

Cephaloglycin の小児科領域に於ける基礎的・臨床的検討

藤井良知・紺野昌俊・八森 啓

岡田一穂・生方公子

東大分院小児科

米国リリー社研究所で開発された経口 Cephalosporin C 系抗生物質 Cephaloglycin¹⁾ (以下, CEG と略記) の小児科領域に於ける応用に関して, 基礎的, 並びに臨床的検討を加えたので報告する。

1. 小児科領域より分離された細菌の CEG に対する MIC

小児科領域より分離された細菌の CEG に対する MIC 測定にあたって, Cephaloridine (以下, CER と略記) 耐性菌との交叉耐性をもあわせて検討しようと考え, CER 耐性菌が, 乳児下痢症の糞便中より比較的多く分離されること²⁾³⁾に着目して, 昭和41年12月より昭和42年4月までの間に, 当院小児科に入院, または, 外来を訪れた乳児下痢症の糞便より分離されたコアグラゼ陽性ブ菌 95 株, 大腸菌 77 株, *Klebsiella* 23 株について, CEG と CER に対する MIC を測定し, 併せて他の常

図1 Coagulase 陽性ブ菌の CER と CEG に対する交叉耐性

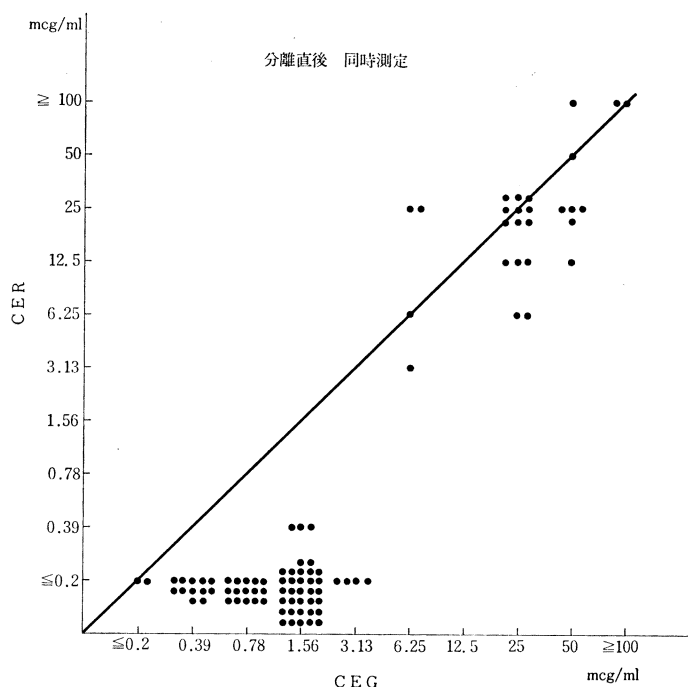


表1 Coagulase 陽性ブ菌の各種抗生物質に対する感受性 (糞便由来のもの)

薬 剤 名	株 数	最 小 発 育 阻 止 濃 度 (mcg/ml)									
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
PC	95	25	10	2	3	6	24	14	6	0	5
TC	95	13	20	6	3	2	4	9	9	4	25
SM	95			1	3	9	32	7	4	6	33
KM	95		5	52	8		7	9	9		5
EM	95	11	7	42	5	6	2	10	1	1	10
OM	95			4	18	48	12				13
LM	55		1	3	34	41	1	1		3	11
CP	95				13	44	7	7	21	2	1
DMP-PC	95		15	3	41	1	5	1	9	5	15
CER	95	65	3			1	3	4	15	1	3
CEG	95	2	12	15	35	4	4		14	7	2

用抗生物質に対する MIC も同時に測定した。従って、測定した菌株の病原的意義は、不明なものが多く、病巣分離株の MIC とは多少異なる。

MIC の測定方法は日本化学療法学会標準法⁴⁾により測定した。ただし、MIC 測定に供した培地の pH は 6.8、接種菌量は、トリプトソイブイオン（栄研）で 37°C 18 時間培養のものを 100 倍にブイオンで希釈したものを用いた。

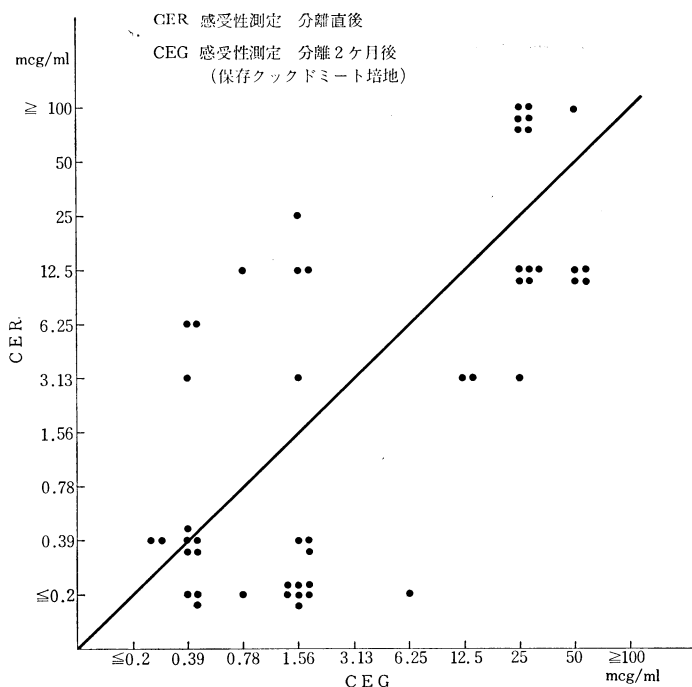
糞便由来のコアグラゼ陽性ブドウ球菌 95 株の各種薬剤に対する MIC を表 1 に示す。CEG に対する MIC は、1.56 mcg/ml の値を示したものが最も多く 35 株となっており、0.78 mcg/ml のものが 15 株、0.39 mcg/ml のものが 12 株、0.2 mcg/ml のものが 2 株、3.13 mcg/ml と 6.25 mcg/ml の MIC を示し

