

小児科領域における Cephadrine Dry Syrup の臨床的検討

中村 孝・八 森 啓・大滝 千佐子
海野 健

東京大学医学部分院小児科学教室

小児科領域におけるセファロスポリン系薬剤の地位はひじょうに高く、小児の重症感染症においては不可欠の薬品となっている。とくに経口的に与えうる Cephalexin (CEX) は貴重である。今回、その Cephalexin と構造的に近い、Cephadrine (CED) ドライシロップの試用の機会をえたので報告する。

臨床的な症例検討にあわせて、広領域抗生剤であるこの薬品が経口的に投与されたとき腸内菌叢がどのように変化するか、また下痢がおこるとすれば、その機序などについても検討を行なった。さらに、この薬品は β -lactamin 核を有するので、Penicillin (PC) との間で共通する抗原性を有するかもしれないので、くわしい検討が必要であろうが、今回は単純なスキントテストで比較を行なった結果も報告したい。

1. Cephadrine ドライシロップ経口投与の腸内細菌叢への影響

Cephadrine 投与による腸内細菌数、腸内菌叢の変動について検査を行なった。

1) 方法：糞便 0.5 g を生理的食塩水で10倍の段階希釈を行ない、各段階での 0.1 ml を BTB 培地および Cephadrine, CEX, Kanamycin (KM), Ampicillin (ABPC), Nalidixic acid (NA) をおのおの 25 μ g/ml を含んだ BTB 培地に培養した。

希釈は 10^{-10} まで行なったが、 10^{-6} までは BTB 培地に、 10^{-4} ~ 10^{-10} までは チオグリコレート 培地に培養し、総菌数を測定した。

3 例の下痢を主症状として、入院した乳児について、Cephadrine 50 mg/kg 投与の前、使用中、終了直後、使用中止後 2~3 日の 4 回に分けて糞便を採取し、そのおのおのについて総菌数、各細菌数の測定を行なった。

2) 結果：Fig 1. に示したとおりである。Case 1, Case 3 で *E. coli* の明らかな減少が認められたが、Case 3 では使用終了直後にすでにもとの値にもどっている。そのほかの菌群、*Enterococcus*, α -*Streptococcus* には影響を与えていない。Case 2 でみられるとおり、*Klebsiella*, *Candida* にも影響を与えていない。

3) 考案：今回のわれわれの検査では、CEX 投与によって腸内菌叢はほとんど変化をうけなかった。それは CEX が、上部消化管での吸収がよいためであろうと考えられている¹⁾。今回の Cephadrine 投与では、*E. coli* の一時的な変動がおこった。

構造式が類似する抗生剤であるのに、このような差が出た理由は未だ明らかにしえない。吸収されたものの腸管への再分泌、投与量、食事との関係などを吟味しなければならぬであろう。しかし、KM, ABPC の投与時に比して²⁾、糞便内細菌叢への影響は少ないので、Cephadrine 投与により下痢がおこることは少ないであろうと考えられる。

2. 小児アレルギー患者における Cephadrine, その他の抗生剤の皮膚試験成績

1) 目的：ペニシリンアレルギーは PC に含まれている β -lactamin 核によるのであろうと推測されている。したがって、同じ β -lactamin 核を有するファロスポリン系薬剤もやがて同様のアレルギーショックをおこす可能性があるかもしれない。ここでは同一患者に PC, ABPC, Chloramphenicol (CP), CEX, Cephadrine の 5 種の皮内反応を試み、その相関性などから、抗原性を探ろうとした。

