

## 小児科領域における Carbenicillin の検討

藤井良知・紺野昌俊・宇野 進  
竹下尚徳・八森 啓・岡田一穂  
東大分院小児科

合成 Penicillin の1つである Carbenicillin (carboxybenzyl penicillin) (以下、CB-PC と略す) について、小児科領域についての基礎的ならびに臨床的検討を行なったので報告する。

## § CB-PC の感受性

CB-PC は aminobenzyl penicillin (AB-PC) と類似した構造式を有しており、構造式からも推定されるとおり、AB-PC と同様、broad spectrum の抗生剤であるといわれているが<sup>1),2)</sup>、AB-PC と同様、penicillinase を産生する PC 耐性菌には効果はなく、また PC 感性菌ならびに Gram 陰性桿菌に対しても、MIC は AB-PC のそれよりも、やや劣るとされている<sup>3)</sup>。しかし、CB-PC は、緑膿菌と変形菌に対しては AB-PC よりも優る抗菌力を有しているといわれており、私達は小児科領域の種々の感染症より分離された緑膿菌と変形菌について、CB-PC の MIC を測定し、併せて、常用抗生剤ならびに緑膿菌や変形菌に抗菌力を有する諸種抗生剤の MIC も同時に測定した。

まず、緑膿菌について MIC を測定した成績を表1に示す。測定に供した緑膿菌の株数は46株である。測定条

件は、平反 稀釈法で、培地は栄研の HI 寒天培地を pH 7.0 に修正し、接種菌量は  $10^7$ /ml 程度を用いた。

Gram 陰性桿菌に対する一般的な常用抗生剤である SM, CP, TC および KM の4剤については、測定したほとんどの菌株の MIC は 100 mcg/ml 以上を示しており、AB-PC に対しても同様である。CB-PC に対する MIC は最下段に示してあるが、12.5 mcg/ml のものが9株、25 mcg/ml のものが21株、50 mcg/ml のものが11株、100 mcg/ml に等しいか、それ以上のものが5株となり、AB-PC に対する MIC よりも、試験管で2ないし3管優れた MIC を示した。この CB-PC に対する感受性分布を他の緑膿菌に対して優れた抗菌力を示すといわれている硫酸コリスチン、メタンサルフォン酸コリスチン、カスガマイシンおよびゲンタマイシンの感受性分布と比較すると、カスガマイシンよりは優れた感受性を示すが、他の3剤の感受性分布よりは、やや劣る成績となつた。CB-PC は各種 PC 製剤の中では、緑膿菌に対しては確かに優れた MIC を示すが、この程度の MIC では、尿路感染または直接散布等により CB-PC の大量が病巣に到達し得る疾患でない限り、効果は期待できないのではないかと考えられた。

変形菌については、15株について、緑膿菌と同様に測定してある(表2)。CB-PC に対し 0.78 mcg/ml

表1 小児科領域より分離された緑膿菌の各種抗生剤に対する感受性

培地: HI 寒天 (栄研) pH: 7.0  
平板稀釈法 接種菌量  $10^7$ /ml

薬 剤 名	最小発育阻止濃度 (mcg/ml)								
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100	
SM					4	1	7	34	
CP						2	4	40	
TC							2	44	
KM					1	2	6	37	
AB-PC							2	44	
Colistin-S		12	23	7	1	1	2		
Colistin-M					26	17	2	1	
Kasugamycin						1	2	43	
GM	1		4	15	15	8	2	1	
CB-PC					9	21	11	5	

表2 小児科領域より分離された変形菌の各種抗生剤に対する感受性

培地: HI 寒天 (栄研) pH: 7.0  
平板稀釈法 接種菌量  $10^7$ /ml

薬 剤 名	最小発育阻止濃度 ( mcg/ml)								
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100	
SM					3	2	3	7	
CP						1	1	13	
TC			1					14	
KM			1			4	7	3	
AB-PC			1	7	3			4	
GM	3	7	2	3					
CB-PC	9	2	1	1		1		1	

の MIC を示す株が 9 株, 1.56 mcg/ml のものが 2 株, 3.13 mcg/ml, 6.25 mcg/ml, 25 mcg/ml および 100 mcg/ml 以上の MIC のものがそれぞれ 1 株ずつあった。この感受性分布は, ゲンタマイシンとはほぼ匹敵するものであり, AB-PC に対する感受性分布よりも優れており, 変形菌感染症に対しては優れた臨床効果が期待できる。

§ CB-PC の吸収, 排泄

CB-PC はその合成過程で PC-G が生成し, 1% 程度の PC-G を含有するといわれており<sup>1)</sup>, PC-G 耐性で CB-PC 感性の菌株, たとえば, *Pseudomonas* NCTC 10490 を検定菌として用

い, 体内濃度を測定する必要があるとされている<sup>2)</sup>。しかし, いずれにしても, もし PC-G が含有されるのであれば, CB-PC と PC-G のある不定の割合での混合物が, 生体内では存在しているものであり, その不定の割合での混合物が, 生体内の病原菌に対して, どれだけの抗菌力を示すかということをしらべるより他にあまりよい手段はない。私達は, 従来私達が慣用してきた *Staph. aur.* 209 P 株や, *E. coli* NIHJ 株を用いての重層法により, 血中濃度および尿中排泄を測定できないかと考え, 2, 3 の基礎的実験を繰り返した。

