

小児科領域における Carbenicillin の検討

西村忠史・小谷 泰・北川秀雄・藤原弘久

大阪医大小児科

グラム陰性菌感染症の増加が今日臨床各科で指摘され、その治療の困難なことが問題となっている。小児科領域においても今後本症の動向に十分な注意がなされねばならない。とくにグラム陰性菌に有効な抗生物質は従来、腎毒性等の副作用を有するものが多く、小児とくに幼若乳児、新生児、未熟児への使用にはまだ検討さるべき点が多く残されている。

さて1966年 Beecham 研究所において6-aminopenicillanic acid より合成された Carbenicillin (CB-PC と略す) は aminobenzyl penicillin に類似したタイプの抗生物質で、とくに緑膿菌、変形菌等のグラム陰性菌に有効で、中でも尿路感染症には尿中に高濃度に排泄されるため、有効性の高いことが言われている。今度われわれは小児科領域におけるグラム陰性菌感染症に本剤の治療を試み、併せて2, 3の基礎的検討を行なったのでその成績について述べる。

1) Carbenicillin に対するグラム陰性菌の感受性  
 患児より分離した緑膿菌 36 株、大腸菌 29 株、*Proteus* 26 株について、heart infusion agar を用い、平板稀釈寒天法によつて CB-PC に対する感受性をしらべ、他の各種抗生物質のそれと比較検討した。なお、測定法は日本化学療法学会標準法によつた。

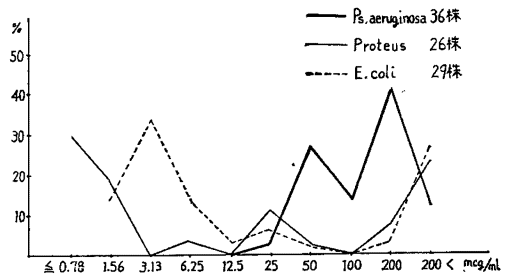


図1 Carbenicillin 感受性分布

表1 *Ps. aeruginosa*

|               | MIC (mcg または u/ml) |             |              |             |            |             |             |             |             |
|---------------|--------------------|-------------|--------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|               | >100               | 100         | 50           | 25          | 12.5       | 6.25        | 3.13        | 1.56        | 0.78 ≧      |
| Carbenicillin | 20<br>(55.6)       | 5<br>(13.9) | 10<br>(27.8) | 1<br>(2.7)  |            |             |             |             |             |
| GM            |                    |             |              |             |            | 4<br>(20.0) | 7<br>(35.0) | 5<br>(25.0) | 4<br>(20.0) |
| KM            | 8<br>(40.0)        | 8<br>(40.0) | 2<br>(10.0)  |             | 1<br>(5.0) |             | 1<br>(5.0)  |             |             |
| TC            | 7<br>(35.0)        | 3<br>(15.0) | 7<br>(35.0)  | 3<br>(15.0) |            |             |             |             |             |
| CP            | 18<br>(90.0)       | 2<br>(10.0) |              |             |            |             |             |             |             |
| CER           | 18<br>(90.0)       |             |              |             |            | 1<br>(10.0) | 1<br>(10.0) |             |             |
| AB-PC         | 18<br>(90.0)       |             | 1<br>(10.0)  |             |            |             |             |             | 1<br>(10.0) |
| CL            | 4<br>(20.0)        | 8<br>(40.0) | 6<br>(30.0)  | 2<br>(10.0) |            |             |             |             |             |
| PL-B          | 4<br>(21.1)        | 4<br>(21.1) | 3<br>(15.8)  | 7<br>(36.8) | 1<br>(5.3) |             |             |             |             |

( ) %

## (i) 緑膿菌のCB-PCに対する感受性

図ならびに表示せるごとく、CB-PC に対して全株 25 mcg/ml 以上の濃度で発育阻止されている。なお感受性分布では 50 mcg/ml と 200 mcg/ml にピークが見られた。GM では全株 6.25 mcg/ml 以下で発育阻止されており CB-PC は CL, PL-B にくらべ、発育阻止は劣るようであった。

## (ii) 大腸菌のCB-PCに対する感受性

29株の感受性分布は図示せるごとく、200 mcg/ml 以上濃度と 3.13 mcg/ml に 2 峰性の感受性ピークが見られ、21 株すなわち 72.5% が 25 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止された。CB-PC の大腸菌発育阻止作用は TC, CP に比しすぐれたが、AB-PC と比較した場合同程度であった。

