

小児科領域における Cephapirin の基礎的ならびに臨床的検討

小谷 泰・吉田亮三・西村忠史

大阪医大小児科

近年, 合成セファロスポリン系薬剤の使用頻度は高く, 小児科領域においても, 種々の細菌性感染症に対し本剤の第1次選択薬剤としての役割は極めて大きい。とくに本剤の抗菌力はすぐれ, 小児科領域では副作用も少なく, 臨床効果を考えても, その使用範囲は広い。本邦においても, 今日まで数種のセファロスポリン系薬剤の検討が行なわれ, 既に一部のものを除いては広く臨床に応用されている。

今回, 米国プリストル・ラボラトリーズにて合成開発された Cephapirin sodium (CEP) は, 従来のこの系の薬剤と類似の抗菌スペクトラム, 抗菌力を有し, 注射剤として新しく提供された。著者らは, 本剤に関して小児科領域において若干の基礎的ならびに臨床的検討を行なったので, その成績について述べる。

1. 抗 菌 力

材料ならびに実験方法

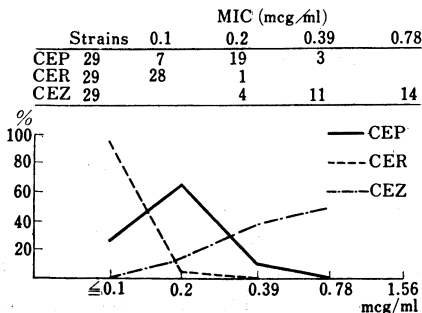
病巣由来の黄色ブ菌 29 株, 大腸菌 27 株, 肺炎桿菌 10 株に対する CEP 感受性を日本化学療法学会標準法によって測定し Cephaloridine (CER), Cefazolin (CEZ) のそれと比較検討した。

成 績

(i) 黄色ブ菌に対する CEP 感受性

感受性分布の peak は 0.2 mcg/ml で, 全株 0.39 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止された。CER, CEZ との感受性相関においては, CEP の抗菌力は CER に比し 1~2 管劣つたが, CEZ よりは 2~3 管すぐれていた。

Fig. 1 Distribution of susceptibility of *Staphylococcus aureus* to cephalosporins.



(ii) 大腸菌に対する CEP 感受性

27 株の感受性分布の peak は 25 mcg/ml で, 27 株中 22 株が 25 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止された。

なお, CER, CEZ と抗菌力を比較すると, CEP は CER より 2~3 管, CEZ より 3~4 管抗菌力は劣つた。

Fig. 2 Comparison of antimicrobial activity of cephapirin, cephaloridine and cefazolin against *Staph. aureus*.

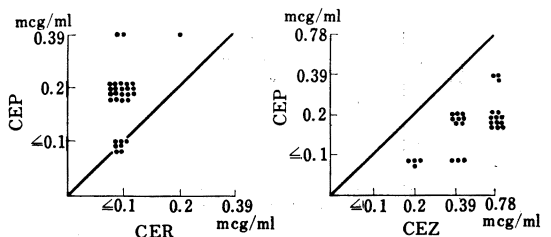


Fig. 3 Distribution of susceptibility of *E. coli* to cephalosporins.

| Strains | MIC (mcg/ml) | | | | | |
|---------|--------------|------|------|------|----|-------------|
| | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 100 ≥100 |
| CEP 27 | 1 | 2 | 9 | 10 | 1 | 4 |
| CER 27 | 12 | 2 | 8 | 2 | | 3 |
| CEZ 27 | 3 | 9 | 3 | 6 | 1 | 2 3 |

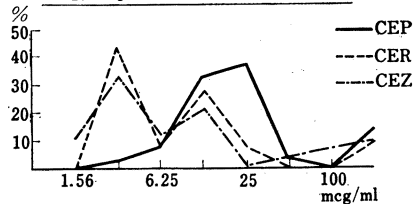


Fig. 4 Comparison of antimicrobial activity of cephapirin, cephaloridine and cefazolin against *E. coli*.

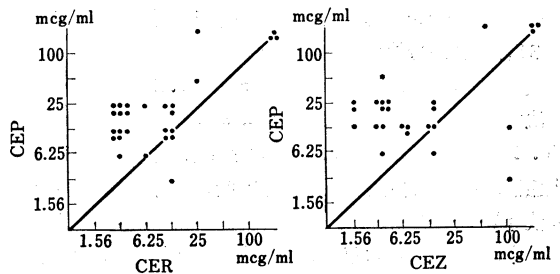


Fig. 5 Distribution of susceptibility of *Klebsiella* to cephalosporins.

