小児科領域における Cephradine の検討

西村忠史・小谷　泰・吉田亮三
高島俊夫・浅谷泰規

大阪医科大学小児科学教室

今日細菌感染症治療において，合成セファロスポリン系薬剤の役割はきわめて大きい。とくに，その経口剤については Cephalexin (CEX) の出現によってその臨床使用価値もこれまでの Cephaloglycin に比べ一段と向上した。小児科領域でも，水溶剤としての Cephalexin は，幼若小児でも使用しやすく，剤形上からも，おもに軽中等度感染症に広く使用されている。

さて，1969年米国 Squibb 社で開発された Cephradine (CED) は，Cephalexin と類似する化学構造をもっており，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-2-carboxylic acid の構造式である。

抗菌活性も CEX と同じで，グラム陽性，陰性菌に有効で殺菌的に作用する。

今回，我々は Cephradine Dry Syrup を提供されたが，これは 3.3g 中 CED 125mg (力価) 含有のもので，本剤につき若干の基礎的ならびに臨床的検討を行なった。その成績について述べる。

Fig. 1 Distribution of sensitivity of *Staph. aursus* to cephradine :

	Strains	MIC(μg/ml)									
		≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
CED	31				1	5	8	13	4		
CEX	31				1	4	10	14	2		
CER	31	13		14	3		1				

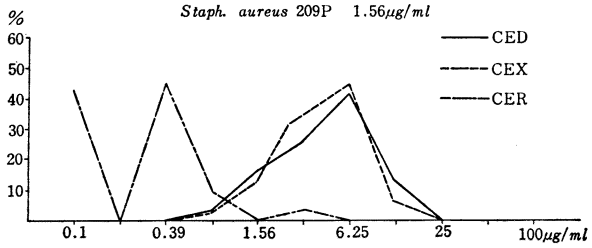
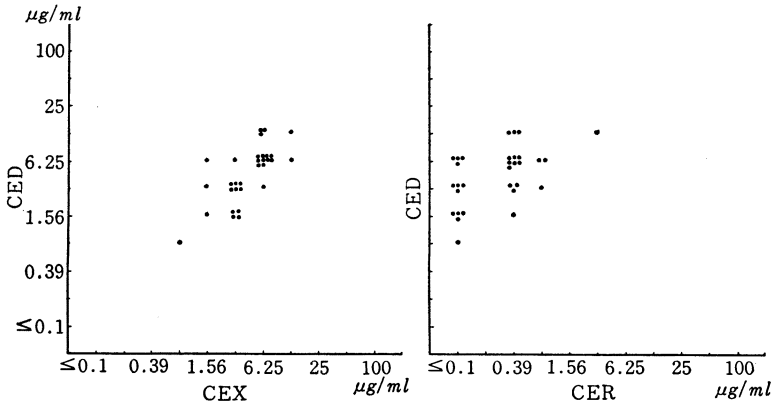


Fig. 2 Comparison of antimicrobial activities of cephradine, cephalexin and cephaloridine against *Staph. aureus* :



1. 感　受　性

病巣分離 Coagulase 陽性ブドウ球菌31株，大腸菌22株の CED 感受性を日本化学療法学会標準法に則って行ない CEX, CER のそれと比較検討した。

i) Coagulaes 陽性ブドウ球菌

CED 感受性分布ピークは 6.25 μg/ml にあり，31 株の分布は 0.78～12.5 μg/ml であった。一方，感受性分布ピークでは CEX は 6.25 μg/ml, CER 0.39 μg/ml で，感受性相関からは CED, CEX には相関がみられたが，CER, CED 感受性相関では，CED は CER に 4～5 管抗菌力は劣った(Fig. 1, 2)。

ii) 大腸菌

大腸菌22株の CED 感受性分布は，6.25～100 μg/ml 以上濃度にあり，感受性分布ピークは 12.5μg/ml 10株，100

Eig. 3 Distribution of sensitivity of *E. coli* to cephradine

	Strains	MIC (μg/ml) 1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥100
CED	22			3	10	3		1	5
CEX	22			4	9	3			6
CER	22		6	10			2		4

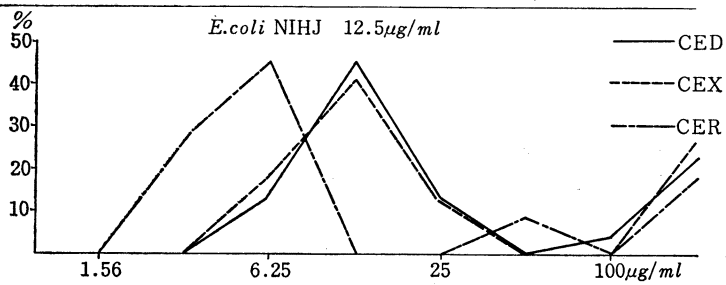


Fig. 4 Comparison of antimicrobial activities of cephradine, cephalexin and cephaloridine against *E. coli* :

