

小児科領域における Cefaclor dry syrup の基礎的、臨床的検討

小林 裕・森川嘉郎・春田恒和・藤原 徹

神戸市立中央市民病院小児科

新経口 cephalosporin 剤 Cefaclor に関して基礎的、臨床的検討を行ない、以下の結論を得た。

1) 臨床分離の *Staphylococcus aureus* 14 株, *Escherichia coli* 9 株, *Klebsiella pneumoniae* biovar. oxytoca 42 株, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi* 各 3 株, *Salmonella* B 群, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii* 各 1 株, *Enterobacter* 5 株, *Pseudomonas aeruginosa* 8 株について、本剤の最小発育阻止濃度を Cephalexin と比較した。

Staphylococcus aureus, *Escherichia coli* では、 10^6 /ml 接種においては本剤の方が高い最小発育阻止濃度を示す菌株が多かったが、 10^6 /ml では前者はほぼ同等、後者では本剤の抗菌力の方がすぐれていた。 10^6 /ml で Cephalexin よりも本剤に低感受性を示した菌株はいずれも Ampicillin 耐性株であった。*Klebsiella pneumoniae* biovar. oxytoca においても同様な傾向がみられた。

Klebsiella pneumoniae, *Salmonella*, *Proteus mirabilis* では、本剤は Cephalexin よりも明らかにすぐれていた。*Proteus morganii*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては、両剤ともほとんど抗菌力を示さなかった。

2) 本剤と Cephalexin の dry syrup の吸収について、家兎を用いて cross over test を行なった。100 mg/kg 1 回経口投与後のピーク血中濃度は、本剤は Cephalexin に比べてやや低いが、ピークに達する時間は早く、血中濃度半減時間が長く、area under curve も大きい傾向が認められた。

3 例の小児に約 10 mg/kg を 1 回、空腹時に経口投与した場合の血中濃度のピークは 30 分にあり、7.6~10.6 (平均 9.6) $\mu\text{g/ml}$ で、2 時間では測定下限以下となった。6 時間までの尿中回収率は 37.8~82.0 (平均 62.5) %であった。29.9 mg/kg を投与した 1 例では、血中濃度のピークは 1 時間で 26.0 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 11.6 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間では検出不能、6 時間までの尿中回収率は 36.3%であった。

3) 小児急性細菌感染症 28 例(扁桃炎 18 例, 中耳炎 2 例, 副鼻腔炎 1 例, 頸部リンパ節炎 1 例, 腎盂腎炎 6 例)に本剤 1 日 26.1~51.2 mg/kg を 3~4 回に分割、経口投与した。投与日数は 3~10 日であった。副鼻腔炎例に無効であった以外は著効(17 例)または有効(10 例)で、有効率は 96.4%であった。

症状としての副作用は認められず、GOT, GPT の一過性上昇を 3 例に認めただけであった。

4) 本剤の味と匂いは小児に十分受入れられるものと考えられた。

5) 以上の成績から、本剤は小児科領域において有用な新抗生剤で、1 回 10 mg/kg 1 日 3~4 回の投与によって効果が期待できると考えられた。

緒 言

Cefaclor (CCL) は米国 Eli Lilly 社で開発された新経口 cephalosporin 剤で、抗菌域は従来の経口剤と大差はないが、*Streptococcus pneumoniae* およびグラム陰性菌に対する抗菌力がすぐれているといわれる¹⁻⁹⁾。本剤については米国において既にかんりの症例があり、わが国における基礎的検討からも安全性が確認でき、臨床における有用性が期待されたので、以下の検討を行なった。

対象および方法

1) 臨床分離株の感受性

種々の菌種に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会法に準じて測定した。接種菌量は 10^6 /ml,

10^6 /ml 各 1 白金耳である。使用菌種は *Staphylococcus aureus* 14 株, *Escherichia coli* 9 株, *Klebsiella pneumoniae* biovar. oxytoca 42 株, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi* 各 3 株, *Salmonella* B 群, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii* 各 1 株, *Enterobacter* 5 株, *Pseudomonas aeruginosa* 8 株で、本剤と cephalexin (CEX) の抗菌力を比較した。

2) 吸収および排泄

(1) 家兎血中濃度

体重 2 kg 前後の白色健常家兎 6 羽を用い、本剤と CEX dry syrup の吸収動態を cross over にて比較した。両剤とも 20 g (力価) を蒸留水 200 ml に溶解し、必要量を胃内に注入した。まず本剤 100 mg/kg を 1 回

投与し、投与後 1/2, 1, 1 1/2, 2, 2 1/2, 3, 4, 5, 6 時間後に採血した。ついで 1 週間後 CEX について同様な操作を行なった。家兎は空腹にできないので、自然に摂食させながらの実験である。

(2) 小児における吸収、排泄

大腸炎回復期小児 4 例に本剤を 1 回経口投与し、1/2, 1, 2, 4 時間後に採血、また食前 30 分投与の 3 例は 2 時間毎に採尿、食後 2 時間で投与の 1 例は 6 時間までの全尿を一括、測定に供した。

測定方法は paper disc 法である。使用培地は、本剤では trypticase soy agar, CEX では antibiotic medium No. 4, 検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 (1.4×10^7 CFU/ml)。Standard は、本剤は pH 6.5, CEX は pH 6.0 の磷酸緩衝液で作製した。なお血清は pH 6.5, 0.1 M 磷酸緩衝液で 2 倍に、尿は 10, 100, 1,000 倍に希釈測定した。

3) 臨床検討

対象は 1977 年 12 月から 1978 年 10 月の間に当院小児科を受診した患児のうち、本剤投与が適当と考えら

れた 28 例(扁桃炎または腺窩性扁桃炎 18 例, 中耳炎 2 例, 副鼻腔炎, 頸部リンパ節炎各 1 例, 腎盂腎炎 6 例)で、性別は男児 17 例, 女児 11 例, 年齢は 1 カ月から 12 歳 9 カ月に及んでおり、乳児 5 例, 幼児 12 例, 学童 11 例であった。1 日量は 26.1~51.2 mg/kg であったが、20 mg/kg 台 7 例, 30 mg/kg 台 16 例, 40 mg/kg 台 4 例, 50 mg/kg 台 1 例で、3 回に分割 19 例, 4 回 9 例であった。投与日数は 3 日 2 例, 4 日 4 例, 7 日 17 例, 10 日 5 例, 総投与量は最小 0.9 g, 最大 12.0 g であった。

