

小児科領域における Cephapirin に関する検討

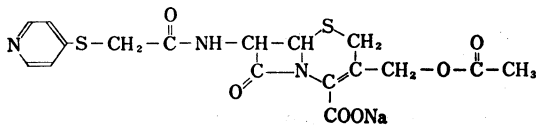
中沢 進・岡 秀・佐藤 肇・渡辺 修

定岡啓三・藤井尚道・平間裕一

都立荏原病院小児科, 昭和大学小児科

Cephalosporin 系新抗生剤, Cephapirin (CEP) はその抗菌性は Cephalothin に類似し, 注射用として使用されているが, 今回本剤を使用しての小児科領域における一連の検討を行ない, みるべき成果を得ることができたので, 以下今日までの概況について報告する¹⁻⁴⁾.

○構造式;



○一般中; Cephapirin Sodium Mark: BL-P 1322

○化学名; Sodium 7-[α -(4-pyridylthio)-acetamido]-cephalosporinate.

○分子式; C₁₇H₁₆N₃NaO₆S₂

血中, 尿中濃度測定法

B. subtilis ATCC-6633 芽胞菌を表示菌とした寒天平板 Disk 法によつて測定した。この際の Standard の希釈は pH 7.2 の Buffer Solution を使用, 尿の希釈も同法によつて行なつた。

注射後の血中濃度, 尿中排泄状況

a) 筋注時の成績 (Fig. 1)

幼児 2 例に 25, 30 mg/kg 1 回筋注時の血中濃度であるが peak は 30 分, 1 時間目にあり, 25 mg/kg 筋注時より 30 mg/kg の血中濃度の peak は高くなつており, 5 時間目には著しく低濃度となつたが測定可能であつた。尿中排泄率は 4 年 9 カ月男子について測定を行つたが, 6 時間まで注射量の 44% が活性の状態で排泄されている。

b) 点滴静注時の成績 (Fig. 2)

1 例は 4 年 5 カ月 ♀ に 130 mg/kg の CEP をソリタ 3 号 200 ml に溶解 3 時間を要して点滴終了するよう注射を行なつているが, この際の血中濃度の peak は 30 分目にあつて 12.5 mcg/ml と高く, 似後低下の傾向をたどつたが, 終了後 1 時間目においても測定可能な血中濃度の持続が証明された。またこの症例について点滴開始後 2 時間目の髄液濃度についても測定を行なつ

ているが, 3.6 mcg/ml とかなり高濃度の CEP が移行していることが明かにされた。他の 1 例 (11 月 ♀) には 300 mg/kg をソリタ 3 号 1,000 ml に溶解, 24 時間を要して終了するよう注射を行なつているが, 各測定時間における血中濃度は著しく低く, 急性感染症を治療する場合にはこの種点滴投与法には一考を要する点のあることが気づかれた。

臨床使用成績 (Table 1, 2)

小児急性感染症 5 種類, 計 22 例に抗生剤としては

Fig. 1 Transition of CEP blood levels after intramuscular injection

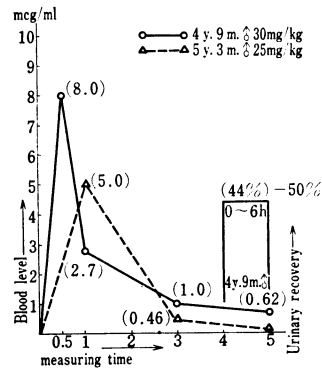


Fig. 2 Transition of CEP blood levels and cerebrospinal fluid levels after drip intravenous injection

