

小児細菌感染症に対する Cefotaxime の臨床使用経験

市岡隆男・宮尾益英

徳島大学医学部小児科学教室

(主任：宮尾益英教授)

新しく開発された cephalosporin 剤である Cefotaxime を気管支肺炎5例，急性気管支炎3例，急性扁桃炎4例，頸部リンパ節炎3例，顎下部リンパ節炎1例，その他3例の計19例に使用した。のうち6例は判定不能であったが，判定し得た13例中，12例が有効，1例がやや有効であり，無効例はなかった。有効率は92.3%であり，Cefotaxime の小児科領域研究会での報告とほぼ一致していた。19例中，本剤投与によると思われる副作用の発現はなく，検査成績でも有意の異常を示した症例は認められなかった。

Cefotaxime は臨床問題となるほとんどすべての起炎菌に対して優れた抗菌力を有し，毒性の極めて低い抗生剤であると考えられる。

Cefotaxime (HR 756, CTX) はドイツヘキスト社とフランスセル社の共同開発による新しい注射用 cephalosporin 剤で，7-Aminocephalosporanic acid (7-ACA) 誘導体の一つである。近年，7-ACA 誘導体は抗生剤の中で大きな位置を占めるようになり，既に注射剤として Cephalothin, Cephaloradine, Cefazolin が市販され，種々な感染症の治療に使用されている。これら広域スペクトラム抗生剤の使用量が増加するとともに，耐性菌や β -lactamase 産生菌による感染症が問題となり，既存抗生剤だけでは治療不可能な症例の出現も予想されている。このような状況のなかで，1977年の第17回 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy において Cefotaxime が紹介され，その抗菌力，抗菌スペクトラム， β -lactamase に対する安定性などの観点から世界的に注目を浴びている。

今回私たちは，ヘキストジャパン社および日本セル社より供与された Cefotaxime を，徳島大学医学部附属病院小児科に入院した感染症患児19例に使用する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 対象と方法

1 対象

昭和54年1月から6月までの間に当科へ入院した生後1カ月から13歳までの男児10例，女児9例の計19例で，その内訳は気管支肺炎5例，急性気管支炎3例，急性扁桃炎4例，頸部リンパ節炎3例，顎下部リンパ節炎1例，およびその他3例である。その詳細は一括して Table 1 に示した。

投与方法：全例静脈内注射で，持続点滴注射時 (one shot 注射) に側管より注入した。平均 84 mg/kg (30~125 mg/kg) を1日量として，全例に3分割で8時間毎

に3~16日間投与した。投与前に皮内反応用 Cefotaxime (300 μ g/ml) 0.02 ml を前腕内側の皮内に注射し，15~20分後の局所反応を観察し，陰性であることを確かめた後注射した。

2 効果判定

重症度，合併症の有無などによって症状，検査所見の改善に要する日数は多少異なるので，一律に効果判定するのは困難と思われるが，一応の判定基準を次のように定めた。投与開始後72時間以内に主要症状(特に発熱)が消失あるいは著明に改善したものを有効，7日以内に主要症状の改善したものをやや有効，他を無効とした。

II. 臨床使用成績

1 臨床効果

入院時に感染症を疑って Cefotaxime を投与した19例中，6例は判定不能であった。判定し得た13例中，有効が12例，やや有効が1例で，無効例はなく，有効率は92.3%であった。気管支肺炎は5例中4例が有効，1例がやや有効であり，急性気管支炎，急性扁桃炎，頸部リンパ節炎は全例が有効であった。気管支肺炎のうち2例に *Haemophilus influenzae* と *Klebsiella pneumoniae* が，頸部リンパ節炎の1例より A 群 β -*Streptococcus* が分離されたが，3例とも有効であった。症例8，9は臨床経過および検査所見よりウィルス感染症と思われたので，評価対象より除外した。症例16は Cefotaxime 投与前に種々の抗生剤を投与されており，入院時発熱はなく，顎下部リンパ節の腫大と圧痛を認めた程度であり切開により治癒したため判定は不可能であった。症例17はマイコプラズマ肺炎，症例18は百日咳，症例19は経過中MCLSと診断されたので除外した。

