

## 小児科領域におけるカナマイシン・

## ペニシリン合剤の臨床使用成績

藤井良知・市橋治雄・紺野昌俊・松崎光子

東大分院小児科

(昭和 37 年 9 月 20 日受付)

カナマイシン (以下, KM と略す) の小児科領域に於ける使用成績については, すでに詳細に報告した<sup>1)</sup>。即ち結核以外に葡萄菌, 肺炎球菌, インフルエンザ菌及び百日咳等のヘモフィルス属による急性気道感染症や赤痢, 病原大腸菌等による腸管感染症に対しても有効なので, 小児感染症の治療に優れた抗生物質であるが, 急性気道感染の細菌二次感染に重要な溶連菌に効果がみられない欠点があった。広領域抗生物質注射剤は小児科領域に於て要望の高いものであるので, 私達はこの欠点を Penicillin (Pc) の併用により補い, あわせて KM, Pc の併用効果を基礎的に検討した。この一部はすでに昭和 33 年度, 34 年度及び 37 年度の日本化学療法学会総会で発表<sup>2), 3), 4)</sup>したが, これらを合わせ, 更に合剤の噴霧吸入療法の成績をも含めて報告する。

## 研究方法

## 1) カナマイシン・ペニシリン合剤の血中濃度測定法

小児に KM 500 mg, Pc 40 万単位の合剤を 1 日 1 回筋注後, 2 時間, 3 時間, 6 時間, 12 時間及び 24 時間の血中濃度を, 次に述べる菌株を用いて鳥居・川上の重層法で測定した。即ち KM 及び Pc 両者に感受性のある黄色葡萄菌 209 P 株, KM にのみ感受性のある大腸菌 NIHJ 株及び Pc のみに感受性のある溶連菌 COOK 株の 3 種類を用いた。

## 2) カナマイシン・ペニシリンの併用効果判定法

a) Strip-gradient 法<sup>5), 6)</sup>

1% 普通寒天培地を 図 1 の如くシャーレに斜めに流し, 寒天が良く固まった後, その上に KM を 10 mcg/ml 含む普通寒天培地を重ねる。その上に黄色葡萄菌 209 P ブイオン 24 時間培養の 1 白金耳をコンラージ棒で平等に

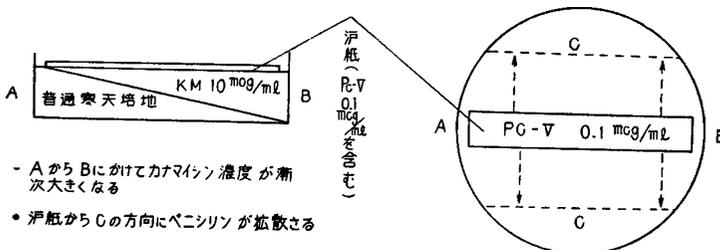


図 1 Strip-gradient 法による併用効果判定法

塗抹し, それに幅 1 cm, 長さ約 8 cm の滅菌濾紙に 0.1 mcg/ml の Phenoxyethyl-Pc をしませたものを 図 1 の如く置き, 37°C, 24 時間培養して, 菌の発育帯をしらべた。菌の発育帯のシェーマを 図 2 に示す。

## b) 稀釈による測定法

KM と Phenoxyethyl-Pc を種々の割合に Heart Infusion Broth で混合希釈して 図 2 の如く, ボックス

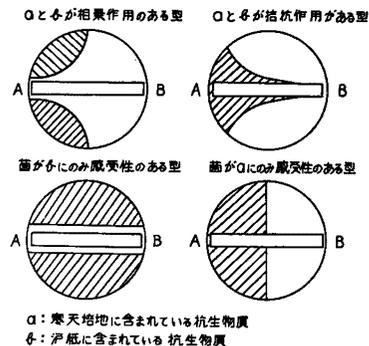


図 2 Strip-gradient 法による菌発育の型 (斜線の部分は菌発育帯)