たものが、それぞれ 4 株ずつある。更に、25 mcg/ml のものが 14 株と多く、50 mcg/ml のものが 7 株、100 mcg/ml 値を示したものが 2 株あった。

CEG と CER に対する MIC の間に交叉耐性の有無について、両者の相関図を示す（図 1）。CER に対する MIC の高いものは、CEG に対しても高い値を示すものが多く、CER においても、CEG に於いても、その感受性の分布は、MIC の高いものと低いものと 2 つの群にきれいに分かれる。

然し、図 2 に示すように、同じ糞便由来のブドウ球菌でも、分離直後に CER の MIC を測定し、クックドミート培地に 2 ケ月間保存後、CEG に対する MIC を

図 2 Coagulase 陽性菌の CER と CEG に対する交叉耐性



測定し、両者の相関を比較したものでは、CER に対する MIC の高いものは、CEG にも高い MIC を示す株が多いのであるが、中に分離直後の CER には 25 mcg/ml から 3.13 mcg/ml の MIC を示した株で、CEG に対する MIC を測定した時には低い MIC を示した株もみられた。このような現象は主として、菌側の因子に起因するものと考えられるが、疫学上にも問題となるであろう。

糞便由来の大腸菌 77 株の各種抗生物質に対する MIC を表 2 に示す。CEG に対しては、1.56 と 3.13 mcg/ml の MIC を示す株が最も多く、それぞれ 27 株、24 株となっており、0.78 mcg/ml のものが 4 株、6.25 mcg/ml のものが 9 株、12.5 mcg/ml のものが 8 株、25 mcg/ml のものが

表 2 大腸菌の各種抗生物質に対する感受性 (糞便由来のもの)

薬 剤 名	株 数	最 小 発 育 阻 止 濃 度 (mcg/ml)									
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
SM	77					1	4	21	6	4	41
TC	77				2	5	14	13	1	4	38
CP	77				3	20	16	9	1	1	27
KM	77			1	9	20	38	8		1	
AB-PC	77					27	37	6	4	1	2
NA	77				67	3	3	1		2	1
CER	77			5	16	43	4	4	1	2	2
CEG	77			4	27	24	9	8	3	1	1

3株, 50 mcg/ml と 100 mcg/ml の値を示すものがそれぞれ1株ずつあった。同時に測定した CEG と CER の交叉耐性についてしらべると, 図3に示すような高い相関関係がみられた。

Klebsiella 23株についても, ほぼ同様なことが言える(表3)。

2. 小児に於ける CEG の血中濃度および尿中排泄について

測定に供した CEG は1カプセルにCEG として 250 mg 含有のカプセルと, CEG の小児用製剤として作られた懸濁用 dry syrup で, カプセル剤は使用に際しては, カプセルをはずして散剤として服用せしめた。

方法は, 腎障害のない4例の小児には, CEG として 12.5mg/kg を, 別の3例には CEG として 25 mg/kg を, 早朝空腹時に1回経口投与し, 服用後1時間, 2時間, 4時間及

図3 大腸菌の CER と CEG に対するの交叉耐性
(糞便由来のもの)

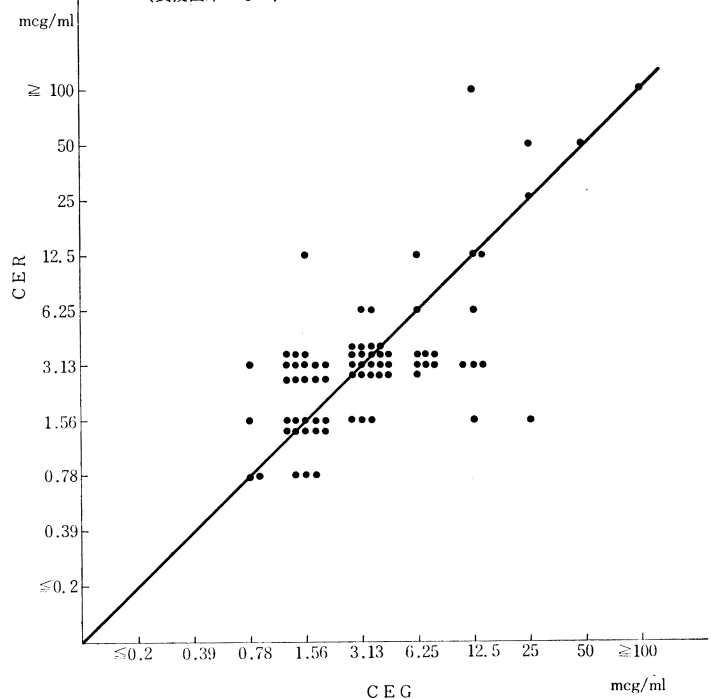


表3 *Klebsiella* の各種抗生物質に対する感受性 (糞便由来のもの)

薬 剤 名	株 数	最 小 発 育 阻 止 濃 度 (mcg/ml)									
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
SM	23					1	4	7			11
TC	23					1	5	2	5		10
CP	23				1	6	8	1	1		6
KM	23			4	3	5	11				
AB-PC	23				4		1	1		11	6
NA	23				15	6	1				1
CER	23				6	12	2		3		
CEG	23				4	13	2	3	1		