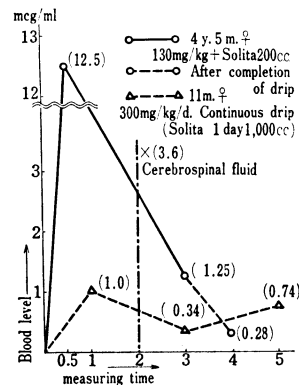


Table 1 Clinical results with CEP in pediatric infections

No.	Case, age & sex (kg)	Disease	CEP Dosage				Findings at treatment beginning, bacteria isolated from pharyngeal mucosa leucocytes (①)	Days until symptom disappearance	Clinical result	Hepatic function test		Side-effect
			once (mg)	times per day	daily dose (mg)	period (days)				total dose (mg)	GOT	
1	S O M 1 y 5 m ♂ (9.0)		500	1	500	5	2,500	normal flora, <i>Staph.</i> KT 39.8°C TC 2 days ineffective ① 9,800	3	⊕		—
2	O O H 1 y 9 m ♀ (12.6)		500	1	500	2	1,000	KT 39~40°C, TC 3 days ineffective <i>Staph.</i> β. <i>Strept.</i> ① 12,300	2	⊕		—
3	T 3 y 2 m ♂ (14.1)	acute lacunar tonsillitis	500	1	500	2	1,000	KT 39.2°C, MPIC 2 days ineffective <i>Staph.</i> β. <i>Strept.</i> α. <i>Strept.</i> ① 11,2000	2	⊕		—
4	W O T 4 y 4 m ♀ (14.9)		500	1	500	2	1,000	KT 38.3°C <i>ditto</i> ① 10,900	2	⊕		—
5	K O T 4 y 11 m ♂ (21.0)	<i>ditto</i> + acute maxillary lymphnoditis	2,000 (drip)	2	4,000	4	16,000	KT 38.2°C, <i>Staph.</i> β. <i>Strept.</i> ① 14,900	3	⊕	17 after ↓ 8 days 12 ↓ 11	—
6	Y O K 2 y 2 m ♀ (13.1)		500	1	500	4	2,000	KT 37.2~37.9°C diffuse rale in chest	3	⊕		—
7	S O K 4 y 2 m ♀ (16.2)		500	1	500	3	1,500		4	⊕		—
8	K O K 4 y 6 m ♀ (15.8)	acute bronchitis	500	1	500	4	2,000		4	⊕		—
9	O O K 5 y 2 m ♀ (18.2)		500	1	500	4	2,000		4	⊕		—
10	T O K 7 y 3 m (20.5)		500	1	500	3	1,500		4	⊕		—

Table 2 Clinical results with CEP in pediatric infections

No.	Case, age & sex (kg)	Disease	CEP Dosage				Findings at treatment beginning, bacteria isolated from pharyngeal mucosa and leucocytes (⊖)	Days until symptom disappearance	Clinical effect	Hepatic function test		Side-effect		
			a dose (mg)	daily times	daily dose (mg)	period (days)				total amount (mg)	GOT		GPT	
11	M ○ S ○ 1 m ♂ (4.0)	broncho-pneumonia	250 I (drip) 125 2 (i.m.)	2	250 250	3 7	10	2,500	KT 37.7°C, cough, respiratory difficulty, diffuse lesions in both lungs (<i>Staph. Neiss. Haemoph</i>) ⊕ 10, 100	8	+	28 after ↓ 30 11 days	19 ↓ 22	—
12	F ○ S ○ 1 m ♂ (3.8)		250 I (drip) 125 2 (i.m.)	2	250 250	4 7	11	2,750	KT 37.8°C, <i>ditto</i> ⊕ 8, 700	7	++	48 after ↓ 28 10 days	31 ↓ 22	—
13	Y ○ K ○ 1 y ♂ (10.0)		250	2	500	10	10	5,000	KT 39.0°C since 4 days, cough increased, lesions in right lower and left upper (++) (<i>Neiss. α. Strept.</i>) ⊕ 8, 000	7	++	36 ↓ 20	25 ↓ 14	—
14	M ○ K 1 y 5 m ♀ (9.5)		250	2	500	7	7	3,500	KT 39.8°C cough (++) , cough increased (++) , lesion in both lower lung (++) (<i>Neiss. Staph. α, Strept. Haemoph.</i>) ⊕ 13, 900	4	++	34 ↓ 20	27 ↓ 18	—
15	T ○ S ○ 3 y 7 m ♂ (14.0)		500	2	1,000	5	5	5,000	KT 38.5°C since 3 days, respiratory difficulty, cough (++) , lesion in both lower lung (<i>Neiss. α. Strept.</i>) ⊕ 12, 500	6	++	21 after ↓ 10 8 days	34 ↓ 21	—
16	C ○ Y ○ 3 y 11 m ♀ (16.0)		500	2	1,000	8	8	8,000	<i>ditto</i> (<i>Staph. Neiss. haemoph.</i>) ⊕ 8, 400	8	+	41 ↓ 12	25 ↓ 9	—
17	Y ○ K ○ 4 y 3 m (16.5)		500	2	1,000	8	8	7,000	<i>ditto</i> ⊕ 10, 200	6	++	12 after ↓ 8 10 days	26 ↓ 19	—
18	N ○ H ○ 4 y 6 m (13.5)		500	2	1,000	7	7	7,000	38~39.5°C since 2 days, lesion in right lung (++) , cough (++) β. (<i>Strept. Staph. Neiss.</i>) ⊕ 13, 600	6	++	28 ↓ 21	26 ↓ 19	—
19	S ○ K ○ 5 y 5 m (20.0)		500	2	1,000	10	10	10,000	All left lung, <i>ditto</i> ⊕ 15, 300	9	+	35 after ↓ 18 9 days	27 ↓ 8	—
20	T ○ I ○ 7 y 5 m (19)		500	2	1,000	5	5	5,000	39.0°C since 4 days, cough (++) , diffuse lesions in both lower lobes (<i>Staph. Neiss. Strept.</i>)	7	++	19 after ↓ 12 16 days	30 ↓ 22	—