外来の場合は本剤投与後 3~4 日目と 1 週間目に来院させ、所見の変化を観察した。ただし腎盂腎炎では最初 3~4 日間できるだけ毎日来院させ、検尿と尿培養を行なった。

効果判定基準は、次回来院時(72~96 時間後)主要症状所見が著しく減退または消失していたものを著効, 1 週間目来院時に消失していたものを有効, その他を無効とした。

副作用の点検をかねて、投与前後の尿、末梢血、血液

Table 1 Sensitivity and its relationship of *Staphylococcus aureus* between cefaclor and cephalixin (14 strains)

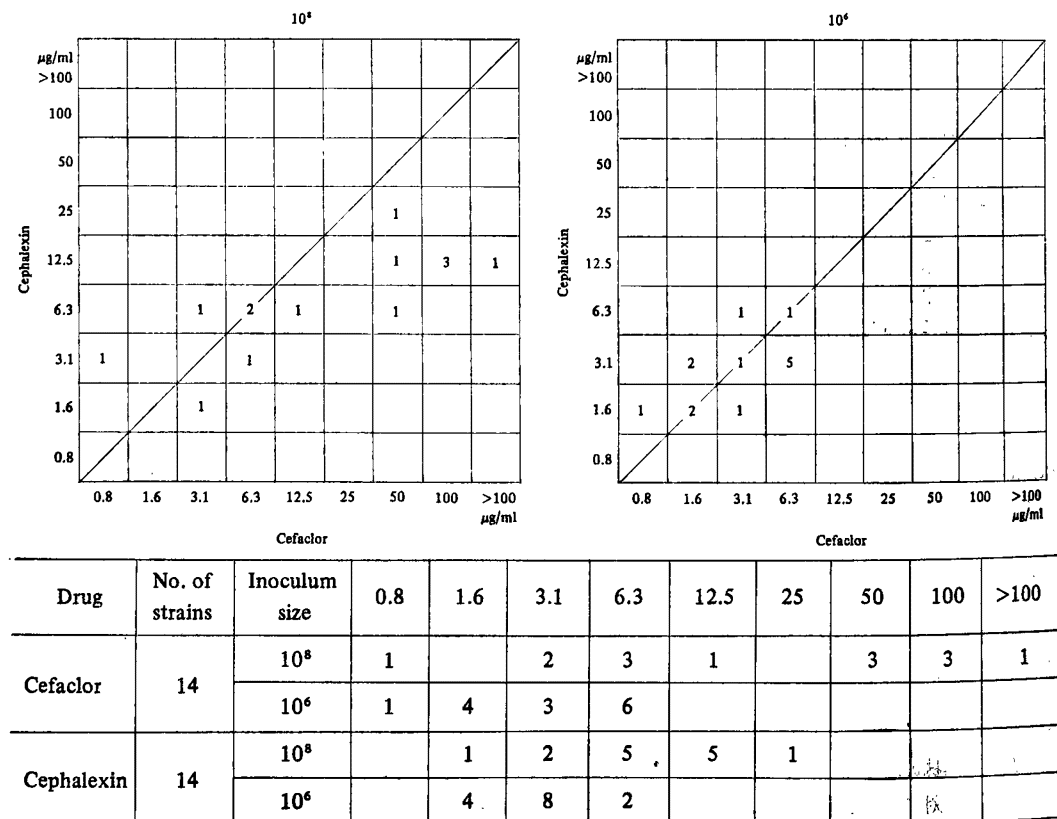
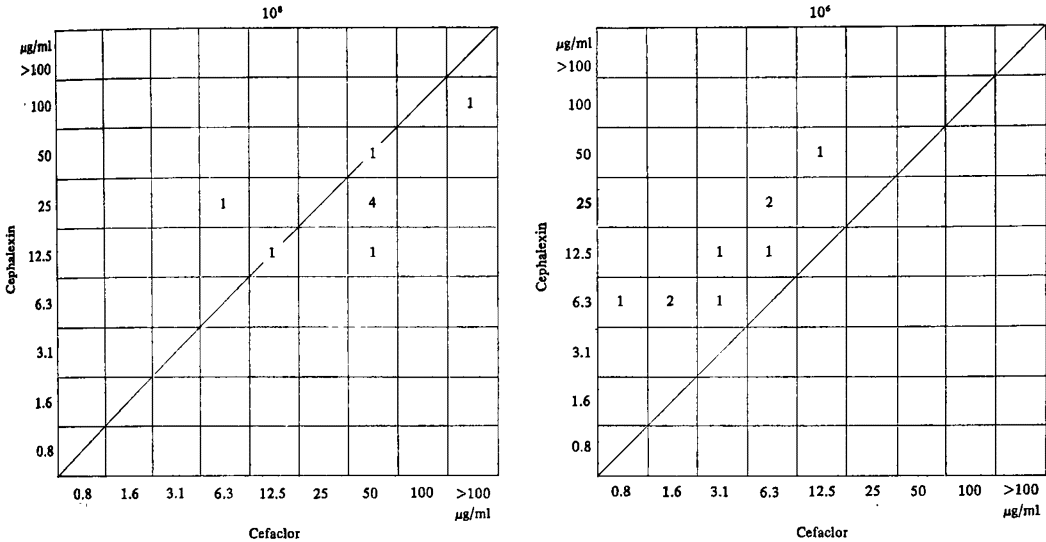


Table 2 Sensitivity and its relationship of *Escherichia coli* between cefaclor and cephalixin (9 strains)



Drug	No. of strains	Inoculum size	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100
Cefaclor	9	10^8				1	1		6		1
		10^6	1	2	2	3	1				
Cephalixin	9	10^8					2	5	1	1	
		10^6				4	2	2	1		