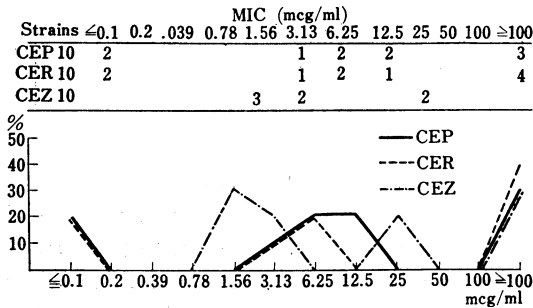
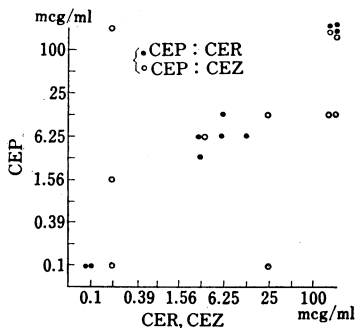


Fig. 6 Comparison of antimicrobial activity of cephalirin, cephaloridine and cefazolin against *Klebsiella*.



(iii) 肺炎桿菌に対する CEP 感受性

株数は少ないが感受性分布の peak は 0.1 mcg/ml ないしそれ以下, 6.25~12.5 mcg/ml, 100 mcg/ml 以上濃度にみられ, 広い分布を示した。また, これを CER, CEZ と比較すると, CEP と CER はほぼ等しい抗菌力を示したから, CEZ との間にはばらつきが多く, 一定の関係をみいだせなかつた。

2. 吸収ならびに排泄

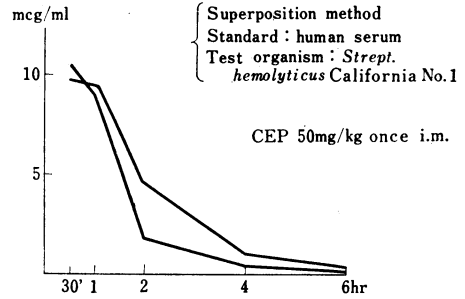
対象ならびに濃度測定法

急性腎炎回復期小児 2 例 (自他覚所見異常なく, 腎機能正常) に CEP 50 mg/kg, 1 回筋注し, 血中濃度ならびに尿中排泄量を測定した。すなわち, 筋注後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間に採血, また採尿は 2, 4, 6 時間に全尿を回収し, それぞれ測定した。なお, 尿中排泄率は筋注後 6 時間までの排泄量と投与量の比で表わした。

濃度測定は heart infusion agar pH 7.2 を用いて重層法で実施し, 検定菌には *Strept. hemolyticus* California No. 1 を使用した。Standard は血中濃度測定の場合は人血清希釈液, 尿中排泄量測定の場合は 1/15 M 磷酸緩衝液 pH 7.2 を用いた。

血中濃度の peak は筋注後 30 分で, それぞれ 9.8 mcg,

Fig. 7 Blood level of cephalirin.



| No. | Name | Age | B.W. | Dose | Blood level (mcg/ml) | | | | |
|-----|------|------|------|--------|----------------------|-----|-----|------|------|
| | | | | | 30 min. | 1 | 2 | 4 | 6hr |
| 1 | N.K. | 5yr. | 17kg | 850mg | 11.0 | 8.0 | 2.8 | 0.34 | 0.26 |
| 2 | K.M. | 8 | 30kg | 1500mg | 9.8 | 9.0 | 4.0 | 1.9 | 0.58 |

11.0 mcg/ml でその後急速に濃度は低下し, 筋注後 4 時間で 0.34 mcg/ml, 1.9 mcg/ml となり, 6 時間後にはわずかの濃度を示すにすぎない。なお, 半減期は 1.5 時間であつた。

尿中排泄量は同一症例について検討したが, 6 時間後までの総排泄量はそれぞれ 700.65 mg, 867 mg で, 排泄率はよく, 81.1%, 55.1% であつた。