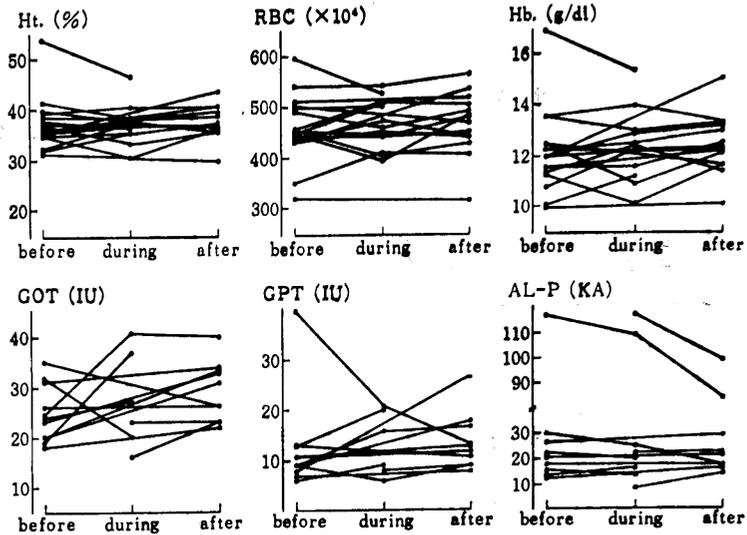
2 副作用

Table 1 Clinical responses to treatment with cefotaxime for miscellaneous infections

No.	Case	Sex	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose (g × times)	Days	Total dose (g)	Causative organism	Antibiotics before CTX	Clinical effects	Side effects
1	Y. K.	F	1 y	9.9	Bronchopneumonia		0.3 × 3	3	2.4	Unknown	ABPC	Good	—
2	C. E.	F	3 y	14.7	Bronchopneumonia		0.5 × 3	4	5.5	Unknown	Unknown	Fair	—
3	H. Y.	M	1 y	9.6	Bronchopneumonia	Ebstein's anomaly	0.25 × 3	4	2.25	<i>H. influenzae</i>	No use	Good	—
4	T. H.	M	4 y	17.0	Bronchopneumonia		0.5 × 3	7	9.0	Unknown	ABPC	Good	—
5	N. G.	F	4 y	20.2	Bronchopneumonia		0.6 × 3	4	7.2	<i>K. pneumoniae</i>	ABPC	Good	—
6	M. Y.	F	2 y	10.0	Acute bronchitis		0.3 × 3	5	3.3	Unknown	No use	Good	—
7	S. S.	M	1 m	4.5	Acute bronchitis		0.15 × 3	3	1.2	Unknown	EM	Good	—
8	I. U.	M	2 y	12.0	Acute bronchitis		0.5 × 3	3	4.5	Unknown	CEX	N. E.	—
9	S. S.	F	5 y	16.0	Acute tonsillitis	C. H. D.	0.3 × 3	6	5.1	Unknown	ABPC	N. E.	—
10	M. O.	M	7 y	21.0	Acute tonsillitis	Epilepsy	0.7 × 3	6	10.4	Unknown	Unknown	Good	—
11	M. H.	F	1 y	10.0	Acute tonsillitis		0.4 × 3	4	4.4	Unknown	ABPC	Good	—
12	M. K.	F	6 y	20.0	Acute tonsillitis	Epilepsy	0.5 × 3	5	7.5	Unknown	No use	Good	—
13	K. M.	M	6 y	20.0	Acute cervical lymphadenitis		0.5 × 3	9	12.5	Unknown	ABPC, MINO	Good	—
14	C. B.	F	5 y	17.9	Acute cervical lymphadenitis		0.5 × 3	7	10.0	Unknown	Unknown	Good	—
15	M. I.	M	8 y	27.0	Acute cervical lymphadenitis		0.5 × 3	9	13.0	<i>β-Streptococcus</i> Gp. A	CEX, ABPC, MCIPC	Good	—
16	K. W.	M	13 y	48.7	Acute submandibular lymphadenitis		1.0 × 3	6	16.0	Unknown	CED, LCM, AMK	N. E.	—
17	M. K.	F	10 y	25.0	P. A. P.		0.25 × 3	4	3.0	Unknown	ABPC	N. E.	—
18	I. M.	M	3 y	18.0	Pertussis	Epilepsy	0.5 × 3	5	7.0		No use	N. E.	—
19	K. S.	M	4 y	15.0	MCLS		0.5 × 3	16	21.0		ABPC, CEX	N. E.	—

N. E. : not evaluated

Fig. 1 Results of hematological and chemical tests



臨床的に本剤投与によると思われる副作用の発現はみられなかった。投与前後または投与中に尿検査を行ったが、19例中に本剤によると考えられる異常は認めなかった。また、末梢血のヘマトクリット、血色素量、赤血球数、GOT、GPT、Al-pについて、投与前、中、後で比較し得たものを図示したのが Fig. 1 である。投与前後で有意の増減を認めた症例はなかった。

III. 考 按

細菌感染症の治療原則はいうまでもなく起炎菌を確定し、その菌に対して最も感受性のある抗生剤を適切な方法で投与することである。しかし小児においては、病勢の進行が早く、全身状態も急速に悪化しやすいので、起炎菌、感受性検査の結果が判明するまでに、患児の年齢、症状、検査所見などより起炎菌を推定して、適切な抗生剤を投与しなければならない。ところが、近年、耐性ブドウ球菌やグラム陰性桿菌（特に腸内グラム陰性桿菌）による新生児・乳児の感染症が増加しており¹⁾、第一選択の抗生剤の条件として、広域な抗菌スペクトラムとより強い抗菌力をもつことが要求される。

