

## 耳鼻咽喉科領域感染症における新 Cephalosporin 系抗生物質 Cefaclor granula の臨床的検討

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

(昭和 55 年 1 月 25 日受付)

新経口用 cephalosporin 系抗生物質 cefaclor 細粒を耳鼻咽喉科領域の主として急性化膿性中耳炎を中心とした小児急性感染症25症例に経口投与し、その臨床治療効果を検討した。Cefaclor の投与法は、1日量 240~450 mg (約 40 mg/kg) を1日3回に分割内服し、4~12日間投与した。

急性化膿性中耳炎 20 例では、大部分の症例で平均3日後に耳漏の停止、鼓膜膨隆の消失、耳痛の軽快ならびに菌培養陰性など主要所見の改善が認められ、平均6日後には治癒に到り、この結果、著効 10 例、有効 9 例、やや有効 1 例という成績が得られた。耳嚢 2 例では、平均3日後に耳漏停止、耳痛軽快が認められ、平均6日後には外耳道壁粘膜の発赤・腫脹の消退、外耳道の乾燥がみられ、著効 1 例、有効 1 例という結果であった。急性腺窩性扁桃炎 3 例では、いずれも投与2日間で全身状態の回復、咽頭痛、嚥下痛、扁桃腺栓子などの軽快消失がみられ、4日後には治癒に到り、全例著効という成績であった。これらをまとめると、今回対象とした 25 症例では、著効 14 例、有効 10 例、やや有効 1 例となり、全体の 96% は有効以上という優れた成績であった。また、感染病巣から分離した *S. aureus* 9 株、*S. pyogenes* 3 株、*S. pneumoniae* 1 株および *H. influenzae* 2 株に対して良好な抗菌治療効果を示し、これらの細菌に対する cefaclor の MIC 値と臨床治療効果との間におおむね相関関係が認められ、本剤の有用性を裏づける成績が得られた。なお、臨床的に副作用と思われる症状の発現は認められなかった。

### 緒 言

耳鼻咽喉科領域における感染症は、解剖学的に各種病原菌の上気道への侵入門口である関係上、生体宿主側の感染防禦能の低下に伴い容易にグラム陽性、陰性菌により発症し易く、細菌の薬剤耐性化、菌交代あるいは混合感染などにより感染病像は多彩を極め、その化学療法の効果をも阻害させる結果となっている。

近年、細菌感染症に対する化学療法剤は、急速に進歩発展がみられ、その開発傾向はほとんど  $\beta$ -lactam 系と Aminoglycoside 系抗生物質およびその他の抗菌性物質に絞られてきた。Cephalosporin 系抗生物質の研究開発は、グラム陰性桿菌、とりわけ *P. aeruginosa*、*Klebsiella* および *Proteus* などに強い抗菌作用を有し、しかも吸収排泄がすぐれ、副作用の軽微な新規の誘導合成剤が相ついで登場してきたことは注目すべき事実である。

著者は、さきに新 Cephalosporin 系抗生物質 Cefaclor (CCL) について、その基礎的ならびに臨床的検討を行なったが、今回とくに CCL 細粒を小児の急性感染症に対して臨床応用した結果、すぐれた治療効果をおさめ

たので報告する。

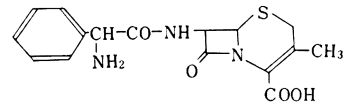
### 臨床治療成績

耳鼻咽喉科領域における小児の急性感染症に対して CCL 細粒を経口投与し、その治療成績の検討を行った。

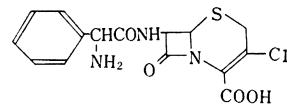
#### 1. 使用対象および方法

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症、すなわち、Table 1 に示したとおり、急性化膿性中耳炎 20 例、

Fig. 1 Comparison of chemical structures



Cephalalexin



Cefaclor

Table 1 Disease treated with cefaclor granula

Diagnosis	Sex		Total
	Male	Female	
acute purulent otitis media	12	8	20
furuncle of ear	2		2
acute lacunar tonsillitis	3		3
Total	17	8	25 cases

耳癰2例および急性腺窩性扁桃炎3例、総計25例(男17例、女8例)をCCL細粒の使用対象とした。

CCLの使用方法は、通常1日40mg/kgの割合で3回分服投与を行なった。

なお、CCL細粒の経口投与にさいして、感染病巣から膿汁または分泌物中から病原菌の分離同定を行ない、その病巣分離菌のMICを測定して臨床治療効果を検討する場合の参考資料とした。