3. 臨床成績

対象: 呼吸器感染症 10 例, すなわち, 肺炎 4 例, 肺膿瘍 2 例, 膿胸 4 例を対象とした。年齢は 2 カ月~11 才である。

投与方法: CEP 1 日体重 kg 当り 33~120 mg を 5~21 日間投与した。なお, 筋注例は 4 例。静注例 3 例。病初期静注で引続き筋注を行なつたもの 3 例。筋注は 1 日 2 回に分割して行ない, 静注は 1 日 2~3 回に分けて one shot で投与した。

臨床効果は疾患の性質上臨床症状ならびに他覚所見の改善, 菌陰性化を指標として判定した。

臨床効果は, 10 例中有効 7 例, 無効 3 例であつた。

症例 1 肺膿瘍 2 カ月 男児

発熱・咳嗽・喀痰の主訴で来院。胸部レ線撮影にて左上肺野に膿瘍陰影を認めた。KM, CER, CEX の投与を行なつたが, 2 日後さらに右下肺野にも透亮像が出現, CEP 1 日 600 mg (100 mg/kg) 筋注を開始した。6 日目には咳嗽, 喀痰もほとんど消失, 10 日目に左上肺の膿瘍像消失, 10 日後には胸部レ線像の改善をみた。しかし, この頃から咽頭培養にて緑膿菌を検出, 水様下痢をきたすようになった。21 日目には糞便から緑膿菌検出,

Table 2 Therapeutic results of CEP

| Case | Name | Sex | Age | Diagnostic name | Detected bacteria | CEP | | Days-until symptoms improvement | effect | Side-effect |
|------|------|-----|-------|-------------------|--|----------------------------|--------------------------|---------------------------------|---------------|------------------------------------|
| | | | | | | Dose (mg/day) | Period (day) | | | |
| 1 | M.K. | ♂ | .2 | Pulmonary abscess | <i>Staph. aureus</i> <i>Strept. viridans</i> <i>Klebsiella</i> | 600 (100) | 21 | 7 | effective | diarrhoea microbial substituent |
| 2 | N.T. | ♂ | .7 | Pyothorax | <i>Staph. aureus</i> | **1000 (100) | 12 | 8 | // | anemia |
| 3 | N.N. | ♂ | .9 | // | <i>Staph. aureus</i> | **800 (90) | 12 | 6 | // | — |
| 4 | T.K. | ♂ | 1.3 | // | — | *1000 (100) | 5 | — | non-effective | anemia |
| 5 | U.M. | ♂ | 4.0 | // | — | *1500 (90) | 5 | — | // | — |
| 6 | N.M. | ♀ | 2.1 | Pneumonia | <i>Staph. epidermidis</i> | *750 (52) | 21 | 7 | // | albuminuria |
| 7 | K.K. | ♂ | 3.0 | // | <i>Neisseria</i> <i>Staph. epidermidis</i> | 500 (33) | 6 | 5 | effective | — |
| 8 | Y.S. | ♀ | 3.0 | // | <i>Diplococcus</i> | 1000 (73) | 8 | 5 | // | — |
| 9 | H.H. | ♂ | 10.11 | // | <i>Neisseria</i> | 1500 (47) | 4 | 3 | // | — |
| 10 | H.S. | ♂ | 11.0 | Pulmonary abscess | <i>Klebsiella</i> | {3000 (120) *2000 (80)} | 7 } 8 } ¹⁵ | 8 | // | — |

* I.V. ** I.V. → I.M. (): mg/kg

Fig. 8 N.T. Pyothorax 7 mos. ♂

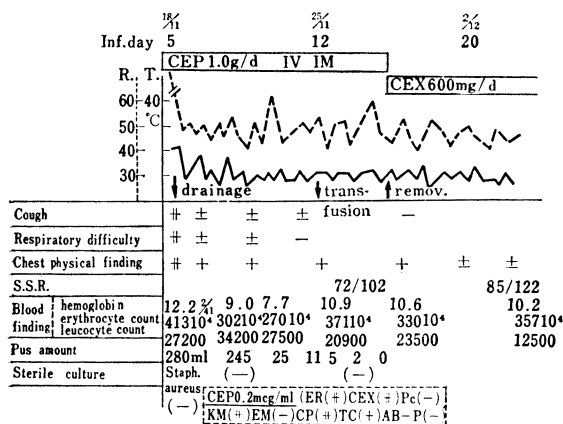


Table 1 Urinary excretion of cephalirin
CEP 50 mg/kg once i.m.