び6時間で採血し, ただちに藤井・紺野の微量定量法⁵⁾により測定した。培地は HI 寒天培地 (Difco) pH 6.8 で, 使用菌株は *Str. β. California* No. 1 である。同菌の CEG に対する MIC は 0.01 mcg/ml である。

CEG を 12.5 mg/kg 投与した群のうち, 2例には, カプセル剤と小児用懸濁 dry syrup を cross over して, 測定している。25 mg/kg 投与群は3例とも小児用懸濁 dry syrup を使用した。表中にはカプセル剤は散剤と記し, 小児用懸濁 dry syrup は, シロップ剤と記載してある。

CEG の尿中への排泄は, CEG の血中濃度を測定し

たもののうち, CEG 服用後2時間, 4時間及び6時間で尿の回収が可能であつたもの各2例について尿中 CEG の量を血中濃度と同様にして, 藤井, 紺野の微量測定法⁵⁾で測定した。

血中濃度の測定成績を表4及び表5に示す。12.5mg/kg 投与群ではカプセル(散剤と記す)でも懸濁用 dry syrup (シロップと記す)でも, ほぼ同一の傾向を示し, peak は服用後2時間目にあり, それぞれ 0.16 mcg/ml, 0.14 mcg/ml の値を示し, 血中濃度は低く, 6時間目では血中より CEG を認めることは出来なかつた。25mg/kg 投与群でも血中濃度は低く, peak は服用後2

表4 Cephaloglycin 血中濃度 12.5mg/kg 早朝空腹時1回経口投与
藤井・紺野 micromethod. 使用菌株 *Str. β. Calif. No. 1*

氏 名	性	年 令	体 重	剤 型	血 中 濃 度 (mcg/ml)			
					1°	2°	4°	6°
	♀	4j2m	18.5	散 剤 シロップ	0.04 0.20	0.24 0.08	0.08 0	0 0
	♂	3j8m	16.5	散 剤 シロップ	／ 0.04	0.04 0.06	0 0	0 0
	♀	7m	8	シロップ	／	0.30	0.25	0
	♂	9j	27	散 剤	0.15	0.20	0.04	0
平 均				散 剤	0.1	0.16	0.04	0
				シロップ	0.1	0.14	0.08	0

表5 Cephaloglycin 血中濃度 25mg/kg 早朝空腹時1回経口投与
藤井・紺野 micromethod. 使用菌株 *Str. β. Calif. No. 1*

氏 名	性	年 令	体 重 : kg	剤 型	血 中 濃 度 (mcg/ml)			
					1°	2°	4°	6°
	♀	8m	8.5	シロップ	0.04	0.38	0.2	0
	♀	7j1m	15	〃	0.22	0.26	0.04	0
	♂	10j2m	22	〃	0.61	0.40	0.06	0
平 均				〃	0.29	0.33	0.10	0

表6 Cephaloglycin 尿中排泄量

(1) 12.5mg/kg 1回投与

氏 名	性	年 令	体 重 kg	剤 型	投与量 mg	単 位 (mcg/ml)			% 排泄率
						0°~2°	2°~4°	4°~6°	
	♂	3j8m	16.5	散 剤	200	1400	700	40	1.1%
				シロップ	200	1150	1300	10	1.3%
	♂	9j	27	散 剤	350	2000	2400	130	1.2%
平 均						均			1.2%

(2) 25mg/kg 1回投与

	♀	7j1m	15	シロップ	400	2500	1500	270	1.1%
	♂	10j2m	22	シロップ	550	500	1600	380	0.5%
平 均						均			0.8%

時間目で 0.33 mcg/ml となり、これも服用後6時間では CEG の濃度を認めることは出来なかった。

CEG の尿中排泄量の測定成績は表6に示す。CEG 12.5 mg/kg 投与群でも、25 mg/kg 投与群でも、*Str.*

β Calif. No. 1 株を検定菌として用いた場合は、測定される CEG の量は少なく、服用後6時間迄に全例共、投与量の1%前後が排泄されるに過ぎない。

3. CEG の小児用懸濁 dry syrup の安定性

表7 Cephaloglycin syrup の安定性

A. 5℃で2週間放置			
5 mcg/ml.....	実測値	3.3 mcg/ml	
10 mcg/ml.....	〃	6.3 mcg/ml	
B. 5℃で72時間放置			
5 mcg/ml.....	〃	4.0 mcg/ml	
10 mcg/ml.....	〃	9.2 mcg/ml	

CEG の小児用製剤として出来た dry syrup は、甘味の入った顆粒で、添付されている説明書通りに水を加えることによつて、小児に比較的服用し易い懸濁液となる。しかし、この様な小児用製剤の場合、水を加えて懸濁液とした場合、長く放置していた際の薬物の安定性が問題となる。従つて、表7に示す様な条件で氷室内に放置して、その後、添付された説明書により5 mcg/ml 及び10 mcg/ml 含有されていると考えられる量を稀釈採取し、その中の CEG の量を測定した。

水を加えて懸濁液とした後5℃で72時間放置したものでは、理論的に5 mcg/ml 含有されていると考えられる懸濁液の中の CEG は実測値では4.0 mcg/ml、10 mcg/ml 含有されていると考えられるものの実測値は9.2

mcg/ml であり、この程度の低下であれば、測定上の誤差もあり得るので、一応使用に耐え得ると考える。5℃で2週間放置したものでは、5 mcg/ml のものが3.3 mcg/ml、10 mcg/ml 含有と考えられるものが6.3 mcg/ml の値を示し、やや低下しすぎていると考えられる。従つて、小児用 dry syrup は水を加えて懸濁後は、氷室内に保存して72時間以内の使用ならば、ほぼ期待される効果は発揮出来るものと考えられる。

