

小児感染症における Cefotaxime の使用経験

佐藤 雅康・柳沢 公二・市橋 治雄

杏林大学医学部小児科学教室

(主任：市橋治雄)

新セファロsporin 剤 Cefotaxime を 2 カ月から 8 歳までの小児 31 例に使用した。投与方法は本剤 40~90 mg/kg を 1 日 4 回の静注にて行なった。投与日数は 2~8 日間、総投与量は 2.4~7.5 g であった。

臨床効果は呼吸器感染症 24 例(急性肺炎 2 例, 気管支肺炎 9 例, 急性気管支炎 7 例, 急性扁桃炎 6 例), 腎盂腎炎 6 例, 頸部リンパ節炎 1 例の計 31 例に使用し, 著効 8 例, 有効 20 例, やや有効 1 例, 無効 2 例の成績を得た。有効率は呼吸器感染症で 91.7%, 尿路感染症で 100%, 全体では 90.3% であった。

細菌学的効果は病巣から起炎菌と思われるものを分離した 18 例 (*S. aureus* 6 例, *S. aureus*+*P. maltophilia* 1 例, *S. haemolyticus* 2 例, *H. influenzae* 2 例, *E. coli* 4 例, *Klebsiella* 2 例, *P. mirabilis* 1 例) について, 本剤使用前後の菌の消長をしらべたところ, いずれも使用後に菌が消失し, 臨床的にも有効例であった。

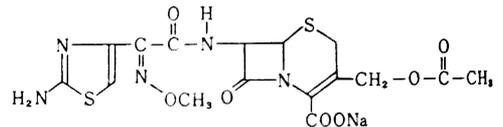
認むべき副作用はみられなかった。

Cefotaxime (HR 756, CTX) は Fig. 1 に示す化学構造式で, 立体構造上 7 位の側鎖に methoxy 基を *syn* 型で所有し, β -lactam 環が開裂しにくく, そのため β -lactamase に強い耐性を示す新しいセファロsporin 系の抗生物質である。

本剤は β -lactamase に抵抗性であるばかりでなく, 抗菌領域も広く, *P. aeruginosa* に対しても作用するという特色を持っており, 藤井の分類で Group 5¹⁾に属し, 現在問題となっている起炎菌を広く管理できうる強い殺菌力を有するセファロsporin 剤としての最終的特徴を備えているとされている。

私達は, Cefotaxime を中等症以上の小児感染症 31 例

Fig. 1 Chemical structure of cefotaxime



に臨床使用したので, その成績について報告する。

I. 投与対象および方法

本剤の投与対象は, Table 1 で示す, 男児 16 例, 女児 15 例の計 31 例で, 年齢は, 2 カ月より 8 歳までの急性肺炎 2 例, 気管支肺炎 9 例, 急性気管支炎 7 例, 急性扁桃炎 6 例, 頸部リンパ節炎 1 例, 尿路感染症 6 例である。

Table 1 Distribution of age and sex of patients classified by the diagnosis

Diagnosis	Age		0~12m		1~2y		3~4y		5~6y		7~8y		Total
	Sex		F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	
Acute pneumonia						2							2
Bronchopneumonia			3		1	3	1	1					9
Acute bronchitis			1				1	2	2	1			7
Acute tonsillitis								2		1	1	2	6
Cervical lymphadenitis						1							1
U. T. I.					5	1							6
Total			4		6	7	2	5	2	2	1	2	31

