

Cephadrine Dry Syrup の小児科領域における臨床的応用

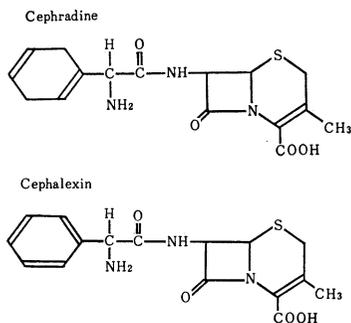
南部 春生・吉岡 一

北海道大学医学部小児科学教室

緒 言

Cephadrine (以下 CED と略す) は米国のスクイブ社で開発されたセファロsporin系の新規抗生物質で、その臨床的効果は Cephalexin (CEX) と同様に大部分のペニシラーゼ産生ブドウ球菌を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲に抗菌作用を示し、その作

Fig. 1. Chemical structure of cephradine and cephalixin.



用は殺菌的である。また、化学構造は Fig. 1 のとおりで、分子量は 349.4、化学名は 7-[D(-)-2-amino-2-(1,4-cyclohexadien-1-yl)-acetamido]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4. 2. 0] oct-2-ene-carboxylic acid である。

我々は CED のドライシロップ剤を小児科領域における感染症、とくに気道感染症について使用する機会をえ、その臨床効果を検討したので、以下その成績を報告する。

臨床投与成績

(1) 対象：対象とした疾患は急性気管支炎 2 例、気管支肺炎 11 例、大葉性肺炎 4 例、大葉性肺炎 + 胸膜炎 1 例、その他 4 例で、患児の年齢は生後 2 カ月から 5 年 5 カ月の男児 16 例、女児 6 例の計 22 例である。

(2) 投与方法：ドライシロップ製剤をそのまま、または水剤の形で投与し、その投与量は疾患の重症に応じて決定したが、大略 20~50 mg per kg per day に及び、

これを 1 日 3 回に分服投与した。

また、投与期間は 2~14 日に及んだ。

(3) 効果判定：臨床効果および細菌学的効果を含めて判定することを原則としたが、投与の対象が主として下気道感染症のため、分離菌の確認が不可能なものが多く、細菌学的効果の重みは少なかった。

臨床的には CED 投与 1~2 日で下熱効果と一般症状の改善を認めたものを著効、下熱に要した時間が 3~4 日でこの間に一般症状の改善を認めたものを有効、その後及んでも効果のなかったものを無効と決め、これに細菌学的、その他の検査所見を考慮して最終的に効果判定を行なった。

(4) 治療成績：成績の要は Table 1 に示したとおりで、これを疾患別にまとめてみると (Table 2)、気管支炎の 2 例はいずれも著効、気管支肺炎 11 例中 3 例は著効、6 例は有効、2 例が無効であった。このうち、症例 7、8 は同一の症例で (後述)、当初 25 mg per kg per day の投与量では無効であったが、これを 50 mg per kg per day に増量することにより、はじめて有効の結果が期待された。

大葉性肺炎の 4 例では 2 例に著効、2 例に有効、また胸膜炎を合併した症例は有効であった。

急性扁桃炎は有効、急性化膿性中耳炎の 1 例、臀部を中心に発生した皮下膿瘍の 2 例はいずれも著効で、その著効、有効例は 22 例中 20 例 (90.8%) ときわめて良好な成績であった。

(5) 検査成績 (Table 3)

i) 末梢血液所見：それぞれの疾患を特長づける変化はあったが、貧血および好酸球増多等の変化は認められなかった。

ii) 生化学所見：SGOT, SGPT および尿素 N について検査を行なったが (12 例)、CED 投与による有意な病的変動はなかった。

iii) 尿所見：5 例について検査したが、蛋白尿、血尿、ウロビリノーゲン尿はなかった。

iv) 細菌学的検査 (Table 4)：細菌の分離が可能であっ

Table 1 Clinical responses of cephradine (1)

