

小児期の 2, 3 急性感染症に対する Cephapirin の使用経験

堀 誠・河野三郎・城 宏輔

国立小児病院

すぐれた効果をしめしている Cephalosporin C 系の抗生物質としてすでに cephaloridine (CER), cephalothin (CET), cephalixin (CEX) および cefazolin (CEZ) が臨床に供されているが、今回私たちは、米国ブリストル研究所で新しく合成された Cephapirin (以下 CEP と略) の提供を受けたので、小児期の 2, 3 の急性感染症に対してこれを使用し、臨床効果の検討をおこなったので、以下その成績の概要を報告する。

1. 対 象

CEP の投与対象とした患児は、国立小児病院感染科に入院した 30 例であり、性別は男児 18 名、女児 12 名、年齢は 1~3 月 (2 名), 4~6 月 (1 名), 7~12 月 (5 名), 1~3 才 (12 名), 4~6 才 (7 名), 7 才以上 (3 名) である (Table 1)。

2. 疾患別分類

これらの患児を疾患別にみると、すべて急性細菌性感

Table 1 Age and sex of cases

Age	Male	Female	Total	
0y	0~3m	1	1	2
	4~6m		1	1
	7~12m	3	2	5
1~3y	8	4	12	
4~6y	3	4	7	
7~ y	3		3	
計	18	12	30	

Table 2 Diseases of cases

Disease	Male	Female	Total
Bronchopneumonia	9	7	16
Pneumonia + Pyothorax	3	3	6
Septicemia	1		1
Purulent lymphadenitis	3		3
Acute pyelonephritis	1		1
Lacunar tonsillitis	1	2	3
total	18	12	30

染症と考えられる症例で、気管支肺炎 16、肺炎および膿胸 6、敗血症 1、化膿性頸部リンパ節炎 3、急性腎盂腎炎 1、腺窩性扁桃炎 3 である (Table 2)。

3. 使用量および使用方法

体重 1 kg あたり CEP 50~60 mg を 1 日量として、これを 3~4 回に分割しすべて筋注をおこなった。原則として他種薬剤の併用をさけて観察をおこなった。投与期間は平均 9.6 日で、最低 5 日から最高 14 日におよんだ。

4. 効果の判定基準

日本化学療法学会による薬剤効果の判定規準に準拠し、これまで繁用されている他の cephalosporin 系薬剤の効果を参考として判定をおこなった。

5. 使用成績

Table 3 に示すとおり、30 例の患児に使用した結果は、著効 3 (10%)、有効 20 (66.7%)、判定不能 2 (6.7%)、無効 5 (16.7%) であり、著効と有効をあわせた有効率は 76.7% の成績であつた。

Table 4 に示すように、これを疾患別にみると、気管支肺炎 16 例中有効 13、無効 3、有効率 81.3%、肺炎 + 膿胸 6 例中著効 1、有効 2、無効 1、判定不能 2、有効率 50%、敗血症の 1 例は無効、頸部化膿性リンパ節炎 3 例中有効 3、有効率 100%、急性腎盂腎炎 1 例有効、腺窩性扁桃炎 3 例中著効 1、有効 2、有効率 100% であつた。

Table 5 は、気管支肺炎の 16 例について、年齢、体重、1 日投与量、期間、総量、分離菌、臨床経過、判

Table 3 Clinical results

Effects	Cases	Percentage
Excellent	3	10
Effective	20	66.7
Unjudged	2	6.7
Ineffective	5	16.7
total	30	100

Effective ratio: 76.7%

Table 4 Clinical results classified by disease

Diseases	Effective cases	Effective ratio (%)	Excellent	Effective	Ineffective	Unjudged
Bronchopneumonia	13/16	81.3		13	3	
Pneumonia + Cerebral suppuration	3/6	50	1	2	1	2
Septicemia	0/1	0			1	
Purulent lymphadenitis	3/3	100		3		
Acute pyelonephritis	1/1	100	1			
Lacunar tonsillitis	3/3	100	1	2		
total	23/30	76.7	3	20	5	2

