatina	—	β -Streptococcus ++	—	10.7 × 3	S	32.2	7	3.5	++	++	—
20 E.H.	F	14.7	41.0	Acute tonsillitis	—	Unknown	Un- known	6.1 × 1 12.2 × 2	C	30.5	8	10.0	?	+	—
21 Y.Y.	M	7.3	26.5	Acute tonsillitis	—	H. influenzae ++	N.D.	9.4 × 4	C	37.7	4	4.0	?	+	—
22 M.Y.	M	1.7	10.5	Pertussis	—	Bordetella +++	+++	9.5 × 3	S	28.5	11	3.3	—	±	—
23 K.S.	M	7.2	19.5	S.S.S.S.	—	S. aureus +++	6.25 3.12	12.8 × 3	C	38.4	7	5.25	++	++	—
24 T.H.	M	1.6	11.5	S.S.S.S.	—	Unknown	Un- known	17.3 × 3	S	52.2	6	3.6	?	+	—
25 M.M.	M	4.1	15.7	Acute osteomy- elitis	—	N.D.	N.D.	19.1 × 4	S	76.4	14	16.8	?	+	—
26 H.I.	M	0.10	8.2	Furuncle	—	S. aureus ++	N.D.	24.4 × 3	S	73.2	6	3.6	?	+	—
27 M.Y.	M	4.9	15.0	Furuncle	—	S. aureus ++	6.25 3.12	11.0 × 3	S	33.0	12	6.0	+	++	—
28 M.S.	F	6.1	20.0	Acute enteritis	—	Unknown	Un- known	10.0 × 3	S	30.0	5	3.0	?	±	—
29 T.K.	M	0.8	8.27	Acute enteritis	—	Salmonella B +	25 6.25	12.1 × 3	S	36.3	8	2.4	—	—	—
30 E.T.	M	5.9	20.0	Acute enteritis	—	Unknown	N.D.	10.0 × 3	S	30.0	5	3.0	?	+	—
31 D.T.	M	1.10	13.0	Acute enteritis	—	Salmonella B +	N.D.	7.7 × 4	S	30.8	5	2.0	+	+	—
32 M.S.	M	7.3	26.0	Otitis media	Bronchial asthma	Unknown	N.D.	9.6 × 4	C	38.4	5	5.0	?	++	—

*1 S : Syrup, C : Capsel *2 ++ : Excellent, + : Good, ± : Fair, — : Poor *3 N.D. : Not Done

Fig. 3 Urinary recovery rate of cefaclor



うな低い回収率の理由については不明である。No. 3 では 3~4 時間尿が廃棄されたため、完全なデータではないが、1 時間目までに 28.5%，2 時間目までに 53.5% と 2 時間後までに約 50% 以上が排泄されており、その後 3 時間目まで 56.5%，3~4 時間目が不明としても 6 時間目までには $59.5 + \alpha\%$ (α はおそらく 2~3% と推定) が排泄された。

(3) 臨床使用成績

1978 年 4 月から同年 10 月の間に、猩紅熱 19 例、急性扁桃炎 2 例、S.S.S.S 2 例、急性骨髄炎 1 例、癰及び中耳炎 3 例、百日咳 1 例、急性腸炎 4 例、合計 32 例に対して CCL を使用した。Table 3 は使用症例一覧表である。使用薬剤の効果判定は藤井ら⁹⁾の発表に準じ、急性気道感染症では、投薬開始後 72 時間以内に発熱、咽頭所見、胸部所見などの主症状が消失したものを有効経過をとったものと判定し、72 時間以上たっても主症状が消失しないものを無効経過をとったものと判定した。猩紅熱では投与開始後 24 時間以内に解熱、咽頭所見の改善、発疹減退などを示したものを著効とした。また 72 時間~96 時間に主症状の改善をみたものはやや有効と判定した。急性気道感染症以外の疾患についても、これに準じて判定した。なお投薬前に細菌学的検査を行ない、起炎菌と思われるものが陽性である場合にはその菌の消長をも参考として判定した。

CCL の剤型は 250 mg 含有カプセルおよび 1 包 100 mg 含有ドライシロップで、小児用量は通常、体重 kg 当り 20~40 mg を 1 日 3~4 回に分割投与した。また一般毒性は CEX と同等であり、腎肝に対する毒性は

CEX より低いことから、重症度により適宜増量して与えた。

(1) 猩紅熱

症例は 4~6 才をピークとする 2 才から 11 才の小児 19 例で、いずれも基礎疾患や合併症をもたない入院患者である。投薬前の咽頭培養により β 溶連菌を証明したものは 12 例で、すべて Disk 法による CEX および CCL 感受性はともに $\pm$ であり、CCL 投与開始翌日より菌培養陰性となった。投薬期間は 6 日間 2 例、7 日間 16 例、8 日間 1 例で、投薬中止後再排菌をみたものはなかった。CCL の 1 日 kg 当りの投与量は Table 4 に示すように 20 mg/kg/day 台、30 mg/kg/day 台共に 9 例で最も多く、20 mg/kg/day 台では著効 5 例、有効 4 例であり、30 mg/kg/day 台 9 例では全例が著効であった。すなわち猩紅熱では 40.8 mg/kg/day という 40 mg/kg/day 以上の著効症例が 1 例あるが 20~40 mg/kg/day の 7 日間投与で十分効果を示すと判断された。

