

セファクロールシロップ用細粒の小児科領域における使用経験

西 川 和 夫・小 川 昭 正・山 口 英 明

小 出 照 子・久 野 邦 義・近 藤 銑 造

安城更生病院小児科

1. 小児の細菌感染症 31 例にセファクロール (CCL) シロップ用細粒を投与した。著効 56.7%, 有効 30.0% でその有効率は 86.7% であった。
2. 臨床分離株についての抗菌力測定を行ない, CEX に比し, CCL は *K. pneumoniae* や *H. influenzae*, *E. coli*, *S. aureus*, Group A β -*Streptococcus*, *S. pneumoniae* において優れた抗菌力を示した。
3. 本剤の吸収は良好で 20 mg/kg 1 回投与での血中濃度は 1 時間後で平均値で 18.5 μ g/ml で 4 時間後にはほとんどゼロに近い。本剤の尿中排泄は, 投与後 6 時間までの平均回収率で 86.4% であった。
4. 副作用調査では GOT の一過性上昇の 1 例を認めたのみである。

Cefaclor は米国 Eli Lilly 社で開発された経口用 Cephalosporin 剤で 1976 年第 16 回 ICAAC で発表された。従来の経口用 Cephalosporin 剤に比し抗菌力の改善, 拡大が認められ, 特に短時間で強い殺菌作用を示すことが明らかにされている^{1,2)}。我々は今回本剤のシロップ用細粒を入手したので, 小児の細菌感染症に対する臨床効果, ならびに治験症例よりの分離菌株に対する抗菌力, 健康児での血中, 尿中濃度の測定を行ない, 検討を加えたので報告する。

症例及び投与法

治験の対象は生後 9 カ月より 12 才 2 カ月までの当院外来受診児, 及び入院児合計 31 名である。疾患の内容はカタル性扁桃炎 2 例, 急性喉頭炎 1 例, 腺窩性扁桃炎 12 例, 猩紅熱 2 例, 急性気管支炎 7 例, 急性肺炎 1 例, 急性尿道炎 2 例, 急性膀胱炎 2 例, 急性腎盂腎炎 1 例, 慢性腎盂腎炎の再燃 1 例の計 31 例である。血中及び尿中濃度の測定対象は健康小児男女各 1 名である。

CCL の投与法は治験例には 40 mg/kg を基準とし, 症例により増減した。前記した量を 1 日 3 分割, 食後 30 分に服用させた。全投与期間は 3~13 日, 平均 8.5 日である。

臨床効果の判定

効果判定は以下の基準に従った。

著効: 本剤投与後 3 日以内に主要症状の消失または改善の著しいもの。

有効: 本剤投与後 5 日以内に主要症状の消失または改善の著しいもの。

やや有効: 本剤投与後 7 日以内に なんらかの症状改善をみとめたもの。

無効: 本剤投与後 7 日以内に症状の改善のないもの, または症状の増悪したもの。

なお, 本剤投与中服薬拒否により中断した 1 例 (No. 24) は不明とし, 効果判定対象から除外した。

抗 菌 力

菌分離は急性気道疾患では咳嗽誘発後の咽頭ぬぐい液, 尿路感染症ではカテーテル尿を主とし, 一部中間尿を分離材料とした。分離株の感受性測定は, CCL 及び CEX に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法 (10^4 , 10^6 cells/ml) により行なった。同時に Disc 法による感受性テストを行なったが, 3 種抗生剤 (CEX, CET, ABPC) に対しては栄研 3 濃度法, CCL は 1 濃度阻止円直径測定法によった。

血中及び尿中濃度の測定

学童期の男女各 1 名に CCL 20 mg/kg を朝食後 30 分 1 回服用させ, 投与後 30 分, 1 時間, 2 時間, 3 時間, 4 時間, 6 時間に採血を行ない, 測定材料とした。測定法は薄層 cup 法で, 検定菌は *M. luteus* ATCC 9341 でトリプトソイ寒天培地を使用した。

成 績

臨床成績の大略は Table 1, 2 に示す通りである。疾患の程度は軽症~中等症であった。臨床的効果の要は Table 3 に示す如くであるが, 著効 56.7%, 有効 30.0%