Case No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Clinical diagnosis	Bacteriological findings	Daily dosage (mg/kg)	Duration	Side effect	Response
1	T.M	F	3.7	15.0	Bronchitis		30	7	—	Excellent
2	Y.N	M	0.2	4.8	"	* <i>Dipl. pn.</i> (CEX+)	30	8	—	"
3	H.K	M	2.2	12.0	Broncho - pneumonia	<i>α-Strept.</i> (CEX+)	40	6	—	Good
4	M.A	F	5.5	16.4	"		30	2	—	Poor
5	A.C	F	3.2	14.0	"		30	6	—	Excellent
6	S.K	M	2.3	10.2	"		35	13	—	Good
**7	W.Y	F	3.4	13.4	"		25	5	—	Poor
**8	"	F	3.4	13.4	"		50	7	—	Good
9	K.H	M	2.6	14.0	"		30	9	—	Excellent
10	K.H	M	2.6	14.0	"	<i>α-Strept.</i> (CEX+)	35	10	—	"
11	S.G	M	1.7	12.0	"		30	8	—	Good
12	K.M	M	0.6	7.5	"		20	6	—	"
13	N.K	M	0.7	8.0	"		50	9	—	"
14	A.Y	M	1.5	10.0	Lobar pn. (CHD)		30	10	—	Excellent
15	T.D	M	1.8	13.0	"		20	10	—	"
16	K.Y	M	2.9	14.5	"	* <i>Dipl. pn.</i> (CEX+)	50	12	—	Good
17	S.Y	F	5.0	18.2	"		40	14	—	"
18	T.O	M	0.10	10.0	" + Pleuritis	<i>α-Strept.</i> (CEX+)	50	9	—	"
19	N.H	M	2.3	12.5	Tonsillitis	"	30	7	—	"
20	H.M	M	2.3	12.0	Otitis med.	"	30	7	—	Excellent
21	I.Y	M	0.5	7.5	Abscess (no incision)	<i>Staph. aur.</i> (CEX+)	40	9	—	"
22	S.M	M	1.4	9.0	"	"	40	10	—	"

* *Dipl. pn.* : *Diplococcus pneumoniae* **No.7 and 8 : same patient

CEX : Cephalexin

Table 2 Clinical responses of cephradine (2)

Diagnosis	Cases	Excellent	Good	Poor
Bronchitis	2	2		
Bronchopneumonia	11	3	6	2
Lobar pneumonia	4	2	2	
" + Pleuritis	1		1	
Tonsillitis	1		1	
Otitis media	1	1		
Abscess	2	2		
Total	22	10	10	2
(%)		(45.4)	(45.4)	(9.2)

Table 3 Hematologic findings, serum GOT and GPT, blood urea and protein in urine before and after administration of cephradine

No.	Name	RBC($\times 10^4$) Hb(g/dl)				WBC		GOT		GPT		BUN (mg/dl)		Protein in urine	
		* b	** a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1	T.M	420	413	13.8	14.0	5,500	7,300		23		20		12.5	—	—
2	Y.N	560	543	16.2	15.7	8,200	8,700		15		10		12.0		
3	H.K	480	543	16.0	15.2	13,500	8,300								
4	M.A	520				9,900								—	
5	A.C	439	450	13.5	14.0	9,100	8,200	20	17	23	15	10.0	12.5	—	—
6	S.K	547	545	15.0	14.6	10,200	11,800	18	20	23	15	15.0	12.5		
7	W.Y	512	478			7,900	18,100								
8	"	478	510			18,100	8,200								
9	H.M	558	520			9,400	7,300	25	25	18	20	15.5	10.0		
10	K.H	423	506	13.6	14.8	17,100	8,100	30	23	25	20	10.0	10.0		
11	S.G	532	520	14.5	14.2	9,000	8,200								
12	K.M	350	420	12.6	13.0	20,300	13,400								
13	N.K	439	442	12.6	12.3	13,400	10,200	25	18	20	20	12.0	15.0		
14	A.Y	420	423	13.5	12.6	23,800	9,600								
15	T.D	570				8,400									
16	K.Y	456	540	13.6	12.6	21,800	8,200	23	21	15	15			—	—
17	S.Y	484	460	14.1	14.2	28,200	12,000	19	20	10.5	12	10.0	12.5	—	—
18	T.O	452	401	11.5	12.6	17,000	9,200	26	23	16	18		10.0	—	—
19	N.H	477	460	14.1	13.5	8,900	8,200								
20	H.M	430	428	16.2	15.8	15,300	8,200		15		10		10.0		
21	I.Y	382	412	13.2	13.0	21,000	10,100		25		20		12.0		
22	S.M	482	465	14.2	14.8	20,500	12,000								