(iii) *Proteus* の CB-PC に対する感受性

*Proteus* 26株について CB-PC 感受性をみると図示せるごとく、200 mcg/ml 以上、25 mcg/ml、0.78 mcg/ml 以下の濃度に感受性ピークが見られる。GM 感受性と比較した場合、低濃度感受性菌は GM とほぼ同様であるが、高濃度感受性菌は GM に比し多い。しかし 26 株中 14 株すなわち 54.1% は 6.25 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止され、KM, CER, TC, CP, AB-PC 等にくらべて CB-PC は *Proteus* に対しつよい抗菌力を示した。

## 2) CB-PC の吸収、排泄

健康小児 4 例を対象とし、2 例には CB-PC 50 mg/kg 1 回、2 例に 25 mg/kg 1 回筋注し、経時的に採血、*Streptococcus hemolyticus* California No. 1 を検定菌とし、微量法で測定した。尿中排泄量も同様、時間を追って採尿し、時間ごとの排泄量を測定した。

## 成績：

CB-PC 1 回 50 mg/kg、25 mg/kg 筋注後の血中濃度。ピークは共に 30 分後で、50 mg/kg 筋注の場合平均 33.2 mcg/ml、25 mg/kg 筋注時では 13.1 mcg/ml を示した。その後血中濃度は急速に低下し、6 時間後には前者平均 2.7 mcg/ml、後者平均 1.35 mcg/ml で、8 時間後には僅かの血中濃度を示すにすぎない。

尿中排泄量を学童について CB-PC 50 mg/kg、25 mg/kg 1 回筋注の場合を検討した。排泄量、排泄率は表示したごとくで、筋注後 6 時間までの排泄率は 50 mg/kg 筋注例では 51.0%、25 mg/kg 筋注例では 53.0% であった。

3) グラム陰性菌感染症に対する CB-PC の治療成績  
対象：

緑膿菌による肺炎 2 例（生後 27 日、3 カ月）、喉頭炎・気管支炎（1 カ月）、脳水腫・褥瘡（1 年 5 カ月）、大腸菌による急性腸炎（9 カ月）、髄膜炎（生後 16 日）およ

表 2 *E. coli*

|               | MIC (mcg または u/ml) |             |             |            |             |             |              |             |              |
|---------------|--------------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
|               | >100               | 100         | 50          | 25         | 12.5        | 6.25        | 3.13         | 1.56        | 0.78 $\geq$  |
| Carbenicillin | 7<br>(24.1)        |             | 1<br>(3.4)  | 2<br>(6.9) | 1<br>(3.4)  | 4<br>(13.9) | 10<br>(34.4) | 4<br>(13.9) |              |
| GM            |                    |             |             |            |             | 1<br>(6.3)  | 1<br>(6.3)   | 1<br>(6.3)  | 13<br>(81.1) |
| KM            | 2<br>(12.5)        | 1<br>(6.3)  | 1<br>(6.3)  |            |             |             | 9<br>(56.1)  | 2<br>(12.5) | 1<br>(6.3)   |
| TC            | 7<br>(43.8)        |             |             |            |             |             |              | 4<br>(25.0) | 5<br>(31.2)  |
| CP            | 7<br>(43.6)        |             |             |            | 2<br>(12.5) | 3<br>(18.8) | 3<br>(18.8)  |             | 1<br>(6.3)   |
| CER           | 3<br>(18.8)        | 1<br>(6.3)  | 1<br>(6.3)  | 1<br>(6.3) |             | 1<br>(6.3)  | 6<br>(37.2)  | 2<br>(12.5) | 1<br>(6.3)   |
| AB-PC         | 6<br>(37.2)        | 3<br>(18.8) | 1<br>(6.3)  |            |             | 1<br>(6.3)  | 4<br>(25.0)  | 1<br>(6.3)  |              |
| CL            | 2<br>(12.5)        |             | 7<br>(43.8) |            | 5<br>(31.1) | 1<br>(6.3)  | 1<br>(6.3)   |             |              |
| PL-B          | 2<br>(12.5)        |             | 1<br>(6.3)  | 1<br>(6.3) | 6<br>(37.4) | 6<br>(37.5) |              |             |              |

