

## 小児科領域における Cefatrizine (S-640 P) Dry Syrup

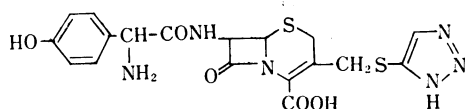
## に関する基礎的、臨床的研究

小林 裕・森川嘉郎・春田恒和

神戸市立中央市民病院小児科

Cefatrizine (CFT) は, Fig. 1 に示した構造をもつ米国 Bristol 社研究所で開発された新 Cephalosporin C 系抗生物質である。本剤の抗菌域は従来の Cephalosporin と比べて大差はないが, 抗菌力はグラム陰性桿菌では Cefazolin (CEZ), Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET), Ampicillin (ABPC) に匹敵するかまたはすぐれており, グラム陽性球菌ではやや劣っているが, Cephalexin (CEX) に比べればいずれも 4~8 倍強く, 殺菌作用もすぐれている<sup>1)~3), 5)~8)</sup>。またマウスの感染防禦実験では, MIC から期待されるよりも遙かに強い効果を示すのが特徴である<sup>1)2)4)8)</sup>。なお抗菌域に関して LEITNER ら<sup>9)</sup>は *Enterobacter*, インドール産生 *Proteus* などにも抗菌力をもつとして, 抗菌域の広いことを示唆しているが, WATANAKUNAKORN ら<sup>5)</sup>は *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* の大部分は耐性であった, OVERTURF ら<sup>7)</sup>は *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Serratia* の大部分の株にはほとんど抗菌力がなかったとしている。

Fig. 1. Chemical structure of cefatrizine



本剤をマウスに 1 回経口投与した場合, 血中濃度の peak は CEX に比べて, 少量投与では高く, 大量ではむしろ低くなるが, 持続は長く, Bioavailability はすぐれていた<sup>4)</sup>。

CEX が有効率においてはよい成績が得られるにも拘らず, 切れ味が劣ることはわれわれもすでに指摘したところであり<sup>9)</sup>, その原因は他の Cephalosporin 剤に比べて抗菌力が弱いこと, とくに MIC と MBC の間の開きが大きい<sup>10)</sup> ことにあると考えられるので, 本剤が *in vitro* で CEX に比べて強い抗菌力をもっている以上, もし必要なだけ吸収されるとすれば, 有力な経口 Cephalosporin といえよう。

今回萬有製薬㈱から本剤の Dry Syrup を提供されたので, その吸収について家兎を用いて検討するとともに, 扁桃炎を中心として小児の急性細菌感染症に対する効果を検討した。

## 対象および方法

## 1) 家兎血中濃度および尿中回収率

家兎はすべて体重 3~4 kg の雄性成熟家兎を用いた。CEX との比較では, 6 羽の家兎について cross over によって検討した。投与量は 100 mg/kg 経口 1 回である。本剤 50, 100, 200 mg/kg の cross over test では, 5 羽の家兎について 1 回経口投与した。

いずれも投与後 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0 時間に耳静脈から採血, また尿は 6 時間まで蓄尿し, 測定に供した。各実験間の間隔は 1 週間以上とした。

本剤の溶液は pH 7.0 以下ではかなり安定であるが, アルカリ側ではきわめて不安定であり, 採血後室温において通常のように操作すると急速に力価が低下するといわれる<sup>2)8)</sup>。これを防止するためには, 全操作を氷室内で行うか, または採血後直ちに血漿を遠心分離して, pH 6.0 磷酸緩衝液で 4 倍に希釈する必要がある。しかし前者では検者の肉体的負担が大きく, 後者では希釈による誤差, とくに低濃度域の測定が困難になると考えられたので, われわれは以下の操作を行うことによって, 検体中での不活化を避けようとした。

すなわち, ヘパリンで内筒を湿らせた注射器で約 1 ml 採血, 直ちに氷室に保存, 全採血終了後取出して, 0°C にセットした冷却遠沈器で 3,000 回転 15 分間遠沈血漿を分離, 直ちに凍結保存し, 測定時氷室内で融解した。採尿は尿道からバルーンカテーテルを挿入し, これに約 1 m のビニールチューブを連結, その末端を氷塊をみたしたバケツ内に埋め込んだ三角コルペン中に導いて蓄尿した。6 時間後全尿量を測定し, その一部を凍結保存し, 測定時氷室内で融解した。

測定法は *Sarcina lutea* ATCC 9341 を被検菌とする Paper disc 法で, disc は東洋濾紙製 8 mm thin を用いた。

被検菌を Heart Infusion Broth (HIB, 栄研) 10 ml に 1 白金耳接種, 37°C over night growth 5 ml を 250 ml の HIB に再度接種, 5 時間振盪培養後 8,000 回転 10 分間遠沈, 沈渣を HIB に浮遊, OD 0.1 (550 mμ) に調整して, 菌液とした。

この菌液を pH 7.4 の HI 寒天に 6% に混合, 予め直径 9 cm のシャーレに 10 ml ずつ分注した pH 7.4

の HI 寒天平板上に 4ml ずつ重層し、凝固させた。検体にひたした disc を濾紙上で余分の検体を吸収後平板上に置き、2 時間氷室内で拡散後、37°C に培養、翌日阻止円径を測定した。