化学などの諸検査を行なった。

成 績

1) 抗菌力

Table 1 に *Staphylococcus aureus* 14 株の MIC 分布および本剤と CEX の相関を示した。 10^8 /ml 接種時本剤では 0.8~>100 µg/ml と広く分布していたのに対して、CEX は 1.6~25 µg/ml と比較的まとまっていた。接種菌量を 10^6 /ml にすると、本剤では 0.8~6.3 µg/ml、CEX では 1.6~6.3 µg/ml となった。感受性相関では 10^8 /ml 接種時は CEX の方が明らかにすぐれていたが、 10^6 /ml ではほぼ同等の成績であった。

Escherichia coli 9 株では、 10^8 /ml 接種時本剤では 6.3~>100 µg/ml、CEX は 12.5~100 µg/ml に分布し、ピークは本剤 50 µg/ml、CEX 25 µg/ml にあったが、 10^6 /ml では本剤 0.8~12.5 µg/ml、CEX 6.3~50 µg/ml で、本剤の方が明らかにすぐれていた (Table 2)。

Klebsiella pneumoniae biovar. oxytoca 42 株では、

10^8 /ml で本剤は 1.6~>100 µg/ml、CEX は 6.3~>100 µg/ml で、相関では CEX の方がややすぐれていたが、 10^6 /ml では 3.1 µg/ml 以下の菌株が本剤では 27 株認められたのに対して、CEX では約 ¾ の菌株が 3.1~12.5 µg/ml に分布し、1.6 µg/ml 以下のものはなかった。ただし 100 µg/ml 以上の高度耐性株は本剤の方が多かった (Table 3)。

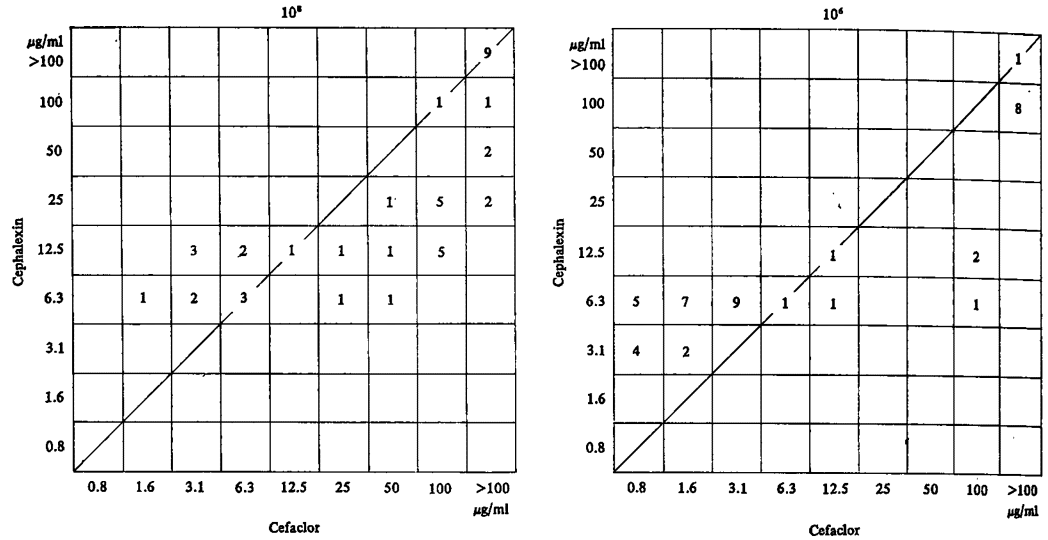
その他の菌種の成績を Table 4 にまとめた。*Proteus morganii*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* では本剤、CEX とともにほとんど抗菌力を示さず、*Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, *Proteus mirabilis* では、特に 10^6 /ml 接種時において、本剤の方が明らかにすぐれていた。

2) 吸収および排泄

(1) 家兎血中濃度

本剤および CEX dry syrup を 100 mg/kg 1 回経口投与した場合の血中濃度は、家兎は空腹にできないので cross over test にもかかわらずばらつきが多いが、ピークに達するのに、本剤は 30 分 3 例、1 時間 2 例、

Table 3 Sensitivity and its relationship of *Klebsiella pneumoniae* biovar. oxytoca between cefaclor and cephalixin (42 strains)



Drug	No. of strains	Inoculum size	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100
Cefaclor	42	10^8		1	5	5	1	2	3	11	14
		10^6	9	9	9	1	2			3	9
Cephalexin	42	10^8				8	13	8	2	2	9
		10^6			6	24	3			8	1

1 時間 30 分 1 例，平均 30 分であったのに対して，CEX は 30 分 1 例，1 時間 4 例，1 時間 30 分 1 例，平均 1 時間で，本剤の方が速やかに吸収された。また血中からの消失は逆に本剤の方がやや遅く，area under curve は例外もあったが，一般に本剤の方が大きく，利用率がすぐれているように思われた (Table 5, Fig. 1)。

(2) 小児における吸収，排泄

4 例の小児について検討した (Table 6)。食前 30 分投与が 3 例で，投与量は 10 mg/kg 前後であった。血中濃度のピークは 30 分にあり 7.6~10.6 $\mu\text{g/ml}$ ，1 時間で 2.56~8.4 $\mu\text{g/ml}$ と低下し，2 時間以降全例検出不能であった。尿中排泄は尿量によっても異なるものと思われるが，2 時間までの回収率が全例最も高く，6 時間までの総回収率は 37.8~82.0 (平均 62.5) %であった。

29.9 mg/kg を食後 2 時間に投与した症例では，ピークは 1 時間と遅延したが，26.0 $\mu\text{g/ml}$ と前 3 例に比べて dose response がみられ，2 時間でも 11.6 $\mu\text{g/ml}$ が検出された。4 時間では検出不能であった。尿中

濃度は 6 時間まで平均 1,874 $\mu\text{g/ml}$ と 10 mg/kg 投与時より高かったが，回収率は 36.3% であった。

3) 臨床使用成績

各症例の概要を一覧として Table 7 に示した。表の主要症状所見消失日数は投与開始日を 1 日として計算してある。例えば “3-Fever” とあるのは投与開始翌々日に下熱したことを示す。また所見は来院日しか観察できなかったもので，来院日までの日数以内として表示した。検出菌に対する本剤の感受性は測定していないが，disc 法で CEX または Cephaloridine (CER) にすべて (++) であった。