( ) %

表3 *Proteus*

|               | MIC (mcg または u/ml) |             |             |             |             |             |             |             |             |
|---------------|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|               | >100               | 100         | 50          | 25          | 12.5        | 6.25        | 3.13        | 1.56        | 0.78 $\geq$ |
| Carbenicillin | 8<br>(30.7)        |             | 1<br>(3.8)  | 3<br>(11.4) |             | 1<br>(3.8)  |             | 5<br>(19.2) | 8<br>(31.1) |
| GM            | 2<br>(12.5)        |             |             |             | 1<br>(6.2)  | 3<br>(18.7) | 3<br>(18.7) | 1<br>(6.2)  | 6<br>(37.7) |
| KM            | 4<br>(25.0)        |             | 2<br>(12.5) | 4<br>(25.0) | 2<br>(12.5) |             | 2<br>(12.5) | 2<br>(12.5) |             |
| TC            | 8<br>(50.0)        | 6<br>(37.6) | 1<br>(6.2)  | 1<br>(6.2)  |             |             |             |             |             |
| CP            | 9<br>(56.4)        | 1<br>(6.2)  | 1<br>(6.2)  | 1<br>(6.2)  | 2<br>(12.5) | 2<br>(12.5) |             |             |             |
| CER           | 1<br>(6.2)         | 5<br>(31.3) | 1<br>(6.2)  | 1<br>(6.2)  | 5<br>(31.3) | 3<br>(18.8) |             |             |             |
| AB-PC         | 4<br>(25.0)        | 1<br>(6.2)  | 2<br>(12.5) | 4<br>(25.0) |             | 2<br>(12.5) | 2<br>(12.5) |             | 1<br>(6.3)  |
| CL            | 16<br>(100.0)      |             |             |             |             |             |             |             |             |
| PL-B          | 16<br>(100.0)      |             |             |             |             |             |             |             |             |

( )%

表4

| 体重kg当り<br>使用量 | 氏名 | 年齢    | 使用量<br>(mg) | 血中濃度 (mcg/ml) |      |      |      |     |     |
|---------------|----|-------|-------------|---------------|------|------|------|-----|-----|
|               |    |       |             | 30分           | 1    | 2    | 4    | 6   | 8時間 |
| 50 mg         |    | 8年    | 650         | 37.0          | 36.0 | 29.0 | 20.0 | 3.4 | 0.5 |
|               |    | 11年   | 1,750       | 29.5          | 27.0 | 23.8 | 8.5  | 2.0 | 0   |
| 25 mg         |    | 8年    | 550         | —             | 17.5 | 7.8  | 2.0  | 1.4 | 1.5 |
|               |    | 9年3ヵ月 | 650         | 13.1          | 4.5  | 4.7  | 1.5  | 1.3 | 1.2 |

び急性腸炎 (1年), 計7例のグラム陰性菌感染症を対象とした。

投与量ならびに投与方法:

CB-PC 1日体重kg当り200~300mgを1日2~4回分割筋注ないし点滴静注を行なった。投与

期間は3~21日間である。なお褥瘡症例では4%軟膏(基剤ソルベース)を作製18日間使用した。

成績:

7例中有効3例(急性腸炎2例, 褥瘡1例), やや有効1例(肺炎), 無効4例(髄膜炎, 喉頭炎, 気管支炎, 肺炎)であつた。次に各症例の臨床経過について述べる。

表5 尿中排泄

| 体重 | mg/kg | 2                         | 4                  | 6時間              |       |
|----|-------|---------------------------|--------------------|------------------|-------|
| 1  | 26 kg | 25 mg<br>306 mg<br>(46.7) | 25.2 mg<br>(3.7)   | 3.42 mg<br>(0.6) | 51.0% |
| 2  | 13 kg | 50 mg<br>12.0 mg<br>(1.8) | 332.5 mg<br>(51.2) |                  | 53.0% |