Table 1 Clinical efficacy of cefaclor

No	Sex	Age	Diagnosis	Causative organisms	Dose of cefaclor			Clinical effect	Bacterial effect *1	Side effect *2
					mg/kg	Daily dose (mg)	Duration (days)			
1	M	1.3	Angina catarrhalis	<i>S. aureus</i>	40	320	10	Good	+	-
2	M	4.4	Angina catarrhalis	<i>H. influenzae</i>	41	700	7	Excellent	+	-
3	F	4.6	Acute laryngitis	<i>S. pneumoniae</i>	30	420	7	Good	+	-
4	M	5.8	Angina lacunaris	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	43	600	10	Good	+ -	-
5	M	4.10	Angina lacunaris	<i>H. influenzae</i>	50	800	13	Good	-	-
6	M	10.8	Angina lacunaris	<i>S. aureus</i> Group A- β - <i>Streptococcus</i>	40	1,080	7	Excellent	- -	-
7	M	3.6	Angina lacunaris	<i>P. maltophilia</i>	50	800	6	Good	?	-
8	F	6.9	Angina lacunaris	Group A- β - <i>Streptococcus</i> <i>H. parahaemolyticus</i>	41	700	7	Excellent	+ +	
9	M	6.4	Angina lacunaris	<i>H. parainfluenzae</i> <i>H. parahaemolyticus</i>	36	800	13	Excellent	+ +	
10	M	7.1	Angina lacunaris	Group A- β - <i>Streptococcus</i> <i>H. parainfluenzae</i>	40	900	6	Excellent	- +	
11	F	2.1	Angina lacunaris	<i>S. aureus</i>	36	400	8	Excellent	+	
12	F	1.6	Angina lacunaris	<i>K. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	40	320	8	Excellent	- +	
13	F	2.10	Angina lacunaris	Group A- β - <i>Streptococcus</i>	32	420	8	Excellent	+	-
14	M	6.6	Angina lacunaris	<i>H. influenzae</i> <i>E. cloacae</i>	40	840	7	Excellent	? ?	-
15	M	4.0	Angina lacunaris	<i>S. pneumoniae</i>	40	640	6	Excellent	+	-

*1 + : Eliminated - : Unchanged ? : Unknown
*2 - : None

%, 全体としての有効率は 86.7%であった。

疾患別では急性気管支炎の有効率が低い点がめだった。例数の少ない膀胱炎を除き他はほぼ 100% の有効率を示した。慢性腎盂腎炎の再燃にも著効であった。

分離株は 39 株であるが、投与後の菌分離を施行しなかった 2 症例 (No. 14, No. 31) の 3 株を除くと菌の消長は投与前 36 株で投与後の菌消失は 25, 非消失は 11 株であった (Table 4)。

Disc 法で CCL, CEX, CET, ABPC の 4 種の抗生物質の感受性を比較したのが Table 5 である。

症例 2 の *H. influenzae* では明らかに CEX に比し, CCL が高感受性で ABPC 耐性の菌にも有効であることを示している。症例 4 及び症例 28 の *K. pneumoniae* では CEX, ABPC に感受性を示さず, CCL の高感受性が認められる。症例 10 の *H. parainfluenzae* では CEX, CET, ABPC に耐性であるにもかかわらず, CCL の高感受性を認めた。さらに CCL と CEX を対比しての MIC の結果は Table 6 の通りである。測定は全分離菌については行っていないが、両者を比較

して *H. influenzae* では接種菌量 10^6 で CCL は 0.78 ~1.56 に対し, CEX では 6.25~12.5 で接種菌量 10^8 の場合 CCL 3.13~6.25 に対し, CEX では 12.5~50.0 で接種菌量の少ない程両者の差がはっきりしている。*E. coli* では両者の差がさらにはっきりしているが, *K. pneumoniae*, *S. aureus* ではそれほどではない。*S. pneumoniae*, Group A β -*Streptococcus*, *S. epidermidis* では両者の間に差はみられない。Disc 法での結果と考えあわせても CEX より CCL の優位がはっきりしている。