を組み, その中で KM と Pc に対する感受性の明らかな菌を培養し, その発育状況をしらべる。即ち Heart Infusion Broth 1.0 cc の KM 倍数希釈系列を横に 8~10 列並べ, 別に縦軸に Heart Infusion Broth 10.0 cc の Pc V 倍数希釈系列を 1 列作り, これより各 1.0 cc づつ 図 3 のように KM 希釈系列に加え, 出来上りは 2.0 cc とする。縦軸は Pc の倍数, 横軸には KM を倍数に希釈した混合液となる。この各種濃度の混合液ボックスに, KM 及び Pc に感受性度の明らかな菌液 (ブイオン 4.0 cc に 24 時間ブイオン培養菌液を, 毛細ピペット 1 滴 (0.025 cc) の割に加えたもの) を 1 滴 (約 0.025 cc) 加え, これを 37°C, 24 時間培養後, 菌の発育の有無をしらべた。使用した菌株は, 黄色葡萄菌 209 P (KM 0.25 mcg/ml, Pc 0.03 mcg/ml), 溶連菌 Cook (KM 2.5 mcg/ml, Pc 0.013 mcg/ml), 大腸菌 NIHJ (KM 0.25 mcg/ml, Pc 2.5 mcg); 及び KM 耐性大腸菌 NIHJ (KM 1500 mcg/ml,

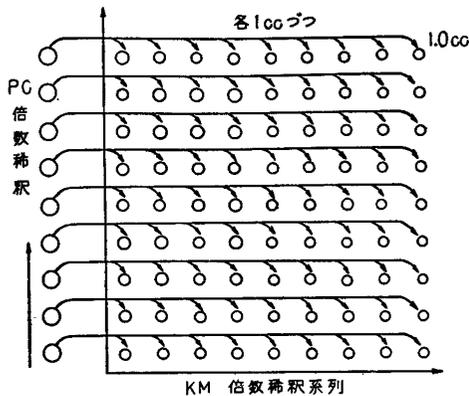


図 2 稀釈による KM・Pc の併用効果測定法

Pc 5.0 mcg/ml), Pc 耐性菌 209 P (KM 1.0 mcg/ml, Pc 20 mcg/ml), Pc 耐性菌小塩株 (KM 0.5 mcg/ml, Pc. 10.0 mcg/ml) の 6 株であつた。

3) カナマイシン・ペニシリン噴霧吸入方法

1 回の吸入量は KM 100 mg と Pc G 1 万単位を, 4%のエフェドリン液 0.5cc とレスタミン注射液 1cc (30 mg) の混合液に溶かし, ネブライザーを用いて吸入した。吸入時間は約 3 分で, 5 分以上にならないよう調節した。

研究成績

1. カナマイシン・ペニシリン合剤の血中濃度について

生後 4 年, 6 年, 7 年の健康小児に対し KM 500 mg Pc 40 万単位合剤筋注後の血中濃度を表 1 に示す。菌 (209 P) で示され濃度は KM と Pc 合剤の併用効果を

表 1 カナマイシン・ペニシリン合剤の血中濃度 (KM 500 mg+Pc 40 万単位)

氏名	性	年齢	使用菌株	血中濃度 (mcg/ml)				
				2時間	3時間	6時間	12時間	24時間
K. A.	♀	4年	菌 209 P	18.6		4.55	1.92	N. D.
			大腸菌 NIHJ	9.80		2.86	1.18	N. D.
			溶連菌 Cook	1.54		0.19	0.12	N. D.
O. I.	♂	4年	菌 209 P	11.2	6.00		1.40	
			大腸菌 NIHJ	5.00	3.10		1.00	
			溶連菌 Cook	1.30	0.62		0.18	
B. T.	♂	7年	菌 209 P		11.0	8.80	2.60	
			大腸菌 NIHJ		10.0	8.00	2.40	
			溶連菌 Cook		2.5	0.98	0.94	
平均			菌 209 P	14.9	8.50	6.68	1.97	N. D.
			大腸菌 NIHJ	7.40	6.55	5.43	1.53	N. D.
			溶連菌 Cook	1.42	1.56	0.59	0.41	N. D.