また、CCL細粒の経口投与による治療効果を検討する関係上、本剤使用中は他の化学療法剤の併用はいっさい行なわなかった。

## 2. 治療効果の判定基準

CCL細粒の経口投与による臨床治療効果の判定基準は、いちおう便宜的に著効、有効、やや有効および無効の4段階に区分判定した。すなわち、CCL細粒の経口投与後5日以内に全身状態が回復し、感染病巣の菌培養が陰性化、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛あるいは排膿などが消失治癒したものを著効 Excellent (卅)、同様状態が10日以内に消失治癒したものを有効 Good (卅)、CCL細粒の経口投与開始後10日以内上治療に日数を要したものをやや有効 Fair (+)、CCL細粒経口投与後まったく症状の改善治癒傾向の認められなかったものを無効 Poor (-)と判定した。

## 3. 臨床治療成績

耳鼻咽喉科領域における小児の急性感染症25例に対してCCL細粒の経口投与を行ない、本剤の治療効果を検討した結果、その治療成績は、Table 2に示したとおりとなったが、以下CCL細粒療法の治療成績を各疾患別について詳述する。

### i) 急性化膿性中耳炎

本疾患20例に対してCCL細粒を1日240~450mgを3回分服、4~12日間にわたり投与した結果、Table 2に示したとおり、CCL細粒投与平均3日後に耳痛が軽快、耳漏停止し、鼓膜の膨隆が消失、菌培養陰性となり、投与平均6日後に耳内閉塞感、難聴、鼓膜の発赤、穿孔などが消退し治癒した。本症例の耳漏中から*S. aureus* 6株、*S. pyogenes* 1株、*S. pneumoniae* 1株、*S. aureus*+*H. influenzae*の混合感染1、*S. aureus*+*S. pyogenes*の混合感染1を分離同定し、10例は菌培養陰性あるいは培養しえなかった症例であった。*S. aureus*は0.78~12.5 μg/ml、*S. pyogenes*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*などは<0.2~0.39 μg/mlのMICを示した。

本疾患に対するCCL細粒の治療効果は、臨床的に著効10例、有効9例およびやや有効1例の結果がえられた。

ii) 耳癰: 本疾患2例に対してCCL細粒1日450mgを3回分服、4~8日間投与させた結果、Table 2に示したとおり、CCL細粒投与平均3日で耳痛軽快、耳漏停止し、菌培養が陰性となり、投与平均6日間で外耳道内が乾燥し、外耳道壁粘膜の発赤、腫脹は消退した。本疾患1例の耳漏中から*S. aureus*を分離同定し、そのMICは1.56 μg/mlで他の1例は培養しなかった。

本疾患に対するCCL細粒の治療効果は、臨床的に著効1例および有効1例となった。

iii) 急性腺窩性扁桃炎: 本疾患3例に対してCCL細粒を1日450mgを3回分服、4日間投与した結果、Table 2に示したとおり、CCL細粒投与2日間で全身状態が回復し、咽頭痛、嚥下痛、扁桃膿栓子などが軽快消失、扁桃の発赤、浮腫、腫脹などは4日で消退治癒した。

口蓋扁桃の膿栓子から*S. aureus*+*H. influenzae*の混合感染1、および*S. pyogenes* 1株を分離同定し、そのMICは0.2~0.78 μg/mlで1例は培養しなかった。

本疾患に対するCCL細粒の治療効果は、臨床的にも3例とも著効であった。

iv) 副作用: 耳鼻咽喉科領域における急性感染症25例に対してCCL細粒1日240~450mgを4~12日間にわたり経口投与を行なったが、とくに臨床的に副作用と思われる症状の発現はまったく認められなかった。

以上、耳鼻咽喉科領域における代表的と考えられる急性感染症25例に対してCCL細粒療法を行ない、臨床治療効果を検討した結果、その疾患別治療効果は、Table 3に示したとおり、著効14例、有効10例および無効1例となり、著効、有効例を合算すると24例(96%)の成績をおさめた。CCL細粒の分離菌別治療効果は、Table 4に示したとおり、*S. aureus*、*S. pyogenes*および*S. pneumoniae*などのグラム陽性球菌の分離例が圧倒的に多く感受性が良好なため有効例で占められ、*H. influenzae*の分離症例にも著効を示した。

