

## 邦製新合成 penicillin, Sulfbenzylpenicillin に関する小児科領域における検討

中沢 進・佐藤 肇・小沢正博

今井重信・小島 裕・望月保則

昭和大学医学部小児科学教室, 都立荏原病院小児科

岡 秀

田園調布中央病院小児科

近 岡 秀次郎

高津中央病院小児科

Sulfbenzylpenicillin(以下, SB-PC) は本邦で開発された新合成 penicillin であり, 化学構造ならびに抗菌性も ampicillin や carbenicillin 等に類似し, 球, 桿菌類に広範囲に作用する点を特徴としている。

現在では主として注射剤として使用することになっている。

今回本剤を使用しての小児科領域における一連の基礎的, 臨床的検討を行なうことが出来たので, 以下今日までの成果について報告する。

## 抗菌性試験成績

MIC の測定法は寒天平板劃線培養法による日本化学療法学会法によつた<sup>4)</sup>。

## a) 病原大腸菌 (第1表)

小児材料から分離した21株, 6.25 mcg/ml 以下が13株 (62%) で 50.0 mcg/ml 以上の高度耐性株は少なかつた。

第1表 病原大腸菌に対する SB-PC の MIC (21株)

抗生剤	MIC (mcg/ml)						
	≤1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100≤
SB-PC	4	2	7	5	1	1	1
	62%						

第2表 緑膿菌に対する各種抗生剤の MIC

株数	抗生剤	MIC (mcg/ml)					
		≤3.12	6.25	12.5	2.5	50	100≤
46	SB-PC			3	14	15	12
	CB-PC				9	16	19
	RFM			1	28	14	1
	GM	30	12	1	1		

つた。

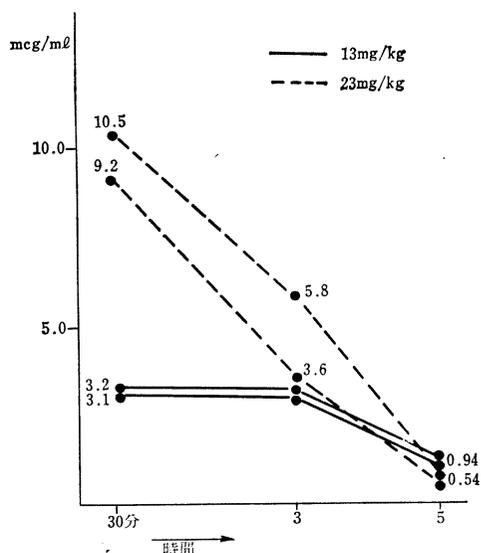
## b) 緑膿菌 (第2表)

46株使用, MIC は 12.5~100.0 ≤ mcg/ml 間に分布し, 感性態度は CB-PC のそれに類似していた<sup>1)2)</sup>。

## 血中濃度, 尿中排泄の検討

測定法は溶連菌 Cook 株を標示菌として鳥居・川上氏の1次元拡散重層法によつた<sup>3)</sup>。

## a) 血中濃度 (第1図)

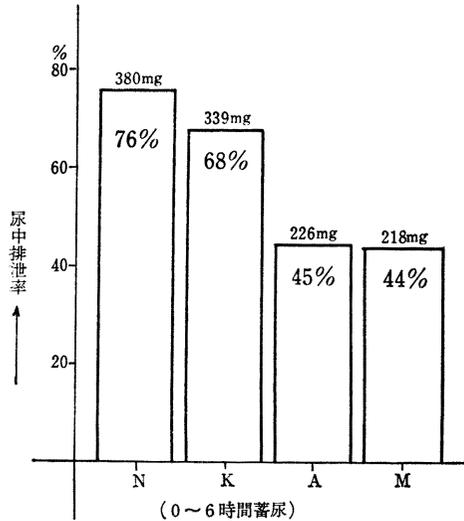


第1図 SB-PC 500 mg 筋注後の血中濃度 (学童各2名)