(1) 臨床効果

疾患別の臨床効果を Table 8 に示した。急性副鼻腔炎の 1 例に無効であっただけで，他はすべて著効ないし有効であり，全体として 28 例中著効 17 例，有効 10 例，無効 1 例で，有効率は 96.4% であった。副鼻腔炎例は高度の顆粒球減少症があり，慢性皮膚粘膜真菌症が疑われた症例で，常に感染を反復しており，防禦能低下も無効の一因であったと考えられる。なお症例 5

Table 4 Sensitivity of the other clinical isolates to cefaclor and cephalixin

Organism	No. of strains	Drug	Inoculum size	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	Cefaclor	10 ⁸				1					2
			10 ⁶	1	1	1						
		Cephalixin	10 ⁸					1		1		1
			10 ⁶				2	1				
<i>Salmonella typhi</i>	3	Cefaclor	10 ⁸	1		2						
			10 ⁶	3								
		Cephalixin	10 ⁸			1	2					
			10 ⁶			3						
<i>Salmonella B group</i>	1	Cefaclor	10 ⁸			1						
			10 ⁶		1							
		Cephalixin	10 ⁸					1				
			10 ⁶				1					
<i>Proteus mirabilis</i>	1	Cefaclor	10 ⁸				1					
			10 ⁶			1						
		Cephalixin	10 ⁸								1	
			10 ⁶						1			
<i>Proteus morganii</i>	1	Cefaclor	10 ⁸									1
			10 ⁶									1
		Cephalixin	10 ⁸									1
			10 ⁶									1
<i>Enterobacter</i>	5	Cefaclor	10 ⁸			1					1	3
			10 ⁶		1	1						3
		Cephalixin	10 ⁸				1		1			3
			10 ⁶				2					3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	Cefaclor	10 ⁸									8
			10 ⁶									8
		Cephalixin	10 ⁸									8
			10 ⁶									8

は *Staphylococcus aureus* が 4 日後の培養で著明に減少したが消失はしなかった。軟便のため 4 日目で服用を中止し、その後の検査はしていないが、症状所見の推移から有効と判定した。症例 20 は一旦軽快したが再燃がみられた。しかししばしば中耳炎を反復していた例であるので、症状消失に重点をおいて著効とした。

(2) 副作用

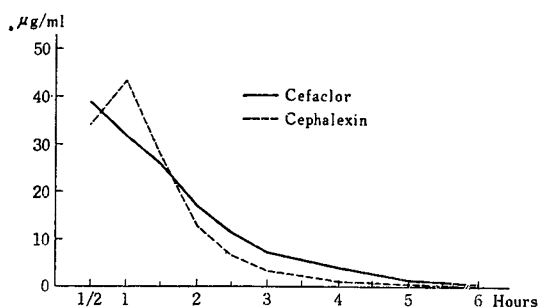
症例 2, 3 に下痢、嘔吐、4, 5 に軟便がみられた。しかし症例 2, 3, 4 は 12 月 12 日、症例 5 は 19 日に来院した例で、発症日がきわめて近接しており、その後の症例にはこれらの症状が全くみられず、感冒性下痢症が合併した可能性がもっとも強く疑われたので、副作用としては記載しなかった。他に発疹その他副作用と思われる症状を訴えたものはみられなかった。

Table 5 The serum levels ($\mu\text{g/ml}$) and areas under the curve ($\mu\text{g}\cdot\text{hour/ml}$) of cefaclor- and cephalixin-dry syrup after an oral administration of 100 mg/kg in rabbits (cross over test)

Drug	Rabbit No.	Serum ($\mu\text{g/ml}$)									Area under curve ($\mu\text{g hour/ml}$)
		1/2°	1°	1½°	2°	2½°	3°	4°	5°	6°	
Cefaclor	1	57.0	31.6	20.8	13.0	8.2	6.2	4.7	1.56	0.6	76.51
	2	28.2	29.2	27.0	23.2	13.6	7.2	2.92	0.6	ND	69.52
	3	16.2	24.6	28.0	23.6	14.6	11.2	8.0	2.96	1.16	73.14
	4	34.0	27.6	31.0	20.8	17.6	9.8	4.0	1.7	0.6	78.85
	5	13.6	37.6	30.0	12.2	7.8	5.9	2.2	0.6	ND	57.825
	6	80.0	38.0	14.4	7.4	4.1	1.82	0.6	ND*	ND	73.915
	Average	38.2	31.3	25.2	16.7	11.0	7.0	3.7	1.2	0.4	71.55
Cephalexin	1	8.4	26.4	35.2	29.0	13.6	7.0	1.96	1.28	0.8	65.19
	2	58.0	60.0	42.4	19.0	10.2	5.4	1.74	1.04	0.6	101.93
	3	18.0	42.0	23.6	9.0	5.2	2.28	0.6	ND	ND	51.21
	4	20.4	42.4	26.4	7.4	4.24	1.98	0.6	0.6	ND	53.11
	5	29.6	33.0	9.6	3.8	1.6	0.9	0.6	0.6	ND	40.68
	6	68.0	52.0	23.6	8.4	3.8	1.92	0.6	ND	ND	79.94
	Average	33.7	42.6	26.8	12.8	6.4	3.2	1.0	0.6	ND	65.25

(*) : not detectable

Fig. 1 The serum levels of cefaclor and cephalixin dry syrup after an oral administration of 100 mg/kg in rabbits (Cross over test: average levels of 6 rabbits)



検査成績を Table 9 に示した。表の症例 No. は Table 7 と同じものを使用してある。

検尿では本剤によると考えられる異常は認めなかった。末梢血では、症例 21 で初めから貧血および顆粒球

減少が認められた。好中球 % が 15% から 6% となっているが、有意のものとは考えられず、その後もこの程度の増減を反復している。症例 20 で投与終了 3 日後好中球 1% であった。この症例は化膿性髄膜炎治療後中耳炎を反復している症例で、大量の Penicillin G 投与で一時 DIC を惹起し、肝機能も悪化している。投与終了時は 11% で、引続き Minocycline を使用しており、直接本剤によるものとは断定できない。その後徐々に正常化した。好酸球増多は認められなかった。