CEP を主体 (筋注, 点滴) とした治療を行ない, Table 1, 2 に略記した成績をおさめることができた。表中にある臨床効果の判定は当学会が新抗生剤の効果判定規準に使用している以下の判定法に従かつて行なつてみた。

著効 (++) …… 3~4 日以内に主症状消褪

有効 (+) …… 5~6 日

ただし, 肺炎では著効 6~7 日以内, 有効 8~9 日以内に胸部所見略治 (ほとんど消失) のものとして判定した。

a) 急性腺窩性扁桃炎 …… 4 例

いずれの症例も著明な咽頭粘膜および扁桃腺の発赤, 腫脹があり, 義膜が扁桃上に散見され, 両側顎下淋巴節の腫大を伴ない, 来院までにすでに他種抗生剤の内服を 2~3 日間行なっているが局処所見の好転ならびに下熱傾向がなく来院した症例であり, 全例咽頭粘液培養によって黄色ブドウ菌の混合感染が証明されている。

CEP 1 回 500 mg, 1 日 1 回 2~5 日間 (4 例は 2 日間) の使用で 2~3 日目には平温に復し, 以後局処所見も好転している。CEP の 1 日の使用用量約 40~50 mg/kg となつている。

b) 急性腺窩性扁桃炎兼急性顎下淋巴節炎 (Fig. 3)

急性腺窩性扁桃炎で 4~5 日間高熱が持続し合成 PC, TC 系製剤等の内服で好転をみなかつた症例に両側顎下淋巴節 1/2 小鶏卵大に腫大, 自ならびに圧痛の著明な症例であつた。咽頭粘液培養によつて溶血性黄色ブドウ菌と β Strept. の混合感染が証明されている。本症例に対しては CEP 2.0 g を 200 ml のソリタ 3 号に溶解, 2 時間を要して点滴を 1 日 2 回, 4 日間行なっているが 4 日目には平温となり, 淋巴節の腫大も著しく縮小, 圧痛も消失, 以後順調に経過し, 化膿することなく, 治療している。

本症例について入院時, CEP 治療後の S-GOT, S-GPT, Urea-N 等について検査しているが, いずれも正常範囲内にあつた。本例は臨床的にみて著効例に入るものと思われる。

c) 急性気管支炎 …… 5 例

発熱, 咳嗽, 胸部の散在性湿性ラッセルを主症状として来院した症例であるが, CEP 1 回 500 mg, 1 日 1 回, 3~4 日間の使用 (約 25~35 mg/kg) で 3~4 日目には胸部所見はほとんど消失している。全例著効。

d) 気管支肺炎 …… 10 例 (Fig. 4)

新生児肺炎 2 例を含む多巣性に病巣のある病型であり, 10 例中 8 例の咽頭粘液培養からは溶血性黄色ブドウ菌が多数に証明されている。新生児肺炎の 2 例には 1 回 250 mg の CEP を 200 ml のソリタ 3 号に溶解 3 時間を要して点滴し, 3~4 日間継続, 以後 125 mg, 1 日 2 回の筋注を 7 日間, 計 10~11 日の注射を行なっているが, 4~5 日目には呼吸困難, 咳嗽等の症状は消失し, 胸部所見も著しく好転, 7~8 日目には略治の状態に達している。本症例には CEP 1 日約 60 mg/kg を使用したことになる。

