

小児科領域における Cefatrizine の基礎的ならびに臨床的検討

西村忠史・小谷 泰・浅谷泰規

大阪医科大学小児科

近年小児細菌性感染症の治療において、合成セファロスポリン系薬剤の果たす役割は極めて大きい。とくにその経口剤は、軽・中等症に広く使用されている。

今回米国 Bristol 社研究所で開発された Cefatrizine は新しい半合成セファロスポリン系抗生物質で 7-[D-2-amino-2-(*p*-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(1,2,3-triazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carboxylic acid (propylene glycol solvate) の構造式を有し、従来の Cephalexin に比し抗菌域は変わらないが、抗菌力も優れ、また消化管からの吸収のよいことが指摘された^{1)~5)}。そこで著者らは、気道感染症を中心に 2, 3 の小児細菌性感染症に対して本剤による治療を試み、臨床検討を行なうとともに、基礎的検討も実施したのでその成績について述べる。

感受性成績

1. 各種病巣由来細菌の Cefatrizine に対する感受性
病巣由来 *Staph. aureus* 22 株, *E. coli* 13 株, *Klebsiella pneumoniae* 6 株の Cefatrizine に対する感受性を日本化学療法学会の標準法により、寒天平板希釈法で測定し Cephalexin のそれと比較した。

1) *Staph. aureus*

Cefatrizine 感受性ピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり、22 株中 18 株 (81.8%) は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育を阻止された。いっぽう、Cephalexin に対する感受性ピークは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、感受性相関からみると Cefatrizine の抗菌力は Cephalexin に比し 1 管程度優れていた。

Table 1. Sensitivity of *Staph. aureus* to cefatrizine

	Strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
		0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5
CFT	22	1	3	4	10	3	1	
CEX	22			3	3	11	4	1

Staph. aureus 209 P : CFT...0.78 $\mu\text{g/ml}$
CEX...1.56 $\mu\text{g/ml}$

2) *E. coli*

E. coli 13 株の Cefatrizine に対する感受性分布は 3.13~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度で、感受性ピークは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあり、13 株中 9 株 (69.2%) は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以

下の濃度で発育を阻止された。Cephalexin では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に感受性ピークがみられ、感受性相関から Cephalexin 耐性菌は Cefatrizine 耐性であったが、低、中等濃度では Cefatrizine の抗菌力は Cephalexin に比し 4 管程度優れていた。

Table 2. Sensitivity of *E. coli* to cefatrizine

	Strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
		3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CFT	13	5		4	1		1	2
CEX	13		2	5	1	1	1	3

E. coli NIH JC-2 : CFT...3.13 $\mu\text{g/ml}$
CEX...12.5 $\mu\text{g/ml}$

3) *Klebsiella pneumoniae*

菌株数は少ないが Cefatrizine 感受性分布は 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ で、感受性ピークは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお Cephalexin では、感受性ピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、Cefatrizine の抗菌力は Cephalexin に比し 2 管程度優れていた。

Table 3. Sensitivity of *Klebsiella* to cefatrizine

	Strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CFT	6	2	3				1		
CEX	6			5					1

吸収・排泄

健康小児 2 例に Cefatrizine dry syrup 500mg を空腹時に 1 回投与し、投与後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間に採血、血中濃度を測定した。なお尿中排泄量は、投与後 2, 4, 6 時に全尿を回収して測定し、投与量との比をもって排泄率を算出した。

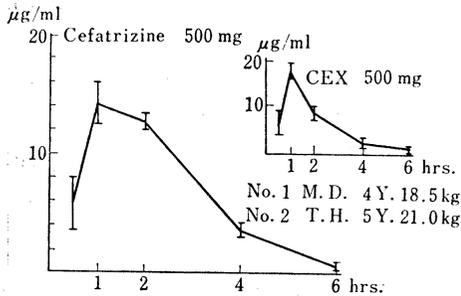
測定法は体液内濃度小委員会の法により Disc 法で行ない、検定菌には *Sarcina lutea* ATCC 9341 を用いた。Standard は、血中濃度測定には、人血清希釈、尿中濃度測定には 1/15 M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) をもって作製した。

血中濃度:

Cefatrizine 500mg 投与後の血中濃度は、30 分後平均 5.8 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間平均 14.0 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間平均 12.2 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間後は平均 0.6 $\mu\text{g/ml}$ で、濃度ピーク