E. cloacae, *P. maltophilia* はほとんど高度耐性である。次に副作用調査は Fig. 1 に示す如く, GOT, GPT, BUN 及び末梢白血球数, ヘモグロビン値の投与前後の変化をみたが症例 23, 急性気管支炎で経過中に中耳炎を合併した例で CCL 投与前に GOT 35 が 4 日後 GOT 62 に上昇した。臨床的には何らの異常も現われないまま 2 週間後の再検で低下している。症例 24 は熱性痙攣の既往があり, ルミナールの予防内服中で CCL 投与前にすでに GOT 68 と高値であったが, 投与後でも GOT は 63 で投与の影響は認めていない。

Table 2 Clinical efficacy of cefaclor

No	Sex	Age	Diagnosis	Causative organisms	Dose of cefaclor			Clinical effect	Bacterial effect *1	Side effect *2
					mg/kg	Daily dose (mg)	Duration (days)			
16	M	2.6	Scarlet fever	Group A- β - <i>Streptococcus</i>	40	400	12	Excellent	+	—
17	M	6.10	Scarlet fever	Group A- β - <i>Streptococcus</i>	40	800	9	Excellent	+	—
18	M	0.10	Acute bronchitis	<i>H. influenzae</i>	40	360	7	Fair	—	—
19	F	3.8	Acute bronchitis	<i>H. influenzae</i>	30	500	8	Fair	—	—
20	F	2.0	Acute bronchitis	normal flora	50	550	9	Fair	?	—
21	F	10.9	Acute bronchitis	<i>S. aureus</i>	30	1,100	7	Good	+	—
22	M	10.11	Acute bronchitis	<i>H. parahaemolyticus</i>	30	1,200	11	Good	+	—
23	M	0.11	Acute bronchitis	<i>E. coli</i>	40	360	9	Good	+	Elevation of SGOT
24	F	1.3	Acute bronchitis	<i>H. influenzae</i>	40	440	3	Unknown	—	—
25	F	5.9	Acute vaginitis ?	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	30	540	13	Good	+	—
26	M	4.11	Acute urethritis	<i>S. epidermidis</i>	40	480	8	Excellent	+	—
27	F	12.2	Acute urethritis	<i>E. coli</i>	40	2,000	4	Excellent	+	—
28	F	0.9	Acute cystitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i>	47	400	11	Excellent	+	—
29	M	3.4	Acute cystitis	unknown	37	500	11	Fair	?	—
30	F	5.6	Acute pyelonephritis	<i>S. epidermidis</i>	40	800	10	Excellent	+	—
31	F	4.2	Chronic pyelonephritis	<i>S. faecalis</i>	40	600	7	Excellent	?	—

*1 + : Eliminated — : Unchanged ? : Unknown

*2 — : None

Table 3 Summary of clinical effect

Diagnosis	No of cases	Clinical effect					Efficacy rate (%)	Side effect
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown		
Angina catarrhalis	2	1	1	0	0	0	100	0
Angina lacunaris	12	9	3	0	0	0	100	0
Acute laryngitis	1	0	1	0	0	0	100	0
Scarlet fever	2	2	0	0	0	0	100	0
Acute bronchitis	7	0	3	3	0	1	50	1
Acute vaginitis	1	0	1	0	0	0	100	0
Acute urethritis	2	2	0	0	0	0	100	0
Acute cystitis	2	1	0	1	0	0	50	0
Acute pyelonephritis	1	1	0	0	0	0	100	0
Chronic pyelonephritis	1	1	0	0	0	0	100	0
Total	31	17	9	4	0	1	86.7	1

Table 4 Bacteriological effect

CCL therapy Organisms	Before	After
	No of organisms	No of organisms
<i>S. aureus</i>	4	1
<i>S. epidermidis</i>	3	1
Group A- β - <i>Streptococcus</i>	6	2
<i>S. pneumoniae</i>	2	0
<i>S. faecalis</i>	2	0
<i>E. coli</i>	3	0
<i>K. pneumoniae</i>	3	1
<i>E. cloacae</i>	1	1
<i>H. influenzae</i>	6	4
<i>H. parainfluenzae</i>	2	0
<i>H. parahaemolyticus</i>	3	0
<i>P. maltophilia</i>	1	1
Total	36	11