も含めた抗菌作用を示し, Pc に感受性の無い大腸菌 (NIHJ) による測定は, ほぼ KM の血中濃度を示し, KM に感受性の無い溶連菌 (Cook) では, ほぼ Pc の濃度と考えた。大腸菌及び溶連菌で測定した値は, 従来発表された KM 及び Pc の血中濃度とほぼ同一傾向を示し, 菌で示された合剤の血中濃度は, 大腸菌及び溶連菌で示された血中濃度より常に高い値であつた。有効血中濃度は, いづれも 12 時間保たれているので, 1 日 2 回, 12 時間毎の筋注で充分治療の目的が達せられると考えられた。

2. カナマイシン・ペニシリンの併用効果

i) Strip-gradient 法

Strip-gradient 法によつて, KM・Pc の併用効果をしらべた結果, 図 4 のような黄色菌の発育をみた。即ち中心の Pc を含んだ濾紙に対して凸面に発育帯が生じ, 明らかに相乗作用のある型を示した。

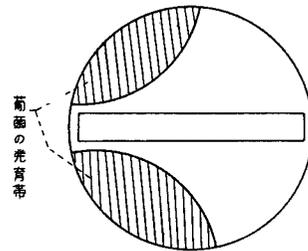


図 4 Strip-gradient 法による菌 209 P の発育帯

ii) 稀釈法

図 5 の a) は KM と Pc 両剤に感受性の菌の発育状態, b) は Pc のみ感性である溶連菌 (Cook), c) は

KM にのみ感性である大腸菌 (NIHJ) の発育を示している。斜線の部分は, 実際には感受性以下の濃度であるにもかかわらず菌の発育が認められなかつた部分で, 明らかな相乗作用が認められた。図 6 は耐性菌についてしらべた成績であるが, 同様に明らかな相乗作用が認められた。

3. カナマイシン・ペニシリン筋注剤の臨床使用成績

KM・Pc 筋注合剤を小児感染症 156 例に使用した成績並びに病原細菌別の臨床効果を表 2 に示す。効果の判定は, 初回注射後, 発熱, 胸部所見, 咳嗽等の

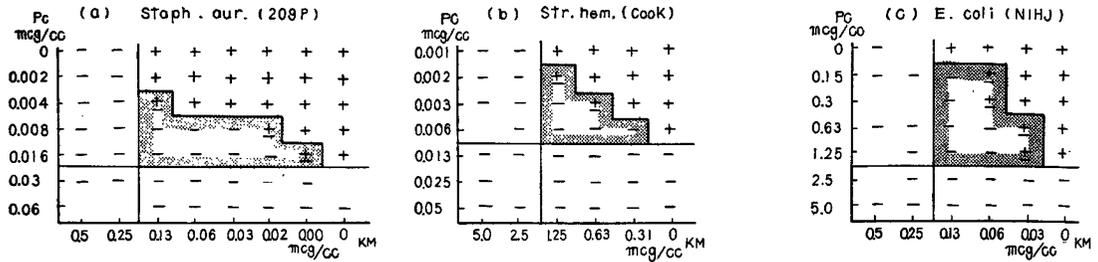


図5 Pc, KM 加ブイオンに於ける耐性菌の増殖 (I)

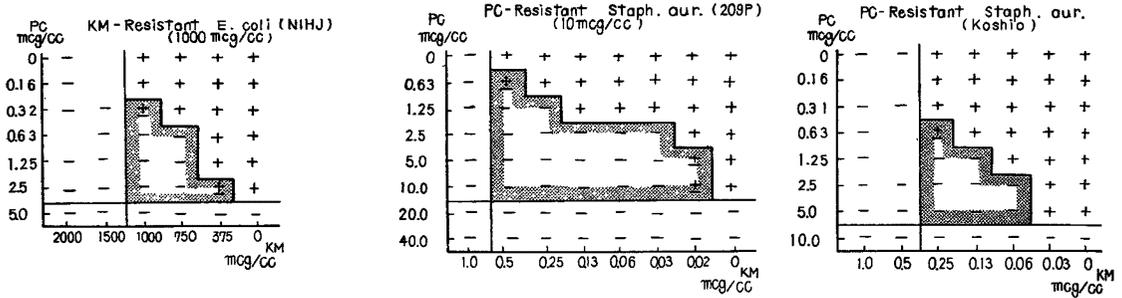


図6 Pc, KM 加ブイオンに於ける感性菌の増殖 (II)