各々2名の学童に 13.0, 23.0 mg/kg 1回筋注後の血中濃度を注射後 $\frac{1}{2}$ , 3, 5時間目に測定した。13.0 mg/kg 筋注時の血中濃度は $\frac{1}{2}$ ~3時間目まではほぼ同値を維持していたが, 23.0 mg/kg 使用群では peak は $\frac{1}{2}$ 時間であり, 9.2, 10.5 mcg/ml と高くなり, 3時間目では 3.6,

5.8 mcg/ml と低下したが、かなりの含有量を維持していた。

b) 尿中排泄 (第2図)



第2図 SB-PC 1回 500 mg 筋注後の尿中排泄量 (学童4名)

学童4名に SB-PC 0.5 g 筋注後6時間目までの尿中排泄量に就いて測定した。排泄率は注射量の44~76%に分布し、平均排泄率は58.2%であった。

臨床使用成績

小児科領域における感染症9種類, 37例を抗生剤とし

ては SB-PC の筋注のみを使用し、以後の臨床経過に及ぼす影響について検討を行なった。なお今回行なった治療効果の判定は、いちおう以下の基準に従ってみた。

著効(++).....治療開始後3~4日以内に略治または主症状消失

有効(+)..... " " 5~6日 " " " (但し肺炎では7日以内 " " " )

? (±).....治療効果判定困難

急性扁桃炎, 腺窩性扁桃炎.....計8例 (第3表)

急性扁桃炎の3例は0.5g 1回の筋注によく反応し、腺窩性扁桃炎では5例中4例の咽頭粘液培養によつて黄色ブ菌, 溶連菌その他の混合感染が証明されているが、3例は筋注開始後2~3日で平温に復し、ブ菌の多数証明された7年9月8例のみ0.5g/日、6日間の使用後も下熱せず局所所見の好転をみなかった。

急性気管支炎.....計3例 (第3表)

3例中1例は臀部に筋注後局所に発赤と硬結をみたので以後の使用を中止したため臨床効果の判定は不能であったが、他の2例は4~6日間の筋注で5日目には胸部所見は殆んど消失した。

気管支肺炎.....計5例 (第3, 4表)

No. 1 3カ月 8 症例は両肺部に広範囲にわたり病巣があり、食慾不振, 呼吸困難, 咳嗽も著明で O<sub>2</sub> テントに収容, 輸液, steroid 等を SB-PC の筋注に併用している。

0.25 g, 3回, 5日間を筋注し, 2日目には平温に復

第3表 SB-PC 治療小児症例 (気道感染症その他)

病名 (例数)	年令	SB-PC 投与法				副作用	臨床効果
		1日量 (g)	投与回数	投与日数	投与総量 (g)		
急性扁桃炎 (3)	1j 1m~5j 7m	0.5	1	1	0.5	(-)	++..... 3
腺窩性扁桃炎 (5)	2j 1m~7j 9m	0.5	1~2	2~6	1.0~3.0	(1)	++..... 3 +..... 1 ±..... 1
急性気管支炎 (3)	1j 2m~3j	0.5	1~2	1~6	0.5~3.0	(1)	+..... 2 中止... 1
気管支肺炎 (5)	3m~5j	0.3 1.0	1~2	5~9	1.5~9.0	(1)	++..... 1 +..... 3 ±..... 1
顎下リンパ節炎 (1)	6j	0.5	1	2	1.0	(-)	++..... 1
感冒性下痢症 (3)	3m~2j	0.5	1	1~3	0.5~1.5	(-)	++..... 1 +..... 1 ±..... 1
急性腸炎 (2)	3j 7m~3j 10m	0.5	1	2~3	1.0~1.5	(-)	++..... 1 +..... 1