2) 方法：東大分院小児科を受診中の気管支喘息患者を対象とした。

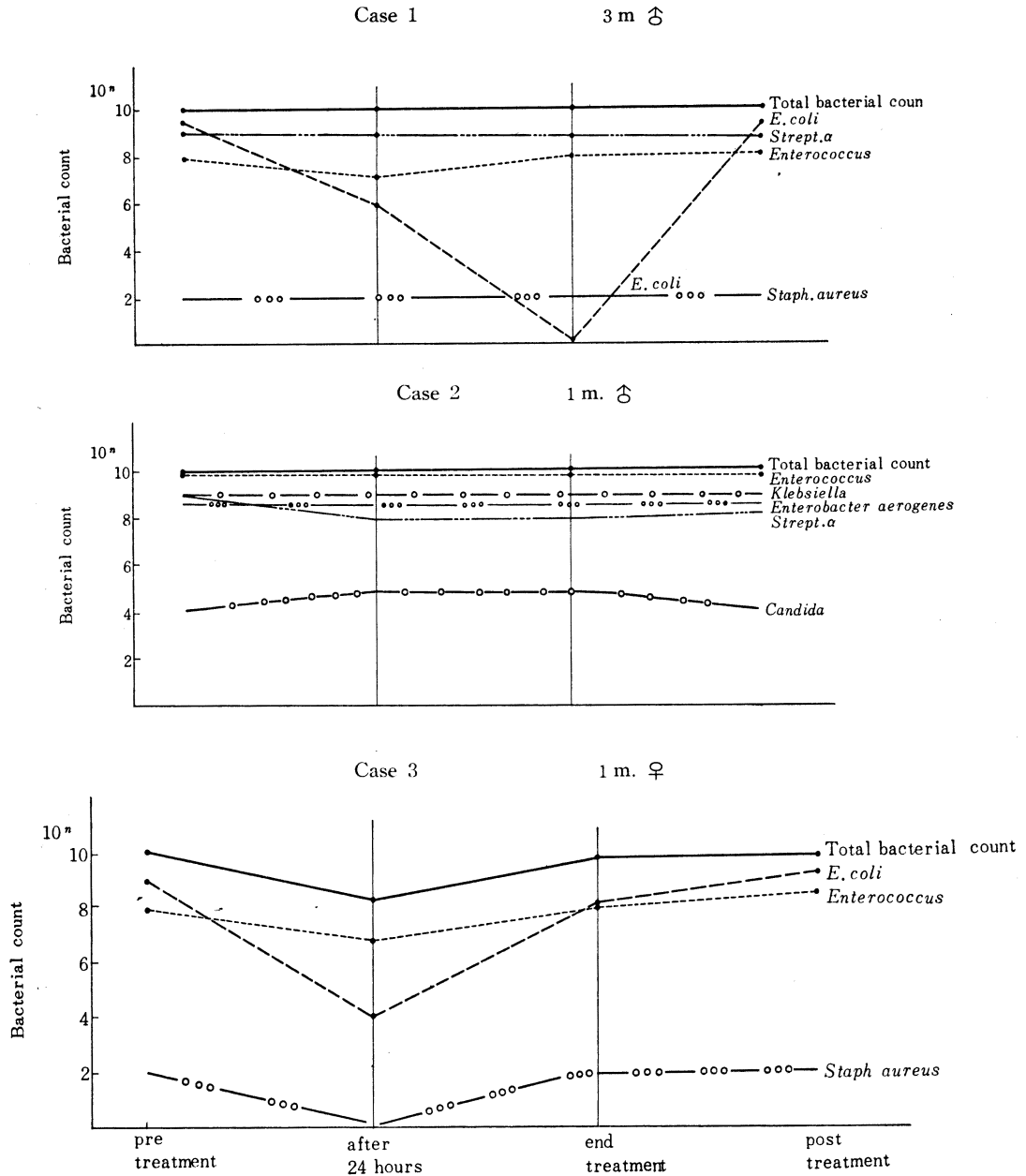
対象は19例(男児11例, 女児8例), 4歳から12歳までの小児である。全例ハウスダストに感受性があり、そのほか、絹, 羊毛, 真菌, カモガヤなどに陽性を示しているものもいる。

抗原液は2種類作製した。

感受性の比較的強いもの、現在発作が頻発しているものには、PC 10 u/ml, その他 0.01 mg/ml 液を、それ以外のものには PC 100 u/ml, その他 0.1 mg/ml 液をそれぞれ 0.02 ml ずつ皮内注射を行ない、15分後に判定した。

判定は紅斑を主にし、紅斑を示さず、膨疹だけのものは () で示した。

Fig 1. Changes of fecal flora due to cephradine treatment.