表2 カナマイシン・ペニシリン合剤の臨床効果  
合剤使用群：有効率 71.8%

臨床診断	例数	病原細菌				有効	無効	副作用
		溶連菌	コ陽性菌	肺炎球菌	インフルエンザ菌			
急性咽頭炎	59	6 (2)	9 (0)	3 (0)	2 (1)	46	13	0
急性扁桃炎	26	3 (0)	5 (0)	3 (0)	1 (0)	19	7	1
急性気管支炎	45	2 (1)	12 (4)	3 (0)	5 (1)	28	17	0
肺炎	3		1 (1)	1 (0)	2 (1)	2	1	0
猩紅熱	1	1				1	0	0
急性消化不良症	10	全例, 病原細菌を認めず				6	4	0
急性膀胱炎	2					1	1	0
膿皮症・フルンケル	5					5	0	0
急性頸部リン腺炎	4					4	0	0
膿瘍	1					0	1	0
計	156	12 (3)	34 (6)	10 (0)	10 (3)	112	44	1

( ) 内無効例

対照療法群：「有効」\* 率 34.5%

臨床診断	例数	病原細菌				有効*	無効
		溶連菌	コ陽性菌	肺炎球菌	インフルエンザ菌		
急性咽頭炎	24	1 (1)	6 (5)	1 (1)		7	17
急性扁桃炎	13	2 (2)	5 (4)			5	8
急性気管支炎	11		6 (4)		1 (1)	4	7
急性消化不良症	10					4	6
計	58	3 (3)	17 (13)	1 (1)	1 (1)	20	38

\* 有効とは、合剤使用群の有効と同じ臨床経過をとつたもの

主要症状が 72 時間以内にほとんど消失したものを有効とし 72 時間を経過しても消失しないものを無効とした。

使用量は乳児及び一部幼児では KM 250 mg + Pc 20 万単位を、幼児・学童では KM 500 mg + Pc 40 万単位を 1 日 1 回、入院患児には 1 日 2 回分けて筋注した。

臨床使用成績を観察した期間中対照群として、抗生剤を使用せず、対照療法のみで終始した急性感染症患児についても、臨床経過を観察し、両者を比較した。

急性咽頭炎 59 例、急性扁桃炎 26 例及び急性気管支炎 45 例のいわゆる急性気道疾患 (ARD) に於ける有効率は夫々 78.0%, 73.1%, 62.2% で平均 71.5% の成績を得た。咽頭から検出された病原細菌別に有効率をみると、溶連菌を検出した 11 例中 8 例 (72.7%) に有効、コアグラウゼ陽性菌 26 例中 22 例 (84.6%) に有効、肺炎球菌を検出した 9 例には全例に有効、インフルエンザ菌の 8 例では 6 例 (75.0%) に効果がみられ、従来の私達が使用した広領域抗生剤の成績に優るとも劣らない。

肺炎の 3 例中肺炎球菌の検出された 1 例と、インフルエンザ菌を検出した 1 例に対しては効果がみられたが、コアグラウゼ陽性菌とインフルエンザ菌を同時に証明した 1 例には無効であった。

猩紅熱は従来 KM 単独では臨床効果が期待出来なかったが、KM・Pc 合剤は有効であった。

急性消化不良症 10 例中 6 例にのみ有効であった。

表 3 カナマイシン・ペニシリン噴霧吸入療法の臨床使用成績

臨床診断	例数	抗生剤併用の有無	有効	無効	副作用
急性咽頭炎	16	+	3	1	0
		-	9	3	0
急性扁桃炎	8	+	1	2	0
		-	3	2	0
急性気管支炎	47	+	13	2	0
		-	20	12	0
百日咳	3	+	3	0	0
		-			
気管支喘息	5	+			
		-	4	1	0
計	79	+	20	5	0
		-	36	18	0

私達の従来の経験にかんがみ小児下痢症には KM 単独の経口投与の方が優れている。

コアグラウゼ陽性菌を検出した急性膀胱炎 2 例中 1 例に有効、膿皮症及びフルンケルの 5 例及び急性頸部淋巴腺炎の 4 例には全例効果がみられた。

脳膿瘍の無効 1 例は、既に Pc, Chloramphenicol 等の治療を受けたにもかかわらず、症状改善せず水頭症、意識不明を伴なつて来院した重症例で、剖検により、広汎な脳膿瘍と、グラム陰性桿菌が証明された。