( )%

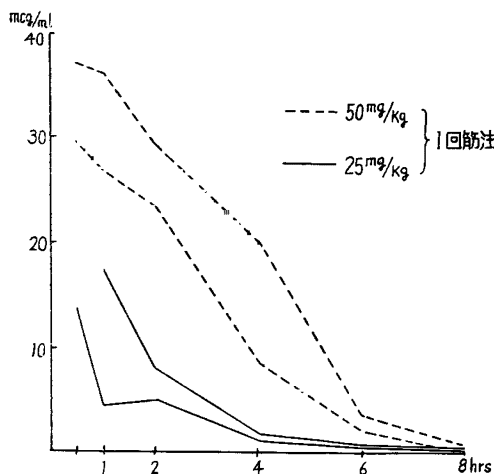


図2 Carbenicillin 筋注後の血中濃度

表6 治療成績

| No. | 病名        | 年齢    | 投与方法        |         |      | 病原細菌                  | 副作用 | 効果  |
|-----|-----------|-------|-------------|---------|------|-----------------------|-----|-----|
|     |           |       | 1日量 g       | 期間日     | 総量 g |                       |     |     |
| 1   | 化膿性髄膜炎    | 16日   | 1.0         | 5       | 5.0  | <i>E. coli</i>        | (-) | 無効  |
| 2   | 肺炎        | 27日   | 1.0*        | 17      | 17.0 | <i>Ps. aeruginosa</i> | 貧血? | 稍有効 |
| 3   | 喉頭炎, 気管支炎 | 1ヵ月   | 0.7         | 9       | 6.3  | <i>Ps. aeruginosa</i> | (-) | 無効  |
| 4   | 肺炎        | 3ヵ月   | 1.2~2.0     | 21      | 31.0 | <i>Ps. aeruginosa</i> | (-) | 無効  |
| 5   | 急性腸炎      | 9ヵ月   | 1.2~1.5*    | 3       | 4.2  | <i>E. coli</i>        | (-) | 有効  |
| 6   | 急性腸炎      | 1年    | 2.0*        | 3       | 6.0  | 不明                    | (-) | 有効  |
| 7   | 脳水腫, 褥瘡   | 1年5ヵ月 | 1.5<br>4%軟膏 | 5<br>18 | 7.5  | <i>Ps. aeruginosa</i> | (-) | 有効  |

\* 静注

症例1 大腸菌性髄膜炎 生後16日 女児

発熱, 痙攣, 嘔吐の主訴で入院。臨床症状および髄液所見より化膿性髄膜炎と診断, KM, CER療法を行なった。第3病日に解熱傾向, 痙攣の軽減を見たが, 第4病日再び発熱を来たしたため, CB-PC 1日体重 kg 当り 300mg 1日量 1.0g 4回分割筋注を行なった。しかし解熱傾向なく, 痙攣も却つて増加, 大泉門膨隆も依然軽減されなかつた。髄液所見は好転し, 5日間使用したがなお髄液より大腸菌を証明したため, 再び KM, CER療法に変え, 第17病日には髄液の大腸菌も陰性となり, 症状を改善せしめることができた。

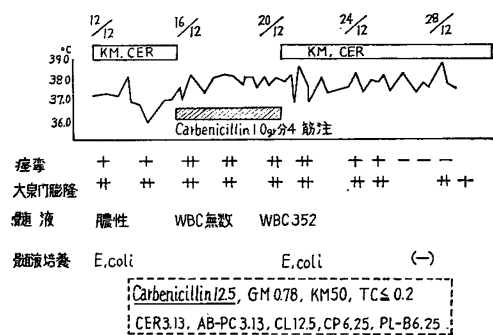


図3 症例1 生後16日 女児 化膿性髄膜炎

症例2 肺炎 生後27日 男児

肺炎にて入院, KM, CERの点滴静注を行なう。第4病日に至るも解熱傾向なく胸部理学的所見, レントゲン所見の改善みられず, 咽頭喀痰より緑膿菌を純培養状に証明したため, CB-PC 1日 1.0gを点滴静注に加えた。使用4日後なお咽頭より緑膿菌を証明したが, 咳嗽軽減, 胸部理学的所見も好転した。第19病日には白血球数も 17900/mm<sup>3</sup> となり咽頭喀痰の緑膿菌も証明されなくな

つた。CB-PC使用は17日間に及んだがとくに GOT, GPTの異常はみとめず, 尿所見にも異常はみなかつた。ただ第19病日の血液所見にて貧血が見られたが, とくに異常赤血球の出現もなく, 感染症によるものか, 本剤によるためか決定は困難であつた。