Standard 作製には pH6.0 1/15M 磷酸緩衝液で溶解した 64~0.125  $\mu\text{g/ml}$  の希釈系列を用いた。

なお尿中濃度測定時には、尿を pH6.0 1/15M 磷酸緩衝液で 10, 100, 1,000 倍に希釈して測定し、Standard と比べてもっとも条件のよい値を採用した。

## 2) 臨床効果および副作用の検討

対象は昭和 50 年 5 月から 9 月の間に神戸市立中央市民病院小児科外来に受診した患児 24 名で、疾患別には腺窩性扁桃炎 20 名、頸部化膿性リンパ節炎 1 名、尿路感染症 3 名である。性別は男児 14 名、女児 10 名、年齢は 3 カ月から 11 歳 5 カ月にわたっている。CFT Dry Syrup は 1 包力価 100 mg をヒートシールしたものを、年少児では 1 日 4 包、年長児では 1 日 8 包を 4 回に分け、毎食前眠前に内服させた。したがって体重 1 kg あたりの 1 日投与量は 30.0~76.2 mg/kg と大きく変動しているが、30 mg/kg 台 8 例、40 mg/kg 台 7 例、50 mg/kg 台 7 例、65.8 mg/kg、76.2 mg/kg 各 1 例であった。投与日数は 3~4 日 4 例、7 日 16 例、11 日 1 例、14 日 2 例、17 日 1 例であった (Table 3)。

投与開始 3~4 日後、7 日後の所見を検討した。なお発熱については、母親に熱型表を渡して体温を測定記入させ、下熱日数判定の資料とした。

判定基準は 3~4 日後来院時に主要症状所見および菌の消失していたものを著効、7 日後来院時消失していたものを有効とし、その他を無効とした。

投与開始日に菌培養、検尿、検血、GOT、GPT、AP-

ase, BUN, CRP, ASLO, 3~4 日後に菌培養、7 日後に菌培養を除く他の諸検査を実施し、病勢判定の補助とするとともに、副作用を検討した。なお尿路感染症については、最初 3 日間ではできるだけ毎日検尿、尿培養を行った。

## 成 績

### 1) 家兎血中濃度および尿中回収率

Table 1 および Fig. 2 に本剤と CEX との cross over による吸収排泄の比較を示した。個体によってかなりのばらつきはあるが、血中濃度の peak は、本剤 1 時間のもの 1 例、1 時間半 3 例、2 時間 2 例、平均すると 1 時間半で 26.1  $\mu\text{g/ml}$  であったのに対して、CEX では 30 分 1 例、1 時間 3 例、1 時間半 1 例、2 時間 1 例で、平均すると 1 時間 50.0  $\mu\text{g/ml}$  で、本剤の吸収は CEX に比べて遅れ、peak 値は約 1/2 であった。尿中回収率は採尿が困難であるため、測定できたものが少ないが、測定できた範囲内では、本剤の 6 時間までの尿中回収率は 10~20% で、CEX に比べて低値であった。

Table 2 および Fig. 3 に本剤 50, 100, 200 mg/kg 1 回経口投与時の cross over による血中濃度および尿中回収率を示した。100 mg/kg 投与時の平均値は、個体は違うものの、Table 1 の値とはほぼ一致している。50 mg/kg 投与時の peak は全例 1 時間にあり、平均 11.52  $\mu\text{g/ml}$ 、100 mg/kg の場合は 4 例 1 時間半、1 例 2 時間で、平均 1 時間半、23.56  $\mu\text{g/ml}$ 、200 mg/kg の場合の peak は 1 時間 1 例、1 時間半 2 例、2 時間半 2 例とばらつきがひどく、平均値では 1 時間半、25.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。すなわち増量により吸収が遅れ、50 mg/kg と 100 mg/kg ではほぼ完全な dose response が認められたが、100 mg/kg と 200 mg/kg では dose res-

Table 1. Blood concentration and urinary excretion of cefatrizine or cephalixin after an oral administration of 100 mg/kg in rabbits (Cross over test,  $\mu\text{g/ml}$ )

Rabbit No.	1		2		3		4		5		6		Average	
	Cefatrizine	CEX	Cefatrizine	CEX	Cefatrizine	CEX	Cefatrizine	CEX	Cefatrizine	CEX	Cefatrizine	CEX	Cefatrizine	CEX
Hours after administration														
0.5	13.7	18.0	17.0		19.0	54.0	27.5	30.0	11.0	38.0	5.0	46.0	15.5	37.2
1.0	14.6	23.0	18.6	28.0	22.0	86.0	47.0	40.0	24.5	79.0	14.5	44.0	23.5	50.0
1.5	18.8	23.0	22.0	38.5	30.0	68.0	46.0	29.0	26.0	40.0	13.5	29.0	26.1	37.9
2.0	11.5	24.0	25.0	28.0	23.0	41.0	20.0	25.0	23.0	34.0	20.0	22.0	20.4	29.0
2.5	10.6	22.0	17.0	28.0	17.5	30.0	6.9	17.0	20.0	32.0	20.0	17.0	15.3	24.3
3.0	12.2	22.0	11.8	25.0	18.8	23.0	3.9	9.0	13.5	23.0	14.0	13.0	12.4	19.2
4.0	6.1	17.0	7.1	18.0	11.8	17.0	1.85		7.0	13.0	9.0	9.0	7.1	12.3
5.0	5.2	17.0	3.4	14.5	10.5	12.0	1.5		4.5	9.0	5.8		5.15	8.8
6.0	8.2	12.0	1.7	13.5	9.0		0.35		2.7		3.3		4.2	4.3
Urinary recovery rate within 6 hours (%)		54.2		60.9		53.1	11.5			48.0	22.1	21.6		