本患児は以前より薬剤服用嫌悪の傾向があり、CCL投与でもはじめは服用したがすぐに服用拒否が始まり中止した。その他にはGPT, BUN, 末梢血, 尿に異常は認めていない。嘔吐, 下痢等の消化器症状や、発疹等の皮膚所見も認めていない。血中濃度の測定はFig. 2の通りである。A, B共に食後30分の投与であるが、濃度曲線の立ち上がりは極めて良好で最高は1時間にあるが、2時間後には最高の $\frac{1}{2}$ に下がり、4時間ではほとんどゼロである。摂取食事はA, B共病院和式朝食であったが最高濃度は22 $\mu\text{g/ml}$ と15 $\mu\text{g/ml}$ でかなりの差を認めた(平均18.5 $\mu\text{g/ml}$)。

尿中排泄率をみるとTable 7の如く、投与後2時間で投与量の各々62.5%及び58.8%を尿中に排泄する。2~4時間後で26.3%及び22.7%の排泄があり、6時間までの回収率は90.5%及び82.3%で極めて良好である(平均86.4%)。

考 案

抗生物質の有効性の目安には抗菌力があり、また血中濃度がある。両者の生体内における相互の関係を明確に臨床的効果と結びつけることはむずかしいが経口用Cephalosporin剤としてCEXが長らく主流をなしながら、他の注射用Cephalosporin剤に比し吸収が良好な反面、その抗菌力が弱く、その臨床応用が制限されていた。その盲点に対し特に*in vitro*における抗菌力がCEXに優る新しい経口剤出現は期待されていた。その点CCLは今回の我々の治験成績からみると、まず抗菌

力ではグラム陽性菌、グラム陰性菌共にCEXに比し、すぐれている。小児科領域で問題の多い、*H. influenzae*³⁾や*S. aureus*でも明らかに優れた抗菌活性を示した。Bill¹⁾らの指摘する低接種菌量での抗菌力の優れた点は本剤が経口剤であるだけに利点としてあげられるだろう。又本剤がGroup A β -*Streptococcus*や*S. pneumoniae*に対するMICの分布が低濃度領域にあり、小児科臨床面での広い活用が期待される。急性気管支炎の有効率が我々の症例では意外に低い、その分離株である*H. influenzae*がその感受性成績からみてもう少し臨床効果が期待できないのはなぜであろうか。もう少し症例を増して検討したい。次に血中濃度に関してはMeyer⁴⁾らの報告では成人500mg1回経口投与で最高血中濃度は12.8 $\mu\text{g/ml}$ でCEXに比し、やや低いといっているが本邦の成績⁵⁾では食事前と食事後投与でかなりの変化があり、最高血中濃度は食事の影響で $\frac{1}{2}$ 以下に低下するし、又到達時間が2時間後に移行し、血中よりの消失はかなりずれるとの成績が出ている。我々の成績から考えてもこれは経口剤のやむをえぬ欠点かも知れない。尿中回収率に関してはほぼ良好な結果であり、又尿中濃度よりみて尿路感染症に対する効果は良好である。副作用の点ではみるべきものはなく、本剤がかなり安全性の高い薬剤であると考えられる。最後に本剤の提供を受け、又血中、尿中濃度、抗菌力の測定に便宜をいただいた塩野義製薬K. K.に深謝の意を表します。

Table 5 Sensitivity of the causative organisms to various antibiotics

(Disc method)