症例3 喉頭炎・気管支炎 1ヵ月 女児

発熱, 呼吸困難, 咳嗽つよく気管支炎の診断にて, KM, CER療法を行なった。しかし吸気時の呼吸困難が

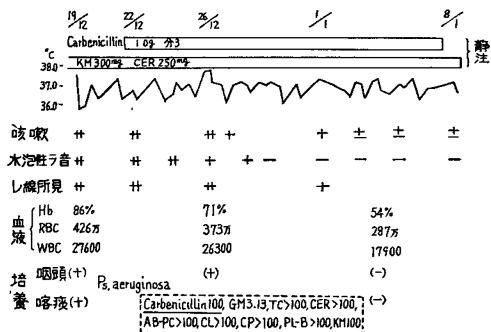


図4 症例2 生後27日 男児 肺炎

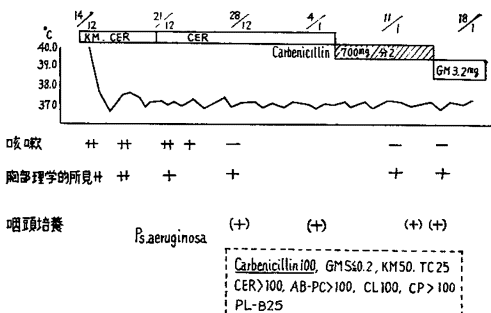


図5 症例3 1ヵ月 女児 喉頭炎, 気管支炎

つよく、喘鳴著明のため喉頭鏡検査施行、亜急性喉頭炎所見と喉頭に軽度の変形を認めた。分泌液、咽頭培養によつて緑膿菌を証明、CB-PC 1日700mgの筋注を行なつた。9日間使用したが、胸部理学的所見、および咽頭、喉頭所見の改善なく、菌消失も見られぬため、緑膿菌抗生物質感受性成績よりGMを使用、治癒せしめえた。起炎緑膿菌に対しCB-PCの最小発育阻止濃度は100mcg/mlであり、1日2回分割投与のため治療の適正を欠いたと思われる。

症例4 肺炎 3ヵ月 男児

肺炎にて入院、CER, KM 投与するも解熱、胸部レン

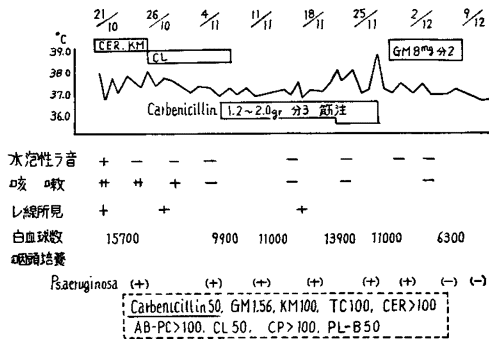


図6 症例4 3ヶ月 ♂ 肺炎

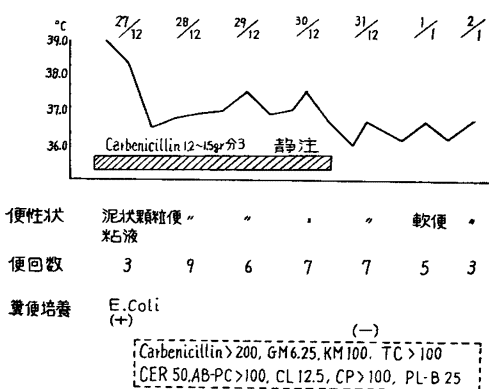


図7 症例5 9ヶ月 ♂ 急性腸炎

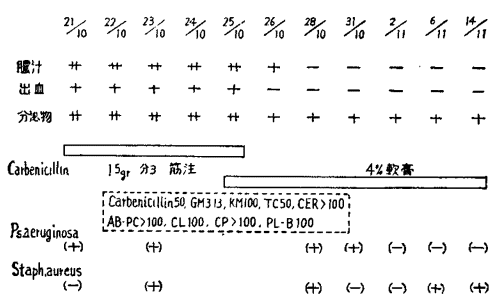


図8 症例7 1年5ヶ月 ♀ 脳水腫 褥瘡

トゲン所見の改善なく、咽頭より緑膿菌を純培養状に証明するため第8病日よりCLを使用、胸部理学的所見の好転、白血球数の減少をみるようになった。しかし咽頭緑膿菌消失せぬため第17病日よりCB-PC 1日1.0g 3回分割筋注を行なつた。再び第24病日より発熱を来たしたため、1日2.0gに増量した。しかし解熱はみられず、咽頭緑膿菌消失せぬため、第40病日よりGM 1日8mg使用、症状の好転、咽頭緑膿菌の消失をみた。