以上 156 例の小児感染症に使用したところ、112 例 (71.8%) に効果がみられ、検出された病原細菌別に臨床効果をみると、溶連菌が検出された 12 例では 9 例 (75.0%) に有効、コアグラウゼ陽性菌では 34 例中 28 例 (82.4%)、肺炎球菌の 10 例は全例、インフルエンザ菌の 10 例中 7 例 (70.0%) に効果がみられた。

対照療法のみを行なつた、急性咽頭炎 24 例、急性扁桃炎 13 例、急性気管支炎 11 例、急性消化不良症の計 58 例では有効率 34.5% で、明らかに KM と Pc 合剤を使用した方が優れた臨床経過を示した。

副作用については、1 例の急性扁桃炎の男児 (5 才) に、筋注後 30 分経過してから、急に顔面蒼白となつた。血圧は 82/40、やや徐脈となつたが、呼吸困難等は無く、10 分位で回復した。Pc の皮内単刺法による過敏テストも陰性であり、これが Pc による反応であるかどうか明らかではないが、使用する場合一応注意すべきであろう。その他の副作用については認むべきものは無かつた。局所の疼痛は全例にあつたが、48 時間後硬結、局所疼痛等のみられたものは無かつた。

#### 4) カナマイシン・ペニシリン合剤噴霧吸入療法の効果

KM・Pc 合剤の噴霧吸入療法については、小児急性気道疾患患児 79 例についてしらべた。急性咽頭炎 16 例中 12 例 (75%) に有効で、抗生物質併用の有無とは関係がみられなかつた。急性扁桃炎は 8 例中 4 例 (50.0%) にのみ効果がみられた。急性気管支炎は 47 例中 33 例 (70.2%) に効果がみられ、抗生剤を併用した 15 例では 13 例 (86.7%) に有効で、併用しない 32 例中 20 例 (62.5%) に較べて、効果が著しかつた。

百日咳の 3 例はいずれも KM 筋注を併用し、百日咳研究委員会臨床効果判定基準に照し、全例有効であつた。

気管支喘息の 5 例は、いずれも誘因に軽度の上気道感染のみられた例で、噴霧吸入により症状が著しく改善され、また吸入療法を行なつている間は、発作が起らなかつた。

以上 79 例の小児急性上気道疾患に合剤の噴霧吸入を行ない 56 例 (70.9%) に有効であったが、急性咽頭炎や急性扁桃炎等の上部気道感染症よりも、急性気管支炎、百日咳等の下部気道感染症に、抗生物質の全身療法を併用すると効果が著しくよくなった。

認むべき副作用は 1 例もみられなかつた。

#### 結 語

KM と Pc 合剤の併用効果について基礎的検討を加えた結果、試験管内で両者の間に相乗作用があり、血中濃度の成績から幼児には KM 500 mg と Pc 40 万単位、学童以上はその倍量を 1 日 1 回ないし 2 回の筋注で臨床効果が充分期待出来る。小児感染症 156 例に使用し、有効率 71.8% を得、KM 単独では欠けていた溶連菌スペクトルに対しても効果のみられること、両者とも bacter-

icidal の効果をもつこと、更に副作用の少いことから考えてすぐれた広領域注射剤として小児科領域では応用の広い抗生剤である。また下部気道感染症には合剤の噴霧吸入を併用するが、臨床症状の改善並びに病原菌の消失に有効である。

#### 文 献

- 1) 藤井ら：小児科診療 21:1121, 1958
- 2) 藤井ら：日本化学療法学会総会 (昭和 33 年)
- 3) 藤井ら：日本化学療法学会総会 (昭和 34 年)
- 4) 藤井ら：日本化学療法学会総会 (昭和 37 年) 紙上発表
- 5) STREITFELD, M. M. *et al.* : Am. J. Dis. Child. 94: 155, 1957
- 6) STREITFELD, M. M. *et al.* : J. Lab. & Clin. Med. 43: 946, 1954