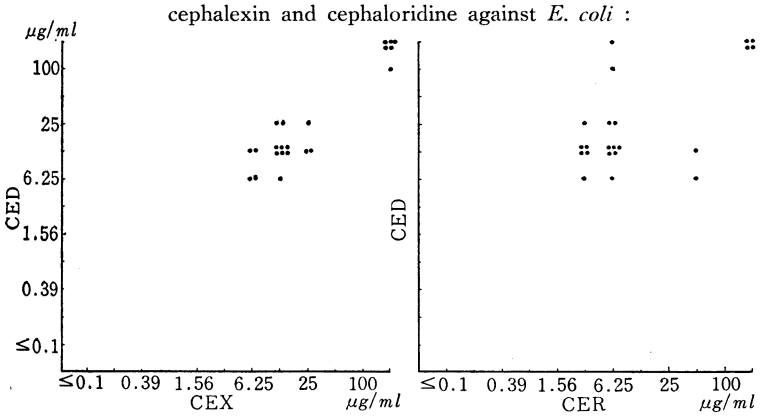
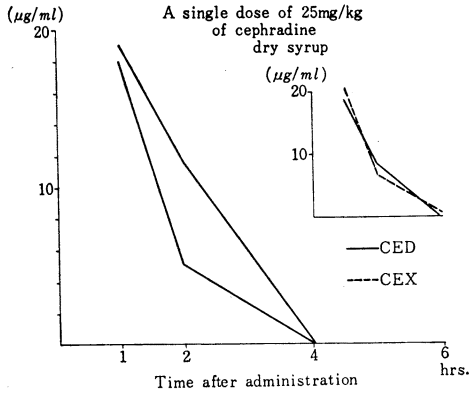


Fig. 5 Concentration in blood of children after oral administration of cephradine :



Name	Age (yr)	B.W. (kg)	Concentration in blood(μg/ml) 1	2	4	6 hrs.
K.N.	6.0	22.5	19.0	10.8	N.D.	N.D.
K.G.	5.0	18.0	18.0	5.1	N.D.	N.D.

μg/ml ないし以上濃度5株でCEX とまったく一致した分布を示した。しかし, CER では6.25μg/ml に感受性ピークがみられたが, 100 μg/ml ないし以上濃度の MIC を示すものも4株あった (Fig. 3)。

CED, CEX 感受性はよく相関したが CED, CER 感受性相関では, CED は CER に比し, 1～2管抗菌力は劣った。なお, CER 高度耐性株は, すべて CED, CEX 耐性株であった (Fig. 4)。

2. 吸収, 排泄

健康小児2例に CED Dry Syrup 体重 kg当り 25mg (力価換算) を空腹時に1回投与し, 血中濃度, 尿中排泄量を測定した。すなわち, CED 投与後, 1, 2, 4, 6時間に採血, また採尿は投与後, 2, 4. 6時間の全尿を回収して測定, 投与量との比をもって排泄率を示した。

濃度測定は *Strept. hemolyticus* Californa No. 1 を検定菌として重層法で行なった。なお, Standard は血中濃度測定には人血清, 尿中排泄量測定には $^{1}/_{15}$ M 燐酸緩衝液 (pH 7.2) を用いた。

血中濃度：濃度ピークは, 投与後1時間で平均 18.5 μg/ml, 2時間平均 7.95 μg/ml で, 4時間以後は測定不能であった。なお, この血中濃度推移は CEX 同量投与時とほとんど一致した(Fig. 5)。

尿中排泄量は投与6時間までに, それぞれ 452.7mg, 401.7mg で, 排泄率は80.6%, 89.1%で, きわめてよい排泄率を示した(Table 1)。

3. 臨床使用成績

小児細菌感染症9例, すなわち, 急性扁桃炎5例, 咽頭・気管支炎2例, 膿痂疹2例を対象とした。

年令は4カ月から8才, CED Dry Syrup 1日投与量は 300～1,000 mg (CED 力価) で, 体重kg当り1日38～51mg である。なお, 投与期間は4～10日間, 1日4回に分け内服させた。

効果判定は著者らの上気道感染症効果判定基準に則り，投与後72時間までに主要症状所見の改善のみられたものを有効とし，72時間経過しても，症状の改善なく，菌陰性化なきものを無効と判定した。