なお、CCL細粒の臨床治療効果を病巣分離菌のMIC値とは、Table 5に示したとおり、両者にほぼ相関関係が認められ合致していた。

Table 2 Therapeutic results

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Bacterial isolate
1	K. N.	6	F	24	acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>
2	T. S.	6	M	25	acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>
3	T. K.	3	F	12.5	acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>
4	W. O.	6	M	25.5	acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>
5	K. M.	3	M	13.5	acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>
6	U. N.	5	F	15	acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>
7	K. S.	4	M	14.0	acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>
8	U. K.	2	M	10.4	acute purulent otitis media (L)	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>
9	U. K.	2	M	10.4	acute purulent otitis media (R)	<i>S. pyogenes</i>
10	R. S.	4	M	13.6	acute purulent otitis media	<i>S. pneumoniae</i>
11	S. H.	5	M	16.8	acute purulent otitis media	no growth
12	M. S.	5	F	16	acute purulent otitis media	no growth
13	T. S.	5	F	16.5	acute purulent otitis media	no growth
14	T. O.	3	M	13.6	acute purulent otitis media	no growth
15	M. G.	6	F	24	acute purulent otitis media	no culture
16	T. K.	5	F	20	acute purulent otitis media	no culture
17	N. Y.	4	M	14.4	acute purulent otitis media	no culture
18	J. K.	5	M	19	acute purulent otitis media	no culture
19	T. A.	4	M	15.8	acute purulent otitis media	no culture
20	M. A.	4	F	14.0	acute purulent otitis media	no culture
21	T. K.	5	M	17	furuncle of ear	no culture
22	M. T.	5	M	18	furuncle of ear	<i>S. aureus</i>
23	F. M.	6	M	20	acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>
24	T. M.	5	M	17	acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>
25	J. K.	5	M	18.2	acute lacunar tonsillitis	no culture

## 考 按

最近、経口用 Cephalosporin 系抗生物質は、従来の CEG, CEX および CED などより病原菌に対する抗菌力のすぐれた新規の Cephalosporin 剤が相ついで開発

され<sup>1,2)</sup>、とりわけ CCL の登場は感染症治療上、注目を浴びるにいたった<sup>3,4)</sup>。

耳鼻咽喉科領域における小児の急性感染症は、通常急性中耳炎、急性咽喉頭炎、急性扁桃炎あるいは急性鼻炎

of cefaclor granula

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Administration method			Disappearance of main symptoms (day)	Days for cure	Side effect	Effects
	Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (g)				
6.25	450	6	2.7	3	6	—	++
3.13	450	8	3.6	4	8	—	++
0.78	300	4	1.2	2	4	—	+++
	450	7	3.15	3	7	—	++
6.25	300	7	2.1	3	7	—	++
1.56	450	5	2.25	3	5	—	+++
1.56 0.39	300	4	1.2	2	4	—	+++
12.5 0.2	240	12	2.88	5	12	—	+
0.2	240	8	1.92	4	8	—	++
<0.2	300	8	2.4	4	8	—	++
	450	4	1.8	2	4	—	+++
	450	7	3.15	3	7	—	++
	450	4	1.8	2	4	—	+++
	300	4	1.2	2	4	—	+++
	450	4	1.8	2	4	—	+++
	450	7	3.15	3	7	—	++
	300	4	1.2	2	4	—	+++
	450	4	1.8	2	4	—	+++
	300	7	2.1	3	7	—	++
	300	4	1.2	2	4	—	+++
	450	8	3.6	4	8	—	++
1.56	450	4	1.8	2	4	—	+++
0.78 0.39	450	4	1.8	2	4	—	+++
0.2	450	4	1.8	2	4	—	+++
	450	4	1.8	2	4	—	+++

などの上気道の感染症が多く、病巣分離菌に対して強力な抗菌作用を発揮し、体内での吸収、分布、排泄がすぐれ、しかも副作用の軽微な経口用の抗菌性物質が選択投与される場合が多い。

新経口用 Cephalosporin 系抗生物質 CCL 細粒は、小児の急性感染症の治療にさいして服用が容易で好まれ、腸管からの吸収が良好であり、グラム陽性、陰性菌に対して抗菌力がすぐれている点が特徴的といえる。