4. 小児急性感染症に対する CEG の臨床使用成績

38例の小児の急性感染症に対して CEG を投与して臨床効果の判定を行なつた。38例のうち、24例では、CEG の投与量を40~60 mg/kg/日とし、14例は70~100 mg/kg/日として、1日4回に分けて、毎食前と就寝前に経口服用せしめた。

CEG 投与による効果判定は、急性気道感染症では、従来当教室に於いて行っている方法⁹⁾により行なつた。即ち CEG 投与開始後、72時間以内に発熱、咽頭、胸部所見等の主症状が消失したものを有効経過をとつたものと判定し、72時間後も消失しないものを無効経過をとつたものと判定した。この効果判定法の意義については、

表8 小児急性感染症に対する CEG の臨床使用成績
CEG : 40~60mg/kg/日 分4として毎食前とねる前服用

臨床診断名	例数	検出された病原性細菌	有効	無効	副作用
急性咽頭炎	12	Coag. (+) <i>Staph.</i> 7 (3)	7	5	下痢 3
急性扁桃炎	5	Coag. (+) <i>Staph.</i> 5 (2)	3	2	下痢 1
急性気管支炎	3	Coag. (+) <i>Staph.</i> 2 (1)	1	2	
急性化膿性頸部リンパ腺炎	3	Coag. (+) <i>Staph.</i> 3 (1)	2	1	下痢 1
急性腎盂炎	1	<i>E. coli.</i> 1	1	0	
合計	24	Coag. (+) <i>Staph.</i> 17 (7) <i>E. coli</i> 1	14	10	下痢 5

() は無効例 有効率14/24=58.4%

表9 小児急性感染症に対する CEG の臨床使用成績
CEG : 70~100 mg/kg/日 分4として毎食前とねる前

臨床診断名	例数	検出された病原性細菌	有効	無効	副作用
急性咽頭炎	7	Coag. (+) <i>Staph.</i> 4 (2)	5	2	下痢 5
急性扁桃炎	1	Coag. (+) <i>Staph.</i> 1	1	0	
急性気管支炎	3	Coag. (+) <i>Staph.</i> 2 (1)	2	1	下痢 2
肺炎	1	<i>Diplo. pneumo.</i> 1	1	0	下痢 1
急性化膿性髄膜炎	1	<i>Hemophilus</i> 1 (1)	0	1	
細菌性赤痢	1	赤痢菌検出 (-)	1	0	
合計	14	Coag. (+) <i>Staph.</i> 7 (3) <i>Diplo. pneumo.</i> 1 <i>Hemophilus</i> 1 (1)	10	4	下痢 8

() は無効例 有効率10/14=71.4%

今迄に何回も述べてある⁹⁾ので、ここでは省略する。その他の急性感染症についても、ほぼこれに準じて効果判定を行なっている。

1日40~60 mg/kg 投与群(表8)では急性咽頭炎12例中7例が有効、急性扁桃炎5例では、3例が有効、急性気管支炎では3例中1例のみ有効、急性化膿性頸部淋巴腺炎3例では、2例が有効、尿中より大腸菌を 10^7 /ml以上に検出した急性腎盂炎1例では有効となり、合計24例中有効なものは14例で、有効率は58.4%となり有効率は必ずしも良いものとは言えなかった。検出された病原性細菌は、必ずしもそれが起炎菌であるとは言えないのであるが、大腸菌が検出された急性腎盂炎の1例が有効であったのは別として、コアグラエーゼ陽性菌が検出された17例についてみると、10例に有効であったと言う成績になり、ブドウ球菌検出例についてのCEGの有効率は58.8%となり、これも、それ程よい有効率であるとは言いがたい。

CEGの使用量1日70~100 mg/kg 使用群(表9)では、急性咽頭炎7例中5例が有効、急性扁桃炎の1例は有効、急性気管支炎では3例中1例が有効、発病2日目で肺炎球菌が検出された肺炎では有効であった。髄液よ

り、*H. influenzae* が検出された急性化膿性髄膜炎は、発病3日目よりCEGによる治療を開始したが、投与開始後48時間目でも菌の消失、髄液所見の改善がみられず、発熱、意識等の全身所見はかえって悪化し、重症で緊急治療を要する状態であるので他の有効抗生剤に切り換え、一応無効と判定した。ちなみにCEG投与2日目に於ける髄液中のCEGの濃度は、投与後2時間で、0.04 mcg/ml、4時間値で0.02 mcg/mlであった。細菌性赤痢の症例は、発症翌日に入院した症例で、他の抗生剤は投与していないと言うことであり、膿血下痢便で、臨床的には細菌性赤痢を疑わしめる症状を呈していたが赤痢菌の検出は出来なかった。この例では、CEGを1日200 mg/kgの大量投与で、投与後膿血便は48時間で消失し、3日目から便は有形便となり、有効であると考えられた。検出された病原性細菌別に臨床効果との関係を見ると、コアグラエーゼ陽性菌が検出された7例では、うち4例が有効であり、肺炎球菌が検出された肺炎は有効、インフルエンザ菌が髄液から検出された化膿性髄膜炎では無効となっている。結局CEGを70~100 mg/kg/日(細菌性赤痢は200mg/kg/日)使用した群では、14例中10例が有効、有効率71.4%の成績を得た。さ

表10 臨床診断と各種抗生物質使用効果 (薬剤投与72時間後で判定)