Table 2-1 Clinical effect of cefotaxime

Case No.	Name	Age y. mon.	Sex	Body weight (kg)	Clinical diagnosis	Isolated organisms	Cefotaxime Daily dose × Duration (mg/kg) (day)	Clinical* effect	Bacteriological** response	Side effect
1	T. M.	1, 5.	M	10.0	Acute pneumonia	<i>S. aureus</i>	70 × 5	++	+	-
2	E. S.	2, 5.	M	14.0	Acute pneumonia	n. d.	85 × 6	++	○	-
3	N. T.	0, 2.	F	4.8	Bronchopneumonia	n. d.	80 × 5.5	++	○	-
4	K. S.	1, 6.	M	10.0	Bronchopneumonia	<i>S. aureus</i>	80 × 5	++	+	-
5	S. M.	1, 8.	F	10.5	Bronchopneumonia	n. d.	76 × 5	++	○	-
6	A. K.	0, 8.	F	8.5	Bronchopneumonia	<i>S. aureus</i>	80 × 6	++	+	-
7	K. Y.	1, 2.	M	9.8	Bronchopneumonia	<i>K. pneumoniae</i>	80 × 5	++	+	-
8	I. T.	3, 6.	M	14.2	Bronchopneumonia	n. d.	50 × 6	++	○	-
9	Y. Y.	1, 4.	M	9.8	Bronchopneumonia	n. d.	80 × 3	++	○	-
10	S. H.	0, 4.	F	6.6	Bronchopneumonia	<i>S. aureus</i> <i>P. maltophilia</i>	90 × 4	##	+	-
11	N. Y.	3, 0.	F	13.5	Bronchopneumonia	n. d.	60 × 3	++	○	-
12	O. T.	0, 8.	F	8.5	Acute bronchitis	n. d.	50 × 4	++	○	-
13	U. K.	5, 0.	F	20.0	Acute bronchitis	<i>H. influenzae</i>	50 × 5	++	+	-
14	O. R.	4, 0.	M	16.0	Acute bronchitis	n. d.	50 × 3	++	○	-
15	H. A.	6, 2.	F	23.0	Acute bronchitis	n. d.	65 × 3	-	○	-
16	A. S.	3, 8.	M	15.6	Acute bronchitis	<i>H. influenzae</i>	51 × 6	++	+	-
17	S. Y.	5, 3.	F	17.0	Acute bronchitis	n. d.	60 × 6	-	○	-

Table 2-2

Case No.	Name	Age y. mon.	Sex	Body weight (kg)	Clinical diagnosis	Isolated organisms	Cefotaxime Daily dose x Duration (mg/kg) (day)	Clinical* effect	Bacteriological** response	Side effect
18	A. C.	3. 10.	F	14.0	Acute bronchitis	<i>S. aureus</i>	57 x 2	‡	○	-
19	I. T.	3. 0.	M	14.8	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i>	60 x 3	‡	+	-
20	Y. T.	4. 6.	M	16.5	Acute tonsillitis	<i>S. haemolyticus</i>	60 x 5	‡	+	-
21	I. T.	6. 2.	M	20.2	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i>	50 x 6	‡	+	-
22	K. M.	7. 0.	F	25.0	Acute tonsillitis	<i>S. haemolyticus</i>	60 x 5	‡	+	-
23	A. H.	7. 0.	M	21.0	Acute tonsillitis	n. d.	50 x 5	‡	○	-
24	M. M.	8. 0.	M	22.0	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i>	50 x 5	‡	+	-
25	I. S.	1. 1.	M	9.6	Cervical lymphadenitis	n. d.	60 x 5	+	○	-
26	O. H.	2. 0.	F	11.0	U. T. I.	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	40 x 7	‡	+	-
27	K. Y.	2. 3.	M	12.0	U. T. I.	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	50 x 8	‡	+	-
28	H. M.	2. 4.	F	13.5	U. T. I.	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml	55 x 7	‡	+	-
29	T. Y.	2. 0.	F	12.0	U. T. I.	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵ /ml	50 x 7	‡	+	-
30	I. S.	3. 0.	M	14.0	U. T. I.	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁵ /ml	54 x 6	‡	+	-
31	K. U.	2. 0.	F	12.0	U. T. I.	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml	50 x 6	‡	+	-

n. d. : not detected *
 ‡ : Excellent
 † : Good
 + : Fair
 - : Poor
 **
 + : Disappeared
 - : Persisted
 ○ : Unknown