Table 3 Efficacy of cefaclor granula classified by clinical diagnosis

Diagnosis	Efficacy	Excellent (卅)	Good (++)	Fair (+)	Poor (-)	Total
acute purulent otitis media		10	9	1		20
furuncle of ear		1	1			2
acute lacunar tonsillitis		3				3
Total		14	10	1		25 cases
		24 cases 96%				

Table 4 Efficacy of cefaclor granula classified by species of clinical isolates

Bacteria isolated	Efficacy	Excellent (卅)	Good (++)	Fair (+)	Poor (-)	Total
<i>S. aureus</i>		3	4			7
<i>S. aureus</i>				1		1
<i>S. pyogenes</i>						
<i>S. aureus</i>		2				2
<i>H. influenzae</i>			1			1
<i>S. pyogenes</i>		1				1
<i>S. pneumoniae</i>			1			1
no growth or no culture		8	4			12
Total		14	10	1		25 cases

Table 5 Interrelation between MIC and clinical response of cefaclor granula

Efficacy	MIC	Minimum inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )									
		$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
Excellent (卅)		×	●●	○○	○○						
Good (++)		×△				○	○○				
Fair (+)		×					○				
Poor (-)											

- *S. aureus* 9 strains  
 × *S. pyogenes* 3 strains  
 △ *S. pneumoniae* 1 strain  
 ● *H. influenzae* 2 strains

著者は、今回、耳鼻咽喉科領域における代表的な小児の急性感染症、すなわち急性化膿性中耳炎、耳癰および急性腺窩性扁桃炎などの25症例に対してCCL細粒を1日240~450mgを3回分服させ、4~12日間にわたり臨床治療経過を検討した。急性化膿性中耳炎の耳漏分離菌は、*S. aureus*がもっとも多く、*S. pyogenes*および*S. pneumoniae*などのグラム陽性球菌と*H. influenzae*が見出された。これら臨床分離のグラム陽性球菌

のMICは、 $<0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の範囲でCCLに対して比較的感受性株であった。本疾患の耳痛、耳漏などの主要症状は、平均3日で消失し菌培養陰性となっており、ほとんどの症例の鼓膜の発赤、穿孔などは6日以内で消退治癒したことはCCL細粒の投与の臨床的有用性の裏づけとなっている。また、耳癰2例の耳痛、耳漏などの主要症状は、平均3日で消失し、菌培養が陰性となっており、外耳道壁粘膜の発赤、腫脹は6日で消退し、本剤

の抗菌治療効果のすぐれていることを証左しているものと思われる。急性腺窩性扁桃炎3例では、咽頭痛、嚥下痛、扁桃膿栓子など主要症状が2日以内で軽快消失し、口蓋扁桃の発赤、浮腫、腫脹などの4日以内の短時間で消退治癒したことは極めて注目すべき事実である。CCL細粒の臨床治療効果と病巣分離菌のMIC値とは、両者間に相関関係がみられ、本剤の有用性を裏づける結果となった。

なお、CCL細粒の副作用に関しては、臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったくなかったが、本剤が $\beta$ -lactam系の抗生物質である関係上、もちろんアレルギー-症状あるいは消化器障害などの副症状の発生には充分注意する必要がある。

新経口用 Cephalosporin 系抗生物質 CCL 細粒は、

耳鼻咽喉科領域における小児のグラム陽性、陰性菌感染症に対して、臨床的にすぐれた抗菌治療効果がえられる有用な治療薬剤と思われる。

#### 参考文献

- 1) 岩沢武彦：Cephalexin に関する基礎的、臨床的研究。J. Antibiotics, Ser. B 23: 203~212, 1970
- 2) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における Cephadrine に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 23: 502~516, 1975
- 3) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における Cefaclor に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 27: 682~696, 1979
- 4) 新薬シンポジウム, Cefaclor: 第25回日本化学療法学会東日本支部総会(1978)

## CLINICAL STUDIES ON CEFACTOR GRANULA IN THE OTORHINOLARYNGOLOGIC FIELD

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

Clinical investigations with cefaclor granula, a new cephalosporin derivative, were performed with the results which may lead to the following conclusions: Cefaclor granula was orally administered to 25 cases of representative acute infections in the otorhinolaryngologic field, and it was excellent in 14 cases, good in 10 cases and fair in one case. When the cases in which excellent and good effects were obtained were considered together, the ratio of effectiveness was 96 per cent (24 cases). No side effect was observed in these 25 cases.