GOT, GPT の一過性上昇が症例 3, 20 および 26 でみられた。逆に投与前高値を示した症例 5, 19 では本剤投与にもかかわらず低下または正常化した。

BUN は本剤投与により特に上昇したと思われる例は認められず、投与前高値を示し、投与後正常化した 1 例 (症例 4) があった。

要するに本剤による副作用と考えられたのは GOT, GPT 上昇の 3 例だけで、いずれも一過性であった。

(3) 服用状況

本剤の味や匂いを嫌がったために服用できなかったも

Table 6 Absorption and excretion of cefaclor dry syrup after an oral administration in children

Case	Sex	Age	Body weight (kg)	Dose		Serum (μg/ml)				Urine					
				Time	mg	mg/kg	1/2°	1°	2°	4°	Hours after administration	0~2	2~4	4~6	Total
A	F	10y 11m	32.0	30 min. before break- fast	300	9.4	10.6	8.4	ND*	ND	Volume (ml)	70	30	40	140
											Concentration (μg/ml)	920	1,320	232.5	809.3
											Recovery rate (%)	21.5	13.2	3.1	37.8
B	M	9y 1m	28.0	30 min. before break- fast	300	10.7	10.6	3.56	ND	ND	Volume (ml)	240	200	340	780
											Concentration (μg/ml)	920	107	10.9	315.3
											Recovery rate (%)	73.6	7.1	1.2	82.0
C	M	6y 8m	20.0	30 min. before break- fast	200	10.0	7.6	2.56	ND	ND	Volume (ml)	90	35	50	175
											Concentration (μg/ml)	1,350	340	36	773.1
											Recovery rate (%)	60.8	6.0	0.9	67.6
D	M	13y 7m	53.5	2 hours after break- fast	1,600	29.9	16.8	26.0	11.6	ND	Volume (ml)				310
											Concentration (μg/ml)				1,874
											Recovery rate (%)				36.3

(*) : not detectable

Table 7 A summary of the patients treated with cefaclor dry syrup

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Causative organism	Cefaclor	
						Daily dose (mg)	mg/kg
1	8y 11m	F	27.0	Tonsillitis	<i>Streptococcus pyogenes</i> (Group A) CEX (+++)	800	29.6
2	3y 5m	F	12.0	Lacunar tonsillitis	Unknown	400	33.3
3	4y 1m	M	16.0	Tonsillitis	<i>H. influenzae</i> CEX (+++)	600	37.5
4	12y 9m	M	45.0	Tonsillitis Acute nephritis	Unknown	1600	35.6
5	1y 8m	M	11.5	Tonsillitis	<i>Staphylococcus aureus</i> CER (+++)	300	26.1
6	7y 1m	F	29.0	Lacunar tonsillitis	Unknown	900	31.0
7	5y 7m	M	18.5	Lacunar tonsillitis	<i>H. influenzae</i> CEX (+++)	600	32.4
8	7y 10m	M	22.0	Tonsillitis	Unknown	800	36.4
9	6y 2m	F	19.0	Tonsillitis	Unknown	600	31.5
10	4y 5m	M	17.0	Lacunar tonsillitis	Unknown	600	35.3
11	3y 7m	M	19.0	Lacunar tonsillitis	<i>Staphylococcus aureus</i> CEX (+++)	600	31.6
12	5y 1m	M	17.0	Lacunar tonsillitis	Unknown	600	35.3
13	5y 2m	M	15.0	Tonsillitis	Unknown	600	40.0
14	7y 6m	F	29.0	Lacunar tonsillitis	Unknown	900	31.0
15	7y 7m	F	29.5	Lacunar tonsillitis	<i>H. influenzae</i> CEX (+++)	1200	40.7
16	6y 4m	M	21.6	Lacunar tonsillitis	Unknown	800	37.0
17	4y 9m	M	14.5	Lacunar tonsillitis	Unknown	600	41.4
18	10m	M	9.5	Tonsillitis Otitis media	Unknown	300	31.6
19	11m	M	10.5	Otitis media	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	300	28.6
20	11m	M	10.5	Otitis media	<i>Streptococcus pneumoniae</i> CER (+++)	300	28.6
21	4y 8m	M	13.5	Acute sinusitis Neutropenia	<i>Staphylococcus aureus</i> CER (+++)	400	29.6
22	2y 7m	M	12.5	Cervical lymphadenitis	Unknown	400	32.0
23	7y 8m	F	32.0	Pyelonephritis	Unknown	900	28.1
24	10y 1m	F	30.5	Pyelonephritis	<i>Proteus mirabilis</i> CEX (+++)	900	29.5

p.o.			Day of disappearance of cardinal signs and symptoms	Result	Adverse reactions
Number of divided doses	Duration (days)	amount (g)			
4	7	5.6	<4-Positive culture, 4-Fever, <7-Injected throat	Good	None
4	4	1.6	2-Fever, <4-Injected throat, white coat	Excellent	None
3	4	1.8	<4-Positive culture, 3-Fever, <7-Injected throat	Excellent	None
4	7	11.2	<4-Injected throat, 8-Swelling of lymphnode	Excellent	None
3	4	0.9	<4- <i>S. aureus</i> decreased, 2-Fever, <4-Injected throat	Good	None
3	7	6.3	2-Fever, <4-Injected throat, white coat	Excellent	None
3	7	4.2	<4-Positive culture, 3-Fever, <4-Injected throat, white coat	Excellent	None
4	10	8.0	2-Fever, <7-Injected throat	Good	None
3	7	4.2	3-Fever, <7-Injected throat	Good	None
3	7	4.2	3-Fever, <7-Injected throat, white coat	Good	None
3	3	1.8	<4-Positive culture, 2-Fever, <4-White coat	Good	None
3	7	4.2	3-Fever, <4-Injected throat, <7-White coat	Good	None
3	7	4.2	3-Fever, <5-Swelling of lymph node, <7-Injected throat	Good	None
3	7	6.3	2-Fever, <4-Injected throat, white coat	Excellent	None
4	10	12.0	3-Fever, <4-Positive culture, Injected throat, white coat	Excellent	None
4	7	5.6	2-Fever, <4-Injected throat, white coat	Excellent	None
3	4	2.4	3-Fever, <5-Injected throat, white coat	Excellent	None
3	10	3.0	<7-Injected throat, otitis media	Good	None
3	10	2.8	3-Fever, otorrhea	Excellent	None
3	10	2.8	2-Fever, 3-Otalgia	Excellent	None
4	7	2.8	Fever, swelling of the face unchanged	Failure	None
4	3	1.2	2-Fever, <4-Pain, injected throat. Swelling decreased in 4 days	Excellent	None
3	7	6.3	2-Proteinuria, pyuria	Excellent	None
3	7	6.3	2-Bacteriuria, fever, proteinuria, pyuria	Excellent	None

Table 7 Cont'd.