Case No	Causative organisms	Clinical effect	Antibiotics			
			CCL*	CEX	CET	ABPC
1	<i>S. aureus</i>	Good	29	+++	+++	+++
2	<i>H. influenzae</i>	Excellent	25	+	—	—
3	<i>S. pneumoniae</i>	Good	24	+++	+++	+++
4	<i>K. pneumoniae</i>	Good	19	—	+++	—
	<i>E. cloacae</i>		0	—	—	+
5	<i>H. influenzae</i>	Good *	27	+++	+++	+++
6	<i>S. aureus</i>	Excellent	17	+++	+++	—
7	Group A β - <i>Streptococcus</i>	Good	30	++	+++	+++
	<i>P. maltophilia</i>		0	—	—	—
8	Group A β - <i>Streptococcus</i>	Excellent	32	+++	+++	ND
	<i>H. parahaemolyticus</i>		35	+++	+++	+++
9	<i>H. parainfluenzae</i>	Excellent	28	+++	+++	+++
	<i>H. parahaemolyticus</i>		34	+++	+++	+++
10	Group A β - <i>Streptococcus</i>	Excellent	31	+++	+++	+++
	<i>H. parainfluenzae</i>		31	—	—	—
11	<i>S. aureus</i>	Excellent	17	++	+++	—
12	<i>K. pneumoniae</i>	Excellent	33	+++	+++	+
	<i>H. influenzae</i>		30	ND	ND	ND
13	Group A β - <i>Streptococcus</i>	Excellent	35	+++	+++	+++
14	<i>H. influenzae</i>	Excellent	30	+++	+++	+++
	<i>E. cloacae</i>		0	—	—	—
15	<i>S. pneumoniae</i>	Excellent	30	++	+++	+++
16	Group A β - <i>Streptococcus</i>	Excellent	40	+++	+++	+++
17	Group A β - <i>Streptococcus</i>	Excellent	30	+++	+++	+++
18	<i>H. influenzae</i>	Fair	30	+++	+++	+++
19	<i>H. influenzae</i>	Fair	21	++	—	+++
21	<i>S. aureus</i>	Good	20	++	+++	+++
22	<i>H. parahaemolyticus</i>	Good	32	+++	+++	ND
23	<i>E. coli</i>	Good	ND	+	+++	++
24	<i>H. influenzae</i>	Unknown	35	++	+++	+++
25	<i>E. coli</i>	Good	22	+++	+++	+++
	<i>S. epidermidis</i>		23	++	+++	+
	<i>S. faecalis</i>		20	+++	+++	+++
26	<i>S. epidermidis</i>	Excellent	ND	++	+++	+
27	<i>E. coli</i>	Excellent	15	++	++	—
28	<i>K. pneumoniae</i>	Excellent	23	—	+++	—
	<i>S. faecalis</i>		15	++	+++	+
30	<i>S. epidermidis</i>	Excellent	22	+++	+++	+++
31	<i>S. faecalis</i>	Excellent	11	—	—	—

* : Diameter of the inhibitory zone around the disc (mm)

Table 6 MIC of CCL and CEX to isolated organisms

Case NO	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		CCL		CEX	
		10^8	10^6	10^8	10^6
1	<i>S. aureus</i>	6.25	0.78	12.5	3.13
6	<i>S. aureus</i>	6.25	1.56	12.5	3.13
21	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	12.5	6.25
25	<i>S. epidermidis</i>	12.5	3.13	12.5	3.13
6	Group A β - <i>Streptococcus</i>	0.1	0.05	0.39	0.2
10	Group A β - <i>Streptococcus</i>	0.78	0.78	6.25	6.25
13	Group A β - <i>Streptococcus</i>	1.56	0.78	6.25	3.13
3	<i>S. pneumoniae</i>	0.2	0.2	1.56	1.56
15	<i>S. pneumoniae</i>	0.2	0.1	1.56	0.39
25	<i>S. faecalis</i>	3.13	0.78	12.5	6.25
28	<i>S. faecalis</i>	1.56	0.39	6.25	3.13
31	<i>S. faecalis</i>	50	50	>100	>100
23	<i>E. coli</i>	12.5	1.56	12.5	6.25
25	<i>E. coli</i>	12.5	1.56	12.5	6.25
27	<i>E. coli</i>	12.5	3.13	12.5	3.13
18	<i>H. influenzae</i>	3.13	0.78	12.5	6.25
19	<i>H. influenzae</i>	6.25	1.56	50	12.5
24	<i>H. influenzae</i>	6.25	1.56	12.5	6.25
4	<i>K. pneumoniae</i>	6.25	0.78	12.5	6.25
12	<i>K. pneumoniae</i>	0.78	0.39	6.25	3.13
28	<i>K. pneumoniae</i>	1.56	0.39	6.25	3.13
4	<i>E. cloacae</i>	100	12.5	100	12.5
14	<i>E. cloacae</i>	>100	25	>100	>100
7	<i>P. maltophilia</i>	>100	>100	>100	>100

Figure. 1 Laboratory findings before and after CCL therapy

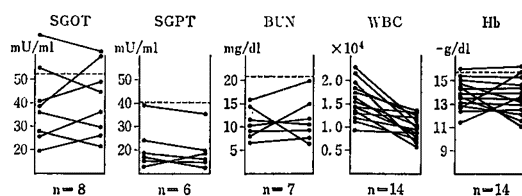


Figure. 2 Concentration in serum of healthy children after oral administration of CCL. (20 mg/kg)