第4表 SB-PC 筋注による小児肺炎治療成績

No.	年齢・性 体重(kg)	SB-PC 投与法					分離菌	分離菌の感性態度	主症状 消失の 日数	副作用	臨床 効果
		1回 (g)	投与回数 (1日)	1日量 (g)	投与日数 (日)	投与総量 (g)					
1	3m ♂ 6.2	0.25	3	0.75	5	3.75	黄色ブ菌, ビ リダンス, ナ イセリヤ, ヘ モフィルス	PC(+), SM(+), TC(-), CP(+), EM(+), KM, M- PI-PC, CER(++)	4	-	++
2	1j9m ♀ 10	0.5	2	1.0	9	9.0	黄色ブ菌	PC(+), SM, TC (-), CP, EM, KM, MPI-PC, CER(++) (ブ菌)	6	-	+
3	3j2m ♀ 12.8	0.25	2	0.5	8	4.0	ナイセリヤ, ビリダンス		6	-	+
4	4j4m ♂ 14.6	0.25	2	0.5	9	4.5	同上		6	-	+
5	5j6m ♀ 17.2	0.5	1	0.5	6	3.0	黄色ブ菌, ナ イセリヤ, ヘ モフィルス	PC, SM, TC, CP, EM, KM, MPI-PC, CER (++), (ブ菌)	8	-	±

し、4日目には胸部所見も著しく好転、以後順調に経過している。

他の4例もいずれも定型的な症例で治療開始時には38~39.0°C前後の体温であつたが、SB-PC筋注後2~4日目には平温となり、No. 5症例をのぞき5~6日目には胸部所見も略治の状態に達している。

5例中3例の咽頭粘液培養によつて PC, SM, TC 耐性の黄色ブ菌が証明されたが、内2例に対して SB-PC の明らかな臨床効果がみられた。

尿路感染症

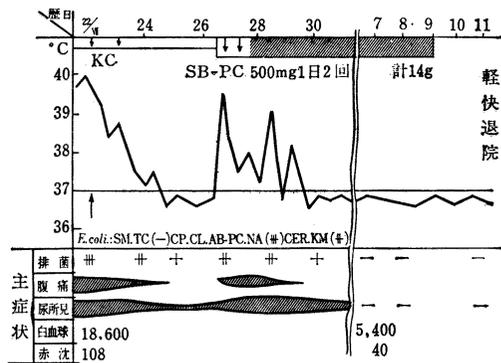
急性膀胱炎……………10例 (第5, 6表)

いずれの症例も頻尿、排尿痛等を主訴として来院した症例であり、10例中8例は起因菌が大腸菌であり、感性検査の結果は大半 SM, TC 耐性または低感性、AB-PC 感性株でしめられていた。他の2例はブ菌単独、ならびに大腸菌と腸球菌の混合感染が証明されている。

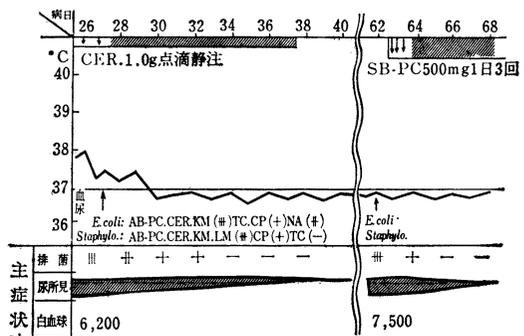
大腸菌性の8例では大半3~4日目には臨床症状が好転するとともに培養上も起因菌は陰性化し、SB-PC 使用期間4~7日で全例全治している。ブ菌性の1例は3日目の注射時局所に硬結、発赤のあつたため継続使用は中止され、大腸菌、腸球菌混合感染例に対する治療効果は不明に終つた。

急性腎盂腎炎……………5例 (第6, 7表, 第3, 4, 5 図)

いずれの症例も頻尿、弛張熱、腰部痛等を主訴として来院、尿培養検査の結果、それぞれの起因菌が10<sup>8</sup>~10<sup>9</sup>に証明されてから SB-PC 治療の開始されたものであ