Fig. 1 T.H. ♂ 4 y 2 m Pyelonephritis

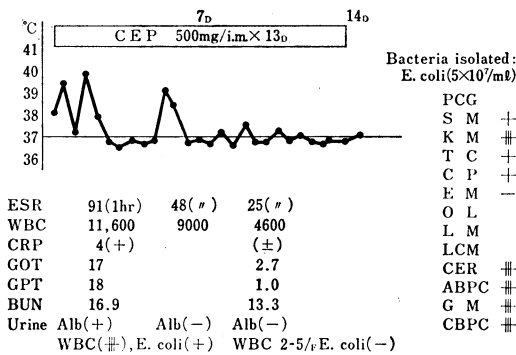
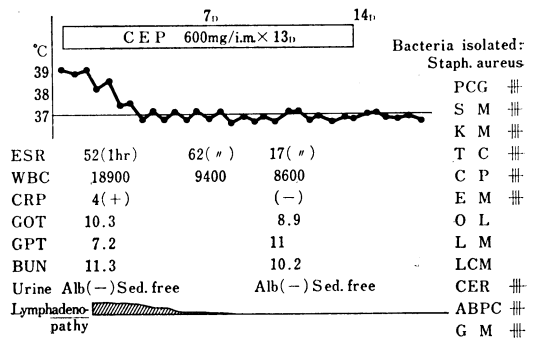


Fig. 2 M.S. ♂ 7 m Cervical purulent lymphadenitis



定、副作用についての詳細をしめした。Table 6 は肺炎 + 膿胸について、Table 7 はその他の症例についての詳細である。

6. 症 例

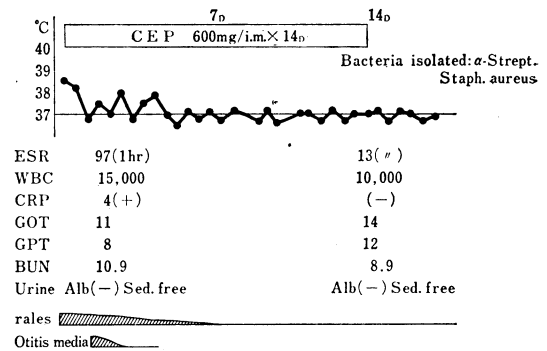
以下、CEP を使用した若干の臨床症例について、経過、熱型、臨床検査成績、臨床効果等を記載する。

症例 1 効果判定：著効 (Fig. 1)

T.H. ♂ 4 y 2 m. Pyelonephritis

患児は腎盂腎炎として他院ですでに数回の加療をうけていた。入院 2 日前から弛張型の発熱があり、腹痛、頻尿、食思不振、痙攣をきたし入院した。白血球数増多、血沈高度促進、CRP 4(+), 蛋白尿、膿尿、細菌尿 (*E. coli* 5×10⁷/ml) がみとめられた。CEP 125 mg×4/日 筋注を開始後、弛張熱は 2 日後に消失し、尿中の蛋白、白血球も 3 日後から顕著に好転をしめし、尿中細菌も連続して陰性化したので 13 日間の投与で CEP を終了した。本例は後部尿道の狭小化と両側膀胱尿管逆流現象が泌尿器科的検索で判明したので、サルファ剤の内服を継続して経過観察中である。CEP 使用中偶発的発熱を 1 回きたしたが、臨床的には著効と判定し、副作用はみとめられなかった。

Fig. 3 J.T. ♂ 1 y 3 m Bronchopneumonia



症例 2 効果判定：有効 (Fig. 2)

M.S. ♂ 7 m. 頸部化膿性リンパ節炎

約 1 週間余にわたる発熱、頸部リンパ節がしだいに腫大し、軽度の球結膜充血がみとめられた。入院時局所には鳩卵大の発赤した有痛性の下頸部リンパ節がふれたので、CEP 200 mg×3/日 筋注を開始したが、発熱は 4 日後から完全に消失し、8 日目には著明に退縮したリンパ節は切開することなく治癒した。13 日間の投与後、臨床検査成績は明らかに好転し、みとむべき副作用はなかった。効果は有効と判定した。

症例 3 効果判定：有効 (Fig. 3)