3) 結果: Table 1 のとおりであり, 強い反応を示したものはあまりなかった。紅斑 10mm, 膨疹 7 mm を陽性限界としてとれば, PC 3 例, ABPC 3 例, CP 4 例, CEX 3 例, Cephradine 3 例に陽性者があった。

相関は明らかではないが, CP に特殊な反応を示すもの (No. 14, No. 15, No. 17) がみられ, 抗原性を異にするといえよう。PC と CEX, Cephradine との間には相関はみられなかった。

ペニシリンアレルギーのようにハプテンを形成する物質についてスキントストで抗原性を想像することは余り意味がなく, 参考程度のものであろう。しかし, 小児アレルギー児の中には, 今まで1度も投与をうけていない CEX, Cephradine に皮膚反応陽性を示すものがあることは, この薬剤の投与がアレルギーにつながるとはいえないにしても注意すべきことであると思われる。

Table 1 Results of skin tests with various drugs in the children of bronchial asthma

No.	Name	Sex	Age	Sensitive to	PC	AB PC	CM	CEX	CED	Cont
GI. PC10U and other drugs 0.01 mg/ml					() Wheal only					
1	K.M.	F	4	HD, wool, silk	5×5	5×5	5×5	5×5	5×5	3×3
2	M.Y.	F	5	HD, silk	5×5	4×4	3×3	0	0	0
3	T.T.	M	5	HD	0	0	0	0	4×4	0
4	K.K.	F	6	HD, penicillum	2×2	2×2	15×15	0	17×14	0
5	M.T.	M	7	HD	4×4	4×4	8×8	4×4	5×4	4×4
6	M.N.	M	8	HD, alternalia	3×3	2×2	3×3	14×12	4×4	2×2
7	K.T.	F	8	HD	0	0	0	0	0	0
8	K.M.	M	12	HD, silk	(6×6)	(7×7)	(6×6)	(11×10)	(9×9)	0
GII. PC 100U and other drugs 0.1 mg/ml										
9	A.I.	M	5	HD	0	0	0	0	0	0
10	K.K.	F	7	HD, molds	11×11	0	0	0	0	0
11	H.O.	F	8	HD, silk, alt.	4×4	3×2	2×2	6×4	4×4	2×2
12	M.S.	M	8	HD	4×4	3×3	5×4	2×2	5×4	2×2
13	H.F.	M	9	HD	4×3	5×4	0	3×3	3×3	0
14	M.G.	M	9	HD	5×5	3×3	20×30	(5×4)	2×3	0
15	C.A.	F	9	HD	(5×5)	7×7	18×24	0	0	0
16	H.M.	M	9	HD	10×12	10×10	10×10	3×3	4×4	3×3
17	N.A.	M	9	HD	11×13	9×12	0	17×28	14×16	0
18	K.T.	F	9	HD, grass	0	0	0	0	0	0
19	K.T.	M	11	HD	0	0	0	0	0	0

3. Cephadrine ドライシロップの臨床使用成績

1) 投与対象：対象は東大分院小児科外来および入院患者で、急性咽頭炎9例、化膿性扁桃炎4例、気管支炎2例、リンパ腺炎2例、サルモネラ腸炎1例、消化不良症4例、その他1例の計23名であるが、重症はなく、中・軽症例である。

2) 投与量：30~80 mg/kg/dayであり、症状により使用量を定めた。

3) 効果判定：急性気道感染症では、治療開始後、発熱、胸部所見、咽頭所見などの主症状が72時間以内に消失したものを有効とし、72時間以上経過しても主症状の消えないものを無効とした。上気道感染症以外も、これに準じて判定した。

4) 結果：Table 2 に成績をまとめた。

Case 17 は外科的に排膿を行なった例である。その他では良好な成績をえた。

Case 16 は下熱後10日目の咽頭培養で再排菌を認めているが、臨床的に所見はみられなかった。

Case 9 は、使用中止翌日から、急性中耳炎をおこしたので、それまで薬剤で発症が押えられていたのか不明なので判定は保留した。

Case 7 は服用後嘔吐し、服用できなかった例である。

Case 21, 22 は便性の改善は認められなかった。

5) 副作用：Case 11 で GOT, GPT の上昇がそれぞれ82, 120 単位となったが、溶血していた点を割り引いて考える必要がある。そのほか、発疹、発熱、下痢などもみられなかった。