Table 2. Blood concentration and urinary excretion of cefatrizine after an oral administration of 50mg/kg, 100mg/kg and 200mg/kg in rabbits (Cross over test,  $\mu\text{g/ml}$ )

Rabbit No.	1			2			3			4			5			Average			
	Dosis (mg/kg)																		
	50	100	200	50	100	200	50	100	200	50	100	200	50	100	200	50	100	200	
Hours after administration																			
0.5	13.5	13.7	7.6	4.7	17.0	14.5	11.4	19.0	24.5	7.5	11.0	23.5	7.9	9.05	5.2	9.0	12.75	15.1	
1.0	13.8	14.6	10.0	7.8	18.6	18.8	13.5	22.0	38.0	10.0	24.5	24.0	12.5	10.5	17.5	11.52	18.04	21.7	
1.5	10.5	18.8	16.0	7.0	22.0	22.5	13.2	30.0	37.0	8.0	26.0	24.5	10.5	21.0	28.0	9.84	23.56	25.6	
2.0	6.0	11.5	22.5	5.7	25.0	20.0	3.7	23.0	26.0	6.8	23.0	12.0	7.6	19.5	25.0	5.96	20.4	21.1	
2.5	4.0	10.6	25.5	4.3	17.0	20.5	2.75	17.5	9.2	3.0	20.0	6.5	5.8	14.5	34.0	3.97	15.9	19.14	
3.0	2.9	12.2	25.0	3.3	11.8	16.5	1.62	18.8	3.8	2.05	13.5	5.0	2.7	8.5	32.0	2.51	12.96	16.5	
4.0	1.2	6.1	12.5	2.3	7.1	6.2	1.05	11.8	1.78	0.82	7.0	2.15	1.4	2.8	20.5	1.35	6.96	8.63	
5.0	1.4	5.2	5.7	0.8	3.4	5.4	0.71	10.5	0.66	0.35	4.5	0.9	1.18	1.4	9.4	0.89	5.0	4.4	
6.0	2.1	8.2	3.3	0.94	1.7	2.55	0.5	9.0	0.68	0.24	2.7	0.43	0.99	1.25	5.2	0.95	4.57	2.43	
Urinary recovery rate within 6 hours (%)	10.3			11.3	10.2			15.3	20.2			15.3	19.1			21.9	14.2	4.7	12.5

Fig. 2. Blood concentration of cefatrizine and cephalixin after an oral administration of 100mg/kg of each antibiotic in rabbits. (Cross over test)

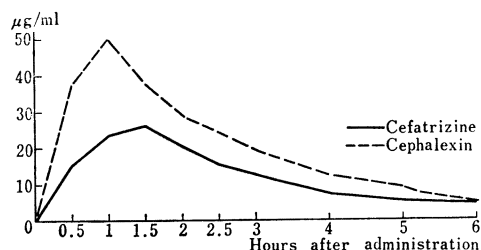
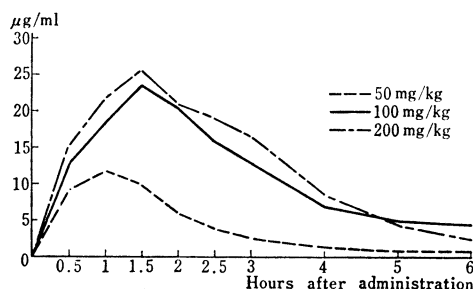


Fig. 3. Blood concentration of cefatrizine after an oral administration of 50, 100 and 200 mg/kg in rabbits. (Cross over test)



ponse の認められる個体と認められない個体があり、吸収に頭打ちのあることが考えられた。6時間までの尿中回収率では、増量による差は認められなかった。ということは増量により尿中濃度は高くなっていることを示している。

## 2) 臨床使用成績

24 例の年齢、性、体重、起炎菌、投与量、投与日数、臨床経過、効果判定、副作用の有無を Table 3—1, 2 に示した。表中の下熱日数は投与開始日を 0 として計算してある。したがって 1 とあるのは翌日下熱したことを示している。扁桃炎 20 例中では著効 14 例、有効 6 例で、無効例はなく、尿路感染症は 3 例とも全例著効、化膿性リンパ節炎 1 例には有効であった。症例 11 は咽頭 *Staph. aureus* が消失していないが、下熱、扁桃所見の消失、末梢血所見、CRP の陰性化から考えて、*Staph. aureus* が起炎菌でない可能性が大きいとみて、著効とした。