*b : before **a : after

Table 4 Bacteriological responses of cephradine

	Cases	Excellent	Good	Poor
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	2		2	
α - <i>Streptococcus</i>	5	1	3	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2		

たものは9例で、いずれも CEX 感受性であったが、*α-Streptococcus* の1例は無効で、他の分離株である *Diplococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* では、いずれも著効または有効の結果であった。

(6) 副作用：CED ドライシロップの内服を拒否した児はなく、また CED 投与中とくに消化器症状その他の副作用と思われる症状を示したものはなかった。さらに前述したとおり、肝・腎機能の異常を示した児も認められなかった。

(7) 主な症例の臨床経過

(a) 症例 7, 8: W. Y, 女児 (3.4年), 病名 急性気管支肺炎, 起因菌不明 (Fig. 2)

当科受診4日前から38.2℃の発熱，咳嗽，食思不振および軽度の咳嗽時腹痛のため来院し，右胸部に有響性ラ音を聴取，胸部レ線所見から気管支肺炎と診断し，CED の 25 mg per kg per day を3回に分服投与した。5日間の投与でやや下熱傾向（37.5～38℃）があったが，咳嗽持続し，食思不振も著明となり，一般状態もすぐれないまま4，5日間自宅において経過をみたが，内服中止2日後から再び38～39℃の発熱あり，各症状がさらに悪化傾向となり，胸部レ線所見も悪化したため再びCED を 50 mg per kg per day 投与に変更，その2日目から下熱し，一般状態も4日目に改善し，10日後のレ線所見も完全に改善した。最初の投与量 25 mg では無効，50 mg では有効と判定した。

この症例に副作用は認められなかった。

(b) 症例 16, K. Y, 男児 (2.9年), 病名 大葉性肺炎, 起因菌は肺炎双球菌で CEX 感受性である (Fig. 3, Fig. 4)。

48年8月12日から咳嗽，発熱38～38.5℃，腹痛を主訴として13日入院。胸部所見としては右肺野の呼吸音粗で，レ線所見は急性気管支炎像であった。この時点で CED の 25 mg per kg per day を内服させ，翌日には下熱し，一般状態も改善し，以後10日間を特変なく経過したが，8月27日再び38～39℃，前記の各症状が発現したため来院，右

Fig. 2 Clinical course of case 7 (8)