これら31例に対し、本剤を体重kgあたり40~90mgを1日4回の静注で、総量2.4~7.5gを2~8日間投与した。

II. 効果の判定基準

臨床症状および起炎菌への効果を中心として、著効(卍)、有効(卅)、やや有効(+), 無効(-)の4段階で判定した。

著効: 薬剤投与の開始後2日以内に主要症状がほとんど消失し、細菌学的にも有効性が明らかになったもの。

有効: 薬剤投与の開始後3日以内に主要症状が消失または著しく改善されたもの。

やや有効: 薬剤投与開始3日以後に主要症状の改善がみられたもの。

無効: 薬剤投与にもかかわらず症状が改善されないか、主要症状が増悪したもの。

III. 臨床成績

1. 呼吸器感染症

呼吸器感染症は小児感染性のうちで最も遭遇する疾患であるが、私達はこのうち急性肺炎2例、気管支肺炎9例、急性気管支炎7例、急性扁桃炎6例の計24例にCefotaximeを投与し、著効2例、有効20例、無効2例の成績をおさめた(Table 2, Case No. 1~24)。

症例1, 2の急性肺炎2例および症例3~11の気管支肺炎9例は、Cefotaxime投与後48時間以内に呼吸困難が消失し、少なくとも投与後72時間以内に全身状態や発熱などの主要症状が著明に改善された。

症例10は、4カ月の女児で、入院2日前より咳嗽あり、某医でCephalexin (CEX) および鎮咳剤の投与をうけていたが軽快せず、入院前日には顔色不良となり努力性呼吸も認められるようになり、さらに鼻翼呼吸、陥没呼吸が出現し、呼吸困難症状強くなり入院となった。入院時両肺野に湿性ラ音が聴取され、胸部レントゲン像その他より気管支肺炎と診断された。本症例に対し、Cefotaxime 1回150mg ずつ1日4回(90mg/kg/日)4日間静注を行い、投与後24時間以内に鼻翼呼吸、陥没呼吸が軽減し、投与後48時間には呼吸困難なく、胸部レントゲン像および胸部理学的所見にて著しい改善をみた著効例である。また検査所見においても、本剤投与後、白血球、CRPなどの炎症所見の正常化をみた。なお、入院時の咽頭培養では*S. aureus* および*P. maltophilia*が検出されているが、本剤使用3日後の咽頭培養では両者とも陰性化していた。

症例7は、1歳2カ月の男児で、呼吸困難を主訴に入院した気管支肺炎の症例でCefotaximeを体重kgあたり80mg 5日間使用し、呼吸困難、発熱などの主要症状は本剤投与72時間後に著しい改善をみた。入院時の咽頭

培養により*K. pneumoniae*が検出されたが、臨床症状および検査成績より判断して、本菌は*K. aerogenes* (COWAN & STEEL, 坂崎)に属するものと思われた。

他の気管支肺炎7例はいずれもCefotaxime投与後に主要症状の改善をみた有効例であった。

急性気管支炎7例のうち、無効と判定した2例の中で症例15は、咳嗽と喘鳴を主訴に入院した6歳女児で、Cefotaxime投与後も主症状に改善がみられず、3日間で本剤の投与を中止した。本症例は、血液像その他からも細菌感染よりも、むしろ生体側の反応による喘息様症状が主役を演じたためではないかと思われた。

6例の急性扁桃炎はすべてCefotaxime投与による有効経過をとっているが、著効を呈した症例20は溶連菌によるものであった。

症例24は8歳の男児で発熱を主訴に入院し、頸部リンパ節炎を合併した症例で、咽頭分泌物より*S. aureus*が証明され、Cefotaxime投与3日目より解熱傾向および頸部リンパ節腫脹の軽減がみられた。

2. 頸部リンパ節炎

Cefotaxime投与を行なった症例は1例であり、症例25は1歳の男児で、頸部リンパ節の腫脹と圧痛の主症状は、本剤投与1週間後に消失し、咽頭培養による細菌学的検査も行ったが原因菌を証明できず、効果判定ではやや有効となった症例である。