図 1 には, 重層法により測定した標準曲線を示す。培地は HI ブイオン (栄研) に 1% の割合に寒天 (Lifco) を加えたものであり, pH は 7.2 に調整した。検定菌としては, *Staph. aur.* 209 P 株, *E. coli* NIHJ 株および *Pseudomonas aerug.* NCTC 10490 株を用いて, これら 3 種の菌を用いた際の標準曲線を比較した。従来, *Staph. aur.* 209 P 株や *E. coli* NIHJ 株を使用する際は, メチレン青培地による還元法により測定されているが<sup>3)</sup>, この 3 者の場合には, *Pseudomonas* を用いる場合と同一条件ということ considering して, メチレン青培地は使用しなかつた。黒丸で示した *Staph. aur.* 209 P 株を用いた場合は, 0.78 mcg/ml から 12.5 mcg/ml の間では, ほぼ直線関係を有し, 測定

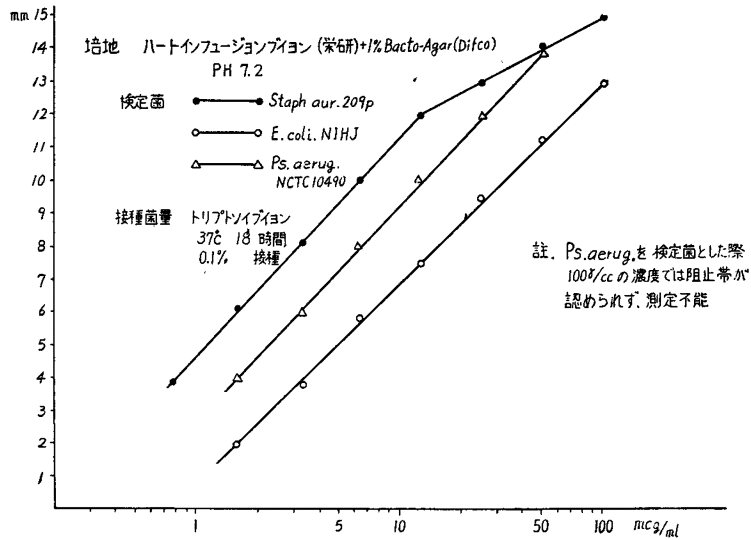


図 1 重層法

可能であるが, 12.5 mcg/ml 以上の濃度では, 別な曲線となる。*E. coli* NIHJ 株を用いた場合の標準曲線は, 1.56 mcg/ml から 100 mcg/ml の間ではほぼ直線的な関係が得られた。

*Pseudomonas aerug.* 10490 株を用いた時は, 1.56 mcg/ml から 50 mcg/ml の間では, ほぼ直線的な関係を有するが, 100 mcg/ml の濃度では重層管の中での菌の発育はなぜか認められず測定は不能であつた。このように, この 3 種の菌株を用いての重層法は, 測定不能ではないが, 私達は培地中の菌量は, いずれも 37°C 18 時間培養の菌液を 0.1% の割合に混入しているが, 阻止帯をみるのはかなり困難であり, 必ずしも最も適したものとは思われなかつた。

さて, この標準曲線を用いて実際に成人 1 例につい

表 3 成人 1 例における CB-PC の血中濃度 (重層法)

1g 筋注, 培地: ハートインフュージョンブイオン (栄研)+1% Bacto-Agar (Difco) pH: 7.2 接種菌量 トリプトンブイオン 18 時培養のもの 0.1%

使用菌株	血中濃度 (mcg/ml)					測定比 <i>Ps.</i> /209P または NIHJ
	30'	1°	2°	4°	6°	
<i>Staph. aur.</i> 209 P	20.0	9.40	5.40	1.60	0.90	1.3, 2.0, 2.6, 2.6, 1.8
<i>E. coli</i> NIHJ	3.50	2.40	2.20	1.60	N.D.	7.4, 7.7, 6.4, 2.6
<i>Ps. aerug.</i> NCTC 10490	26.0	13.50	14.00	4.20	1.60	

表4 成人1例におけるCB-PCの尿中排泄濃度(重層法)1g筋注

使用菌株	尿中排泄濃度 mcg/ml ( )は排泄率%				測定比 Ps/209 P または NIHJ
	2'	4'	6'	合計	
<i>Staph. aur.</i> 209 P	2,000 (50.0)	2,000 (36.0)	800 (17.6)	(103.6)?	
<i>E. coli</i> NIHJ	尿原液でも菌は培地上辺まで発育				
<i>Ps. aerug.</i> NCTC 10490	尿原液では菌の阻止帯はみられない 10倍稀釈では菌は培地上辺まで発育				

て、血中濃度および尿中排泄を測定すると、表3、表4に示すとおり、検定に使用した菌株により、測定値にかなりの誤差が生じてくる。血中濃度でみると、*Pseudomonas aerug.* NCTC 10490株を用いた時が最も高い測定値を示しており、その値は *Staph. aur.* 209 P株を検定菌として測定した際の1.3倍から2.6倍の値を示している。*E. coli* NIHJ株を検定菌として測定した際は、最も低い値を示しており、*Pseudomonas aerug.* NCTC 10490株を用いた際とは著明な差が生じてくる。