Case 6, 10, 12, 17 での使用後での GOT, GPT の上昇は認めなかった。

臨床検査成績は症例により項目が異なるので、とくにまとめていないが、上記以外とくに異常は認められなかった。

4. 結 語

1) 糞便内細菌中大腸菌には影響を与えるものと思われ、ときに大きく変動している。

2) アレルギー患者への使用には、予備テストが必要であろうと考えられる。

3) 中~軽度の疾患ばかりであるが、臨床的には、かなりよい成績をえた。1例溶血はしていたが GOT, GPT の上昇がみられた。その他の使用例では、副作用は認められなかった。

Table 2 Results of cephradine treatment

Case No.	Body weight (kg)	Age	Sex	C E D				Isolated bacteria & (sensitivity to CED)	Clinical effect	Side effect
				mg/g	mg/day	days	total doses (mg)			
Acute pharyngitis										
1	12	2y1m	M	40	500	4	2,000		Good	no
2	17	3y7m	M	30	500	3	1,500		Good	no
3	23	7y6m	M	30	2,250	3	4,500	<i>Staph. aur.</i> (卄)	Good	no
4	13	2y2m	M	38	500	3	1,500	<i>Staph. aur.</i> (卄)	Good	no
5	25	7y5m	F	40	1,000	3	3,000		Good	no
6	16	3y8m	M	31	500	4	2,000	<i>Strept. hemoly</i> (卄)	Good	no
7	15	3y4m	F	31	500	1	500		—	vomiting *
8	10	1y9m	F	50	500	4	2,000		Good	no
9	11	1y0m	M	45	500	4	2,000		—	no **
Acute tonsillitis										
10	11	1y9m	F	70	800	3	2,400	<i>Staph. aur.</i> (卄)	Good	no
11	10	1y4m	M	50	500	3	1,500	<i>Staph. aur.</i> (卄)	Good	no
12	13	3y3m	M	55	750	3	2,250	not isolated	Good	no
13	8	9m	F	60	500	3	1,500	not isolated	Good	no
Acute bronchitis										
14	11	2y5m	M	36	500	5	2,500		Good	no
15	9	1y5m	M	55	500	3	1,500		Good	no
Acute lymphadenitis										
16	13	5y1m	M	75	1,000	10	10,000	not isolated	Good	no
17	7	6m	F	80	500	8	4,000	<i>Staph. aur.</i> (卄)	Fail	no
Otitis media acuta										
18	20	8y	F	50	1,000	4	4,000		Good	no
Enteritis										
19	7	6m	F	71	500	7	3,500	<i>Salmonella. D</i> (卄)	Good	no
Acute dyspepsia										
20	16	4y5m	F	45	750	4	3,000		Good	no
21	3	1m	F	50	150	4	600		Fail	no
22	3	1m	F	50	150	4	600		Fail	no
23	5	3m	F	50	250	3	750		Good	no

* The case 7 could not tolerate the drug.

** The case 11 suffered from otitis media acuta on the next day when he stopped the drug administration.

文 献

1) GOWER, P. E. & O. H. PASH: Cephelexin: Human studies of absorption and excretion of a new cephalosporin antibiotic. *Brit. J. Pharmac.* 37: 738~749, 1969

2) HACHIMORI, K.; M. KONNO & R. FUJII: Progress in antimicrobial and anticancer chemotherapy. Univ. of Tokyo Press. p. 803, 1970

3) 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. *医人薬人* 14: 533~540, 1965

CLINICAL INVESTIGATIONS OF CEPHRADINE DRY SYRUP
IN THE PEDIATRIC FIELD

TAKASHI NAKAMURA, KEI HACHIMORI, CHISAKO OTAKI and KEN UNNO

Department of Pediatrics, Tokyo University Branch Hospital, School of Medicine

Clinical studies were conducted on cephradine granule in the field of pediatrics, and the following results were obtained.

1) The changes of bacterial flora of feces were studied after the administration of cephradine on 3 infants of diarrhea. *E. coli* decreased moderately during the treatment, while other bacterial flora were not changed.

2) The skin tests of this drug were performed similarly on penicillin, ampicillin, chloramphenicol and cephalixin on 19 allergic children. Three of them showed positive skin test to cephradine without correlating to penicillin, which may suggest that an attention should be paid in using this drug in the allergic patients.

3) The clinical effects of cephradine were sufficient in 23 cases of infectious diseases. The prompt improvement of clinical signs was obtained in 18 out of 23 cases without side effects, whereas a vomiting occurred in 1 patient of 3 years girl soon after the administration and the use of cephradine was obliged to be interrupted.