第3図 急性腎盂腎炎 4年5月♀ (SB-PC 症例)



第4図 腎盂腎炎 (大腸菌, ブ菌混合型) 17年 ♂ (SB-PC 症例)

第5表 SB-PC 筋注による小児急性膀胱炎治療成績

No.	年齢・性 体重(kg)	SB-PC 投与法					分離菌	分離菌の感性態度	主症状 消失の 日数	副 作用	臨 床 効 果
		1回 (g)	投与回数 (1日)	1日量 (g)	投与日数 (日)	投与総量 (g)					
1	2j1m♂ 11.2	0.25	1	0.25	2	0.5	ブ菌	PC, SM, TC(+), CP(+), EM, KM, MPI-PC, CER(++)	?	-	?
2	4j1m♂ 16.2	0.5	1	0.5	5	2.5	大腸菌	SM, TC, CP(-), AB-PC, NA(++)	3	-	++
3	4j4m♂ 15.8	0.5	1	0.5	5	2.5	大腸菌	SM(+), TC(-), CP (+), AB-PC, NA(++)	3	-	++
4	4j9m♀ 15.0	0.5	1	0.5	4	2.0	大腸菌	SM(++), TC(+), CP (+), AB-PC, NA, CER(++)	3	-	++
5	5j♂ 17.2	0.5	1	0.5	4	2.0	大腸菌	SM(-), TC(+), CP (+), AB-PC, NA, CER(++)	4	-	++
6	5j3m♀ 18.6	0.5	2	1.0	6	6.0	大腸菌	同上	5	-	+
7	5j6m♀ 17.9	0.5	1	0.5	7	3.5	大腸菌	同上	5	-	+
8	5j9m♀ 20.1	0.5	1	0.5	5	2.5	大腸菌	SM(++), TC(+), CP (+), AB-PC, NA, CER(++)	4	-	++
9	6j3m♀ 22.3	0.5	1	0.5	2	1.0	大腸菌 腸球菌		6	-	?
10	6j6m♀ 21.5	0.5	1	0.5	7	3.5	大腸菌	SM(+), TC(++), CP(++), AB-PC, NA, CER(++)	5	-	+

第6表 SB-PC 治療小児症例(泌尿器感染症)

病名 (例数)	年齢	SB-PC 投与法				副作用	臨床効果
		1日量 (g)	投与回数	投与日数	投与総量		
急性膀胱炎 (10)	2j~6j	0.25~1.0	1~2	2~6	0.5~6.0	(-)	++ 5 + 3 ? 2
腎盂腎炎 (5)	4j5m~17j	1.0~1.5	2~3	7~20	5.0~25.0	(2)	++ 2 + 2 ? 1

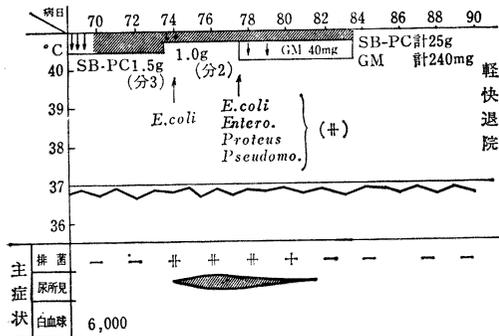
る。

5例中3例の起因菌は大腸菌で1例は大腸菌とブ菌の混合感染,他の1例は大腸菌,腸球菌,変形菌,緑膿菌と多様の混合感染が証明され,分離大腸菌の全株がSM, TC 耐性または低感性株で占められていた。

No.1 4j 5m ♂ 症例は kanacillin の注射で臨床症状の好転後再発をみたため SB-PC 治療の行なわれたものであり,本剤の筋注開始後4日目には平温となり,6日目の尿培養上の細菌数も  $5 \times 10^4$  と減少,好転し以後順調に経過,再発をみていない。大腸菌単独感染の