症例5 急性腸炎 9ヵ月 男児

症例6 " 1年 男児

症例5はCB-PC 1日1.2~1.5g、症例6は1日2.0gを点滴静注し、症状は3日後に好転を示した。症例5の糞便分離大腸菌は最小発育阻止濃度200mcg/ml以上であつたが、第5病日には糞便培養で大腸菌は陰性となり、第6病日には便性状、回数も好転した。

症例7 脳水腫、褥瘡 1年5ヵ月 女児

脳水腫にて入院中、後頭部に褥瘡を生じ、緑膿菌を証明する。5日間CB-PC 1日1.5g筋注を行なつたが、分泌液減少せず、緑膿菌さらに黄色ブ菌の混合感染を来たした。第6病日より4%CB-PC軟膏を製膜、局所療法を行なつたところ、分泌液も減少、局所症状の改善著明で、3日後には緑膿菌も消失した。

副作用

各症例は年齢が幼若のため筋注による疼痛程度は判然としなかつたが、筋注、静注共に局所の異常所見は認めなかつた。症例2, 4ではそれぞれ17日, 21日間使用したが、肝・腎障害、その他異常所見はみられなかつた。症例2では貧血傾向をみとめたが、本剤によるものか、感染によつて招来されたかは判然としない。

むすび

小児科領域におけるCB-PCについて、グラム陰性菌に対する感受性、吸収ならびに排泄、臨床治療の面より検討した。グラム陰性菌に対するCB-PC感受性成績をみると、緑膿菌は全株最小発育阻止濃度は25mcg/ml以上で、後述の吸収成績より考えても、投与量、方法を考慮しないと内科的疾患では効果を期待することは困難である。しかし大腸菌、Proteusにはよい抗菌力を示した。吸収の点ではCB-PC 1回投与で8時間後の血中濃度は0~1.5mcg/mlで症例3で示したように、1日2回分割単独筋注法では無効の危険性が生ずる。臨床治療成績で有効例が点滴静注例に多いが、とくに緑膿菌による内科的感染症は感受性、吸収の面から考えても、今後静注による症例検討が行われるべきと考える。著者らの成績は

まだ症例も少なく、検討の必要があるが、小児グラム陰性菌感染症では1日200 mg/kgが必要であり、静注による方法が効果的であろうと思われる。なお軟膏による使用も局所刺激症状もなく、疾患によっては使用も試みられるべきであろう。

(本論文の要旨は第16回日本化学療法学会総会で発表した)

#### 文 献

- 1) BRUMFITT, W., PERCIVAL, A. & LEIGH, D. A. : Clinical and laboratory studies with carbenicillin, a new penicillin active against *Pseudomonas*

*pyocyanea*. Lancet 1 : 1289—1293, 1967

- 2) JONES, R. J. & LOWBURY, E. J. L. : Prophylaxis and therapy for *Pseudomonas aeruginosa* infection with carbenicillin and with gentamicin. Brit. Med. J. 3 : 79—82, 1967
- 3) KNUDSEN, E. T., ROLINSON, G. N. & SUTHERLAND, R. : Carbenicillin : A new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Brit. Med. J. 3 : 75—78, 1967

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CARBENICILLIN

TADAFUMI NISHIMURA, YASUSHI KOTANI, HIDEO KITAGAWA &  
HIROHISA FUJIWARA

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

The authors have carried out the laboratory and clinical studies of carbenicillin. The results were as follows;

The sensitivity was measured by the plate dilution method with 36 strains of *Ps. aeruginosa*, 26 strains of *Proteus* and 29 strains of *E. coli* isolated from patients. The growth of 30.5% of *Ps. aeruginosa* was inhibited in concentration of less than 50.0 mcg/ml.

The growth of 65.6% of *E. coli* and of 54.1% of *Proteus* were inhibited in concentration of less than 12.5 mcg/ml.

Carbenicillin was given a single intramuscular dose of 25~50 mg per kg. b. w. to 4 children. The maximum blood level was reached at 30 minutes respectively after injection. And the blood level at 8 hours after injection was 0~1.50 mcg/ml.

The excretion rate of carbenicillin in the urine after a single intramuscular dosing was 51.0~53.0% up to 6 hours of period.

Carbenicillin was effective in 4 of 7 cases of pediatric Gram-negative bacterial infections and effective especially in cases given intravenously. Anemia occurred in one patient.