Table 4 に起炎菌の検出できた 12 例の菌種とその disc 法による耐性検査成績を示した。表中の症例 No. は Table 3 と同じものを使用している。本剤の disc については判定基準がないので、阻止円径を mm で示したが、すべて感受性と考えられた。CEX も同様に 卍 または 卅 であった。CER については、*Staph. aureus* と *E. coli* に各 1 株 + のものが認められた。*Staph. aureus* について紺野<sup>11)</sup>らは KM 耐性、CER 中等度耐性の菌株の出現を報告しており、われわれも同様な 1 株を経験している。しかし CER の disc は他の Cephalosporin の disc に比べて不安定である<sup>12)~14)</sup> ので、さらに検討する必要がある。EM, CP, TC に耐性株が多くみられるのは、これらの抗生剤がすでに常用抗生剤としての地位を大きく失っていることを示しているといえよう。

## 3) 副作用

臨床症状としてあらわれた副作用は、3 カ月の男児 1 例に下痢を認めただけであった。投与中止には至らなかったが、1 日 7~8 回の軟便~水様便であった。発疹は認めなかった。

Table 3. A summary of the patients

1. Tonsillitis				Causative organism	Cefatrizine dry syrup 4 times/day				Day of disappearance of cardinal signs and symptoms (Days after initiation of treatment)								Result	Adverse reactions																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Case No.	Sex	Age	Body weight (kg)		Daily dosage (mg)	mg/kg	Days	Total amount (g)	Fever	Causative organism		Tonsillar finding																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
										0	3	Redness			White coat																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
												0	3	7	0	3			7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	F	1 y 7m	9.2	400	43.5	3	1.2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

## 2. Other diseases

Case No.	Sex	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Causative organism	Cefatrizine dry syrup				Day of disappearance of cardinal signs and symptoms	Result	Adverse reactions
						Daily dosage (mg)	mg/kg	Days	Total amount (g)			
21	M	3m	6.08	Urinary tract infection	<i>E. coli</i>	400	65.8	7	2.8	1-Fever. 3-Bacteriuria, proteinuria, pyuria.	Excellent	Diarrhea
22	M	1 y 5m	10.5	Urinary tract infection	<i>E. coli</i>	800	76.2	14	11.2	1-Bacteriuria. 3-Pyuria, miction pain. 4-Polakisuria.	Excellent	none
23	M	1 y 11m	10.6	Urinary tract infection	<i>E. coli</i>	400	37.7	14	5.6	1-Miction pain. 2-Bacteriuria, proteinuria, pyuria.	Excellent	none
24	F	1 y 2m	8.9	Purulent cervical lymphadenitis	<i>Staphylococcus aureus</i>	400	44.9	17	6.8	3-Bacteria (Throat), fever. 14-Lymphnode.	Good	none

Table 4. Sensitivity of the causative organisms to various antibiotics (Disc method)

Case No.	Causative organism	Clinical result	Antibiotics									
			Cefatrizine*	CEX	CER	ABPC	PCG	EM	CP	TC	KM	NA
2	Group A $\beta$ -hemolytic <i>Streptococcus</i>	Excellent	26	##	##	##	##	-	##	+		
5	<i>Pneumococcus</i>	Good	24	##	##	##	##	##	##	##		
7	<i>Staphylococcus aureus</i>	Good	22	##	+	-	-	-	-	-		
9	Group A $\beta$ -hemolytic <i>Streptococcus</i>	Excellent	26	##	##	##	##	+	+	-		
11	<i>Staphylococcus aureus</i>	Excellent	27	##	##	##	##	-	+	+		
12	Group A $\beta$ -hemolytic <i>Streptococcus</i>	Excellent	28	##	##	##	##	-	+	+		
14	<i>Staphylococcus aureus</i>	Good	26	##	##	##	##	##	##	##		
19	<i>Staphylococcus aureus</i>	Excellent	36	##	##	##	##	##	##	##		
21	<i>E. coli</i>	Excellent	22	##	##	##	##	##	##	##	##	##
22	<i>E. coli</i>	Excellent	19	##	+	-	-	-	-	-	##	##
23	<i>E. coli</i>	Excellent	19	##	##	##	##	-	-	-	##	##
24	<i>Staphylococcus aureus</i>	Good	24	##	##	-	-	-	##	+		

\* Diameter of the inhibiting zone around the disc (mm)