3. 尿路感染症

小児感染症において尿路感染症は、いまだに呼吸器感染症について多いものであるが、私達は腎盂腎炎の診断で入院した6例の尿路感染症(大腸菌性4例、*Klebsiella* 1例、*P. mirabilis* 1例)にCefotaximeを45~55mg/kg/日使用した。いずれも48時間以内に発熱、排尿痛などの主要症状の著しい軽減および尿所見の改善がみられ、72時間以内に全例共尿中に菌の消失を認めたので、著効と判定した。

IV. 細菌学的効果

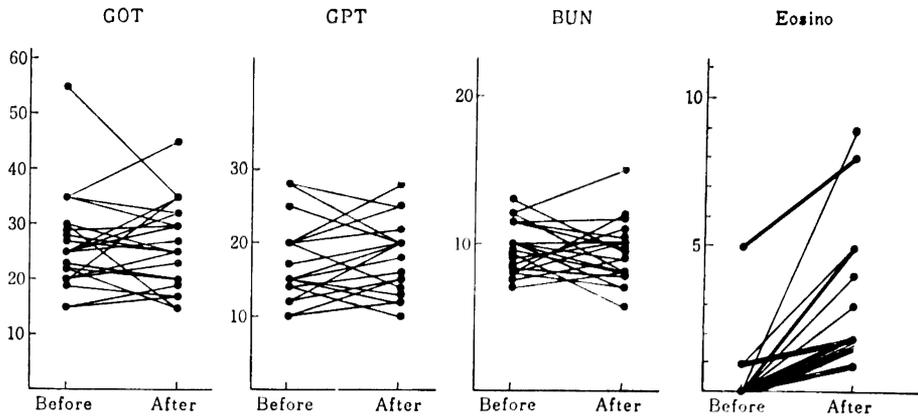
本剤を投与した患児の、咽頭、尿などより原因菌の検索を行い、31例中18例から起炎菌と思われるものを分離し、本剤使用前後の菌の消長をしらべた。

肺炎患児(11例)の咽頭培養からは、*S. aureus*(3例)*S. aureus*+*P. maltophilia*と*K. pneumoniae*(各1例)が分離され、本剤投与後全例とも菌の消失を認めた。

急性気管支炎(7例)では2例から*H. influenzae*が分離され、いずれも本剤投与後に消失した。

最近β-lactamase産生のAmpicillin (ABPC) 耐性*H. influenzae*の出現が臨床問題になっており²⁾、β-lactamase産生株に対しての本剤使用の意義を示唆す

Table 3 Laboratory findings before and after treatment



るものと思われる。なお、症例 18からは *S. aureus* が分離されたが、その後の細菌学的検索がなされていないため、その効果については不明であった。

急性扁桃炎 (6例) では *S. aureus* (3例), *S. haemolyticus* (2例) が咽頭培養により分離されたが、5例とも本剤投与後に菌消失をみた。

尿路感染症では *E. coli* によるものが4例, *Klebsiella* および *P. mirabilis* によるものが各1例で、全例とも本剤投与後 48~72 時間以内に菌の消失をみた。

V. 副作用

本剤使用による自覚的副作用として、皮疹の発現、嘔気、嘔吐などの消化器症状、血管痛出現の有無などを観察し、他覚所見として本剤使用前後の血液像、尿所見、血清 GOT, GPT, BUN などのルチン臨床検査所見を比較検討したが (Table 3), 本剤によるものと思われる自覚的副作用を認めたものはなかった。ただ本剤使用前後の血液像の変動から好酸球が軽度上昇する傾向を認めたが、1例の0から9%を除き、いずれも正常範囲 (5%以内) で、とくに問題にはならなかった。

VI. 考察

乳幼児の細菌感染症の病変の進行が速いことや、重症化傾向があることから、抗生物質療法に際してその選択に殺菌性で選択毒性のあるペニシリン系、またはセファロスポリン系製剤が最も重要視されている。一方、乳幼児敗血症などの全身性細菌感染症の原因菌は、主として *E. coli*, *Klebsiella*, Group B *streptococcus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* で占められ、これらの菌が抗菌領域にカバーされていることが乳幼児重度感染症治療における抗生剤第一選択の条件に最も適うことになる。しかし従来のペニシリン系製剤における *Klebsiella*, セファロスポリン系製剤における *H. influenzae* のごとくいずれも一長一短で、すべてこの条件に適合する製剤