他の 8 例中 1~2 年の 2 例には 250 mg, 1 日 2 回 7~10 日 (約 50 mg/kg), 幼児症例 6 例には 500 mg, 1 日 2 回 (約 50~60 mg/kg) 5~10 日間の筋注を行なっているが, 8 例中 7 例は治療後 6~7 日目には胸部所見は著しく好転し, 以後再悪化することなく, 治療に向つている。

気管支肺炎 10 例について CEP 使用前後における S-GOT, S-GPT について比較測定を行なっているが, 全例に異常上昇のみられた症例には遭遇しなかつた。また血液所見にも異常はみられなかつた。

e) 化膿性髄膜炎 …… 2 例 (Fig. 5, 6)

(11 月 9 日, 起因菌不明)

他医で 4~5 日間種痘後脳炎の疑いのもとに治療され Chloramphenicol の注射を主体とした抗生剤の投与が行なわれていたが, 意識障害, 高熱, 著明な痙攣発作持続のため来院, 来院時には完全な意識消失, 全身性痙攣頻発, 項部強直, Kernig 症状強陽性, 髄液完全濁濁,

Fig. 3 Lacunar tonsillitis and peritonsillitis

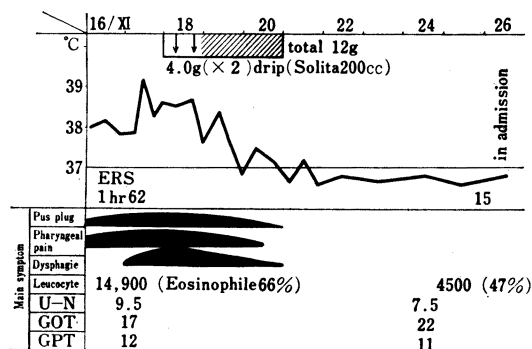


Fig. 4 Baby pneumonia 1 m. ♂

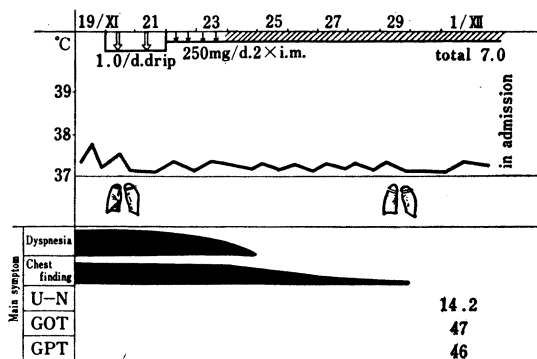


Fig. 5 Suppurative meningitis 11 m. (10 kg)

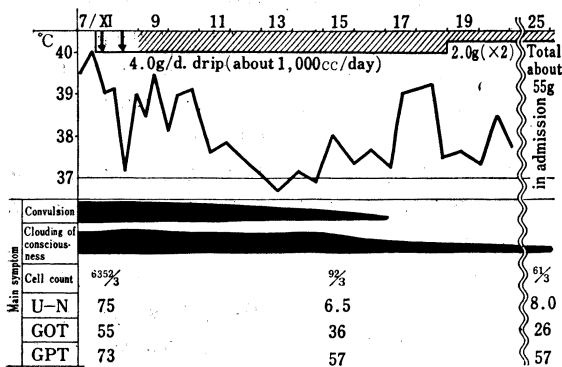
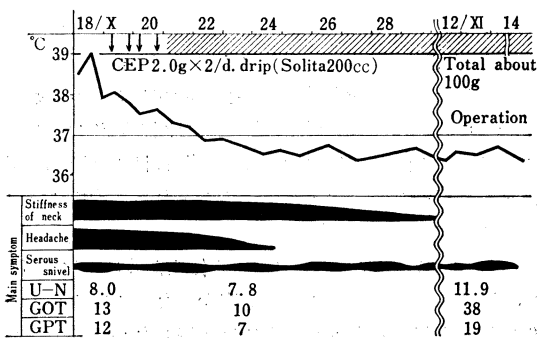