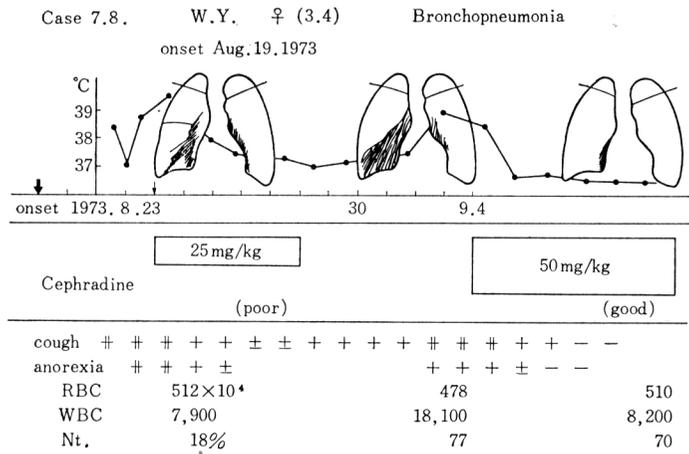


Fig. 3 Clinical course of case 16

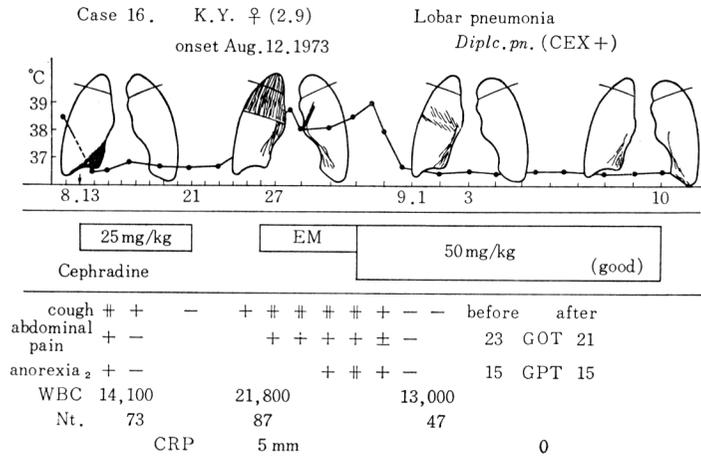
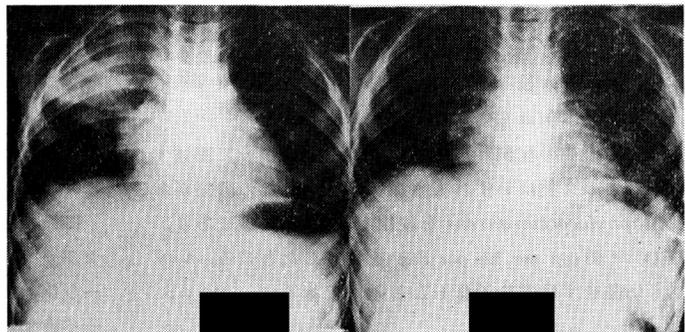


Fig. 4 XP findings of case 16 before and after administration of cephradine 25~50 mg per kg per day



肺野に有響性ラ音および上肺野の呼吸音弱く，レ線右上葉の大葉性肺炎と診断，検査所見では白血球数21,800，核左方移動，CRP 5 mm であった。

一時 Erythromycin で経過をみたが，下熱効果，その

他の臨床症状の改善もないため、CEDの50 mg per kg per day 投与を開始したところ、2日後には完全に下熱し、漸時他の臨床症状も改善、11日間投与後のレ線所見も完全に改善し、CRP 陰性化し良好な経過をたどった。投与前後のSGOT, SGPT は異常なく、副作用も認められなかった。

(c) 症例18, T. O, 男児(10カ月), 右大葉性肺炎および右胸膜炎, 起因菌は胸腔穿刺液からは分離されず、咽頭培養で *α-Streptococcus* を純培養のように検出した (Fig. 5, Fig. 6)。

本例は48年9月20日以来、他医において感冒としての治療を受けていたが、次第に発熱38.5~39.3°Cが持続し、咳嗽、食思不振著明となり、発病23日目に当科を受診した。受診時顔面蒼白、呼吸苦あり、呼吸数は1分間80を数え、きわめて重篤な状態にあり、直ちに入院した。

おもな検査所見としては、白血球数10,400、赤沈1時間値70 mm、CRP 3 mmで胸部レ線では右上肺野にわずかに健常部を残すだけで、他はすべて均等異常陰影のいわゆる大葉性肺炎像を示していた。右胸腔穿刺を試みたが、血清滲出液を5 ml 排出、この液からの菌分離は陰性であった。しかし、咽頭から純培養のように *α-Streptococcus* が検出され、本起因菌によるものと判断した。入院後は直ちに酸素 Tent に収容し、絶食、点滴(点滴内に CER を混注)、2~3日後には、ほぼ下熱し、食思も増加したため点滴抜去、以後 CED の50 mg per kg per day 投与とし経過を観察した。しかし、全身状態は漸時好転し、検査所見もきわめて良好な改善をみせた。また、投与前後の生化学所見にも特記すべきものはなく、本例は有効と判定した。

(d) その他の症例、とくに症例21, 22について簡述するが、この2例はいずれも主症状として臀部の膿瘍があり *Staphylococcus aureus* を検出し CEX感受性であり、CED の40 mg per kg per day を投与したところ、いずれも切開せずに完全治癒した著効例である。