またこれら 19 例は入院期間中急性腎炎、中耳炎などの合併症をみたものはなく、退院後 7~10 日目の外来受診で尿検査と咽頭細菌検査を追跡したところ、尿の異常所見や咽頭より β 溶連菌の再排菌をみていない。

(ii) 急性扁桃炎、S. S. S. S.、急性骨髄炎、癰、中耳炎

急性扁桃炎は 2 例に 30 mg/kg/day 台を使用し、いずれも有効であり、S. S. S. S. の 2 例はそれぞれ 30 mg/kg/day 台、50 mg/kg/day 台を使用し、著効と有効であった。また急性骨髄炎 1 例は X 線写真上右脛骨上端に明瞭な異常陰影を認め、血液検査にも炎症所見がみられたが、CCL 70 mg/kg/day 台の 14 日間投与により明らかな好転を認めた。癰および中耳炎は 3 例であり、うち 2 例は病巣より *Staphylococcus aureus* を多量に認め、それぞれ 30 mg/kg/day 台、70 mg/kg/day 台の投与により生菌の激減をみている。

すなわち、これらの疾患に対する CCL の有効率は 100% であった。

(iii) 百日咳、急性腸炎

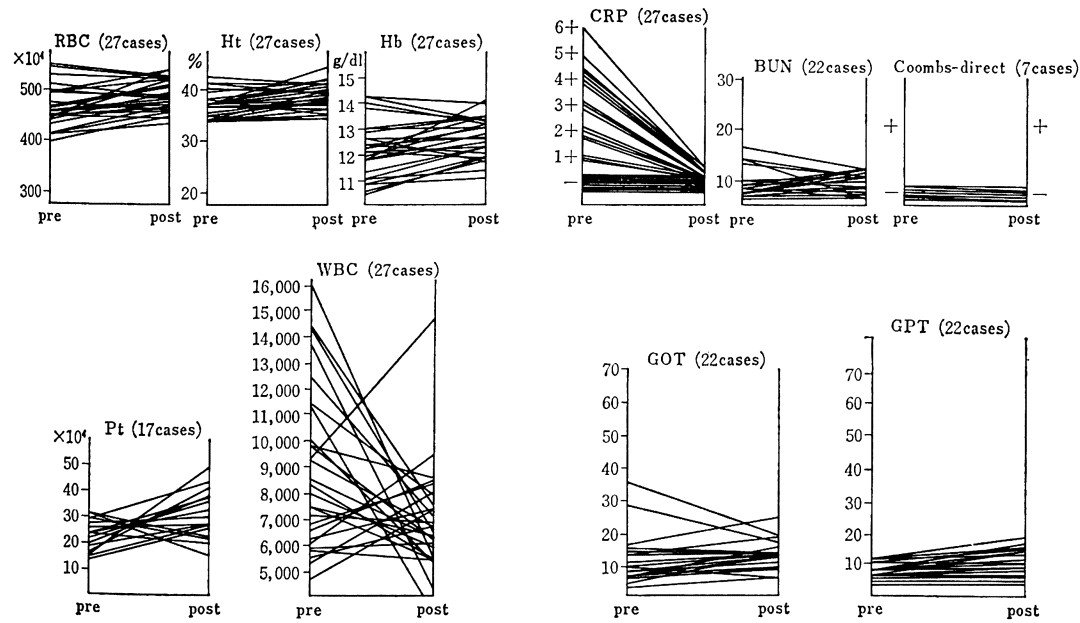
百日咳 1 例に CCL 20 mg/kg/day 台を 11 日間使用したが、投薬前後における後鼻腔培養により、いずれも *Bordetella pertussis* が多数培養されており、明らかな臨床効果も認められなかった。また急性腸炎 4 例に 30 mg/kg/day 台を投与したが、臨床の有効率 50% であり、便培養により *Salmonella* B 群菌を証明した 1 例では菌の消失をみていない。

以上、われわれの治験症例中 1 例の除外例を別にして 32 例よりみれば、著効 18 例、有効 11 例、やや有効 2 例、無効 1 例であり、有効率 90.6% であった。