臨床診断名	サルファ剤		PC-V		PE-PC, AB-PC		DMP, MPI, MCI-PC		KM		EM		OM		LM		TC		CP		CER, CET		対照	
	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
急性鼻炎	12	18	1	0	2	1	3	1	5	4	3	1	2	1	3	3	3	2	3	1	0	0	26	59
	(30.0)								(55.4)														(30.6)	
急性咽頭炎	15	18	10	4	15	7	32	8	62	30	32	11	15	6	32	22	38	22	20	13	18	8	70	154
	(44.2)		(71.3)		(68.0)		(80.0)		(67.5)		(74.5)		(71.5)		(59.4)		(63.3)		(60.5)		(69.3)		(31.3)	
急性喉頭炎	0	1	0	0	0	1	2	1	1	3	2	2	0	1	6	4	1	0	1	0	1	1	0	0
															(60.0)									
急性扁桃炎	0	6	19	6	20	13	22	3	44	11	23	5	11	4	20	12	47	17	24	10	16	6	26	57
			(76.0)		(60.5)		(88.0)		(80.0)		(82.2)		(73.4)		(60.6)		(73.5)		(70.7)		(72.8)		(35.6)	
急性気管支炎	2	10	5	5	13	13	32	18	49	34	23	14	11	6	25	24	104	51	63	20	22	12	74	211
	(16.7)		(50.0)		(50.0)		(64.0)		(59.1)		(62.2)		(64.7)		(51.0)		(67.0)		(76.0)		(64.7)		(25.9)	
気管支肺炎	0	0	1	1	1	1	7	1	15	4	2	0	0	0	1	0	15	7	10	3	6	1	0	0
							(87.5)		(78.9)								(68.2)		(76.8)		(85.7)			
合計	29	63	36	16	51	36	98	32	176	86	85	33	39	18	87	65	208	99	121	47	63	28	196	481
	(31.5)		(69.3)		(58.0)		(75.4)		(67.2)		(72.0)		(68.4)		(57.6)		(67.8)		(72.0)		(69.2)		(28.9)	

表11 CEG 使用例に於ける臨床効果と検出されたコアグラゼ陽性ブ菌の CEG に対する MIC との関係

CEG 使用量	臨床効果	量小発育阻止濃度 (MIC) (mcg/ml)							
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
40~60 mg/kg/日 使用群	有効群		9	1					
	無効群		5		1		1		
70~100 mg/kg/日 使用群	有効群	1	3						
	無効群		1					2	

て、この様な薬剤の臨床効果をみるのには、当教室に於いては、対症療法または、同一系統の薬剤投与による比較試験を行なつて来た。殊に小児の急性気道感染症では、比較試験の必要がある。しかし、CEG の臨床効果判定にあつては、治験症例も少ないので、特に対照群との間の推計学的処理は、行なわなかつた。しかし、急性気道感染症については、従来、当教室で同じ効果判定基準で行なつて来た各種薬剤についての治療効果表があるので、それを参考までに示すと、表10 の通りで、CEG の 40~60 mg/kg/日使用群における有効率は、PC 耐性ブドウ球菌の少なかつた時期に行なつた PC-V の有効率は別としても、PC 耐性菌出現後に行なつた PE-PC、^{*} AB-PC の有効率と同程度のものと考えられ、CER、CET の有効率よりは、劣ると考えられ、CEG 70~100mg/kg/日、の大量使用群では、例数が少ないので比較検討は無理であるが、もし小児の急性気道感染症に使用するなら、この程度の大量使用をしなければならぬであろう。

検出されたコアグラゼ陽性ブ菌の CEG に対する MIC と臨床効果との関係をみると (表11)、CEG 40~60 mg/kg/日 使用群では、有効例に 1.56 mcg/ml の MIC を示すものが9株、3.13 mcg/ml の MIC を示すものが1株となつている。無効群では、6.25 mcg/ml 及び 25 mcg/ml の MIC を示す各1株は無効であるのうなづけるとしても、1.56 mcg/ml の MIC を示すもの5株が臨床的には無効であるという予期に反する成績が得られた。70~100 mg/kg/日 使用群では、有効例で MIC が 0.78 mcg/ml から 1.56 mcg/ml を示していたが、無効群で MIC が 50 mcg/ml であつたもの2株は当然としても、40~60 mg/kg/日 投与群と同様の 1.56 mcg/ml の MIC で無効なもの1例あつた。しかし有効例は検出菌の MIC の低い場合、無効例はその高い場合に限つてゐることは意義が大きい。

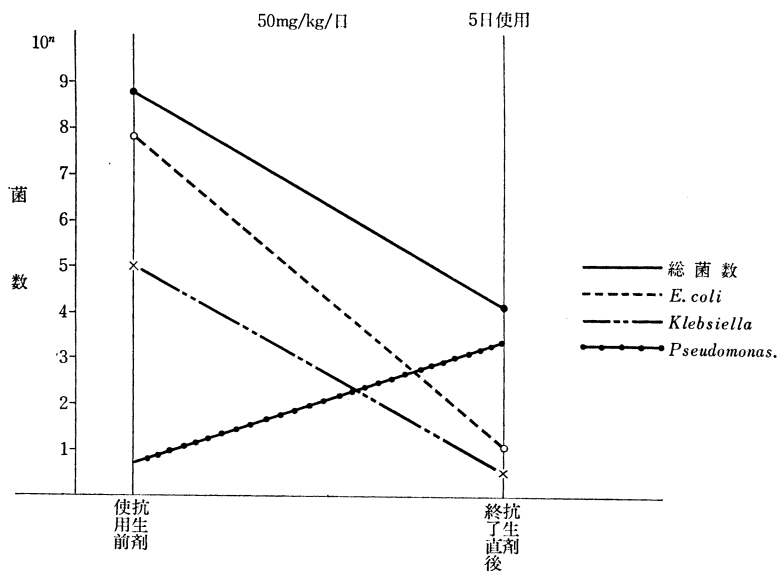
5. 副作用について

小児における CEG の臨床使用に際して、ショック等の重篤な副作用を呈したものはなかつた。また薬疹等、CEG による副作用を思わせる症状を呈したものもなかつた。PC 製剤等と違つて服用しにくく拒否するという様な小児もなかつた。