第7表 SB-PC 筋注による小児腎盂腎炎治療成績

No.	年齢・性 体重(kg)	SB-PC 投与法					分離菌	分離菌の感性態度	主症状 消失の 日数	副作用	臨床効果
		1回 (g)	投与回数 (1日)	1日量 (g)	投与日数 (日)	投与総量 (g)					
1	4j 5m ♀ 14.8	0.5	2	1.0	14	14	大腸菌	SM, TC(-), CP, CL, AB-PC, NA, CER, KM(卅)	6	-	+
2	5j 3m ♂ 16.6	0.5	1~2	0.5~1.0	7	5.0	大腸菌	同上	6	-	+
3	5j 11m ♂ 15.7	0.5	2	1.0	5	5.0	大腸菌	同上	3	-	卅
4	17j 4m ♂ 48	0.5	3	1.5	10	15.0	大腸菌, ブ菌	SM, TC, CP(+), AB-PC, NA, CER, KM(卅), (大腸菌)PC, SM, TC(-), CP(+), EM, KM, AB-PC, CER(卅)	4	-	卅
5	17j 6m ♂ 52	0.5	2~3	1.0~1.5	22	25.0	大腸菌 →大腸菌, 腸 球菌, 変形 菌, 緑膿菌		?	-	?



第5図 腎盂腎炎 17年 ♂ (SB-PC 症例)

No. 2, 3の症例は2~3日目には平温に復し4~5日目には尿所見も好転して治癒に向かっている。No. 4 17年4月 ♂ 症例は大腸菌, ブ菌の混合感染が証明され, cephaloridine 1日1.0g 11日間の点滴静注によ

つて尿所見も正常化に近く好転後再発, 以後 SB-PC 0.5g 1日3回10日間の使用で尿所見は改善され, 以後の再発をみていない。

No. 5 17年6月 ♂ 症例は大腸菌の単独感染があり, SB-PC の筋注によって治療されていたが, 以後更に腸球菌, 変形菌, 緑膿菌等の混合感染が証明されるようになり, gentamicin 1日40.0mg と SB-PC との併用によって尿所見の好転をみている。本症例は今回の SB-PC 使用症例中最も長期間に比較的大量の筋注を行なったものである(22日間, 計25.0g)。

その他の症例(第3表)

咽頭粘液培養上溶血性黄色ブ菌の証明された拇指頭大腫脹の両側顎下リン節炎や下痢を主症状とした乳児期の感冒性下痢症や急性腸炎に対しても SB-PC の筋注は有効であった。

副作用の出現状況(第8表)

第8表 SB-PC 小児疾患に対する使用状況および副作用

症例数	年齢	SB-PC 投与法				副作用	臨床効果
		1日量 (g)	投与回数	投与日数	総投与量 (g)		
37 (9疾患)	3m	0.25	1	1	0.5	5 硬結……………3 5日目皮内テ スト陽性…1 15分後顔面蒼 白中止……………1	卅………17 +………13 (約80%) 土, ? 7
	?	?	?	?			
	17j	1.5	3	20	25.0		

今回の SB-PC 投与法は全例、臀部筋注となっているが、連続筋注によつて37例中3例に注射部位に硬結が残存した。その他皮内テスト陽性1例、筋注後の顔面蒼白、軽度の胸内苦悶を訴えた1例があつたが、約2~3分でこの症状は消失した。