Table 4 Overall clinical effects of cefaclor

Diagnosis	No. of cases	Dosage (mg/kg/day)	Clinical effect				Effective rate	Side effect
			Excellent	Good	Fair	Poor		
Scarlet fever	9	20 ~	5	4			100%	(—)
	9	30 ~	9					
	1	40 ~	1					
Acute tonsillitis	2	30 ~		2				(—)
S.S.S.S.	1	30 ~	1					(—)
	1	50 ~		1				
Acute osteomyelitis	1	70 ~		1				(—)
Furuncle	1	30 ~	1					(—)
	1	70 ~		1				
Otitis media	1	30 ~	1					(—)
Pertussis	1	20 ~			1		40%	(—)
Acute enteritis	4	30 ~		2	1	1		
Total	32		18	11	2	1	90.6%	(—)

Fig. 4 Laboratory findings



(4) 副作用

本剤を投与した 33 例ではとくに副作用を認めなかった。小児の年齢および経口剤服用の難易により適宜カプセルあるいはシロップ用細粒を与えたが、適用投与例では服用を拒否する例はなかった。

CCL 使用例について本剤投与前後に、赤血球数 (RBC)、ヘマトクリット (Ht)、血色素量 (Hb)、血小板数 (Pt)、白血球数 (WBC) 及び分類、CRP、BUN、Coombs 試験、GOT、GPT などの検索を行なったが、本剤によると思われる異常値は認められなかった。WBC のうち前値に比べ後値が上昇しているものは *Salmonella* 腸炎の CCL 無効例であり、後に Colistin 投与により治癒している。

3. 考 按

CCL は Cephalosporin 系抗生物質の経口剤で CEX と同様グラム陽性菌および陰性菌に抗菌力を示すが、その MIC はいずれも CEX よりも 2~8 倍優れているとされ、特に *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* に対しては強い抗菌力を有しているという。そしてみるべき毒性は CEX とほぼ同程度とされ、肝腎毒性は CEX よりさらに低い成績が出ている。すでにアメリカで集積された 550 例¹⁾ の治験例をみても各種感染症に使用して 97.1% の有効率をあげ、副作用も 4.2% にすぎなかった。そこで扁桃炎、皮膚・軟部組織感染症、尿路感染症に対する小児使用量は 1 日 20~40 mg/kg を 3~4 分割、急性中耳炎では 40 mg/kg を 3~4 分割でよいとされた。抗菌力からみても CCL は CEX より少量で臨床効果が期待できよう。

またドライシロップ剤は小児に与えて、味、臭、口内

感覚など服用上の抵抗がなかったことは実用上の意義が大きい。

すでに過去 4 回の検討会⁵⁾ でも各研究機関より各種菌属に対して CCL と CEX に対する MIC が討議され、また第 25 回日本化学療法学会東日本支部総会における新薬シンポジウムとして発表されているが、われわれが臨床例より得た各種の菌に対する交叉感受性テストでもほぼ同様の成績であり、CCL の有用性が示された。本剤の内服によって得られる血中濃度のピークはわれわれの成績では食後 3 時間がすぐれているようであり、臨床使用では食間内服が適当であると思われる。

臨床使用例 32 例よりみれば、有効率 90.6% であり、猩紅熱、急性扁桃炎、S. S. S. S., 急性骨髓炎、癰、中耳炎には全例有効であったが、百日咳、急性腸炎には期待する程の効果がみられなかった。実用に当っては起炎菌に対する適応を考慮しなければならない。

文 献

- 1) 塩野義製薬株式会社: Cefaclor の概要, 1978
- 2) 日本化学療法学会効果判定基準研究会 MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 16: 98~99, 1968
- 3) 日本化学療法学会改訂による最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23(8): 1~2, 1975
- 4) 藤井良知: 化学療法剤の効果判定基準, 小児急性気道感染症。医人 14(11): 41~48, 1965
- 5) 塩野義製薬株式会社: Cefaclor 検討会発表成績集 1978
- 6) 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

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF CEFACLOR IN THE FIELD OF PEDIATRICS

MIKIO MINAMITANI, KEI HACHIMORI, HIDEO NAKAZAWA and NORIKO TOMORI

Department of Infectious Disease, The Metropolitan Komagome Hospital

Cefaclor (capsules, dry syrup), a new oral cephalosporin, was clinically evaluated in the field of pediatrics.

1. Antibacterial activity: Sensitivity of cefaclor was compared with that of cephalexin against the bacteria isolated from clinical specimens. Sensitivity of cefaclor was superior to that of cephalexin against *Beta Streptococcus* and *H. influenzae*, and similar to that of cephalexin against *Staphylococcus aureus* and *Salmonella* Group B.

2. Serum level and urinary excretion: Serum level of cefaclor reached the peak at 1 hour after the oral administration and became very low at 4 hours when cefaclor was given at 3 hours after a meal. Urinary recovery of the drug was 50% at 2 hours after the administration and 60% at 6 hours.

3. Cefaclor was administered to 32 pediatric patients with acute infections and showed excellent effectiveness in 18 cases, good in 11 and fair in 2 with a failure in one case. Effective results were obtained in 90.6% of the total cases.

4. No adverse effect was observed. No abnormality due to cefaclor was seen in clinical laboratory studies.