Fig. 6 Suppurative meningitis (recurrent) 4 y. 5 m. ♀



細胞数 6352/3, 大半多核白血球, 培養では菌の発育をみながつたが沈渣にグラム陽性球菌が証明されている。本症例に対しては 1 日 4.0 g の CEP を 1,000 ml のソリタ 3 号に溶解 18 日間継続点滴, 以後 2.0 g, 計 CEP 総計 50 g 使用 (以後継続), 以上の治療後 5 日目には平温となり, 8 日目には髄液細胞数は 92/3 と好転, 以後髄液所見の再悪化をみながつたが本症例では脳水腫を後発, 意識回復がみられれず, 脳外科に転科されている。

入院中 Urea-N, S-GOT, S-GPT について検査されているが CEP 総量約 50 g, 400 mg/kg, 12 日間使用しているが異常上昇はみられなかつた。

(4 年 5 カ月 ♀, 17 kg 起因菌, 肺炎菌)

今回の発病までに 2 回化膿性髄膜炎に罹患 (起因菌, 肺炎菌), 今回は 3 回目の発病である。

この原因は内耳腔と頭蓋腔とが交流しておつたためであることがその後の開頭手術の結果明らかにすることができた。

本症例に対しては CEP 2.0 g ソリタ 3 号 200 ml に溶解, 約 2 時間を要して 1 日 2 回点滴 (約 250 mg/kg)

Fig. 7 GOT of a child of bronchopneumonia 30 ~70 mg/kg 3~10 days

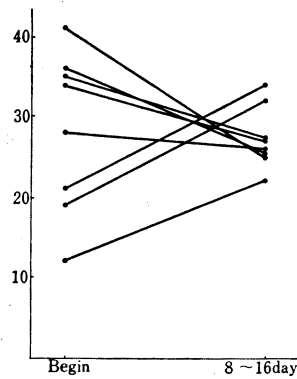
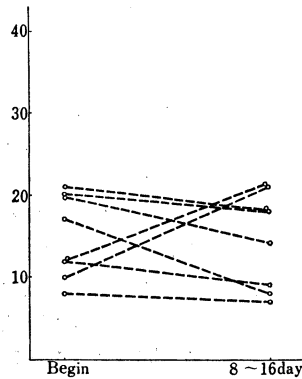


Fig. 8 GPT of a child of bronchopneumonia 30~70 mg/kg 3~10 days



17 日間実施, 以後 4 日間 1.0 g/日, その後 11 日間 0.5 g/日 筋注施行, CEP 使用総量約 100 g, 治療開始後約 10 間で髄膜刺激症状消失, 髄液細胞数 6650/3, 10 日後 108/3, 以後再悪化の症状なく, 開頭根治手術施行, 現在 8 カ月を経過しているが再発, 後遺症もなく全治。この間 CET 約 100 g 使用中の Urea-N, S-GOT, S-GPT について検査を行なつているが異常上昇を認めていない。

(肝機能に及ぼす影響) (Fig. 7, 8)

入院治療を行なつた全症例について CEP 使用前後における S-GOT, S-GPT について測定を行なつたが全例に異常上昇のみられた症例には遭遇しなかつた。

結 び

新 Cephalosporin 系抗生剤 Cephapirin を使用しての小児科領域における一連の検討を行ない, 以下の成果を収めることができた。

1) 筋注後の血中濃度の peak は注射後 30 分目にあ

Table 3 Clinical results with cephalosporin injection in pediatric infections

Diseases	Cases	CEP Dosage		Clinical effect	Side-effect
		daily dose (g)	period (days)		
lacunar tonsillitis	4	0.5	2~5	++ 4	-
acute bronchitis	5	0.5	3~4	++ 5	-
bronchopneumonia	8	0.5 (i.m.) ~1.0	3~10	++ 4 + 4	-
pneumonia of newborn	2	0.25 (drip) (i.m.)	3~4 7	++ 2	-
peritonsillar abscess	1	4.0 (drip)	4	++ 1	-
purulent pyelomyelitis	2	4.0 (drip) 0.5~1.0 (i.m.)	10~25 15	+ 2	-
total	22	0.5~4.4	2~25	++16 + 6	-

つてかなり高く、20~30 mg/kg 1回の筋注によつて5時間目まで測定可能な血中濃度が持続し、また注射後6時間目まで注射量の44%が活性の状態で尿中に排泄された。