Table 5. Laboratory examination

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12									
Days of administration	3	3	7	7	7	7	7	7	7	4	11	7									
Days after treatment	0	0	0	7	0	7	0	7	0	7	0	7									
Protein	±	—	+	—	±	—	±	—	—	—	—	—									
Sugar	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—									
RBC/HPF	0	5~6	1~2	0	0~1	0~1	0	1~2	0	25~30	0~1	0									
WBC/HPF	2~3	0~1	1~2	0~1	0	1~2	1~2	0	0	0	0~1	0									
Sedi-ment										*	10~12	0~1									
RBC (×10 <sup>4</sup> )	480	411	470	461	444	473	503	476	425	476	421	480	404	435	461	478	534	478	471	429	447
Hb (g/dl)	11.8	11.5	12.3	12.2	10.9	11.8	12.6	12.5	11.9	12.8	10.9	12.5	11.5	11.8	12.6	13.1	14.0	12.5	12.2	11.5	12.1
Ht (%)	35.4	34.4	37.8	37.8	33.7	36.7	39.0	37.4	35.1	38.6	33.5	37.7	33.9	35.3	38.1	38.5	41.7	37.8	37.2	33.8	34.2
Reticulocytes (%)	5	7	19	11	10	8	4	7	3	1	12	15	10	12	6	10	2	2	6	6	4
WBC (×10 <sup>3</sup> )	141	117	53	53	58	51	176	76	133	95	66	79	110	57	103	71	115	263	171	91	54
Neutrophils (%)	59	54	62	34	52	28	51	21	70	26	16	16	79	30	55	24	51	82	53	72	40
Eosinophils (%)	0	2	0	1	2	5	2	4	0	6	4	4	1	0	1	1	0	0	0	9	7
Platelet (×10 <sup>4</sup> )	36.2	30.9	18.5	34.7	15.2	25.5	31.0	43.9	34.3	34.2	30.7	15.8	24.8	52.2	32.5	36.6	12.8	39.0	33.4	27.8	53.4
GOT (U)	33	34	38	39	37	29	36	32	37	30	29	29	25	31	39	40	46	40	31	22	23
GPT (U)	14	17	14	19	16	17	15	14	18	15	13	13	10	17	24	26	21	20	15	15	15
APase (K-Au)	11.6	13.5	12.7	10.9	12.1	13.3	17.0	21.0	18.0	17.0	14.8	15.2	15.5	14.8	17.4	16.5	16.5	16.9	16.0	11.5	12.1
BUN (mg/dl)	15	12	10	7	9	9	13	15	12	15	9	9	11	14	8	13	13	12	13	10	6
CRP	3+	2+	2+	—	3+	—	3+	—	2+	—	—	1+	5+	1+	4+	—	—	1+	—	3+	—
ASLO (Todd u.)	<50	<50	625	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	500	333	<50	166

\*: Abnormal value not due to the infection itself.

Case No.	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24													
Days of administration	7	7	7	3	7	7	7	7	7	14	14	17													
Days after treatment	0	7	0	7	0	11	0	7	0	7	0	14	17												
Protein	±	—	+	±	±	—	±	—	+	±	±	—													
Sugar	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—													
Urinalysis																									
RBC/HPF	0	0	3~4	1~2	2~3	0~1	3~5	10~12	1~3	2~3	0	1~3	3~4	0~1	1~2	0	015~20	0	7~8	0~1	0				
Sedi-ment	0~1	2~3	0	0~1	0	0~1	1~3	0	0~1	0~1	0~1	10~12	0~1	0	1~2	40~50	0~1	Many	0	8~10	0~1				
WBC/HPF	0~1	2~3	0	0~1	0	0~1	1~3	0	0~1	0~1	0~1	10~12	0~1	0	1~2	40~50	0~1	Many	0	8~10	0~1				
CBC																									
RBC (×10 <sup>4</sup> )	471	454	459		434	444	443	432		441	442	439	460	475	492	385	392	439	437	475	451	460	480	497	
Hb (g/dl)	12.7	12.2	12.3		11.5	11.4	12.9	13.2		11.9	11.9	11.7	12.2	13.2	13.6	11.3	11.6	10.3	10.6	13.4	12.5	12.0	12.3	12.4	
Ht (%)	36.8	34.8	35.4		33.8	33.9	38.2	38.4		35.0	35.2	34.6	36.0	39.1	40.1	32.0	33.0	31.1	30.8	37.6	35.9	34.8	35.9	36.8	
Reticulocytes (%)	13	13	4		10	3	6	3		7	1	6	2	9	9	24	11	17	5	6	7	9	21	20	
WBC (×10 <sup>3</sup> )	155	93	146		127	51	93	132		91	49	93	78	83	51	116	84	97	74	119	58	134	112	89	
Neutrophils (%)	40	14			66	18	84	82		77	39	34	23	76	35		16	48	32	55	32	40	26	18	
Eosinophils (%)	0	0			0	4	0	0		2	12	2	5	0	1		8	2	6	1	2	0	0	3	
Platelet (×10 <sup>4</sup> )	21.4	50.0	38.5		25.8	37.7	13.6	20.4		20.0	33.9	30.2	33.9	23.8	32.3	51.8	41.4	36.9	26.8	38.7	40.1	40.2	32.2	32.7	
Blood chemistry																									
GOT (U)	57	37	50		41	24	22	23	28	24	130	28	31	36	25	27	61	40	27	35	40	38	48	45	40
GPT (U)	31	27	17		24	13	13	11	20	19	66	14	20	20	19	22	72	38	19	18	17	18	24	23	22
APase (K-Au)	15.3	10.7	11.6		10.9	11.5	12.3	13.0	9.4	7.4	13.4	11.1	17.5	17.8	16.1	14.0	16.4	16.6	15.4	18.5	19.7	18.2	18.4	22.0	25.7
BUN (mg/dl)	22	10	11		10	14	12	11	14	11	9	14	12	12	11	10	13	13	12	17	17	13	12	15	17
CRP	2+	—	>6+		5+	—	>6+	4+	2+	6+	1+	5+	1+	3+	—	3+	—	1+	—	2+	—	2+	—	—	
ASLO (Todd u.)	<50	<50	<50		<50	250	250	<50	<50	<50	500	>833	<50	<50	125	125	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	

\* : Abnormal value not due to the infection itself. \*\* : Proteinuria disappeared within 3 days.