J.T. ♂ 1 y 3 m. Bronchopneumonia

約 7 日前から倦怠，食思不振，軽度の鼻汁と咳嗽があつたが，入院前日から呼吸障害が増強し発熱がみられたので入院した。胸部には著明な小水泡ラ音が聴取され，X線で小斑状陰影をみとめ，中耳炎を併発していた。

CEP 200 mg × 3/日 の筋注をおこなつて経過を観察したところ，発熱は 3 日目から次第に安定傾向をしめして 5 日以降平熱となり，胸部ラ音，呼吸障害も 5 日目にはかなり好転をきたした。CEP を 14 日間投与した結果，臨床症状，検査所見ともに改善がみとめられ，副作用はみとめられず，有効と判定した。

症例 4 効果判定：有効 (Fig. 4)

H.H. ♀ 4 y 4 m. Bronchopneumonia

入院前 10 日ごろから咳嗽と不定な発熱が出現していたが，2 日前から 39℃ 台の発熱，咳嗽頻発し呼吸困難が増強して入院した。胸部小疱性ラ音，X線像から上記の診断の下に CEP 300 mg × 3/日 の筋注を開始した。発熱は 2 日目，胸部ラ音および咳嗽は 5 日目から，X線像は 7 日目から好転傾向をしめた。7 日間の使用によつて一般状態はとみに好転し，とくにみとめるべき副作用はなかつた。効果は有効と判定した。

症例 5 効果判定：不能 (Fig. 5)

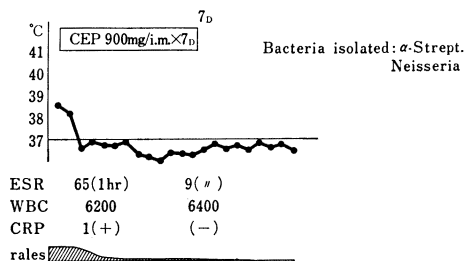
U.N. ♀ 1 y 8 m. Bronchopneumonia + Pleuritis

入院 7 日前から発熱と咳嗽があり，全身倦怠，蒼白となり一般状態は進行性に悪化して，嘔吐，咳嗽，呼吸困難を呈して入院となつた。

胸部水泡性ラ音，胸部 X線像にて Pleuro-Pneumonia の像をみとめ，CEP 200 mg × 3/日 の筋注を開始したが，一般状態に目だつた改善はなく，臨床症状も 5 日経過した時点においても余り好転せず，血沈，白血球数および像，CRP の好転もえられなかつたので，6 日以降 Kanamycin 300 mg/日 を併用したところ，臨床および検査所見はじよじよに安定がみられた。

本症例は，発熱がやや CEP 治療によつて安定化の徴

Fig. 4 H.H. ♀ 4 y 4 m Bronchopneumonia



がみられた以外に，他の所見は顕著な好転がなく，Kanamycin 併用によつてはじめて有効となつたと考えられるが，完全に無効とはいえないので，効果判定は不能である。

症例 6 効果判定：無効 (Fig. 6)

K.O. ♂ 1 y 4 m. Sepsis

不定発熱が 10 日来みとめられ，発疹，倦怠，肝腫大，関節腫大および疼痛などの主訴で入院した。骨髓炎，乳児膠原病，血液疾患等が鑑別の対象とされたが，入院時の動脈血培養が 1 週後に陽性となり，Corynebacterium が検出されたので敗血症と診断した。CEP 200 mg × 3/日 の筋注を開始したが発熱は稽留し，発疹も出現，呼吸促進，頻脈，肝腫，多関節炎症状が持続した。3 日目から Kanamycin 350 mg/日 を併用し，さらに 5 日目から Prednisolon 20 mg を加えて観察したところ，発熱と関節症状は漸時好転した。CEP 使用中の血液培養の結果は陰性であり，原因菌の抗生物質感受性は CER に対し感性ではあつたが，臨床症状および検査所見の改善はみられなかつた。効果は無効と判定した。