は、投与後1時間、半減期は3時間30分であった。なお、ちなみに Cephalexin 500mg 1回投与時の血中濃度推移と比較すると、Fig.1 に図示するとおり、ピーク値では Cephalexin 投与時がやや高く、濃度下降も Cefatrizine のほうが緩徐で、投与4時間後までは Cephalexin に比し高値を示した。

Fig. 1 Concentration in serum of children after oral administration of cefatrizine



尿中排泄では、6時間後までの総排泄量は 245.8mg, 150.6mg で、排泄率は 49.2%, 30.1%, 平均 39.7% であった。

Table 4. Concentration in urine of children after oral administration of cefatrizine : A single dose of 500 mg of cefatrizine

No.	Case	Age (yrs)	B. W. (kg)	Concentration in urine (mg)			Total concentration (mg)	Recovery (%)
				2	4	6 hrs.		
1	M. D.	4	18.5	135	90.8	20.02	245.8	49.2
2	T. H.	5	20.0	112.2	36.0	2.4	150.6	30.1

Table 5. Clinical results

No.	Patient	Age (yrs)	B. W. (kg)	Disease	Organisms	CFT			
						Dose (mg/day)	Duration (days)	Effectiveness	Side effects
1	H. M.	1.9	11.3	Tonsillitis	<i>Strept. mitis</i>	600(53)	5	Poor	—
2	R. E.	2.0	11.0	Tonsillitis	<i>Strept. mitis</i>	600(54.5)	5	Good	—
3	K. A.	2.0	12.0	Tonsillitis	<i>Strept. mitis</i>	600(50)	4	Good	—
4	M. N.	3.3	13.8	Tonsillitis	<i>Staph. aureus</i>	650(47.1)	7	Good	—
5	N. N.	3.4	14.6	Tonsillitis Peritonsillar abscess	Gram-positive <i>Diplo.</i> <i>CER</i> (+) <i>CEX</i> (+)	700(47.9)	3	Poor	—
6	T. M.	4.7	18.0	Tonsillitis	—	800(44.4)	6	Good	—
7	K. E.	4.11	15.0	Tonsillitis Bronchitis	<i>Staph. epider.</i> <i>CER</i> (+) <i>CEX</i> (+) <i>Strept. mitis</i>	750(50)*	10	Good Poor	—
8	T. Y.	5.4	17.0	Tonsillitis	<i>Staph. aureus</i>	700(41.2)	4	Good	—
9	T. O.	6.10	14.5	Lymphadenitis	—	750(51.7)*	7	Good	—
10	Y. M.	9.0	28.0	Cystitis	<i>E. coli</i> <i>CEX</i> (-)	1,000(35.7)*	8	Good	Rash

() : mg/kg * Capsule

臨床使用成績

気道感染症を中心とした小児感染症 10 例、すなわち扁桃炎 6 例、扁桃炎・扁桃周囲膿瘍、扁桃炎・気管支炎、頸部リンパ節炎、急性膀胱炎それぞれ 1 例を対象とした。

年齢は 1 歳 9 か月から 9 歳、Cefatrizine 1 日投与量は 600~1,000mg (35.7~54.5mg/kg) で、4 回に分けて投与、3~10日間投与を続けた。

なお剤形は、3 例にはカプセル剤で、7 例に dry syrup で使用した。

臨床効果判定は、著者らの上気道感染症効果判定基準により、投与後 72 時間までに重要症状、所見の改善をみたものを有効とし、72 時間経過しても、症状の改善なく、菌陰性化のないものを無効と判定した。

臨床効果は、10 例中有効 8 例、無効 3 例 (ただし 1 症例は扁桃炎、気管支炎の罹患時に使用、扁桃炎には有効、気管支炎は無効) であった。

次に症例について経過、治療を述べると

症例 1 扁桃炎 1 歳 9 か月 男児

2 日前から、水痘症に罹患、喀嗽、咽頭痛あり、扁桃腫大発赤し、膿栓を認めた。Cefatrizine 1 日 500mg、5 日間投与しても咳嗽、膿栓の消失なく、白血球数も 13,700/

mm³ を示した。なお膿栓培養によって *Strept. militis* (卅), *Pneumococcus* (+), *Micrococcus* (+) を検出した。