Table 5 に各症例の尿, 末梢血, 血液化学検査, CRP, ASLO の値を示した。症例 No. は Table 3 のものと同一である。表中 \* 印をつけたものは疾患と直接関係がない可能性のある異常値であるが, 投与前には異常なく, 投与後異常があらわれたものは, 症例 18 の好酸球増多と症例 22, 24 の BUN 上昇だけであった。いっぽう, 投与前蛋白尿  $\pm$  の症例 16 は 3 日後消失, 血尿陽性の症例 9, 11 も投与後消失, GOT 上昇の症例 13, 14, 18, 21, 24, GPT 上昇の症例 18, 21, BUN 上昇の症例 13, 23 も投与後低下している。したがって BUN 上昇の症例 22, 24 もその程度はきわめて軽微であり, 他の尿所見異常も伴わないので, 本剤投与による影響とは考え難い。結局, 本剤投与による影響と考えられたのは好酸球増多 1 例だけであったが, この症例で他のアレルギー様反応と思われる所見は認められなかった。

最後に本剤の服用状況であるが, 服用を拒否したものはなく, 1 例 Bicillin V<sub>2</sub> に切換えて服用を拒否したものがあつた, 本剤の味と匂いは一般に小児に受け入れられるものと考えられた。

### 考 按

Cephalosporin のうち経口剤としては CEX と Cephadrine (CED) があるが, 両者はほぼ同じ抗菌域, 抗菌力, 吸収排泄態度を示し, 大きな違いはみられない<sup>15)</sup>。CEX はその吸収はすこぶるよいが, 抗菌力が他の Cephalosporin に比べて弱く, とくに MIC と MBC に開きがあることが指摘されており<sup>10)</sup>, われわれも臨床使用経験から, 有効率はよいが, 切れ味が鋭くないとの印象をうけた<sup>9)</sup>。

小児において非経口投与を長期間維持することは, とくに筋注による筋肉障害が問題とされている今日, 種々の困難があり, 抗菌力が強く吸収のよい経口剤の出現はひじょうに望まれるところである。

本剤の抗菌力は CEX に比べて 4~8 倍強く, 殺菌作用もすぐれ, フィラメント像形成による生残も少ないことは諸家の認めるところである<sup>1)-9), 11)-13)</sup>。したがって必要な血中濃度が得られるならば, 期待のもてる新抗生剤といえるので, まず家兎を用いて吸収排泄を検討した。

成績の項で述べたように, 本剤 1 回経口投与時の peak は CEX に比べて遅れ, 約 1/2 であった。家兎での成績は Bristol 社研究所の報告<sup>1)</sup>にはなく, 萬有研究所の報告<sup>2)</sup>にみられるが, CEX との Cross over test は行われていない。今回の実測値を萬有の成績<sup>2)</sup>と比較すると, peak が遅れ, やや低い傾向がうかがわれたが, これは個体および条件の差によると思われる。Bristol 社研究所の報告<sup>1)</sup>によると, マウスにおける peak は本剤と CEX の間にほとんど差がなく, 本剤は血中濃度の

持続が長い。しかしリス猴においては, peak は低かった。ヒトにおいては Bristol 社<sup>1)</sup>, 萬有<sup>2)</sup>ともに CEX との cross over test を行っているが, 前者が本剤の peak 血中濃度を CEX の 30~40% としているのに対して, 後者の成績では約 2/3 であり, かなりの相違がある。第 22 回日本化学療法学会東日本支部総会 CFT 研究会報告における各研究機関の成績<sup>3)</sup>によれば, 帝京大小児科のように CEX との間に peak にあまり差のない報告もあるが, CFT が CEX の 1/2 程度の報告が多い。しかし持続が長いことは諸報告みな一致している。このように動物差があるので, 家兎の成績から直ちにヒトでの状況を類推するわけにはいかないが, われわれの得た成績はヒトの成績に類似していた。そこで 50, 100, 200mg/kg を cross over して, dose response を調べた。結果は 50mg/kg と 100mg/kg の間には明らかな dose response がみられたが, 100mg/kg と 200mg/kg では大差はみられず, 後者のほうが peak が遅れる傾向が認められた。したがって投与量がひじょうに多くなると, 吸収に頭打ちがあるものと考えられる。萬有の成績<sup>2)</sup>でも, 動物において投与量が多くなると, peak はそのわりには上らず, half life がのびる傾向が認められ, LEITNER ら<sup>4)</sup>もマウスにおいて同様な事実を認めている。本剤は CEX と比べてマウスの感染実験における効果が MIC から考えられるより遙かにすぐれている<sup>1,2,4,8)</sup>。その理由の 1 つとして血中濃度の持続が長いことがあげられている<sup>1)</sup>が, 吸収が遅延することもその 1 因かも知れない。尿中排泄については, われわれの成績は 6 時間までの回収率 10~20% で, 諸家の成績<sup>1,2,4,8)</sup>と比べてひじょうに低かった。これは採尿に問題があつたのではないかと考えている。