| No. | Name | Age | B.W. | Dose | Urinary excretion (mg) | | | Total excretion amount (mg) | Excre. ratio |
|-----|------|-----|-------|---------|------------------------|-----|------|-----------------------------|--------------|
| | | | | | 2 | 4 | 6hr | | |
| 1 | N.K. | 5 | 17 kg | 850 mg | 660 | 39 | 1.65 | 700.65 | 81.1% |
| 2 | K.M. | 8 | 30 kg | 1500 mg | 350 | 192 | 325 | 867 | 55.1% |

GMの使用により菌は陰性化した。なお、入院時の喀痰から *Klebsiella*, *Staph. aureus*, *Strept. viridans* を証明したが、*Staph. aureus* に対する CEP の MIC は 0.1 mcg/ml であった。本剤の使用により菌交代を招いたが、臨

床症状ならびに起炎菌に対しては有効であった。

症例 2 膿胸 7 か月 男児

発熱・咳嗽・呼吸困難にて来院。胸部理学的所見、胸部レ線像から左膿胸を疑い、穿刺によつて本症と診断した。入院後ただちに drainage 施行。CEP 1 日 1.0 g (100 mg/kg) の静注を行なつた。呼吸困難も改善され、3 日目には解熱傾向を示し、哺乳力もよくなつた。入院時穿刺によつて採取した膿汁から *Staph. aureus* (CEP の MIC 0.2 mcg/ml) を証明したが、これも 3 日目には消失、レ線所見も漸次改善された。静注は 8 日間で中止、筋注にかえた。10 日目には抜管、入院 36 日目に退院した。本例においては投与 5 日目の血液検査で貧血をみとめたが、疾患自体によるもので、症状の改善とともにまた輸血後は CEP 投与を継続したが、血流所見は改善されており、本剤の直接の影響とは断定できない。

症例 10 肺膿瘍 11 才 男児

発熱・咳嗽・膿性喀痰の主訴で来院、胸部レ線撮影にて右肺に巨大な膿瘍像を証明、穿刺によつて粘稠な膿汁を採取した。培養にて *Klebsiella*, *Enterobacter cloacae* を検出した。CER 1 日 1.5 g, CEX 1.0 g を投与した。4 日目にはレ線所見もやや改善されたが、喀痰量減少なく、入院時喀痰から検出された *Klebsiella* も陰性化しないため、CEP 1 日 3.0 g を静注にて投与した。2 日目から解熱、喀痰も漸次減少、5 日目にはほとんど排出もなく、咳嗽も消失した。15 日目には胸部理学的所見も正常となつた。この頃には膿瘍陰影もなくなり、膿瘍壁の繊維化を残すだけで 1 カ月後には陰影も消失した。

Table 3 H.H Pulmonary abscess M.

| | Abscess | Sputum | Throat |
|-------|---|---|--|
| 8. 9 | <i>Klebsiella</i> {PC(-) SM(+) CP(++) TC(++) EM(-) KM(+) CER(+) AB-PC (++) GM(++) CEP 12.5 mcg/ml <i>Enterobacter cloacae</i> {PC(+) SM(++) CP(++) TC(++) EM(-) KM(+) CER(-) AB-PC(+) GM(++) | <i>Enterobacter aerogenes</i> {SM(+) CP(++) TC(++) EM(-) KM(++) CER(-) AB-PC(++) GM(++) <i>Klebsiella, Enterobacter cloacae</i> | <i>Strept. viridans</i> {PC(++) SM(++) CP(++) TC(++) EM(+) KM(++) CER(+) AB-PC(-) |
| 8. 11 | <i>Klebsiella, Enterobacter cloacae</i> | | |
| 8. 15 | | <i>Klebsiella</i> | |
| 8. 22 | | <i>Klebsiella</i> | <i>Klebsiella</i> |
| 8. 30 | | | <i>Neisseria</i> |
| 9. 11 | | | <i>Staph. epidermidis</i> |
| 9. 13 | | | <i>Staph. epidermidis</i> |
| 9. 18 | | | <i>Strept. viridans</i> |

8. 15 Blood (-)