尿中排泄量についてみると(表4)、さらに不可解な現象がみられた。尿中排泄量を測定できたのは、*Staph. aur.* 209 P株を用いた場合のみで、*E. coli* NIHJ株を用いた場合は、尿中の抗菌力は全くないように、尿原液では、菌は重層管中の培地上辺まで発育して測定不能であり、*Pseudomonas aerug.* NCTC 10490株を用いた際は、標準曲線で述べた100 mcg/mlの濃度の時と同様に菌は重層管中で発育せず、逆に尿を10倍に稀釈したものでは、*E. coli* NIHJ株を用いた際と同様に抗菌力はなく、菌は培地上辺まで発育しており、測定不能であった。

実際に、この実験に供した血清と尿とをブイオンで2倍階段稀釈し、その中に図2に示した菌量の検定菌を滴下して、37°C 18時間培養して、それぞれの検定菌に対する抗菌価をしらべると、*Pseudomonas aerug.* NCTC 10490株の場合が、重層法による血中濃度とはほぼ等しい抗菌価を示しており、*E. coli* NIHJでは、全く説明不能な抗菌価を示し、*Staph. aur.* 209 P株では、重層法による測定値と合致しない。

以上のことから考えると、*Pseudomonas aerug.* NCTC 10490株を用いて測定した値が、ほぼ検体中の抗菌力と一致するように考えられ、この菌を検定菌として使用する意義は存在するようであるが、重層法では尿中の濃度は測定できず、体液の濃度測定はカップ法によらざるを得ないようである。

しかし、小児では十分な血清の採取は困難であるか

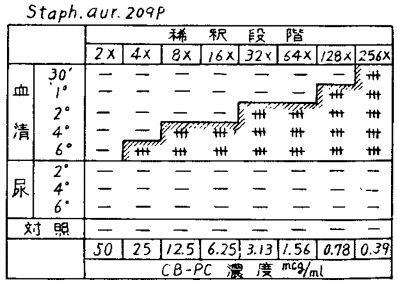
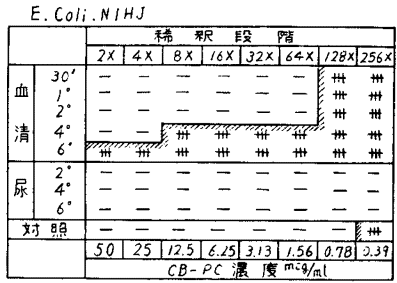
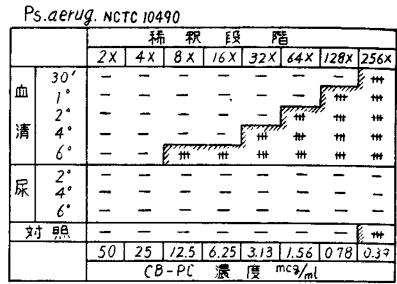


図2 培地:自家製ブイオン PH6.6  
接種菌量:トリプトファン37°C 18時間培養 10<sup>5</sup>cfu稀釈  
ICCメスビレットで1滴

ら、私達は先ず Disc 法により乳児の血中濃度および尿中排泄量を測定した。Disc 法に使用した培地は HI 寒天培地で、pH 7.0 の double layer method で、使用菌株は *Pseudomonas aerug.* NCTC 10490株をブイオンで 18 時間培養のものを 1% 混入したのを用い、Disc は直径 8 mm のものに検体を 0.04 ml 含有させたものである。

CB-PC の血中濃度および尿中排泄量を測定した乳児は生後 2 カ月と 4 カ月および 8 カ月の 3 例である(表 5, 6)。この中、生後 4 カ月の Y. M. 例は両側の水腎症を伴った症例であり、左腎に nephrostomy を行なっているため、尿中排泄量は膀胱を通過して排泄されたものを右腎、左側の腎瘻より排泄されたものを左腎より排泄されたものとして、別々に測定してある。

CB-PC の使用量は各々 100 mg/kg 1 回筋注時のものであり、血中濃度は表 5 に示す如く、筋注後 30 分で最高 28.0 mcg/ml、最低 12.5 mcg/ml の値を示し、1 時間

表5 小児3例におけるCB-PCの血中濃度  
(各々100mg/kg 1回筋注)  
培地 HI, pH: 7.0, 使用菌株 Ps. NCTC 10490.  
ディスク: 平板法

氏名	性	年齢	使用量	血中濃度 (mcg/ml)					
				30分	1時間	2時間	4時間	6時間	
O.K.	♂	2 M	500 mg	28.0	54.0	12.5	3.0		N. D.
Y.M.	♂	4 M	700 mg	25.0	20.0	6.8	2.0		1.5
M.K.	♂	8 M	700 mg	12.5	66.0	18.4	7.8		N. D.
平均				21.8	46.7	12.6	4.3		0.3

表6 小児3例におけるCB-PCの尿中排泄量  
(各々100mg/kg 1回筋注)