2) 点滴静注によつても高血中濃度が得られるが、このためには100 mg/kg程度を500 mlに溶解、3時間程度で終了するよう注射することが望ましい。この場合髄液中にも血中濃度のpeakの約1/4程度のCEPの移行することも証明された。

3) 他種抗生剤の内服の奏効しなかつた、また咽頭粘液から溶血性黄色ブドウ球菌感染の証明された腺窩性扁桃炎、その他急性気管支等は30~40 mg/kg/日3~5日の筋注で大半治癒にむかつた。

4) 気管支肺炎10例に対するCEPの使用用量は約50~60 mg/kg/日であり、使用期間5~11日(大半7~10日)で満足すべき治療成績が得られた。

5) 化膿性髄膜炎の2例に対しては約250~400 mg/kg/日17~18日間持続点滴注入を行なつたが、肝、腎、血液に及ぼす副作用がなく、明かな臨床効果がみられた。

6) 気管支肺炎をふくむ入院患児についてCEP使用

前後における肝、腎、機能血液検査等を行なつているが、全例に異常所見は認められなかつた。

7) 今回治療した5種類計22例の急性感染症全例に対してCEPによる明かな治療効果を認めることができた。

(内容の要旨は昭和48年6月22日第21回日本化学療法学会総会(於札幌)で報告した。)

文 献

- 1) AXELROAD J.; B.R. MEYERS & S.Z. HIRSCHMAN: Cephapirin: *In vitro* antibacterial spectrum. *Appl. Microb.* 22, 904~908 (1971).
- 2) GORDON R.C.; F.F. BARRETT, D.J. CLARK & M.D. YOW: Laboratory and pharmacologic studies of BL-P-1322 (Cephapirin sodium) in children. *Current Therapeutic Res.* 13, 398~406 (1971).
- 3) LANE A.Z.; J.G. TAGGART & R.L. ILES: Relative incidence of phlebitis caused by continuous intravenous infusion of Cephapirin and Cephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 2, 234~235 (1972).
- 4) QUINTILIANI R.A.; A. LENTNIK & H. DIMEOLA: Efficacy and safety evaluation of Cephapirin in hospitalized patients. *Clinical Med.* 79, 17~21 (1972).

REPORT ON CEPHAPIRIN USED IN THE FIELD OF PEDIATRICS

SUSUMU NAKAZAWA, SHU OKA, HAJIME SATO, OSAMU WATANABE,
KEIZO SADAOKA, TAKAMICHI FUJII and YUICHI HIRAMA

Department of Pediatrics, Tokyo Ebara Hospital and
Department of Pediatrics, Showa University

Cephapirin (CEP), one of new cephalosporin derivatives, was used in the pediatrics, and the results obtained by a series of experiments are shown below;

1) The maximum blood level of the drug was obtained 30 minutes after intramuscular injection, and one intramuscular dose of 20~30 mg/kg maintained measurable drug level in blood for 5 hours after the injection, and 44% of the injected amount of CEP was excreted in urine as the active form up to the 6th hour.

2) High blood level of CEP was also obtained by drop intravenous infusion, and it is desirable that approximately 100 mg/kg are dissolved in 500 ml of saline solution, and the infusion is completed within 3 hours. Approximately 1/4 of the blood level of CEP were proved to be transferred into the spinal fluid.

3) Lacunar tonsillitis, and other acute bronchitis, in which hemolytic *Staphylococcus aureus* being proved in the mesopharynx, were successively treated and cured by intramuscular doses of 30~40 mg/kg/day for 3 to 5 days.

4) Therapeutic doses of CEP for 10 cases of bronchopneumonia were approximately 50~60 mg/kg/day and satisfactory results were obtained in 5~11 days (in most cases 7~10 days) of CEP administration.

5) For 2 cases of purulent meningitis, approximately 250~400 mg/kg/day were administered for 17~18 days by continuous drop infusion, and no undesirable effect was found on the liver, kidney, and blood, and thus desirable clinical effect was obtained.

6) Laboratory examinations of the liver and kidney functions, and blood were performed before and after the administration of CEP to hospitalized patients including bronchopneumonia, and no abnormal finding was observed.

7) CEP had obvious therapeutic effects in all acute infectious diseases including 22 cases of 5 different infections in this study.