Fig. 5 U.N. ♀ 1 y 8 m Bronchopneumonia + Pleuritis

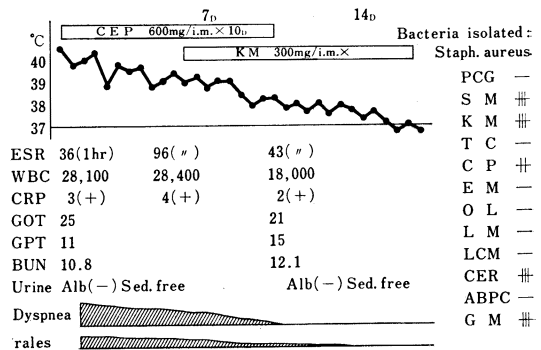


Fig. 6 K.O. ♂ 1 y 4 m Sepsis

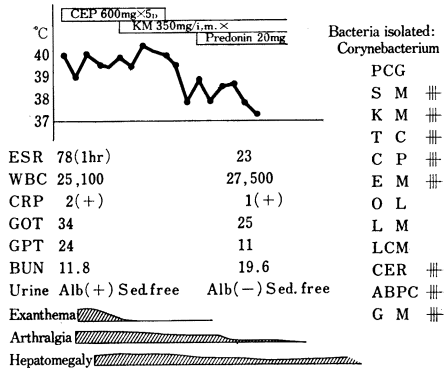


Table 5 Clinical results with CEP in bronchopneumonia

No.	Name	Age	B.W. (kg)	Daily dose (mg)	Dura- tion (d)	Total dose (mg)	Diagnosis	Isolated bacteria	Clinical course	Effect	Side effect
1	T.I.	2m	4.0	200	5	1,000	broncho- pneumonia		High fever, cough and dyspnea improved from 5th day	effective	—
2	H.S.	10m	5.9	300	14	4,200	"	<i>S. aureus</i>	X-P, rale and cough improved slightly after 10 days	ineffective	—
3	N.M.	11m	8.7	500	8	4,000	"		Cough and rale improved from 5th day, X-P ESR and GRP improved	effective	—
4	S.S.	1y 1m	7.9	600	10	6,000	"	<i>S. aureus</i>	Pyrexia improved on 3rd day, rale and stridor on 7th day, XP after 10 days	"	—
5	H.S.	1y 1m	6.1	300	10	3,000	"	<i>Proteus mirab.</i>	Combined with otitis media, cough and rale improved after 7 days	"	—
6	J.T.	1y 3m	10	600	14	8,400	"	α - <i>Strept.</i>	Pyrexia on 5th day, rale improved after 12 days	"	—
7	M.H.	2y	12	600	8	4,800	"	α - <i>Strept.</i>	Pyrexia on 3rd day, rale improved after 6 days	"	—
8	Y.K.	3y	13.5	750	10	7,500	"	α - <i>Strept.</i>	Combined with collagenosis during steroid administration, pyretolysis on 3rd day, rale disappeared after 5 days	"	—
9	H.S.	3y 2m	11	600	10	6,000	"	<i>Enterococcus</i> α - <i>Strept.</i>	Pyrexia improved on 2nd day, rale on 7th day, and X-P after 14 days	"	—
10	N.V.	3y 8m	16	900	7	6,300	"		Pyrexia improved on 2nd day, cough and rale on 5th day, and XP from 7th day	"	—
11	H.H.	4y 4m	16	900	7	6,300	"	α - <i>Strept.</i>	Pyrexia improved on 2nd day, cough and rale on 6th day, and XP from 10th day	"	—
12	T.M.	4y 6m	15	750	11	8,250	"	<i>S. aureus</i>	Cough and rale improved gradually after 10 days	ineffective	—
13	T.K.	11y 9m	28	1,200	6	7,200	"	<i>D. pneum.</i> <i>Hemophilus inf.</i>	Pyrexia, cough and rale unchanged on 3rd day, leucocytes not improved	"	—
14	H.N.	1y 3m	7.1	450	10	4,500	"		Pyrexia improved on 3rd day, and rale on 5th day	effective	—
15	A.S.	4y 4m	13.8	750	10	7,500	"	<i>S. aureus</i>	Rale improved after 2 days, and X-P after 5 days	"	—
16	K.H.	10m	10	600	14	8,400	"	<i>S. aureus</i>	Rale improved on 3rd day, and cough and stridor improved gradually	"	—