氏名	性	年齢	使用量	尿中排泄量 (mg)				
				2時間	4時間	6時間	合計	
O.K.	♂	2 M	500 mg	92 mg	250 mg	40 mg	382 mg (76.4%)	
M.K.	♂	8 M	700 mg	125 mg	302 mg	60 mg	487 mg (69.6%)	
Y.M.	♂	4 M	700 mg	右腎	66 mg	0	112 mg	178 mg
				左腎	56 mg	103 mg	80 mg	239 mg
				合計	122 mg	103 mg	192 mg	417 mg (59.6%)
平均				17.6%	36.0%	11.0%	64.6%	

表7 未熟児におけるCB-PCの血中濃度および尿中排泄量(6時間)  
(各々25mg/kg 1回筋注)

藤井・紺野微量定量法 使用菌株 *Str. hemoly. Calif. No. 1*

氏名	性	生後日数	体重	使用量	血中濃度 (mcg/ml)					尿中排泄量 mg(6時間) ( )内は尿 中排泄率%
					30分	1時間	2時間	4時間	6時間	
Y.I.	♀	21日	1,600g	40mg	34.0	62.0	46.0	23.0	12.0	8.8 (22.0)
K.T.	♀	30日	2,400g	60mg	80.0	46.0	44.0	16.0	5.0	8.7 (14.5)
平均					57.0	54.0	45.0	19.5	8.5	(18.3)

では最高66.0mcg/ml, 最低20.0mcg/mlとばらつきが目立ち, 以後は急速に減少し, 筋注後6時間では2例において血中濃度を証明することはできなかつた。平均値でみると, 筋注後30分で21.8mcg/ml, 1時間で46.7mcg/mlと最高値を示し, 2時間で12.6mcg/ml, 4時間で4.3mcg/ml, 6時間では0.3mcg/mlの値となる。

尿中排泄量は表6に示すとおり, 極めて良好で, 水腎症を伴なつたY.M.例でも筋注後6時間までに59.6%の

排泄率となつている。3例を平均すると, 筋注後2時間までに使用量の17.6%が排泄され, 次の4時間までには36.0%, 6時間では11.0%, 合計64.6%が排泄されるという成績が得られた。

CB-PCが緑膿菌および変形菌に抗菌力を有しているという特長から, 未熟児にもCB-PCの使用頻度は高いと考え, 生後21日を経過した体重1,600gの未熟児と, 生後30日を経過した体重2,400gの未熟児の2例についても血中濃度および尿中排泄量を測定した。ただし, 測定方法はDisc法を必要とする血清量では, 未熟児ではなお多すぎるので, 従来私達がかつて用いている藤井・紺野の微量測定法<sup>4)</sup>により測定してある。したがつて, 検定菌は*Str. hemoly. Calif. No. 1*株であり, 緑膿菌を検定菌とした場合と多少異なるかもしれない。緑膿菌を用いた微量測定法も種々検討はしてみたのであるが, 今のところ成功はしていない。

未熟児におけるCB-PCの使用量は25mg/kgの1回筋注である。CB-PCを使用した2例の未熟児の血中濃度は(表7), かなりのばらつきを示すが, 平均すると, 筋注後30分で57.0mcg/ml,

1時間で54.0mcg/ml, 2時間で45.0mcg/ml, 4時間で19.5mcg/ml, 6時間で8.5mcg/mlとなり, 乳児と異なり, 使用量が少ないにもかかわらず, 血中濃度は高く, かつ長く持続する。反面, 尿中排泄は少なく, 6時間までに18.3%が排泄されるにすぎない。おそらく腎機能の未熟さに起

因するものと考えられる。

#### § CB-PCの臨床使用成績

CB-PCの臨床使用例は, CB-PCの抗菌力および吸収排泄から考えると, その適用範囲はかなり狭いものがあり, 私達は6例の主として尿路感染症の症例にしか使用していない(表8)。

各CB-PCの使用量はいずれも100~130mg/kg/日を4回に分けて6時間毎に筋注している。

以下, 各症例について略記する。

表8 小児科領域における CB-PC の臨床使用成績  
使用量 100~130 mg/kg/日 分4

症例	氏名	性	年齢	臨床診断名	検出された病原性細菌	使用量・日数	主症状の変化	効果	副作用
1		♂	3月	気管狭窄+ 気管瘻	緑膿菌	400 mg×5日	菌消失せず	無効	疼痛(+)
2		♂	4月	左水腎症+ 左慢性腎盂腎炎	緑膿菌 腸球菌 G(-)桿菌	1,000 mg×6日 1,000 mcg/ml 溶液で腎洗	緑膿菌消失 その他の菌消失せず 腎洗のみで緑膿菌再出現	軽快	同上
3		♂	7月	同上	腸球菌	1,000 mg×3日	下熱せず 菌減少・消失せず	無効	同上
4		♂	11月	両側水腎症+ 慢性腎盂腎炎	緑膿菌	1,000 mg×22日	菌やや減少 尿所見やや改善	軽快	同上
5		♂	1才	同上	非腸内系 G(-)桿菌	1,000 mg×7日	尿中菌量に変化なし, 尿所見も改善はないが 下熱	軽快	同上
6		♀	7才	水腎症, 腎盂腎炎, 食道狭窄, 鎖肛, 気管支喘息	大腸菌	2,000 mg×7日	尿中菌の消失 尿所見の改善	有効	同上