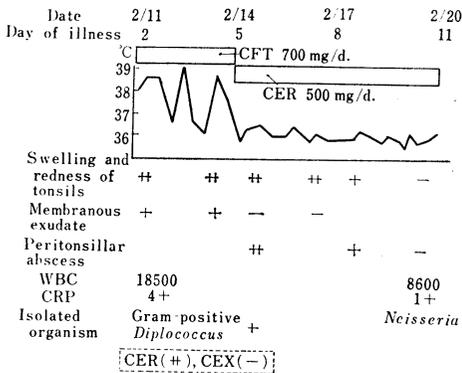
症例 4 扁桃炎 3歳3カ月 男児

前日から発熱 39.0°C, 咽頭痛あり, 発疹を認めた。扁桃腫大, 発赤, 膿栓あり, 培養にて *Staph. aureus* を検出した。Cefatrizine 1日 650mg (47.1mg/kg) 投与, 咽頭痛も2日後には消失, 4日目には解熱した。膿栓も3日目には軽減, 7日目には消失した。なお治療開始前に検出した *Staph. aureus* も3日後には陰性となり, 本菌は感受性試験にて CER(+), CEX(+) であった。

症例 5 扁桃炎, 扁桃周囲膿瘍 3歳4カ月 男児

前日から 39.0°C 発熱, 咳嗽あり, 来院した。患児は発熱前日まで紫斑病にて入院していた。直ちに Cefatrizine 1日 700mg (47.9mg/kg) の投与を開始した。扁桃は腫大, 発赤し, 膿苔を認めた。白血球数 18,500/mm³, CRP 4+, 培養にて gram(+) *Diplococcus* (感受性 CER(+), CEX(+)) を検出した。投与3日後には解熱し, 膿苔も消失したが, 咽頭痛が依然つよく, 扁桃腫大, 発赤の軽減はなかった。いっぽう, この頃から扁桃周囲膿瘍をみとめるようになったため CER 1日 500mg の筋注に変更し, 臨床症状, 所見の改善をみた。

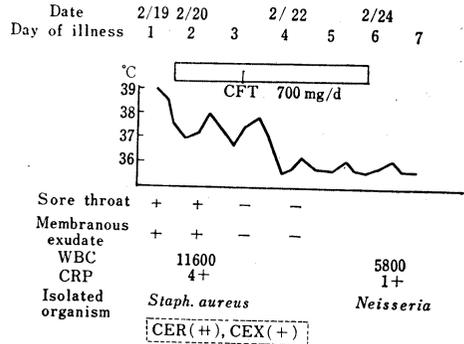
Fig. 2 Case 5: N. N. Tonsillitis, peritonsillar abscess 3.4 y. M



症例 8 扁桃炎 5歳4カ月 女児

2日前から 38.0~39.0°C の発熱と咽頭痛あり, 扁桃腫大し, 膿苔を認め, 急性扁桃炎の診断にて Cefatrizine 1日 700mg (41.2mg/kg) を投与した。白血球数 11,600/mm³, CRP 4+, 培養にて *Staph. aureus* (感受性 CER(+), CEX(-)) を検出した。投与3日後には解熱, 咽頭痛, 膿苔も消失, 4日目には *Staph. aureus* も陰性となった。

Fig. 3 Case 8: T. Y. Tonsillitis 5.4 y. F



症例 10 急性膀胱炎 9歳 女児

腎炎にて入院中, 2~3日前から発熱, 残尿感を訴えるようになった。尿検査にて蛋白陽性, 白血球無数, 尿培養にて *E. coli* 10⁵/ml 以上証明, 急性膀胱炎の診断にて Cefatrizine 1日 1,000mg (37.5mg/kg), カプセル剤にて投与した。投与3日後には残尿感も消失, 尿蛋白も陰性, 尿培養にて *E. coli* 陰性となった。

副作用

内服は容易であったが症例 10 において一過性に出血斑様発疹を下肢にみとめたが, 投与を中止するほどではなかった。

尿尿, 末梢血液検査, 血清トランスアミナーゼ, BUN の測定を投与前後に実施したが, とくに異常所見はみられなかった。

むすび

合成セファロスポリン系経口剤の小児科領域における使用頻度は今日極めて高い。しかしながらその抗菌力は Cephalexin, Cephalothin に比べると劣っており, 菌への直接障害も弱く, 薬形からも, 軽, 中等感染症がその治療対象とされて来た。Cefatrizine は Cephalexin と比較して抗菌力はグラム陽性菌では 2~4 倍, グラム陰性菌では 4~8 倍とされ, 消化管からの易吸収性, また低毒性と相まって臨床効果にも期待がよせられた⁶⁾。