臨床効果は症例9例中有効7例，無効2例で，咽頭・気管支炎2例は無効であった（Table 2)。

2, 3の症例について述べる。

症例 2　　急性扁桃炎　2才　男児

来院前日から発熱39.0°C，頭痛，腹痛を訴えた。来院時体温38.4°C，扁桃発赤腫大し，膿栓を多数認めた。扁桃炎と診断し，Cephradine dry syrup 1日 500mg（40.3 mg/kg）を投与した。来院時，白血球数 12,000/mm^3，CRP（1+），血沈1時間20，膿栓の培養にて，*Staph. epidermidis*, *Neisseria*, Gram陽性双球菌を検出した。翌日には解熱，3日後には膿栓も消失したが，軽度の腹痛があった。7日後には臨床症状も消失。白血球数 10,100/mm^3 CRP（−）血沈1時間4であった。

症例 4　　急性扁桃炎　6才2カ月　女児

1週間前から咳嗽あり，その後発熱をきたし，扁桃炎の診断にて ABPC 500mg 筋注，CEX 800mg の内服を続けていた。解熱はしたが，症状の改善なく，Cephradine dry syrup 1日1,000mg（47mg/kg）の投与に変更した。扁桃には膿栓を多数に認め，発赤腫大著明で，咳嗽，咽頭痛を訴えていた。白血球数 7,700/mm^3，CRP 6+，血沈1時間47。

投与2日後咳嗽はあるが，膿栓消失。咽頭痛も軽度となった。投薬前膿栓の培養で *Staph. epidermidis* を検出，CEX 感受性菌であった。6日後には臨床症状はまったくなく，扁桃発赤も消失した。扁桃培養で *Staph.*

Table 1 Concentrations in urine of children after administration of cephradine
A single dose of 25mg/kg of cephradine dry syrup

Name	Age (yr)	B. W. (kg)	Concentrations in urine			Total concentration (mg)	Recovery (%)
			2	4	6 hrs. (mg)		
K. N.	6.0	22.5	345	94.5	0.44	452.7	80.6
K. G.	5.0	18.0	343.5	48.3	9.9	401.7	89.1

Table 2 Clinical effect of cephradine dry syrup

No.	Name	Sex	Age (yr)	Diagnosis	Cephradine		Isolated organism	Clinical response	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (days)			
1	H. A.	M	1.10	Tonsillitis	500	7	*Strept. viridans* *Neisseria*, *Microc.*	Good	—
2	T. H.	M	2.0	Tonsillitis	500	7	*Staph. epidermidis* Gram-positive *Diplo.* *Neisseria*	Good	—
3	Y. S.	F	3.0	Tonsillitis	700	4	*Strept. viridans* *Corynebacter* *Neisseria*	Good	—
4	C. T.	F	6.2	Tonsillitis	1,000	6	*Staph. epidermidis*	Good	Eosinophilia
5	H. U.	M	8.0	Tonsillitis	800	4	*Staph. epidermidis*	Good	Eosinophilia
6	Y. Y.	M	6.0	Pharyngitis Bronchitis	800 400	3 2	*Staph. aureus*	Poor	Diarrhoea
7	Y. O.	M	6.0	Pharyngitis Bronchitis	800	10	*Strept. viridans* *Micrococcus* *Neisseria*	Poor	—
8	E. I.	F	.4	Impetigo	300	6	*E. coli*	Good	—
9	N. S.	F	1.8	Impetigo	500	7	*Staph. aureus*	Good	—

epidermidis 陰性，白血球数7,000/mm³，CRP（－），血沈1時間12となった。

症例 6　　急性咽頭，気管支炎　6才　男児

来院前日から42.0°C発熱，頭痛，腹痛，呕吐，咳嗽あり。来院時体温37.4°C，咽頭強度発赤，胸部聴診はきわめて粗。咽頭・気管支炎の診断で Cephradine dry syrup 1日800mg（40mg/kg）を投与した。

白血球数14,100/mm³，CRP（1＋），血沈1時間25，咽頭培養にて *Staph. aureus* を検出したが，CEX 感受性は（＋）であった。投与翌日から発熱を認めず，胸部理学的所見もやや改善されたが，咳嗽軽減なく，3日目には1日5回の水様下痢便をきたすようになった。そこで投与量を半量に減量し，下痢軽減，投薬継続可能となったが，5日後も咽頭からの *Staph. aureus* 消失なく，投与を中止した。白血球数 8.300/mm³ と減少したが，血沈値は来院時と変らなかった。