ただし、CEG 服用例に於いて、明らかに CEG 投与により誘発されたと思われる下痢症の患児がかなりの頻度で見出された。CEG 40~60 mg/kg/日投与群では24例中5例に、70~100 mg/kg/日投与群では14例中8例に下痢が発生している (表8、表9)。

この下痢は、CEG 投与後3日目頃より徐々に起りはじめ、4~5日目頃より1日7

図4 CEG 使用例 急性咽頭炎 中○の○み



～9回程度の水様下痢便を生ずるもので、中には、投薬を中止しなければならないもの、または、補液をしなければならないものも2,3例あつた。しかもこの下痢は、CEG投与量を多くするにつれて、その発生頻度は高くなって来る。

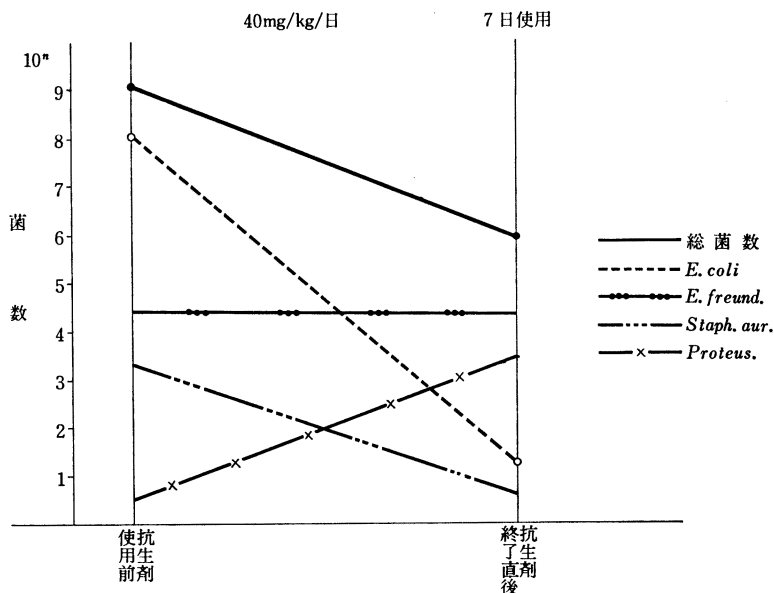
この下痢の原因を追求する目的で、CEG投与前後に糞便中の細菌の定量培養を行なった。その2例をここに示す。

中○の○み例(図4)

この症例では下痢は3日目より始つている。糞便1g中の総菌数は、CEG使用前、 10^9 個程度存在していたが、CEG使用終了直後の便では 10^4 個程度に下り、大腸菌、*Klebsiella*も著明に減少し、逆に*Pseudomonas*がやや増加の傾向を示している。

小○—○例(図5)

図5 CEG 使用例 急性扁桃炎 小○—○ ♂ 5m



この例でも糞便1g中の総菌数は 10^9 個から 10^6 個程度にまで下り、大腸菌は著明に減少し、ブドウ球菌もやや減少、*E. freund.*は不変、変形菌が増加と言う成績が得

表12 CEG 使用例に於ける諸検査成績

症 例	氏名	性	年齢	臨床診断名	投与量 mg × 日数	血 液 所 見				肝 機 能			腎 機 能		
						赤血球 × 10^4	ザ イ リ 色 素 g/dl	白血球	血 沈 /1時間	GOT R.S. Unit.	GPT R.S. Unit.	ノ ウ ゲ ロ ン ビ リ	BUN mg/dl	尿 蛋 白	尿 沈 渣
1	N.N.	♀	1y	急性咽頭炎	500 × 5	前	432	13.0	4,600	27	30	12	±	12	正 常
						後	435	14.0	7,600	25	27	8	±	12	正 常
2	G.H.	♀	5y	同 上	1,000 × 5	前	407	10.0	16,600	20	19	14	±	—	正 常
						後	426	11.0	8,000	11	20	3	±	—	正 常
3	O.M.	♂	16y	同 上	1,500 × 5	前	439	10.0	15,600	35	59	110	±	12	正 常
						後	378	10.0	14,200	37	30	24	±	—	正 常
4	K.T.	♂	2y	急性気管支炎	500 × 6	前	342	11.0	15,600	32	32	17	±	19	正 常
						後			13,200	42	30	17	±	14	正 常
5	Y.T.	♂	2m	急性化膿性 頸部淋巴腺炎	250 × 6	前			12,600	28	38	12	±	13	正 常
						後			9,600	26	38	12	±	—	正 常
6	T.N.	♂	5y	同 上	750 × 14	前	354	14.2	8,000	100	23	13	±	±	正 常
						後	389	14.5	4,800	25	25	16	±	—	正 常

※ は下痢発症例

⊗ は無効例

られた。

小児に於ける抗生剤投与前後に於ける糞便内細菌の変動は、所謂、菌交代現象としてよくみられることであるが、腸内細菌の大半が、CP・TC 剤に耐性となつてゐる現在に於いては、この様な著明な変動は、もはや稀にしかみられない⁷⁾。この様な著明な変動の現象は、現在は耐性菌が比較的少く、しかも広領域抗生剤の AB-PC 等に於いてはよくみられることである。従つて、CEG は経口投与により、腸内の細菌に対しては、かなり強力に作用しているものと思われる。

その他の副作用の目安として、CEG 使用前後に、主として、GOT, GPT を測定し得た症例 6 例の諸検査成績を示す (表 12)。6 例共、CEG 40 mg~60 mg/kg/日使用群で、70~100 mg/kg/日 使用群では CEG 使用前後に詳細に検査し得た症例はなかつた。