Table 6 Clinical results with CEP in pneumonia plus pulmonary suppuration

No.	Name	Age	B.W. (kg)	Daily dose (mg)	Duration (d)	Total dose (mg)	Diagnosis	Isolated bacteria	Clinical course	Effect	Side effect
1	J.K.	2m	4.3	200	12	2,400	pulmonary suppuration Staphylococcal pneumonia	<i>S. aureus</i>	Bacteria (-) by drainage and fluid discharge (-) after 4 days, XP and respiration improved on 7th day	effective	-
2	S.S.	4m	6.2	800	10	8,000	(post oper.) → pulmonary suppuration	<i>S. aureus</i>	Fever lowered gradually after 5 days, bacteria excreted by drainage on 7th day, general condition improved gradually	undecided	-
3	M.I.	1y 1m	12.2	800	14	1,1200	pulmonary suppuration		Dyspnea improved on 5th day, pyrexia on 8th day, and general condition from 12th day	ineffective	-
4	I.T.	1y 5m	10	600	13	7,800	Pneumonia plus pleurisy	<i>S. aureus</i>	Pyrexia improved on 3rd day, cough, and dyspnea on 5th day, and rale after 8 days	effective	-
5	N.O.	1y 8m	10	600	7	4,200	"		Pyrexia on 3rd day, rale reduced, and general condition improved	remarkably effect.	-
6	U.N.	1y 8m	10	600	10	6,000	"	<i>S. aureus</i>	Dyspnea and rale improved slightly on 5th day, combined with KM and cured on 10th day	undecided	-

Table 7 Clinical results with CEP in other infections

No.	Name	Age	B.W. (kg)	Daily dose (mg)	Duration (d)	Total dose (mg)	Diagnosis	Isolated bacteria	Clinical course	Effect	Side effect
1	K.O.	1y 4m	11	600	5	3,000	septicemia	<i>Corynebacterium</i>	High fever persisted after 5 days, general condition not improved, combined with KM and steroid	ineffective	-
2	M.S.	7m	8.6	600	13	7,800	purulent lymphadenitis of neck	<i>Staph. aureus</i>	Pyretolysis after 4 days, swelling of lymphatic gland reduced and disappeared on 8th day	effective	-
3	A.T.	2y 5m	12	600	7	4,200	"		Pyretolysis after 2 days, swelling reduced from 5th day	"	-
4	N.S.	9y	28	1,500	10	15,000	"		Swelling reduced from 4th day, and cured on 8th day	"	-
5	T.H.	4y 2m	14	500	13	6,500	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	Pyretolysis from 2nd day, urinary finding improved from 3rd day	remarkably effect.	-
6	Y.M.	9y 11m	22	750	7	5,250	lacunar tonsillitis	β -Strept.	Pyretolysis from 2nd day, local finding improved from 3rd day	"	-
7	S.T.	4y	14	700	6	4,200	"	<i>Staph. aureus</i>	Pyretolysis from 3rd day, purulent fur disappeared on 5th day	effective	-
8	U.K.	5y	16	800	6	4,800	"	<i>Staph. aureus</i> α -Strept.	Pyretolysis from 3rd day, local finding improved on 7th day	"	-

Table 8 Antiflotics sensitivities for isolated bacteria

Name	Isolated bacteria	PCG	SM	KM	TC	CP	EM	OL	LM	LCM	CER	ABPC	GM	CL
H.S.	<i>S. aureus</i>	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	+++	-	+++	-
S.S.	<i>S. aureus</i>	-	-	+++	-	+	-	-	-	-	+++	-	+++	-
H.S.	<i>Prot. mirab.</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	+	+++	-
T.M.	<i>S. aureus</i>	-	+	+++	-	+	+++	+++	+++	-	+++	+	+++	-
T.K.	<i>D. pneum.</i>	+++	+++	+++	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-
A.S.	<i>S. aureus</i>	-	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-	+++	+++	+++	-
J.K.	<i>S. aureus</i>	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-
S.S.	<i>S. aureus</i>	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+++	-	+++	-
I.T.	<i>S. aureus</i>	-	-	++	-	+	-	-	-	-	++	-	+++	-
U.N.	<i>S. aureus</i>	-	+++	+++	-	++	-	-	-	-	+++	-	+++	-
K.O.	<i>Corynebact.</i>	-	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	-	+++	+++	+++	-
T.H.	<i>E. coli</i>	-	+	+++	+	+	-	-	-	-	+++	+++	+++	-
U.K.	<i>S. aureus</i>	-	+	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	-
M.S.	<i>S. aureus</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-