症例1 ♂ 生後3カ月 臨床診断名, 気管狭窄+気管瘻

生後1週目頃より, 呼吸困難, 吸気時の胸廓陥凹が目立ち始め, 哺乳困難, 発育不良を伴ない, 生後1カ月半で来院入院した。入院後種々検査の結果, 気管食道分岐部のやや下方に原因不明の気管狭窄を認め, 症状は悪化するのみなので止むを得ず, 生後2カ月目で気管の切開を行なった。気管切開後3週目頃より, 気管の分泌物が多くなり, *Neisseria, Str. viridans* 等に混在して, *Hemophilus* が検出され, ネブライザーにより, KMとPCの合剤を噴霧吸入させたところ, 3日目頃より *Hemophilus* の消失, 分泌物の減少があり, 5日目には, ほとんど正常となつた。

再感染予防の意味から, さらに噴霧吸入を継続していたところ, 7日目頃より瘻孔のガーゼが緑色に染まり始め, 気管分泌物は増加していないが, 緑膿菌が検出された。この緑膿菌のCB-PCに対するMICは25 mcg/mlである。KMとPCの合剤の噴霧吸入と併用して, CB-PCの筋注を行なったが, CB-PCを5日筋注後も菌消失せず, CB-PCの筋注を中止, KMとPC合剤の噴霧吸入も中止し, 乾燥した状態に放置したところ, 自然に緑膿菌は消失した。この緑膿菌は, KMとPC合剤の噴霧に伴うガーゼの湿潤にともなつて増殖したものと考えられ, 患児側の病的な反応はなく, 起炎菌とは断言し難く, おそらくこのような症例には, CB-PCの直接的な散布のほうが意味があると考えられるが, 筋注では菌が消失していないので, いちおう無効と判定した。

症例2 ♂ 生後4カ月 臨床診断名, 左側水腎症+左側慢性腎盂腎炎

生後1カ月より, 原因不明の発熱を繰り返すということで生後3カ月で当院に来院, 入院した。入院後, 尿培養により腸球菌  $10^7$ /ml を証明し, X-Pで左側水腎症を見出した。種々の治療を行なつたが下熱せず, 左側の nephrostomy を行ない, 下熱した。下熱後種々の抗生剤による治療を行なつていたが尿所見は改善されず, 図3に示すとおり, 昭和42年12月22日の尿培養では左側腎瘻からの尿中に緑膿菌が20,000個/ml, 腸球菌が80,000個/ml, および genus 不明の Gram (-) 桿菌20,000個/ml が検出された。12月23日よりCB-PC 130 mg/kg/日を1日4回に分けて6日間筋注を行ない, 併せて, CB-PC 1,000 mcg/ml 含有の生食水で腎洗を朝夕2回行なつた。筋注使用後の12月29日の左側腎瘻からの尿では, 緑膿菌は消失, 腸球菌および genus 不明の Gram (-) 桿菌はなお証明された。この間, 発熱, 白血球, 血沈, CRP, GOT, GPT に著変はなく, 効果判定はむずかしいが, いちおう尿中の目標とする緑膿菌が消失したことから軽快したものと判定した。その後CB-PC 1,000 mcg/ml 含有の生食水で朝夕の腎洗浄を続けていたが, 1月5日の尿培養では緑膿菌が再び検出され, 1月11日のものでは緑膿菌消失と不定の尿所見を示し, やはり腎洗浄のみでは腎盂腎炎には効果は期待しがたいと考えられた。

症例3 ♂ 生後7カ月 臨床診断名, 左側水腎症+左側腎盂腎炎

症例2と同一症例で, 生後4カ月頃の消失しなかつた尿中の緑膿菌は, その後コリスチンを使用して消失した。しかし, 腸球菌は依然として20,000個/ml から70,000個/ml 程度存在していた。昭和43年3月31日, 39°Cの発熱,