Fig. 9 H.M. Pulmonary abscess 11 yr. 2 mos. ♂

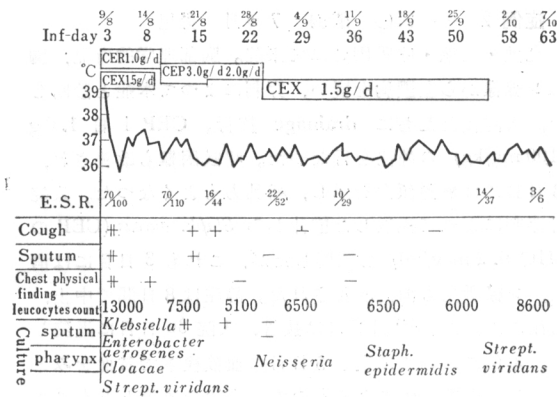


Photo. 1 Before administration

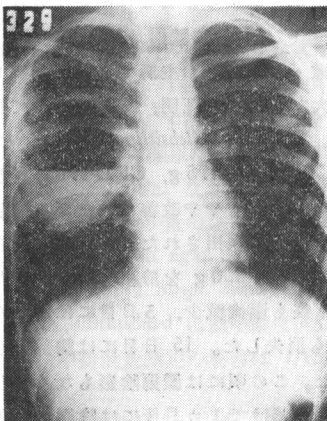


Photo. 2 After administration, 5 days

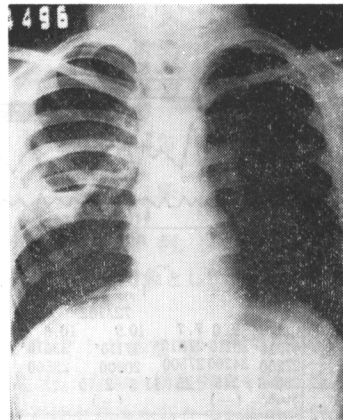


Photo. 3 After administration, 9 days

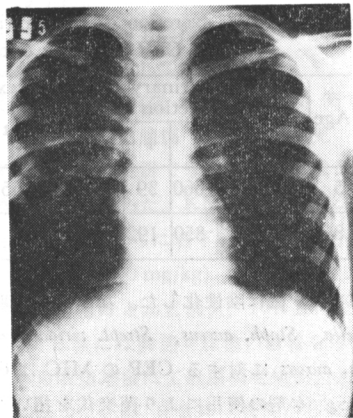


Table 4 Blood findings

| Case | Dose (mg/day) | Administ-ration period (day) | Before administration | | | After administration | | | |
|------|---------------|------------------------------|-----------------------|---------------------|-------|----------------------|------|---------------------|-------|
| | | | g/dl | E(10 ⁴) | L | | g/dl | E(10 ⁴) | L |
| 1 | 600 | 21 | 11.2 | 388 | 14900 | | 12.8 | 477 | 8000 |
| 2 | 1000 | 12 | 12.2 | 413 | 27200 | 4 | 9.0 | 302 | 34200 |
| | | | | | | 5 | 7.7 | 270 | 27500 |
| | | | | | | 9 | 10.9 | 371 | 29500 |
| | | | | | | 10 | 10.6 | 330 | 23500 |
| | | | | | | 15* | 10.2 | 357 | 12500 |
| 3 | 800 | 12 | 11.4 | 411 | 26400 | | 12.0 | 441 | 16700 |
| 4 | 1000 | 5 | 11.2 | 459 | 28600 | 10* | 10.9 | 391 | 26400 |
| | | | | | | | 16.0 | 517 | 13300 |
| 5 | 1500 | 5 | 12.2 | 451 | 10200 | | 12.7 | 480 | 14800 |
| 6 | 750 | 21 | 11.4 | 369 | 5600 | | 10.3 | 457 | 4900 |
| 7 | 500 | 6 | 9.9 | 368 | 7200 | | 11.4 | 457 | 11200 |
| 8 | 1000 | 8 | 12.5 | 452 | 13900 | | 12.2 | 402 | 7000 |
| 9 | 1500 | 4 | 14.4 | 458 | 5900 | | 13.8 | 440 | 9500 |
| 10 | 3000 | 7 | | | | | | | |
| | 2000 | 8 15 | 11.0 | 439 | 13100 | | 11.9 | 420 | 6500 |

* 5 days after administration stoppage.