7. 分離菌の薬剤感受性

Table 8 は、Disc 法による分離菌の抗生剤感受性パターンを示したものである。菌は肺炎患児では咽頭分離菌で圧倒的分布をしめたもの、胸腔内穿刺液からえられたもの、血中から分離されたもの、尿培養、病巣穿刺等で病巣の起炎菌と考えられるものをもちいた。今回の

Fig. 7 Movements of erythrocytes, hemoglobin and leucocyte.

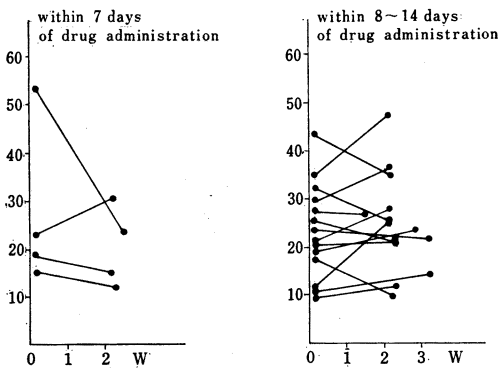
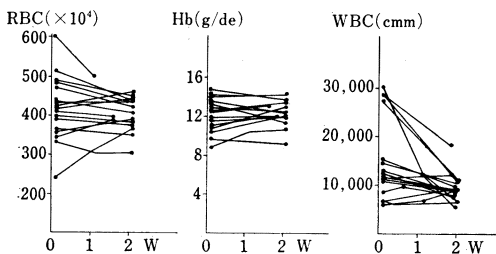


Fig. 8 Movement of GOT



研究では、私たちの分離菌は、臨床効果判定の有効および無効の別なく、Cephaloridin に対して良好な感受性をしめていた。

8. 副作用

私たちの成績では、CEP を使用した全例について臨床的に特記すべき副作用はみとめられなかつた。筋注部位の疼痛や硬結についても、とくに他剤に比してい

Fig. 9 Movement of GPT

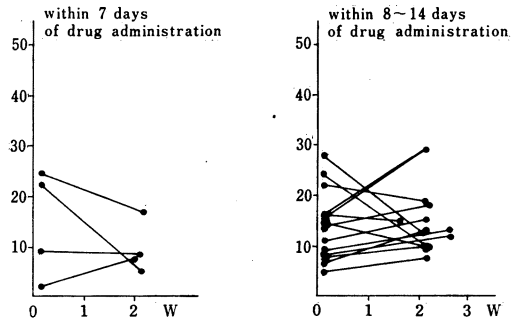
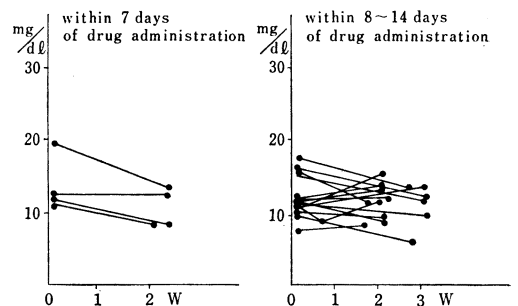


Fig. 10 Movement of BUN



じるしい変化はみられなかつた。

経過を追って測定した症例について、赤血球数、Hb量、白血球数、血清 GOT、GPT、BUN の変動を Fig. 7, 8, 9, 10 に示した。GPT 値の上昇した例が 2 例あつたが因果関係についてはさらに検討が必要である。尿蛋白、沈渣所見とも有意な変化はみとめられなかつた。

考按およびまとめ

今回、米国ブリストル社の開発した新しい Cephalosporin C 系抗生剤である CEP は、注射時の疼痛が少ないこと、腎毒性が少ないこと、有効な血中レベルの保持が筋注によつてもえられ、副作用が少ないこと、グラム陽性菌および多くのグラム陰性菌にも本剤が有効であるなどの利点を STANLEY¹⁾ はあげており、すでに開発された同系統の種々の薬剤、すなわち CET, CER, CEX, CEZ などの中に新しく加わつて、今後使用されるであらうと期待されている。