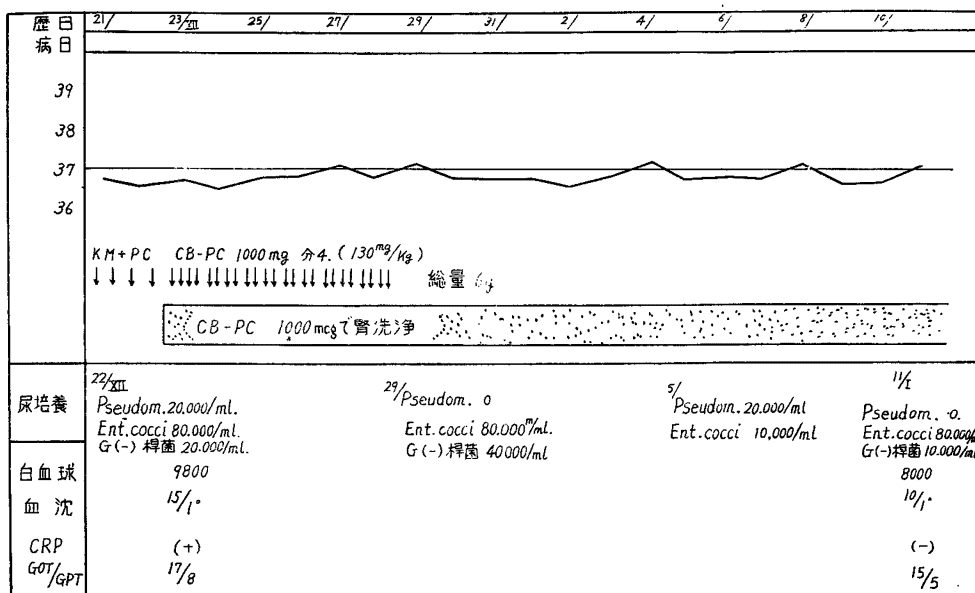


図3 左水腎症 + 左慢性腎盂腎炎

4m. ♂

不機嫌となり、咽頭等に急性上気道感染を疑わせる所見なく、左腎瘻からの尿培養で腸球菌を∞/mlに証明、CB-PC 100 mg/kg/日を4回に分けて筋注したが、下熱せず、筋注開始後3日目の尿所見も改善されず、他の薬剤に切り換えた。本例は無効と判定した。

症例4 ♂ 生後11ヵ月 臨床診断名、両側水腎症+慢性腎盂腎炎

原因不明の高熱が持続するというで来院、入院した患児で、両側の輸尿管狭窄に伴う水腎症に腎盂腎炎を併発していることが判り、両側の nephrostomy を施行した。腎瘻造設後3ヵ月を経過した頃より、両側腎より緑膿菌が∞/mlに検出されるようになった(図4)。その他の尿所見も左腎尿では蛋白 30 mg/dl、沈渣中白血球は50~60/IF、右腎尿でも蛋白 40 mg/dl、尿沈渣中白血球20~30/IFで、血沈促進、末梢血白血球数 23,700 等が主要所見である。CB-PC 100 mg/kg/日を1日4回に分けて筋注した。筋注後5日目、尿中の緑膿菌は左腎よりは16,000/ml、右腎

よりは100,000/mlとなり、筋注後10日目は左腎よりは24,000/ml、右腎よりはなお100,000/mlと変わらず、筋注後17日目の左腎で10,000/ml、右腎も10,000/mlとやや減少が目立ち、尿中白血球数もやや改善された。その後、尿中の緑膿菌は著変なく、CB-PCは筋注開始後22日、CB-PC使用量は22gで投与を中止している。血沈、白血球等の改善は認められないが、尿中の緑膿菌の減少がみられたこと、尿中白血球数の減少などから軽快したものと判定した。

歴日 病日	5/Ⅲ	7/	9/	11/	13/	15/	17/	19/	21/	23/	25/	27/	29/
血沈				血沈					血沈				
39				20					25				
38				36					65				
37				54					100				
温 36	CB-PC 1000 mg 分4 (100 mg/kg) 総量 22g												
35													
白血球	! 23700			12600			13200			16400			
尿培養	6/Ⅲ 左腎 Pseud.∞ 右腎 ∞ 膀胱 ∞		11/ Pseud. 16,000 " 100,000 " 100,000		16/ Pseud. 24,000 " 100,000 " 100,000		23/ Pseud. 10,000 " 10,000 " 10,000 G(-)桿 40,000		29/ Pseud 10,000 " 10,000 " 10,000 G(-)桿 40,000				
尿所見	6/Ⅲ 蛋白 30mg/dl 左沈渣 50-60/F (白血球) 右蛋白 40mg/dl 沈渣 20-30/F (白血球)				16/ 蛋白 ± 沈渣 10-20/F (白血球) 右蛋白 30mg/dl W 10-20/F				29/ 蛋白 ± W 10-20/F 右蛋白 30mg/dl W 10-20/F				
U-N	17			9			17			15			
GOT	14									18			
GPT	3									1			

図4 両側水腎症 + 両側慢性腎盂腎炎

11m. ♂

症例5            ♂ 1才 臨床診断名、両側水腎症+両側慢性腎盂腎炎

症例4の生後1年の時の疾患である。患児は昭和43年1月24日突然、悪感戦慄をもつて39°Cの発熱、末梢血の白血球数16,200、急性気道感染症を思わせる所見なく、尿中蛋白30mg/dl、尿中白血球多数、尿培養により非腸内系のGram陰性桿菌を $\infty$ /mlに証明した。この菌のCB-PCに対するMICはplate dilution methodで100mcg/mlであつた。CB-PC 100mg/kg/日を1日4回に分けて筋注、加えてCB-PC 1,000mcg/mlの生食水で腎瘻より洗浄を行なつた。筋注後2日目より下熱、筋注後6日目には末梢血白血球は7,600に減少、尿中白血球も減少、CB-PCは7日目で投与を中止した。治療終了直後の尿培養では、なお非腸内系のGram陰性桿菌は $\infty$ /mlに証明され、菌量の減少は認められなかつた。