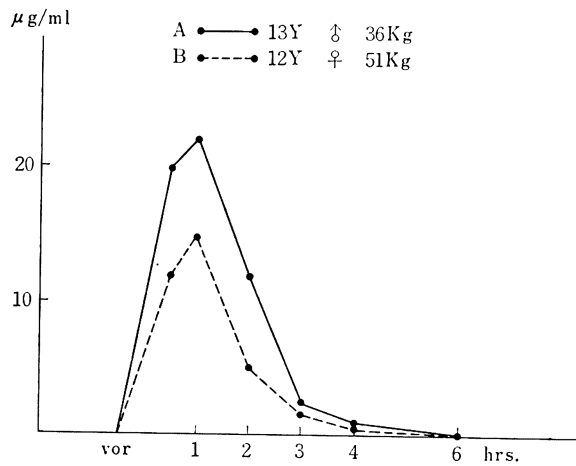


Table 7 Urinary recovery of healthy children after oral administration of CCL (20mg/kg)

Urinary excretion	Case	0 ~ 2 hrs.	2 ~ 4 hrs.	4 ~ 6 hrs.	Total (0 ~ 6 hrs.)
Urinary concentration (μg/ml)	A	9,000	3,000	180	
	B	12,000	3,800	180	
Urinary volume (ml)	A	50	63	70	183
	B	50	61	48	159
Urinary recovery (mg)	A	450	189	12.6	651.6
	B	600	231.8	8.64	840.4
Urinary recovery rate (%)	A	62.5	26.3	1.7	90.5
	B	58.8	22.7	0.8	82.3

引用文献

1) BILL, N. J. & J. A. WASHINGTON II: Comparison of *in vitro* activity of cephalexin, cephradine and cefaclor. Antimicr. Agents & Chemoth. 11(3): 470~474, 1977

2) SANDERS, C. C.: *In vitro* studies with cefaclor, a new oral cephalosporin. Antimicr. Agents & Chemoth. 12(4): 490~497, 1977

3) NELSON, J. D.; Should ampicillin be abandoned for treatment of *H. influenzae* disease ? J. Am. Med. Assoc. 229: 322~324. 1974

4) MEYERS, B. R.; S. Z. HIRSCHMAN, G. WORMSER, G. GARTENBERG & E. SRULEVITCH: Pharmacologic studies with cefaclor, a new oral cephalosporin. J. Clin. Pharmacol. 18(4): 174~179, 1978

5) Cefaclor の概要 : 塩野義製薬 : 78~79, 1978

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CEFACLOR IN PEDIATRIC INFECTIONS

KEIZO KONDO, KUNIYOSHI KUNO, TERUKO KOIDE,
HIDEAKI YAMAGUCHI, KAZUO NISHIKAWA and AKIMASA OGAWA
Department of Pediatrics, Anjo Kosei Hospital

Cefaclor(CCL), a newly developed cephalosporin derivative, was examined basically and administered to the patients with acute infections. The results were obtained as follows:

- 1) Thirty one children with angina catarrhalis (2), acute laryngitis (1), angina lacunaris (12), scarlet fever (2), acute bronchitis (7), acute vaginitis (1), acute urethritis (2), acute pyelonephritis (1), acute cystitis (2), chronic pyelonephritis (1), were given orally 40 mg/kg of CCL for 3 to 13 days. Clinical effective rate was 86.7%.
- 2) Adverse reaction was noted in one patient showing slight elevation of S-GOT.
- 3) Minimal inhibitory concentrations of CCL against total clinically isolated strains, such as *S. aureus* (3), *S. epidermidis* (1), Group A β -*Streptococcus* (3), *S. pneumoniae* (2), *S. faecalis* (3), *E. coli* (3), *H. influenzae* (3), *K. pneumoniae* (3), *E. cloacae* (2), *P. maltophilia* (1), were determined by the standard method of Japanese Society of Chemotherapy and compared with those of CEX. In most susceptible strains, especially in *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, MICs of CCL were more active than those of CEX.
- 4) The peak blood level of CCL at 1 hour after a single oral dose (20 mg/kg) was 18.5 g/ml (average).
- 5) The excretion rate of CCL in the urine was 86.4% (average) up to 6 hours.