著者らの抗菌力の検討では *Staph. aureus* に対する抗菌力は Cephalexin に比べ 2 倍すぐれていた。またグラム陰性菌, とくに *E. coli* には 8 倍, *Klebsiella pneumoniae* には 2 倍, Cephalexin に比しよい抗菌力を示した。ただ Cephalexin 耐性菌は Cefatrizine にも耐性であった。

さて本剤は消化管からよく吸収され, 体内では代謝をうけることなく, 大部分は未変化のまま尿中に排泄される⁷⁻⁹⁾。著者らの Cefatrizine dry syrup 500mg 1回投与では, 血中濃度ピークは1時間後(空腹時)にみられたが Cephalexin dry syrup 500mg 投与時に比し,

血中濃度はやや低値であった。しかし濃度下降は Cephalixin に比し緩徐であった。また尿中回収率は Cephalixin に比し劣ることが指摘されているが、著者らの成績でも投与6時間後まででは平均 39.7% であった。

臨床検討は、気道感染症を中心に小児細菌性感染症10例について行なった。急性扁桃炎7例では、5例有効、無効2例であったが、無効1例は治療中、扁桃周囲膿瘍を合併した。また有効例中1例は、扁桃炎には有効であったが、気管支炎には効果はみられなかった。

また急性膀胱炎、頸部淋巴節炎は有効であった。

本剤は低毒性で、小児科領域でもその使用利点は大きい。もちろん今回の臨床検討では使用期間も大部分の症例は1週以内で、とくに検査所見に異常はみられなかった。ただ急性膀胱炎症例で使用3日目に下肢に出血斑様発疹をみとめたが治療を中止するほどではなかった。今回の臨床検討は、軽症ないし中等症の感染症を選んだため有効な成績を上げることができた。使用量も膀胱炎を除き、1日体重 kg 当り 50mg 前後であった。今後症例の集積が必要ではあるが、基礎的検討成績を考え、また経口剤の性質からも本剤の適応は軽、中等症となろう。

文 献

- 1) Cefatrizine 研究会報告, 第22回日本化学療法学

会東日本支部総会, 1975

- 2) S-640 P; Microbiological studies, absorption, excretion and metabolites, pharmacological studies, subacute and chronic toxicity and teratological studies. Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., 1974
- 3) LEITNER, F.; R. E. BUCK, M. MISIEK, T. A. PURSIANO & K. E. PRICE: BL-S 640, a cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity: Properties *in vitro*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7: 298~305, 1975
- 4) LEITNER, F.; D. R. CHISHOLM, V. H. TSAI, G. E. WRIGHT, R. G. DEREGIS & K. E. PRICE: BL-S 640, a cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity: Bioavailability and therapeutic properties in rodents. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7: 306~310, 1975
- 5) WATANAKUNAKORN, C.; T. BANNISTER & C. GLOTZBECKER: Susceptibility of clinical isolates of *Enterobacteriaceae* to BL-S 640, a new oral cephalosporin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7: 381~385, 1975
- 6) シンポジウム「セファレキシン」, 第17回日本化学療法学会抄録集, 1969

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CEFATRIZINE IN PEDIATRICS

TADAFUMI NISHIMURA, YASUSHI KOTANI and YASUNORI ASATANI

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

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

The sensitivity was determined by the plate dilution method with 22 strains of *Staph. aureus*, 13 strains of *E. coli* and 6 strains of *Klebsiella pneumoniae*. The growth of 81.8% of *Staph. aureus* was inhibited at a concentration of less than 1.56 $\mu\text{g/ml}$. The growth of 69.2% of *E. coli* was inhibited at a concentration of less than 12.5 $\mu\text{g/ml}$.

The peak of sensitivity distribution of *Klebsiella pneumoniae* to cefatrizine was in the area of 3.13 $\mu\text{g/ml}$.

Cefatrizine was given a single oral dose of 500 mg to two children.

The maximum blood level of 14.0 $\mu\text{g/ml}$ was reached at one hour after administration. And the blood level at 6 hours after administration was 0.6 $\mu\text{g/ml}$. The excretion rate of cefatrizine in the urine after a single oral administration was 30.1~49.2% up to 6 hours of period.

Cefatrizine was effective in 8 of 10 cases of bacterial infections.

No side effects were observed except eruption in one case of cystitis.