症例 9　　膿痂疹　1才8カ月　女児

10日前から膿痂疹あり，治療をうけるも軽快せず，来院する。側頭，後頭部に多数の膿痂疹あり，一部はびらん状態となっている。膿培養にて *Staph. aureus* を検出，CER，CEX 感受性菌であった。

白血球数 12,500/mm³，CRP（1＋）Cephradine dry syrup 1日500mg（38mg/kg）投与した。3日後には膿痂疹もほとんど消失，白血球数 8,400/mm³，CRP（－）となった。

副　作　用

内服は容易であったが，症例6において投与3日目から下痢を認めた。しかし，投与量を減量することにより中止に致らず，投与を継続することができた。各症例投与前後に検血，血清トランスアミナーゼ，BUN 測定，検尿を行なったが，症例4，5において一過性の好酸球増多がみられた。

すなわち，症例4は投与前好酸球3％から投与後6％に，症例5では投与前5％から投与後10％と増加した。

む　す　び

今日，小児科領域でも，合成セファロスポリン系経口剤の使用頻度は高まっている。ただ，これらは抗菌力において CER，CET に劣るため，対象疾患もおもに軽・中等度細菌感染症にしぼられている。Cephradine の Coagulase 陽性ブドウ球菌，大腸菌に対する抗菌力は，CEX と同程度であったが，CER に比べると明らかに抗菌力は劣っている。

吸収についても CED は血中濃度推移で，CEX と同一傾向を示し，体重kg当り25mg 1回投与で，1時間後のピーク値は 18.5 μg/ml を示した。しかし，血中からの消失はきわめて速やかで，4時間後には，ほとんど証明されない。また，排泄もきわめてよく，投与後6時間までに85％程度の排泄率を示した。

臨床検討は軽・中等度の気道感染症7例と皮膚化膿症2例について行なった。臨床効果は有効7例，無効2例で無効例は咽頭・気管支炎であった。

副作用としては，好酸球増多2例，下痢1例がみられたが，好酸球増多は投与中止後，1週後には認められなくなり，下痢をきたした症例も投薬を中止するほどではなかった。

好酸球増多は，すでに指摘されており，今後，症例の集積と相まって検討が必要である。

今回の臨床検討での1日投与量は，症例の病状程度からも大部分が体重kg当りで 40～50mg であった。

ただ，下気道感染症では，投与量にも問題があり，症例を加え検討の必要があるが，1日体重kg当り 50～100 mg の投与を行なうべきであった。

すでに述べたように，今日 CEX の小児科領域での選択は，第1次とはなり難い。本剤もその点は同じで，年令，病状にもよるが，現在では軽・中等症がその投与の対象となろう。

文　　献

1) シンポジウム「セフアレキシン」第17回日本化学療法学会抄録集　1969

2) LIMSON, B. M.; R. E. SIASOCO & F. P. DIAL : A new cephalosporin derivative, cephradine in the treatment of acute infective diseases. Current Ther. Reseach 14 : 101～106, 1972

3) KLASTERSKY, J.; D. DANEAU & D. WEERTS : Cephradine, antibactarial activity and clinical effectiveness. Chemotherapy 18 : 191～204, 1973

4) HARVENGT, C.; P. D. SCHEPPER, F. LAMY & J. HANSEN : Cephradine absorption and excretion in fasting and nonfasting volunteers. J. Clin. Pharm. 1 : 36～40, 1973

5) AZIMI, P. H.; H. G. CRAMBLETT, A. J. DEL ROSARIO, H. KROMFOI, R. E. HAYNES & HILTY : Cephalexin : treatment of streptococcal pharyngitis. J. Pediat. 80 : 1042～1045, 1972

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CEPHRADINE

TADAFUMI NISHIMURA, YASUSHI KOTANI, RYOZO YOSHIDA,
TOSHIO TAKASHIMA and YASUNORI ASATANI

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

The present authors have carried out the laboratory and clinical studies of cephradine, and the results were obtained as follows :

The drug sensitivity was measured by a plate dilution method on 31 strains of *Staph. aureus* and 22 strains of *E. coli* both isolated from patients.

The growth of *Staph. aureus* was inhibited in 87.0% at a concentration of less than 6.25 μg/ml of the drug, while that of *E, coli* was in 71.0% at a concentration of less than 25.0 μg/ml of the drug.

Cephradine dry syrup was given orally once at a dose of 25.0 mg per kg of body weight to 2 children. The blood level of the drug reached the maximum of 18.5 μg/ml 1 hour after the administration, whereas it was not determined 4 hours after the administration.

Cephradine dry syrup was effective clinically in 7 out of 9 cases of pediatric infections.

As a side effect with the drug, eosinophilia occurred in 2 patients and diarrhoea in 1 respectively.