#### 総括ならびに結び

新邦製合成 PC, sulfobenzylpenicillin (SB-PC) の小児科領域における一連の臨床的検討を行ない、以下の成果を得ることが出来た。

- 1) 病原大腸菌に対する MIC は大半 6.25 mcg/ml 以下、緑膿菌では  $12.5 \sim 100.0 \leq \text{mcg/ml}$  間に分布していた。
- 2) 筋注後の血中濃度は30分目に peak がみられ、かなりの高濃度となるが、5時間目になると著しく低下する傾向がみられた。
- 3) 尿中には注射後早期から大量に活性の状態で排泄される。
- 4) 上気道、下気道感染症 (肺炎等)、乳児下痢症、急性腸炎等に対しても本剤の筋注は奏効した。
- 5) 急性尿路感染中急性膀胱炎、腎盂腎炎等は本剤の筋注によく反応して治癒する症例が大半であり、SM, TC 耐性または低感性感大腸菌、ブ菌等が起因菌として証明された症例に対しても明らかな臨床効果を發揮した。
- 6) 小児感染症に対する本剤の使用々量については今

後検討する必要があるものと思われるが私等の今回の治療成績からは大約以下のとおりであつた。

乳、幼児	250 mg	1日1~2回
学童	500 mg	1日1~3回

7) 小児症例37例 (9疾患) を抗生剤としては本剤のみを使用した結果では有効率は約80%であつた。

8) 本剤の連続筋注によつて局所の硬結をみるこゝろがあるので、筋注に当つてはその都度注射部位を変更するよう注意すべきであらう。

(以上の要旨は昭和46年6月12日第19回日本化学療法学会で報告した。)

#### 文 献

- 1) 本間 遜, 熊沢洋子, 横手規子: Carbenicillin の緑膿菌に対する作用. *Chemotherapy* 17: 1106~1110, 1969
- 2) 中沢 進, 佐藤 肇, 遠藤 一, 岡 秀, 近岡秀次郎: 小児科領域の carbenicillin に関する2, 3の検討. *Chemotherapy* 17: 1193~1195, 1969
- 3) 鳥居敏雄, 川上保雄, 小島碩夫: ペニシリン 1: 281~291, 1947
- 4) 石山俊次, 他: 最小発育阻止濃度測定法. *Chemotherapy* 16: 98, 1968

## EVALUATION OF SULFOBENZYL PENICILLIN, A NEW SEMI-SYNTHETIC PENICILLIN, IN PEDIATRICS FIELD

SUSUMU NAKAZAWA, HAJIME SATO, MASAHIRO OZAWA,  
SHIGENOBU IMAI, HIROSHI KOJIMA and YASUNORI MOCHIZUKI  
Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine,  
Tokyo Ebara Municipal Hospital

SHU OKA

Department of Pediatrics, Den-enchofu Central Hospital

HIDEJIRO CHIKAOKA

Department of Pediatrics, Takatsu Central Hospital

Studies on sulfobenzylpenicillin (SB-PC) were made in infants and children.

Most (13/21) of the clinical isolates of *E. coli* obtained from infants and children were susceptible to SB-PC with MIC of 6.25 mcg/ml or lower. MIC of SB-PC against *Pseudomonas* strains (44) ranged from 12.5 to  $\geq 100$  mcg/ml.

The blood level following intramuscular administration showed a fairly high peak at 30 minutes. The level was greatly reduced 5 hours after administration.

SB-PC given intramuscularly is excreted into urine in large quantities soon after administration.

Patients with upper respiratory-tract infections, lower respiratory-tract infections (pneumonia *etc.*), infantile diarrhea, acute enteritis *etc.* responded well to intramuscular treatment with SB-PC. Among the patients with acute urinary-tract infections, those with cystitis, pyelonephritis *etc.* also responded well to SB-PC therapy to result in complete cure in most cases. In addition, SB-PC was effective against infections due to such organisms of *E. coli* and *Staphylococcus aureus* as are resistant or less susceptible to streptomycin and tetracycline.

The clinical dose level of SB-PC in infants and children is still to be studied. However, from the results of the present studies, it was presumed to be 250mg once or twice daily in infants and young children and 500 mg once or three times daily in school children.

Eighty percent of the 37 pediatric cases in total with various infections were improved by the therapy with SB-PC. This drug sometimes caused induration at the site of intramuscular injection.