結 語

CED を小児科領域の感染症、とくに下気道感染症に投与し、下記のような結果をえた。

(1) 投与効果は22例中20例(90.8%)に有効で、きわ

Fig. 5 Clinical course of case 18

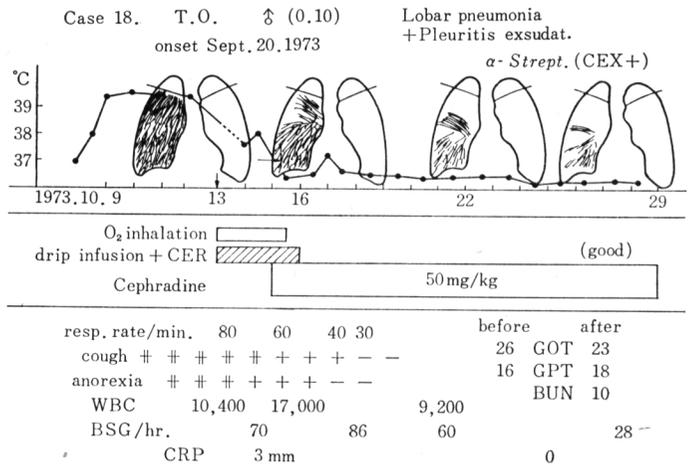
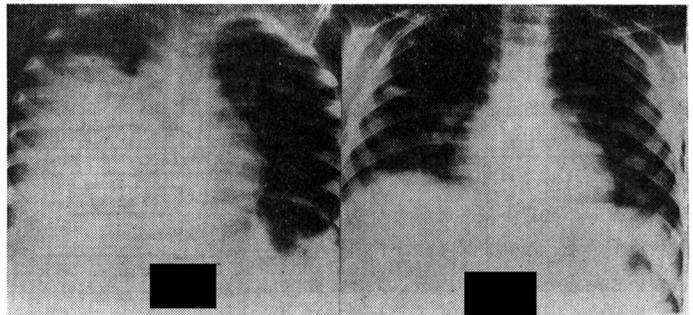


Fig. 6 XP findings of case 18 before and after administration of cephadrine 50 mg per kg per day



めて良好な成績であった。

(2) 投与量は20~50 mg per kg per day 範囲で行なったが、以上の成績から、とくに下気道感染症では50 mg per kg per day 以上の投与が必要であると考えた。

(3) 今回の投与例から分離された *Diplococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* および *α-Streptococcus* の3つの細菌には有効の結果がえられた。

(4) 投与前後のSGOT, SGPT, 尿素 N および末梢血液所見, 尿所見などでは、とくに異常を認めなかった。

(5) 特記すべき副作用は認められなかった。しかし、セファロスポリン系薬剤によると思われる各種アレルギー反応、胃腸管症状には十分留意されて本剤は投与されるべきである。

参 考 文 献

1) Cephadrine, 三共株式会社学術部, 日本スクイブ株式会社, 1973年

- 2) KLASTERSKY, J.; *et al.*: Cephadrine, antibacterial activity and clinical effectiveness. *Chemotherapy (Basel)* 18 : 191~204, 1973
- 3) BENJAMIN, M.; *et al.*: A new cephalosporin derivative, cephradine in the treatment of acute infective diseases. *Current Therapeutic Research* 14 (3) : 101~106, 1972

CLINICAL STUDIES ON CEPHRADINE IN PEDIATRIC FIELD

HARUO NAMBU and HAJIME YOSHIOKA

Department of Pediatrics, Hokkaido University, School of Medicine

Oral cephradine, a new cephalosporin antibiotic, has a similar structure to that of cephalixin. The present authors have used this antibiotic clinically in 22 cases of lower respiratory infection and other various infections at a daily oral dose of 20~50 mg per kg for 2~14 days.

The rate of effectiveness amounted to 91% in all the cases treated. No clinical side effects nor remarkable change in blood findings and hepato-renal functions were encountered which may be ascribed to the medication of cephradine.