いずれにしても本剤の経口投与により治療に必要な血中濃度が得られることは明らかとなつたので, それが臨床使用成績にどのように反映するかが問題となる。

われわれは 20 例の扁桃炎, 3 例の尿路感染症, 1 例の化膿性リンパ節炎に使用して, 全例, 著効または有効であった。扁桃炎における下熱までの平均日数を投与開始日を 1 日として算出すると, 2.6 日となる。これは CED の 3.3 日<sup>15)</sup>, CEX の 3.4 日<sup>9)</sup>, Amoxycillin 細粒の 3.3 日<sup>16)</sup>, Clindamycin palmitate の 3.0 日<sup>17)</sup>にまさり, Josamycin propionate (JM-prop.) の 2.2 日<sup>18)</sup>よりは劣っている。しかし JM-prop. は有効率が 68.4% ときわめて低く, 吸収にかなりばらつきがあると考えられた<sup>18)</sup>ことから考えると, 本剤は有効率, 平均下熱日数ともにすぐれており, 優秀な抗生剤であるといえる。とくに下熱が急激に起こる症例の多かつたことが印象的であった。化学療法学会における集計成績<sup>8)</sup>でも, 内科系



諸種感染症 443 例中 84%, うち化膿性上気道感染症 97.6%, 猩紅熱 96.4% ときわめて優秀な有効率が得られており, 外科系の報告中, 慢性膀胱炎で 65.9%, 慢性腎盂腎炎で 75.0% の有効率があげられているのも注目される。以上の諸点から考えると, さらに例数を重ねて検討する必要があるにしても, 本剤は従来の経口抗生剤に比べてまさるとも劣らぬことだけはいえると思われる。

副作用については, 3 カ月の 1 例に下痢を認めたが, 投与を中止せねばならぬほどではなかった。また軽度の好酸球増多を 1 例に認めたが, 他のアレルギー様反応は認められなかった。副作用の検討には例数を重ねることが必要であるが, 前記報告<sup>9)</sup>では, 内科系 451 例中発疹 1.3%, 消化器症状 2.9% だけであって他の薬剤に比べて低率であり, また GOT 上昇 5 例, GPT 上昇 6 例であった。外科系では 641 例中, 発疹 0.9%, 消化器症状 4.5%, GOT, GPT 上昇 7 例で, いずれも従来の抗生剤より低率である。

本剤の服用状況であるが, 内服を拒否したのも, ひじょうに嫌がったものもみられなかった。症例数は少ないが, 本剤の味と匂いは無難なものと考えてよいようである。

本剤の欠点としては, 吸湿すると力価が低下するという理由で, 1 包力価 100mg のヒートシールにしてあることであった。そのため小児の体重如何によっては, 過少かまたは過大な量を投与せざるを得ない場合が生じる。この点, 今後さらに検討が必要であろう。

### 結 論

Cefatrizine Dry Syrup の吸収および臨床使用効果を検討し, 以下の成績を得た。

1) 家兎における本剤および CEX 100mg/kg 1 回経口投与の cross over test によると, 本剤の peak は CEX より遅れ, 濃度は約 1/2 であった。

2) 本剤 50, 100, 200mg/kg 1 回経口投与の cross over test によれば, 50mg/kg と 100mg/kg の間には明瞭な dose response が認められたが, 100mg/kg と 200mg/kg では大きな差は認められず, 大量投与になると吸収に頭打ちがあるものと考えられた。

3) 3 カ月から 11 歳 5 カ月の急性細菌感染症患児 24 名に, 本剤 1 日 30.0~76.2mg/kg を 3~17 日経口投与した。疾患は扁桃炎 20 例, 化膿性リンパ節炎 1 例, 尿路感染症 3 例で, 臨床効果は著効 17 例, 有効 7 例, 無効例はなかった。