私たちは小児の急性感染症の 30 例について本剤を使用し、その臨床効果から有効率 76.7% の成績をえた。無効例は、気管支肺炎に 3 例、肺炎+膿胸に 1 例、敗血症に 1 例それぞれみとめられたが、分離菌の抗生剤感受性テストの結果はすべて CER に対し感受性があつたことは興味もたれる。すなわち、私たちの CEP 使用量は、50~60 mcg/kg/日 を標準としており、疾患の重症度に応じた投与量の変更はおこなつていないが、私たちの経験した無効症例も投与する CEP 量をさらに増加させた場合には、有効症例に転換する可能性は否定できない。CER, CET, CEX などで検討されている重症度に応じた適切な投薬規準²⁾を、CEP に対しても今後検討しておく必要があらう。

投与回数は、私たちは重症例は 1 日 4 回、中等症以下は 3 回の筋注としたが、幼若乳児に対しても注射局所の硬結などの心配があまりなく実施できたのはけっこうなことと考える。

投与期間は、私たちは最高 14 日までであつたが、Allergy 反応、発疹はなく、血液所見、尿所見、S-GOT、BUN などにも異常はまったくみられなかつた。2 例にみとめた S-GPT の軽度上昇が CEP 投与と関係がある

かどうかは、現時点では結論できない。

A. DAVIS³⁾ らは、18~22 日間、CET 治療をおこなつた際に好中球減少を示した例を報告しているが、感染の際、生体防禦に關与する白血球機能の重要性を考慮するとき、顆粒球の減少は大きな問題となる。その場合、同氏らは、CET の骨髄抑制を考慮して、14 日以上にわたつて使用する場合とくに注意が必要とのべている。

私たちの成績では、50~70 mg/kg/日、14 日以内の使用では顆粒球減少はみられなかつたが Cephalosporin 系に共通した副作用として、今後充分の監視がのぞまれよう。

CEP の抗菌作用について、他の cephalosporin 系の薬剤との比較を *in vitro*, *in vivo* でおこなつた柳沼らの報告⁴⁾には、CEP は CET と同程度の抗菌活性を有しており、CEX よりやや効果的であつたこと、ブドウ球菌の産生する β -lactamase である Penicillinase に対しては比較的安定であるが、グラム陰性菌の産生する cephalosporinase に対してきわめて不安定であつたとの記載がみられるが、つぎつぎに開発される cephalosporin 系抗生物質の使用にあつては、その特性を充分理解した上での利用がのぞまれよう。

以上、小児の急性感染性疾患 30 例について 50~60 mg/kg/日 の新しい cephalosporin 系抗生剤 Cephapirin の投与をおこない、有効率 76.7% の臨床効果をえた。特記すべき副作用は 1 例もみとめられなかつた。したがつて小児期の感染症、とくにグラム陽性菌感染の場合に本剤は充分使用しうる抗生物質と考えられる。

稿を終るにあたり、本剤を提供いただきました日本ブリストル・ラボラトリー KK に感謝いたします。

参 考 文 献

1. A. STANLEY: Clinical Pediatrics 11, 12, 671, 1972.
2. W.E. NELSON *et al.*: Textbook of Pediatrics; pp. 246, 1969, W.B. Saunders Co.
3. A. DAVIS: Antimicrob. Agents & Chemoth. pp. 272-277, 1963.
4. 柳沼 慧他: Cephapirin の *in vitro* および *in vivo* における抗菌作用について。第 21 回、日本化学療法学会総会抄録集 p. 84, 1973.

CLINICAL USE OF CEPHAPIRIN
IN THE ACUTE INFECTIONS OF CHILDHOOD

MAKOTO HORI, SABURO KOHNO and KOSUKE JO

Department of Infectious Diseases, National Children's Hospital

Cephapirin, a new cephalosporin antibiotic, was administered to 30 cases of acute infections in the field of pediatrics at the dose of 50~60 mg/kg/day, and the clinical effectiveness obtained was 76.7%. No side effect was encountered. CEP may be considered to be a satisfactory antibiotic agent for children's infectious diseases, particularly those due to gram positive bacteria.