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Causative organism	Cefaclor	
						Daily dose (mg)	mg/kg
25	10y 2m	F	30.0	Pyelonephritis	<i>Proteus mirabilis</i> CER (+++)	900	30.0
26	6m	F	7.1	Pyelonephritis VUR	<i>Proteus morganii</i> CER (+++)	300	42.3
27	3y 5m	F	17.5	Pyelonephritis (recurrent)	Unknown	600	34.3
28	1m	M	3.91	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> CEX (+++)	200	51.2

のはなかった。したがって本剤の味と匂いは一般に小児に受け入れられやすいものと思われた。

考 按

Staphylococcus aureus に対する CCL の抗菌力は CEX と同等^{1,2)}か、またはややまさる³⁻⁵⁾とする報告が多く、わが国の集計⁶⁾でも同様であったのに対して、われわれの成績 (Table 1) では、 10^8 /ml では明らかに CEX の方がすぐれ、 10^6 /ml ではほぼ同等と若干異なっている。しかし BILL & WASHINGTON³⁾ は CCL は CEX より *Staphylococcus* の産生する penicillinase に弱いと述べており、わが国の集計⁶⁾でも 10^8 /ml 接種時の CCL の MIC 分布は CEX より幅が広く、高度耐性株が多い。成績としては示さなかったが、われわれの使用した 14 株のうち、10 株が 10^8 /ml で Ampicillin (AB PC) に 25 μ g/ml 以上であり、本剤に 50 μ g/ml 以上であった 7 株はすべてこのなかに入っている。したがって諸家の成績との差は菌株の産生する β -lactamase の性格に由来するものかと考えられる。*Escherichia coli* については、諸家の成績¹⁻⁷⁾はいずれも CEX に対する本剤の優位性を認めている。われわれの成績 (Table 2) でも、 10^6 /ml では同様であったが、 10^8 /ml では本剤の方がすぐれているものは 9 株中 1 株しかなく、6 株は CEX の方がわずかではあったが MIC が低かった。本剤の cephalosporinase に対する安定性は CEX と同等であるが、penicillinase に対しては CEX の方が安定であるといわれる⁸⁾。われわれの 9 株の ABPC 感受性は 12.5~100 μ g/ml (10^8 /ml) であったが、12.5 μ g/ml は 2 株で、うち 1 株は本剤、CEX とともに 12.5 μ g/ml、1 株は本剤 6.3 μ g/ml、CEX 25 μ g/ml であり、他の ABPC 25 μ g/ml 以上の 7 株中に CEX の MIC の方が低い 6 株が入っている。*Klebsiella pneumoniae* biovar. oxytoca (Table 3) において、本剤の方が MIC

が低い株が多いと同時に高度耐性株も多いという成績も同様な理由によるのかも知れない。その他の菌種における成績 (Table 4) は諸家の報告¹⁻⁸⁾とほぼ一致していた。

われわれは検討できなかったが、*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* において本剤が CEX よりすぐれていることが認められており^{2-4,6,8,9)}、また殺菌力が強い⁶⁾ことは本剤の大きな特長であろう。

本剤の吸収、排泄について、KORZENIOWSKI ら¹⁰⁾は成人 volunteer に対する 250 mg カプセル投与時を CEX と比較し、本剤の方が血中濃度のピークが低く、半減時間も短く、6 時間までの尿中回収率も少なかったと報告している。われわれの家兎での成績 (Table 5, Fig. 1) では、ピークはやや低いが、吸収が速やかで、半減時間はむしろ長く、area under curve もややすぐれていた。小児では検討が困難なため家兎実験を行なったのであるが、家兎は経口剤の吸収を検討するのに決して適当な動物ではない¹¹⁾。しかしわが国における成人の成績⁶⁾では血中濃度は低いが、消失は遅く、われわれの成績と軌を一にしている。ただしいずれにしても差は僅少であり、本剤が吸収、排泄の面で CEX を越える特徴をもっているとはいいい難い。

4 例の小児における成績 (Table 6) では、10 mg/kg 投与で、ピークは 30 分にあり、7.6~10.6 (平均 9.6) μ g/ml で、他の小児科施設の成績⁶⁾よりはやや高かったが、有意の差とは考えられない。30 mg/kg 投与時のピークは 26.0 μ g/ml と dose response が認められた。本例ではピークが 1 時間と遅かったが、恐らく食後投与のため⁶⁾であろう。いずれにしても本剤 10 mg/kg 投与で投与対象となる諸菌種の 10^6 /ml における MIC を越えることはほぼ可能と考えられたが、その差は小さく、食事の影響⁶⁾については注意する必要がある。

臨床効果については、28 例中無効はわずか 1 例、有

p.o.			Day of disappearance of cardinal signs and symptoms	Result	Adverse reactions
Number of divided doses	Duration (days)	Total amount (g)			
3	7	6.3	2-Bacteriuria, fever, pyuria, 3-Proteinuria	Excellent	None
3	7	2.1	2-Bacteriuria, 4-Fever, proteinuria, 8-Pyuria	Good	None
3	7	4.2	2-Nausea, pyuria	Excellent	None
4	7	1.4	3-Bacteriuria, 2-Fever, proteinuria, pyuria	Excellent	None

Table 8 Results of clinical trial of cefaclor dry syrup

Diagnosis	No. of patients	Excellent	Good	Failure	Efficacy rate %
Tonsillitis	18	9	9	0	100
Otitis media	2	2	0	0	100
Sinusitis	1	0	0	1	0
Lymphadenitis	1	1	0	0	100
Pyelonephritis	6	5	1	0	100
Total	28	17	10	1	96.4