4) 副作用としては, 1 例に下痢, 1 例に軽度の好酸球増多を認めただけであった。

5) 以上の成績から, 本剤は CEX をしのぐ有用な新経口 Cephalosporin 剤と考えられる。

### 文 献

- 1) Bristol Laboratories: Basic data brochure, Oral BL-S640PG. Bristol Laboratories, Syracuse, N. Y., 1974
- 2) Institute of Chemical Pharmacology (Banyu): S-640P: Microbiological studies, absorption, excretion and metabolites, pharmacological studies, subacute and chronic toxicity, teratological studies. Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Institute of Chemical Pharmacology, Tokyo, 1975
- 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 (3): 298~305, 1975
- 4) LEITNER, F.; D. R. CHISHOLM, Y. H. TSAI, G. E. WRIGHT, R. G. DEREGIS & K. E. PRICE: BL-S640, a cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity: Bioavailability and therapeutic properties in rodents, Antimicrob. Agents & Chemoth. 7 (3): 306~310, 1975
- 5) WATANAKUNAKORN, C.; T. BANNISTER & C. GLOTZBECKER: Susceptibility of clinical isolates of *Enterobacteriaceae* to BL-S640, a new oral cephalosporin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7 (3): 381~385, 1975
- 6) YOURASSOWSKY, E.; E. SCHOUTENS & M. P. VANDERLINDEN: Comparative inhibitory activity of BL-S 640 P and two other cephalosporins. J. Antibiotics 28 (8): 590~593, 1975
- 7) OVERTURF, G. D.; R. L. RESSLER, P. B. MARENGO & J. WILKINS: *In vitro* evaluation of BL-S640, a new oral cephalosporin antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemoth. 8 (3): 305~310, 1975
- 8) 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
- 9) 小林 裕, 赤石強司, 西尾利一, 小林祥男, 今井千尋, 伊藤英子, 河野能子: 小児科領域における懸濁用 Cephalixin (CEX-Susp.) の基礎的臨床的研究。Jap. J. Antibiotics 24 (1): 8~26, 1971
- 10) 藤井良知, 紺野昌俊, 岡田一穂, 八森 啓, 生方公子: 小児科領域における経口 Cephalosporin C 製剤の検討, 特に Cephalixin を中心として。小児科臨床 22 (9): 1093~1105, 1969
- 11) 沢井 稔, 斎藤洪太, 中山康子, 川又久美子, 目黒英典, 岡部信彦, 生方公子, 紺野昌俊, 藤井良知: KM 耐性黄色ブドウ球菌による重症感染症の多発傾向について, 第 7 回小児感染・免疫学研究会演題, 昭和 50 年 11 月 9 日, 東京
- 12) 金沢 裕, 倉又利夫: 合成 Cephalosporin C 製剤の基礎的臨床的検討, 第 2 報, とくに Cephaloridine のディスクによる感受性測定について。

- J. Antibiotics, Ser. B 20(5) : 338~343, 1967
- 13) 我謝充弘, 清水喜八郎: Cephalexin の安定性に関する研究, とくに Cephalexin のディスクについて。J. Antibiotics, Ser. B 20 (6) : 401~405, 1967
- 14) 小林 裕, 赤石強司, 西尾利一, 後藤 薫, 相原雅典, 原田敦喜, 小林祥男: 小児尿路感染症の化学療法とその効果判定基準に関する2~3の考察—懸濁用 Cephalexin による治療成績を中心として。Jap. J. Antibiotics 25(2) : 104~119, 1972
- 15) 小林 裕, 森川嘉郎, 赤石強司, 西尾利一, 小林陽之助, 寺村文男, 森本健一, 福田文男: 小児科領域における Cephadrine Dry Syrup の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 23 (1) : 231~249, 1975
- 16) 小林 裕, 赤石強司, 小林陽之助, 西尾利一, 寺村文男, 望月康弘, 森本健一, 福田文男: 小児科領域における Ampicillin 類似新抗生物質 Amoxycillin (BRL 2333) 細粒に関する基礎的, 臨床的研究。Jap. J. Antibiotics 27(5) : 601~619, 1974
- 17) 小林 裕, 赤石強司, 西尾利一, 小林陽之助, 小林祥男: Clindamycin palmitate に関する臨床的研究。Jap. J. Antibiotics 26 (4) : 365~376, 1973
- 18) 小林 裕, 赤石強司, 西尾利一, 小林陽之助, 相原雅典: 小児急性細菌性上気道感染症に対する Josamycin propionate の使用経験。Jap. J. Antibiotics 26(3) : 267~276, 1973

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFATRIZINE DRY SYRUP IN CHILDREN

YUTAKA KOBAYASHI, YOSHIRO MORIKAWA and TSUNEKAZU HARUTA  
Department of Pediatrics, Kobe Municipal Central Hospital

Absorption and clinical effects of cefatrizine dry syrup were studied, and the following results were obtained.

1. Blood concentration of cefatrizine dry syrup and cephalixin dry syrup was compared in rabbits after an oral administration of a single dose of 100 mg/kg of each antibiotic (cross over test). The peak blood concentration of cefatrizine dry syrup appeared 30 minutes after that of cephalixin and was approximately half that of the latter.

2. Blood concentration of cefatrizine dry syrup was followed in rabbits after an oral administration of a single dose of 50, 100 and 200 mg/kg of cefatrizine dry syrup (cross over test). A definite dose response was recognized between 50 mg/kg and 100 mg/kg but was not between 100 mg/kg and 200 mg/kg. It was noted that the increase of absorption of this antibiotic after an oral administration of its massive dose was not proportional to the given amount.

3. Twenty-four children were given 30 to 76.2 mg/kg/day of cefatrizine dry syrup for 3 to 17 days for the following acute bacterial infections; 20 cases of tonsillitis, 1 case of suppurative lymphadenitis and 3 cases of urinary tract infection. The results were excellent in 17 and good in 7, with no failure at all.

4. In regard to the adverse reactions, diarrhea was noted in one patient and a mild eosinophilia in another.

5. Based on the above results, it was concluded that cefatrizine dry syrup is a potent oral cephalosporin which is superior to cephalixin.