この尿中より検出された菌の病原的意義は明らかでないが、下熱、白血球数の正常化、尿中白血球数の減少等から考えて、軽快と判定した。

症例6            ♀ 7才 臨床診断名、左側水腎症+左側腎盂腎炎+先天性食道狭窄+鎖肛+気管支喘息

上記診断名のとおり、複雑な疾患を伴つた患児で入院加療中のものであるが、昭和43年3月8日発熱38.4°Cあり頻尿、排泄時疼痛を訴える。末梢血白血球数は3,200であつたが、尿所見は蛋白40mg/dl、白血球無数、白血球円柱を認め、尿培養により大腸菌を $\infty$ /mlに証明した。CB-PC 100mg/kg/日を1日4回に分けて筋注、筋注後2日目で下熱、尿中大腸菌も筋注後2日目より培養によつても証明されず、尿蛋白も陰性となり、尿中白血球も極めて少数となつた。CB-PCの筋注は7日目で中止した。尿中大腸菌の消失、尿所見の改善、下熱等より有効と判定した。

さて、これらの疾患の患児より検出された細菌に対するCB-PCのMICと臨床効果との関係であるが、これらの細菌が、直ちに起炎菌とは決定し難い面もある。たとえば、症例1の緑膿菌は気管瘻の附着したものであるが、臨床症状としては著明なものがなく、また症例5のgenus不明のGram陰性桿菌のように臨床所見の改善と合致しない菌もある。しかし、いつばうCB-PC使用前後の検出された菌のCB-PCに対するMICを示すと表9の如くなり、私達がCB-PCを使用した症例より検出された緑膿菌は、CB-PCに対し100mcg/mlのMICを示すものが多く、腸球菌およびgenus不明のGram(-)桿菌に対しても効果は期待しがたく、わずかに症例6のCB-PCに対し50mcg/mlのMICを示す

大腸菌のみが菌の消失を見、有効な成績であつた。

私達がCB-PCを使用した症例は、主として尿流障害を伴う慢性の腎盂腎炎であり、これらの起炎菌の決定はむずかしく、また抗生剤の使用により、菌の消失を図ることは極めてむずかしい。したがつて、この臨床使用成績から直ちにCB-PCの臨床的価値を求めようとは考えないが、CB-PCの感受性の項でも述べたとおり、緑膿菌および変形菌に対し、他のPC製剤と異なるやや優れたMICを示し、またCB-PCの尿中への排泄のよいことから考えると、緑膿菌および変形菌の尿路感染症には効果は期待できるものとする。また、私達の症例では、大腸菌が検出された症例でも有効であつたことから、とうぜん、大腸菌性の尿路感染症にも有効であるとは考えるが、大腸菌に対しては、他にもMICのよい抗生物質もあることであり、CB-PCが第1選択の薬剤であるとは考えない。

小児に対するCB-PCの使用量についてであるが、尿路感染症以外の緑膿菌および変形菌による感染症に対しては、この中、変形菌に対してはCB-PCに対するMICの分布およびCB-PCの血中濃度よりみて、100mg/kg/日ないしは200mg/kg/日の使用量で、あるいは臨床効果は期待できるかとも考えるが、私達はそのような症例をまだ経験していないので、結論は差し控えたい。緑膿菌に対しては、そのMICおよび血中濃度から考え、尿路感染症では100mg/kg/日の使用量で臨床効果は期待できるが、それ以外の疾患では直接的なCB-PCの散布または経静脈的の大量療法によらない限り、効果はあまり期待できないように考える。

以上のことから、CB-PCの臨床使用の意義を求めるとすれば、CB-PCは緑膿菌および変形菌による尿路感染症には有効である薬剤であると考えられ、尿路感染以外の感染症では、直接的な散布または経静脈的の大量療法を今後考慮すべきものであると考えられる。いずれにしても、他の種々の抗生剤に対し耐性を示す緑膿菌および変形菌に対し、特異的によい感受性を示すことは注目すべきことであり、やはり有用な抗生物質であると考えられる。

#### § 副作用

CB-PCの使用例中、ショックその他重篤な副作用はみられなかつた。しかし、CB-PCはPC剤であることには違いないので、小児ではPCショックは稀であるとはいへ、いちおうの注意は必要であろう。また図4の症例4に示してあるとおり、CB-PCの長期投与例においても、GOT、GPT、血中尿素窒素等に異常を認めなかつた。

表9 検出された細菌の平板稀釈法 (MIC) または Disc 法による感受性と臨床効果との関係  
 {感受性欄に記載された数値は平板稀釈法による MIC を示す  
 中, 十, 一は 8 濃度 Disc による測定値を示す  
 }ただし, CB-PC は 100 mcg/ml 含有の 1 濃度 Disc による