血液所見は、この他のほとんどの例に於いても調べているが、この検査の限りでは、特に造血機能の障害を思わせる症例はなかつた。GOT, GPT については、症例 3 の O.M. 例で CEG 使用前 GOT, GPT が異常高値を示しているものが、CEG 使用後は正常範囲に入つて来ており、その他の例では異常をみていない。

BUN その他尿蛋白等、腎障害を思わせる異常所見を呈したものはなかつたが、CEG 70~100 mg/kg/日投与群で、これらの腎機能についての検査が不充分であるため、結論はさしひかえない。

6. 考 按

CEG は水溶液中では pH 及び温度の影響を受け、かなり不安定な物質であり、培地の影響も当然受けるとシオノギ研究所その他より報告されている。この様な薬剤の場合、各種細菌に対する感受性測定には、かなりのぶれが生じ、生体内に於けるこれらの細菌の生存状態に一番近い形で MIC を測定するには、方法論的にも問題があろう。私達は、日本化学療法学会標準法⁴⁾により、ただし、接種菌量を 100 倍に希釈して MIC を測定した。その結果は、コアグラージ陽性ブドウ球菌にしても、大腸菌、*Klebsiella* にしても、比較的感度のよい MIC を示した。しかし、先に述べたごとく、これが、生体内に於ける菌の生存状態に一番近い MIC であるかどうかと言うことは、別問題である。むしろ、私達の示した実験成績は、糞便中には、かなりの頻度で CER 耐性のブドウ球菌の存在することから、CER と CEG の交叉耐性の有無を調べ、交叉耐性が存在することを認めたことに意義があると考えている。しかも、この交叉耐性は、菌種をクックドミート培地中に保存していると、耐性の脱落する株と脱落しないものがあることに注目する必要がある。これは、培地の性状によるものもあろうが細菌遺

伝学上興味のある問題である。

血中濃度及び尿中排泄については、これも CEG は経口投与後、大部分が Desacetyl-cephaloglycin に変化して尿中へ排泄されるとされている。また東邦大微生物教室の報告によれば、Desacetyl-cephaloglycin の各種細菌に対する MIC は CEG のそれに較べて劣ると言われている。私達は、測定に用いた *Str. β California* No. 1 株について Desacetyl-cephaloglycin に対する MIC を測定していないので、結論はいえないが、いずれにしても、Desacetyl-cephaloglycin に対しては、感度は悪いものと考えられる。私達が測定したものは、標準曲線として CEG のみを用いた場合には、定量的意味づけはむずかしくなつて来る。CEG のみに高度感性を有する細菌、及び Desacetyl-cephaloglycin にのみ、高度感性を有する細菌を使用して、それぞれを或る程度分別定量することも可能であろうが、分別定量したところで、臨床的に言うならば、生体内のそれらの薬剤が、ヒト由来の病原性細菌に対し、どれだけ有効であるかと言うことが判らなければ、これもまた無意味なことであり、結局、私達の示した血中濃度及び尿中排泄の実験成績は、小児の血中及び尿中に含まれる諸物質の *Str. β California* No. 1 に対する発育阻止作用の存在を総合的に示したに過ぎない。もし定量的意味づけをするならば阻止帯の長さが短かつたこと、及び経口 6 時間後では阻止帯が認められなかつたことより、小児の血中及び尿中には、CEG 服用により生じて来る溶連菌の発育阻止物質は極めて少いと言うことが考えられる。この程度の阻止物質の量では、尿路感染は別として、怖らく、臨床効果は期待しがたく、かなりの大量を服用しない限り、気道その他の全身感染には効果は期待しがたいであろう。

臨床治療成績はそれを裏づける様に必ずしもよいものではなく、CEG 40~60 mg/kg/日 投与群の臨床成績は、PC 耐性ブドウ球菌出現後の AB-PC 又は PE-PC の急性気道感染症に対する治療成績とはほぼ同等かやや劣る成績であり、CER 及び CET の成績に遠く及ばない。70~100 mg/kg/日 ないしは細菌性赤痢の症例のごとく 200 mg/kg/日 という大量投与療法で、どうにか満足するに足る臨床成績となつた。一方、検出されたコアグラージ陽性ブドウ球菌の CEG に対する MIC と臨床効果の関係をみると、1.56 mcg/ml と MIC がかなりよくても、臨床効果が無効なものが目立つ。もとより、この様なブドウ球菌は起炎菌であるかどうか不明なことが多いのであるが、それでも、従来、当教室において多数の症例の検討のうちでは、検出された菌の MIC と臨床効果の間には、相関がある⁸⁾⁹⁾。

いずれにしても、出現する副作用は別として、CEGは使用量を増した時、臨床効果は、ある程度は期待出来るであろう。しかし、小児科領域における急性感染症は、ややもすると、重篤な経過をとる場合が多く、この様な治療効果の不安定な薬剤を、小児の急性気道感染症に第一選択として使用することは不利である。殊に副作用としての下痢の発生頻度をみた場合にはなおさらのことである。しかし、副作用としての下痢の原因をしらべる目的で CEG 投与前後に於ける糞便中細菌の変動をしらべた所、そこには極めて著明な菌数の変動が認められた。TC または CP 耐性菌の少なかった時代に於いては、TC・CP 剤の使用でこの様な現象は往々にしてみられたが、TC・CP 耐性の腸内細菌の増加した現時点では、この様な現象はなかなかみられない⁷⁾。現在では、まだ、腸内細菌に対しては耐性菌出現頻度の少い AB-PC 使用例で、この様な菌交代現象がみられる⁷⁾のである。CEG は生体内で、Desacetyl cephaloglycin に変化するとされているが、少なくとも腸内細菌に対しては有効である様に考える。私達は赤痢菌を検出することは出来なかったが、明らかに細菌性赤痢と思われる症例 1 例に使用して有効な成績を得た。もし細菌性赤痢に対して臨床効果上、多少の疑義があるとするならば、それは腸管内細菌に対しての直接的な作用は有していても、恐らく CEG そのものの血中濃度の低いことから生じ、腸管粘膜内の赤痢菌に対する作用が弱く、再排菌する可能性が高いということから生ずるものであろう。この様なことから考えると、CEG の臨床的意義は、やはり尿路感染症に対するものに主眼をおくべきであろう。