は市販されるに到っていない。とくに最近の乳幼児敗血症の原因菌のうち、生後3カ月以内の *Klebsiella*, 生後1年前後にみられる *H. influenzae*, 更に β -lactamase 産生グラム陰性菌によるものが増加傾向にあることから、少なくともこれらの菌を同時にカバーでき得る製剤の早期開発が望まれる所以であった。

最近ヘキスト社並びにルセル社で開発された Cefotaxime は抗菌領域からみて、この条件にかなうものとして臨床的に興味をもたれ、私達もその意味で本剤を臨床使用した。

使用した症例は、いずれも重症な肺炎を含む中等症以上の小児感染症 31例で、このうち28例に臨床的効果を認めた。

起炎菌と思われるものが分離できた19例中、使用後の菌の消長も観察し得た18例 (*S. aureus* 6例, *S. aureus* + *P. maltophilia* 1例, *S. haemolyticus* 2例, *H. influenzae* 2例, *E. coli* 4例, *K. pneumoniae* 2例, *P. mirabilis* 1例) は、いずれも本剤使用後には菌が消失し、臨床的にも有効例であった。これらの分離株のすべてについて Cefotaxime に対する感受性試験は行えなかったが、臨床経過並びに菌の消失からみて細菌学的にも効果があったと判断し、一応期待し得た成績であると思われる。

使用量に関して、中等症は 50 mg/kg/日、重症例は 50~100 mg/kg/日 で十分な効果が期待できよう。

認むべき副作用はみられなかったが、血液像を詳細にみると、好酸球が使用前に比べて使用後にやや増加傾向のみられた例もあるが、1例を除きいずれも正常範囲 (5%以内) であることから問題にする程ではなく、この現象は一般に感染症の最盛期には好酸球が減少し、回復期に現われることで十分説明はつくが、この点だけ念のため留意しておきたい。

将来幼児乳児の *Klebsiella* 並びに β -lactamase 産生グラム陰性菌による重症感染症の増加傾向から、本剤の臨床的使用価値は極めて大きい。ただ髄膜炎に対する臨床使用に際し、髄液透過性がセファロスポリン製剤全体のかかえている残された課題であろう。

文 献

- 1) 藤井良知; 抗生物質の将来一特に β -lactam 剤を中心にして一。小児科臨床 32: 1127~1136, 1979
- 2) GUNN, B. A.; J. B. WOODALL & J. F. JONES : Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. Lancet 2: 845~850, 1974

CLINICAL STUDIES OF CEFOTAXIME IN CHILDREN

MASAYASU SATO, KOUJI YANAGISAWA and HARUO ICHIHASHI

Department of Pediatrics, Kyorin University

School of Medicine

(Director: Prof. H. ICHIHASHI)

Clinical trials of cefotaxime (HR 756, CTX), a new cephalosporin antibiotic have been carried out on 31 infections in children, including respiratory and urinary tract infections and cervical lymphadenitis.

The following results were obtained:

- 1) Cefotaxime, 50~90 mg/kg/day, was clinically effective in 22 out of 24 respiratory tract infections.
- 2) Doses of 40~55 mg/kg/day were used in 6 urinary tract infections. Cefotaxime was very effective in all cases.
- 3) Cefotaxime was used in 1 patient with cervical lymphadenitis. Its clinical efficacy was evaluated to be fair.
- 4) Bacteriologically, the following routine clinical isolates were identified: *S. aureus* in 6 cases, *S. aureus*+*P. maltophilia* in 1 case, *E. coli* in 4 cases, *S. haemolyticus* in 2 cases, *H. influenzae* in 2 cases, and *P. mirabilis* in 1 case.

The organisms were eradicated in all patients after the administration of cefotaxime

- 5) Adverse effects did not occur in any patient.