喀痰、咽頭から検出された *Klebsiella* も 2 週後には陰性となった。*Klebsiella* に対する CEP の MIC は 12.5 mcg/ml であった。

副作用：症例 1 では投与 14 日目から水様下痢をきたし、緑膿菌を検出した。症例 2, 4 の膿胸例では、貧血を認めたが、とくに症例 2 は drainage 施行後でもあり、本剤の影響よりは疾患自体によつて招来された可能性が大きい。しかし症例 4 は drainage 施行前で、本剤の使用中止後貧血の改善がみられている。なお症例 6 では、投与 20 日目から著明な尿蛋白尿をきたしたが BUN には異常なく、中止後蛋白尿も消失した。その他、血清トランスアミラーゼ BUN の検索を使用前後に実施したが、他症例においても異常はみられなかつた。

む す び

Cephapirin に関し小児科領域において、基礎的ならびに臨床的検討を行ない、以下の成績をえた。

1) Cephapirin の抗菌力は、黄色ブドウ菌では全株 0.39 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止されたが、CER より抗菌力は 1~2 管劣つた。

大腸菌に対しては、感受性分布 peak は 25 mcg/ml であったが、CER, CEZ にくらべ抗菌力は 2~3 管劣つた。肺炎桿菌に対する感受性分布は広く、CER と同程度の抗菌力を示した。

2) Cephapirin の吸収、排泄はよく、体重 kg 当り

50 mg の 1 回筋注で、30 分後の血中濃度 peak 値は平均 10.4 mcg で、急速に濃度は低下し、6 時間後には極めて低い濃度を示すにすぎない。また、尿中排泄もよく、6 時間までに平均 68.1% の排泄率を示した。

3) 呼吸器感染症 10 例に Cephapirin を使用した。有効 7 例で、3 例（膿胸 2, 肺炎 1）は無効であった。副作用としては菌交代によつて下痢 1 例、貧血、蛋白尿をそれぞれ 1 例に認めた。

本剤は Cephaloridine にくらべて抗菌力がやや劣り、臨床使用においても筋注症例では Cephaloridine に比し効果出現がやや緩慢であった。小児重症感染症例には投与量および方法を考慮する必要があり、著者らは 1 日体重 kg 当り 50~100 mg の静注で、よい成績をあげることができた。

本論文の要旨は昭和 48 年 6 月第 21 回日本化学療法学会総会にて発表した。

文 献

- 1) BL-P 1322: Comparative Pharmacokinetics and Metabolism of BL-P 1322 in Laboratory Animals and Man. Bristol Laboratories, 1971.
- 2) 日本化学療法学会母子化学療法研究会 (会長真柄正直): 抗生物質の静脈内投与に関する検討, Cephaloridine および Aminobenzyl penicillin について。小児科臨床 24: 3149~3155 昭和 46 年
- 3) 日本化学療法学会母子化学療法研究会 (会長真柄

正直) : 未熟児新生児における合成 Cephalosporin C 系薬剤の投与に関する検討。小児科臨床 25: 793-799, 昭和 47 年

4) 西村忠史, 小谷 泰, 浅谷泰規: 小児科領域における Cefazolin の基礎的並びに臨床的検討。Chemotherapy 18: 688~694, 1970

STUDIES ON CEPHAPIRIN IN PEDIATRIC FIELD

YASUSHI KOTANI, RYOZO YOSHIDA and TADAFUMI NISHIMURA

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

The authors have carried out the laboratory and clinical studies of cephapirin. The results were as follows.

The sensitivity was measured by the plate dilution method with 29 strains of *Staph. aureus*, 27 strains of *E. coli* and 10 strains of *Klebsiella* isolated from patients.

The growth of all strains of *Staph. aureus* was inhibited in concentration of less than 0.39 mcg/ml. Cephapirin, however, was about 2 times less active against *Staph. aureus* than cephaloridine.

The growth of 22 of 27 strains of *E. coli* was inhibited in concentration of less than 25 mcg/ml. And cephapirin was about 2~3 times less active than cephaloridine and cefazolin.

The growth of 7 of 10 strains of *Klebsiella* was inhibited in concentration of less than 12.5 mcg/ml.

Cephapirin was given a single intramuscular dose of 50 mg per kg. b. w. to 2 children. The maximum blood level was reached at 30 minutes, 9.8 mcg/ml and 11.0 mcg/ml, respectively. And the blood level at 6 hours after injection was 0.26 mcg/ml and 0.58 mcg/ml, respectively.

The excretion rate of cephapirin in the urine after a single intramuscular dosing was 55.1~81.1% up to 6 hours of period.

Cephapirin was effective in 7 of 10 cases of respiratory infections.

Anemia, diarrhoea and albuminuria was observed in each one patient.