私達の臨床使用成績では、肝機能、腎機能の異常を認めたものはなかったが、大量使用の際には、殊に腎機能に対する考慮がはられるべきである。

いずれにしても、CEG の小児科領域に於ける臨床使用の意義は大きいとは思われない。しかし、Cephalosporin C 系の抗生物質は、小児領域に於いては、耐性菌出現頻度の少い、数少い broad spectrum の抗生物質であり、現在の所、筋注剤のみであり、経口剤としての臨床効果の優れた薬剤の出現も望まれるのである。

7. 結 語

小児科領域に於ける急性感染症に対する CEG の臨床的価値について、基礎的及び臨床的面から種々検討を行なった。

1) 乳児下痢症の糞便より分離したコアグラエゼ陽性ブドウ球菌、大腸菌及び *Klebsiella* の CEG に対する感受性分布はかなり優れた MIC を示すものがあるが、CER との間に交叉耐性が存在し、菌株保存中に耐性の

脱落する株もあり、細菌遺伝学上は興味ある現象がみられた。

2) 血中濃度及び尿中排泄については、CEG は生体内では急速に代謝産物に転化されるため、その測定上の意義については、解釈のむずかしい面があるが、いずれにしても、生体内における CEG に基く抗菌作用は、それ程、多いものとは思われない。

3) 臨床治療成績は、38例の小児急性感染症に使用したが、必ずしも優れた成績が得られたとはいえず、ただ CEG の大量使用により、有効症例は増加するという現象がみられた。

4) 副作用としては、ショック等の重篤な副作用あるいは肝機能・腎機能の異常を思わせる検査成績は、認められなかったが、CEG 服用後 3 日目より下痢を生じて来る症例が多く、中には、菌交代現象を証明した症例もあつた。その意味では、CEG は経口投与により腸管内細菌に対しては、直接的な抗菌作用を有している様に思われる。

参 考 文 献

- 1) WICK, W.E. & W.S. BONIECE : *In vitro* and *in vivo* laboratory evaluation of cephaloglycin and cephaloridine. *Appl. Microbiol.* 13 : 248~253, 1965.
- 2) 竹下尚徳 : 小児ブドウ球菌感染症に関する研究Ⅲ. 健康乳児の咽頭と糞便におけるブドウ球菌, 日小誌, 72(7) : 978~987, 昭43.
- 3) 竹下尚徳 : 小児ブドウ球菌感染症に関する研究, IV. 下痢患児の咽頭と糞便におけるブドウ球菌, 日小誌, 72(7) : 988~997, 昭43.
- 4) 石山俊次, 上田 泰, 桑原章吾, 小酒井望, 古屋暁一, 紺野冒俊, 藤井良知 : 最小発育阻止濃度(MIC)測定法の標準化について, *Chemotherapy* 16 (1) ; 98~99, 1968.
- 5) 藤井良知, 紺野冒俊 : FUJII-GROSSMAN の抗生物質微量測定法の検討, その変法と応用, *Chemotherapy* 12 (1) ; 22~30, 1964.
- 6) 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, 昭40.
- 7) 藤井良知 : 小児科領域におけるグラム陰性桿菌感染症, 第17回日本医学会総会学術講演集—1967年の日本医学—II : 157~163, 1967.
- 8) 藤井良知 : かぜ症候群の二次感染について, 小児科臨床16 (1) : 1~10, 昭38.
- 9) 市橋治雄 : 小児急性気道感染症に於ける抗生剤の感受性と臨床効果, 医人14 (2) : 57~62, 昭40.

CLINICAL AND LABORATORY STUDIES ON CEPHALOGLYCIN IN PEDIATRIC FIELD

RYOCHI FUJII, MASATOSHI KONNO, KEI HACHIMORI,

KAZUHO OKADA and KIMIKO UBUKATA

Department of Pediatrics, Tokyo University Branch Hospital

Evaluation on Cephaloglycin in pediatric field was made through clinical experiences and laboratory investigations with the results as follows:

1. The sensitivity pattern of coagulase-positive-*Staphylococci*, *E. coli* and *Klebsiella* isolated from rectal swabs of diarrheal infants to cephaloglycin showed a pretty good susceptibility. A cross resistance between cephaloglycin and cephaloridine was observable. Some strains dropped out the resistancy during preservation, which seemed to be an bacteriogenetically important phenomenon.

2. The bioassayed value of cephaloglycin in body fluid remains some problem difficult to evaluate as cephaloglycin is metabolized rapidly into deacetylcephaloglycin *in vivo*. At any rate, the bioactivity of cephaloglycin in blood or urine was considered to be not so high as far as our bioassayed result was concerned.

3. Clinical results of cephaloglycin in 38 cases of pediatric acute infections were not so good in clinical response, although the rate of effectiveness increased with high dosages.

4. Severe side effects as shock nor abnormal findings of hepatic and renal functions were not observed. A diarrheal side effect appeared in many cases after three days of administration. Some disclosed a definite alternation of intestinal flora which meant the strong effect of cephaloglycin directly affecting most intestinal microorganisms.