効率 96.4% であった。全国集計における小児科領域での有効率は 88.9% であり⁶⁾、症例差もあるので同等の成績であろう。本剤の場合 1 日 4 回投与と 3 回投与との間に有意差が認められず、また本剤 3 回接触で CEX 4 回接触より菌数減少上有利であるという実験成績も得られている⁶⁾。経口剤の投与対象となる疾患には自然治癒傾向が強い軽、中等症が多く、ある程度体内の生菌数を減らすことができれば、生体側の防禦機構が働いて速やかに治癒に向かうであろう。本剤は CEX よりも MIC と最小殺菌濃度との開きが少なく、短時間で溶菌する⁶⁾ から、CEX ほど接触時間に依存する必要は少ないであろう。ここに投与回数を減少させる根拠があるとも思われるが、いずれにしても十分な有効濃度が接触した場合のことであり、上述の MIC と血中濃度の成績からみれば、1 回投与量は 10 mg/kg を越えることが必要で、更に増量を要する場合もあろう。また中等症以上の症例あるいは治癒傾向の低い小児では、4 回投与の方が望ましいと考えられる。

副作用については、4 例に軟便、下痢、嘔吐がみられたが、上述のように感冒性下痢症合併の可能性が強い。

その後の 23 例では全くみられず、本剤ではむしろ下痢が少ないという印象をうけた。全国集計⁶⁾でも消化器症状は、成人 1,389 例中 21 例 (1.5%)、小児 633 例中 7 例 (1.1%) にすぎなかった。GOT、GPT 上昇を 28 例中 3 例 (10.7%) に認めた。全国集計では GOT 上昇 0.95%、GPT 上昇 0.41%⁶⁾ で、われわれの場合高率であったが、1 例はウイルス感染が合併したと考えられ、1 例はそれまでの Penicillin、Cephalosporin 剤の大量頻回使用によって既に GOT、GPT 高値を示していた症例であるので、必ずしも本剤だけの責任とはいえず、しかも 3 例とも投与終了後間もなく低下した。

経口剤では小児の場合内服しやすいことが必要である。この点本剤 dry syrup の服用を拒否したものはなく、十分小児に受入れられるものと考えられた。

以上を総合すると、本剤は小児科領域において十分有用な新経口 Cephalosporin 剤であると考えられる。

本論文の要旨は 1978 年 10 月 20 日第 25 回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した。

Table 9 Laboratory examination

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Duration of treatment (days)	7	4	4	7	4	7	7	10	7	7
Days after treatment	0	7	1	7	14	0	7	29	0	52
Protein (mg/dl)	±	-	+	-	++	+++	+	-	-	-
Sugar (mg/dl)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sedi- ment	RBC (HPF)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	WBC (HPF)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
RBC (×10 ⁶)	456	431	480	512	469	441	503	475	467	435
Hb (g/dl)	13.3	12.0	11.6	12.4	12.5	11.7	13.1	12.4	12.7	11.9
Ht (%)	39.7	37.4	36.3	38.7	37.2	36.0	39.4	37.3	38.4	35.3
WBC (×10 ³)	123	73	50	106	65	56	50	45	62	94
Neutrophils (%)	96	60	27	54	71	43	48	58	36	23
Eosinophils (%)	0	3	0	0	0	1	5	1	9	1
Platelet (×10 ³)	19.2	39.1	16.5	40.7	44.3	47.5	20.0	26.5	13.8	19.4
Reticulocyte (%)	5	4	1	5	0	2	7	7	24	4
GOT (U.)	32	23	34	34	47*	93*	15	19		46*
GPT (U)	14	10	12	17	19	101*	10	20		18
chemistry	ALP (K-A-U.)	17.3	12.3	10.9	10.3	15.4	12.0	13.1	20.7	18.3
BUN (mg/dl)	12	11	11	16	19	9	51*	21*	15	17
C R P	3+	-	1+	-	1+	-	1+	-	-	-
ASLO (Todd U.)	240	640	<40	<40	<40	<40	160	40		<40

(*) : Abnormal value probably not due to the infection itself

Case No.	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Duration of treatment (days)	3	7	7	7	10	7	4	10	10	10	7
Days after treatment	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Protein (mg/dl)	±	-	-	-	±	-	±	-	-	-	±
Sugar (mg/dl)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sedi- RBC (/HPF)	0-1	0-1	0	0	1-2	0	0	0	0	0	0
WBC (/HPF)	2-3	1-2	0	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0	0	0
RBC (×10 ⁴)	456	465	428	532	510	436	460	523	560	463	274*
Hb (g/dl)	12.8	10.8	12.2	14.3	13.6	12.9	12.8	11.6	15.3	11.9	11.4
Ht (%)	38.1	34.0	35.7	42.9	40.5	38.6	37.6	36.2	45.0	36.4	34.8
WBC (×10 ³)	84	67	66	101	90	86	93	155	111	158	109
Neutrophils (%)	63	43	67	68	93	51	82	17	22	16	11
Eosinophils (%)	0	1	0	2	0	1	2	1	6	7	2
Platelet (×10 ⁴)	28.8	41.6	18.4	15.5	17.6	50.0	27.6	22.3	15.4	14.3	33.9
Reticulocyte (%)	3	10	11	3	9	14	2	10			
GOT (U.)	33	24	25	30	20	17	32	24	355*	165*	104*
GPT (U.)	15	10	9	12	13	12	13	11	212*	180*	130*
Al-P (K-A-U.)			11.8	12.5	13.6	15.5	15.5		18.2	24.8	23.8
BUN (mg/dl)	10		9	10	12	13	12	5	11	14	14
CRP	-	3+	2+	3+	5+	-	3+	-	2+	-	-
ASLO (Todd U.)	<40	<40	<40	40	80	160	160	<40	<40	4+	4+