Cefotaxime は 7-ACA の 7 位の置換基に、アミノチアゾリル核と *syn*-メトキシイミノ基を有する全く新しい範疇の半合成 cephalosporin 剤である。今までの抗生剤にない広域の抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、 β -lactamase に対して極めて安定である²⁾。

Staphylococcus aureus, group A and B *Streptococci* に対して、他の cephalosporin 剤および ABPC と同程度の抗菌力を示し^{2,3)}、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Shigella* などの *Enterobacteriaceae* の発育を

0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下で阻止するという⁴⁾。また、cephalosporin 感受性のグラム陰性菌に対して、他の cephalosporin 剤の 50~100 倍、cephalosporin 抵抗性ものに対しては 100~1,000 倍の抗菌力を有するという⁴⁾。一方、 β -lactamase 産生株の *Neisseria gonorrhoeae* と *Haemophilus influenzae* の発育を 0.01 $\mu\text{g/ml}$ 以下で阻止している^{5,6)} *Pseudomonas aeruginosa* に対しても 16~25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を有し、Carbenicillin の 2~4 倍の抗菌力であったという^{5,6)}。

すなわち、グラム陽性球菌に対して優れた抗菌力を示し、抗菌スペクトラムの面でも、*Haemophilus influenzae*, indole 陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* などまで拡大されている。

Cefotaxime (HR 756) 小児科領域研究会での報告によると、臨床使用成績は 245 例中、有効以上と判定されたものが 91.5% と、今までの抗生剤の常識を破るものであり、毒性も非常に低く、好酸球増多、GOT、GPT、Al-p の軽度上昇が一過性に認められた症例が 6 例 (2.2%) あったにすぎない。

私たちが今回 19 例に使用し、効果判定し得た 12 例に有効であり、有効率は 92.3% であった。また 19 例中、本剤によると思われる副作用は認められず、極めて安全性の高い抗生剤であると思われた。以上述べたように、Cefotaxime は臨床問題となるほとんどすべての起炎菌に対して優れた抗菌力を有し、毒性も極めて低く、小児科領域において細菌感染症治療の主役となり得るであろう。

- 1) 上原すゝ子, 中村明: 新生児・乳児期の感染症。
小児科 18: 761~770, 1977
- 2) CHABBERT, Y. A. & A. J. LUTZ: HR 756, the *syn* isomer of a new methoxyimino cephalosporin with unusual antibacterial activity. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 14; 749~754, 1978
- 3) NEU, H. C.; N. ASWAPOKEE, P. ASWAPOKEE & K. P. FU: HR 756, a new cephalosporin active against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 15; 273~281, 1979
- 4) HAMILTON-MILLER, J. M. T.; W. BRUMFITT & A. V. REYNOLDS: Cefotaxime (HR 756) a new cephalosporin with exceptional broad-spectrum activity *in vitro*. *J. Antimicrob. Chemother.* 4: 437~444, 1978
- 5) DRASAR, F. A.; W. FARRELL, A. J. HOWARD, C. HINCE, T. LEUNG & J. D. WILLIAMS: Activity of HR 756 against *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides fragilis* and gram-negative rods. *J. Antimicrob. Chemother.* 4: 445~450, 1978
- 6) STRATFORD, B. C.: *In vitro* activity of new cephalosporin (HR 756) and cefazolin. *Lancet* 2: 528~529, 1978

CLINICAL EXPERIENCE WITH CEFOTAXIME IN BACTERIAL INFECTIONS OF CHILDREN

TAKAO ICHIOKA and MASUHIDE MIYAO

Department of Pediatrics,

Tokushima University School of Medicine

Clinical study on cefotaxime (HR 756, CTX) was performed with the following results. Cefotaxime was intravenously administered at the daily dosage of 30~125 mg/kg divided into 3 times to 19 children; bronchopneumonia (5 cases), acute bronchitis (3 cases), acute tonsillitis (4 cases), acute cervical lymphadenitis (3 cases), acute submandibular lymphadenitis (1 cases), and miscellaneous (3 cases).

6 cases were excluded from clinical evaluation. Clinical effects were good in 12 cases and fair in one case. The overall efficacy rate was 92.3%.

Clinically, no side effects were observed and the conventional clinical laboratory tests showed no abnormalities related to treatment.

It was considered that cefotaxime, with excellent activities against almost all bacterial pathogens, was a useful antibiotic drug which had less adverse reactions, than conventional antitotics.