症例	氏名	性別	年齢	臨床診断名	CB-PC 使用前後の関係	検出された細菌	感受性							使用量	効果	
							PC-G	TC	CP	SM	KM	CLM	CB-PC			CER
1		♂	3月	気管狭窄+気管瘻	前後	緑膿菌 緑膿菌	>100 >100	>100 >100	>100 >100	>100 >100	>100 >100	50 50	25 25	>100 >100	400 mg/日×5日	無効
2		♂	4月	左水腎症+ 左慢性腎盂腎炎	前	緑膿菌 腸球菌 G(-)桿菌	>100 - -	>100 - -	>100 - -	>100 - -	>100 - -	25 - -	100 - -	>100 + +	1,000mg/日×6日 腎洗併用	軽快
					後	腸球菌 G(-)桿菌	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -		
3		♂	7月	同	腎洗のみ 中	緑膿菌 腸球菌	>100 -	>100 -	>100 -	>100 -	>100 -	25 -	100 -	>100 +	1,000mcg/ml で 腎洗のみ	無効
					腎洗のみ 後	腸球菌 G(-)桿菌	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -		
4		♂	11月	両側水腎症+ 両側慢性腎盂腎炎	前後	腸球菌 腸球菌	- -	+ +	+ +	- -	- -	- -	- -	- -	1,000mg/日×3日	無効
					左腎 前	緑膿菌 同	>100 >100	>100 >100	>100 >100	>100 >100	>100 >100	>100 >100	12.5 12.5	100 100		
5		♂	1才	同	左腎 中	同	>100 >100	>100 >100	>100 >100	>100 >100	>100 >100	12.5 12.5	100 100	>100 >100	1,000mg/日×22日	軽快
					右腎 後	同	>100 >100	>100 >100	>100 >100	>100 >100	>100 >100	>100 >100	12.5 12.5	100 100		
6		♀	7才	水腎症+腎盂腎炎 食道狭窄, 鎖肛等	前	G(-)桿菌	100	100	100	100	100	12.5	100	>100	1,000mg/日×7日 1,000mcg/ml で 腎洗	軽快
					中	同	100	100	100	100	100	12.5	100	>100		
6		♀	7才		後	同	100	100	100	100	100	12.5	100	>100	2,000mg/日×7日	有効
					前	大腸菌	>100	>100	>100	>100	>100	12.5	50	>100		



ただし、これは副作用ではないが、CB-PC 筋注時の疼痛はかなり強いものがあり、上膊部位への筋注は避けたほうがよい。臀部の筋注もかなり強いものがあり、蒸溜水で溶解して筋注した場合には、乳児では約10分近く激しく啼泣するものもある。0.5%のリドカイン液で溶解して筋注すると、乳児の啼泣は通常の筋注時と同程度であるので0.5%のリドカイン液を用いるべきであろう。筋注後の疼痛は長くは持続せず、筋注した乳児を抱いて、筋注部位をさわつても泣かない。症例5で筋注後、2カ所に硬結をみたものがあるが、発赤、周囲の腫脹等は認められなかつた。しかし、1日に4回筋注しなければならぬのは、小児にとってはかなり苦痛であり、連用例では最後には筋注する場所もなくなるようにさえ感ぜられ、安静の上からいつても、この点、製剤としての検討が望まれる。

#### § 結 語

小児の諸種感染症から分離した緑膿菌と変形菌のCB-PCに対する感受性分布をしらべ、CB-PCの小児における吸収排泄について検討した。併せて6例の主と

して尿流障害を伴う尿路感染症にCB-PCを使用し、CB-PCが緑膿菌、変形菌による感染症には有用な薬剤であるとの位置づけを行なった。

#### 参 考 文 献

- 1) BRUMFITT, W., A. PERCIVAL & D. A. LEIGH : Clinical and laboratory studies with carbenicillin. *Lancet* 7503 : 1289~1293, 1967.
- 2) KNUDSEN, E. T., G. N. ROLINSON & R. SUTHERLAND : Carbenicillin; a new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. *Brit. Med. J.* 5567 : 75~78, 1967.
- 3) 鳥居敏雄, 川上保雄, 小島碩夫 : 重層法 (一次元拡散法) によるペニシリン定量法について. *ペニシリン* 1 : 281~289, 1948.
- 4) 藤井良知, 紺野昌俊 : FUJII-GROSSMAN 抗生物質微量測定法の検討, その変法と応用. *Chemotherapy* 12 (1) : 22~30, 1964.

## CLINICAL AND LABORATORY STUDIES ON CARBENICILLIN IN PEDIATRIC FIELD

RYOCHI FUJII, MASATOSHI KONNO, SUSUMU UNO, NAONORI TAKESHITA,  
KEI HACHIMORI & KAZUHO OKADA

Department of Pediatrics, Tokyo University Branch Hospital

From basic and clinical studies with carbenicillin (CB-PC), the following results were obtained.

1) Sensitivity of clinically isolated *Pseudomonas* and *Proteus* group to CB-PC was examined in a total of 61 strains.

On *Pseudomonas*, the MICs were 12.5~50 mcg/ml against 41 of the total 46 strains, and more than 100 mcg/ml against the remaining 5.

On *Proteus* group, they were as excellent as 0.78 mcg/ml against 9 of the total 15 strains and below 6.25 mcg/ml against 4 of the rest.

Those sensitivity tests reveal that the antimicrobial activity of CB-PC was superior to that of kasugamycin but inferior to colistin sulfate or gentamicin against *Pseudomonas*, and was superior to that of ampicillin and as potent as that of gentamicin against *Proteus* group.

2) Body fluids levels of CB-PC varied according to the test organisms used, on which further studies remain to be pursued.

3) The serum levels of CB-PC were higher in premature babies receiving an intramuscular dose of 25 mg/kg than in infants receiving 100 mg/kg, but urinary excretion rate was lower in the former than in the latter.

4) Favourable clinical responses were obtained in all six patients mostly with urinary tract infection, suggesting that CB-PC is one of the antibiotics of choice against the infections caused by *Pseudomonas* or *Proteus* group.