Case No.	22	23	24	25	26	27	28
Duration of treatment (days)	3	7	7	7	7	7	7
Days after treatment	0	0	7	0	6	10	0
Protein (mg/dl)	-	+	-	+	-	-	-
Sugar (mg/dl)	-	-	-	-	-	-	-
Sediment	0	2-3	0	0	0	0	0
RBC (/HPF)	0	30-40	0	Many	0	0-1	Many
WBC (/HPF)	0	30-40	0	Many	0	0-1	Many
RBC (x10 ⁴)	430	497	468	445	434	427	446
Hb (g/dl)	12.1	14.2	13.7	12.0	12.6	12.3	12.4
Ht (%)	33.2	41.1	39.7	38.0	36.9	36.0	36.8
WBC (x10 ³)	98	138	90	87	57	66	52
Neutrophils (%)	58	73	42	82	54	67	51
Eosinophils (%)	1	1	4	1	1	0	2
Platelet (x10 ⁴)	26.1	35.9	37.4	34.6	35.9	31.8	35.8
Reticulocyte (%)	3	7	8	6		22.2	55.0
GOT (U.)	25	22	18	15	15	18	32
GPT (U.)	14	11	10	3	6	15	18
ALP (K-A-U)	13.1	21.9	24.3	24.5		10.5	15.5
BUN (mg/dl)	6	8	17	11	12	15	11
CRP	1+	3+	-	-	-	-	-
ASLO (Todd U.)	80	40	40	40	<40		

引用文献

1) SANTORO, J. & M. E. LEVISON: *In vitro* activity of cefaclor, a new orally administered cephalosporin antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemoth. 12(3): 442-443, 1977

2) NEU, H. C. & K. P. FU: Cefaclor: *In vitro* spectrum of activity and beta-lactamase stability, Antimicrob. Agents & Chemoth. 13(4): 584-588, 1978

3) BILL, N. J. & J. A. WASHINGTON II: Comparison of *In vitro* activity of cephalexin, cephradine and cefalor. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11(3): 470-474, 1977

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

5) SILVER, M. S.; G. W. COUNTS, D. ZELENKIN & M. TURCK: Comparison of *in vitro* antibacterial activity of three oral cephalosporins: cefaclor, cephalexin and cephradine. Antimicrob. Agents & Chemoth. 12(5): 591-596, 1977

- 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)
- 7) SCHELD, W. M.; O. M. KORZENIOWSKI & M. A. SANDE: *In vitro* susceptibility studies with cefaclor and cephalixin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12(2): 290~292, 1977
- 8) SHADOMY, S.; G. WAGNER & M. CARVER: *In vitro* activities of five oral cephalosporins against aerobic pathogenic bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12(15): 609~613, 1977
- 9) SINAI, R.; S. HAMMERBERG, M. I. MARKS & C. H. PAI: *In vitro* susceptibility of *Haemophilus influenzae* to sulfamethoxazole-trimethoprim and cefaclor, cephalixin and cephadrine. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 13(5): 861~864, 1978
- 10) KORZENIOWSKI, O. M.; W. M. SCHELD & M. A. SANDE: Comparative pharmacology of cefaclor and cephalixin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12(2): 157~162, 1977
- 11) 小林 裕, 森川嘉郎, 春田恒和, 吉岡伸子: 小児科領域における S-6470 の基礎的, 臨床的検討。 *Jpn. J. Antibiot.* 30(9): 729~737, 1977

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFACLOR DRY SYRUP IN CHILDREN

YUTAKA KOBAYASHI, YOSHIRO MORIKAWA, TSUNEKAZU HARUTA and TORU FUJIWARA

Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital, Kobe, Japan.

Fundamental and clinical studies were made on cefaclor, a new oral cephalosporin, and the following results were obtained.

1) MICs were compared with those of cephalexin on the following clinical isolates: 14 strains of *Staphylococcus aureus*, 9 strains of *Escherichia coli*, 42 strains of *Klebsiella pneumoniae* biovar. oxytoca, each 3 strains of *Klebsiella pneumoniae* and *Salmonella typhi*, each 1 strain of *Salmonella* B group *Proteus mirabilis*, and *Proteus morganii*, 5 strains of *Enterobacter* and 8 strains of *Pseudomonas aeruginosa*. With each 10^8 /ml of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, cefaclor had a higher MIC against a number of strains. However, with 10^6 /ml of each inoculum, cefaclor had almost equal and higher antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, respectively. Bacterial strains which showed less sensitivity to cefaclor than to cephalexin with the number of organism at 10^8 /ml were resistant to ampicillin. A similar tendency was noted in the case of *Klebsiella pneumoniae* biovar. oxytoca. Cefaclor was definitely more potent than cephalexin against *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* and *Proteus mirabilis*. Both drugs showed almost no antibacterial activity against *Proteus morganii*, *Enterobacter* and *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Cross over tests in absorption of dry syrup of cefaclor and cephalexin were performed in rabbits. Peak blood concentration after a single oral administration of 100 mg/kg was lower than that of cephalexin, but there were noted the following trends with cefaclor, which include a shorter time required to attain the peak value, a longer half-time of decrease of blood level and a larger area under curve. When a single oral dose (10 mg/kg) of cefaclor was given to three children before meals, its blood concentration was maximum at 30 min. after administration, i. e., 7.6~10.6 μ g/ml (average: 9.6) and was too low to be detected in 2 hours. Urinary recovery rate up to 6 hours ranged from 37.2 to 82.0% with an average value of 62.5%. In one patient who received 29.9 mg/kg orally, the blood concentration was at its peak at 1 hour, i. e., 26 μ g/ml, 11.6 μ g/ml at 2 hours, and undetectable at 4 hours. Urinary recovery rate up to 6 hours was 36.3%.

3) The following 28 patients with acute bacterial infections were treated for 3 to 10 days with an oral administration of cefaclor, 26.1~51.2 mg/kg/day, divided in 3 to 4 doses: tonsillitis (18 cases), otitis media (2), sinusitis (1), cervical lymphadenitis (1) and pyelonephritis (6). The overall efficacy rate was 96.4%: excellent in 17 cases and good in 10, and failure in a case of sinusitis. No clinical adverse reactions were noted. Transient elevation of GOT and GPT was noted in 3 patients.

4) Flavor and odor of cefaclor appeared to be well palatable to children.

5) Based on the above results, cefaclor is considered to be a potent new antibiotic in the treatment of bacterial infections in children and a favorable clinical response is expected with the dosage of 40 mg/kg/day divided in 3 to 4 doses.