

小児感染症における DKB の臨床的検討

布上 董・平野 義人・永山 徳郎

九州大学医学部小児科 (主任: 永山徳郎教授)

宮 原 俊 彦

飯塚病院小児科

はじめに

DKB (3',4'-Dideoxykanamycin B) は緑膿菌をはじめ、その他のグラム陰性菌、グラム陽性菌にも有効な新抗生物質で¹⁾²⁾、明治製菓株式会社から試用薬の提供をうけた機会に小児科領域の使用法³⁾を検討したので報告する。

対 象

13才5ヵ月から生後1年7ヵ月までの6例、および生後3日から4ヵ月までの新生児乳児群の8例、および例外として24才女性を含み、小児の性別は男児8例、女児6例である。疾患は尿路感染症7例(うち基礎疾患にSLEがあるもの1例、高度の水腎症を合併するもの2例、神経性尿失禁を伴う慢性型1例で単純な尿路感染症は3例)、気道感染症4例、敗血症1例、敗血症を強く疑われたもの2例で、成人例は外傷部の感染である。病原菌としては緑膿菌5例、緑膿菌が主病原ではないが何らかの病原的役割を演じていたと思われるもの3例、大腸菌3例、腸球菌1、黄色ブドウ菌4、クレブシエラ4、エンテロバクター1で、マイコプラズマによるとと思われるもの(PAP例)1であった。菌株計が症例数をこえるのは重複感染例があるためである(Table 1)。

使 用 法

1バイアル 50mg 力価のDKBを注射用生理食塩水1~2mlで溶解し、筋肉内注射としたが、例外は外傷性感染巣に直接散布した。注射による使用量は1.0mg/kg/日ないし2.3mg/kg/日とし、1日1回または朝夕2回に分けて用いた。使用期間は最短3日から最長24日間である。DKB使用には単独で用い他抗生物質の併用例はない。幼児年長児には当該疾患治療開始に本剤を用い、新生児、乳児群では他剤(主にCET, CER, ABPC, KM)の臨床効果が明らかでなく、検出された菌からみて重篤な経過が予想される例に使用した(Table 2)。

治 療 効 果

上に示した使用法によって臨床所見・検査所見で完治したものの7例、臨床的に改善されたが検査所見では何らかの異常所見がわずかではあつても改善されずに残ったもの4例、無効2例、死亡1例であった(Table 3)。

単純尿路感染症には極めて有効であり、腰髄髄膜瘻の

術後神経性膀胱麻痺で尿失禁があり慢性の細菌感染症が他剤でなかなか根治できなかつた例に1日1回の注射を続け完治し得た。新生児期の敗血症を疑われた例、気道感染症にも臨床的に有効であつた。外傷性感染巣の治療には、マーキュロチンク、リパノール、ハイアミンによる洗浄などのほか抗生物質軟膏の塗布が行なわれていたが、湿潤した膿苔に被われ治療傾向なく、DKBを1回散布しただけで翌日には乾燥治療に向つた。無効例の1は両側高度の水腎症を伴つた尿路感染症で、緑膿菌とクレブシエラが検出されDKBにはきわめて感受性がありながら無効で外科的処置を要した。無効例の2はPAPの症例で2mg/kg、7日間DKBを使用した⁴⁾が、胸部レ線像、血沈には変化がみられず、エリスロマイシンの投与に変更して治癒した。死亡例はDKBに感受性のある緑膿菌による敗血症であつたが、基礎疾患に大血管転位、心室中隔欠損の重症先天性心臓病があり、他剤無効のためDKBに変更して3日目に心不全のため死亡した。以上のように無効例は本来抗生物質療法だけでは治療が期待できない問題を生体に有していた例を含んでいる。

細菌学的検討

細菌の分離同定は九大病院中央検査部で行なわれ、一部の菌株についてはMIC測定を歯学部小池聖淳教授によつてなされた。臨床的にはGM, KMのディスクによる感受性を参考に使用選択した。

緑膿菌、大腸菌、黄色ブドウ菌感染症に有効であり、クレブシエラに対しては効果が不定であつた。クレブシエラについては臍部化膿巣から検出された例でDKB1.3mg/kg 1日2回分注したものでは消失し、1.1mg/kgでは8日間使用してもMIC 3.1の菌が便中からは消失しなかつた。また緑膿菌については起炎菌として治療対象となつたものではないがDKB 2mg/kg使用例で咽頭から消失しなかつた。

副 作 用

尿、末梢血、肝機能、腎機能の面から、とくに尿蛋白、沈渣、BUN, LDH, GOT, GPT, Alkaline phosphataseを指標としてDKB使用前後の状態を監視し、幼児児では発達の変化もあわせて現在もなお予後を観察中である。

Table 1

Materials				Sensitivity			Dosage (mg/kg/d)	Dura- tion day	Clini- cal effect sequella	Findings improved	Laboratory exam.			upper: before lower: after		
No.	Age	Sex	Diagnosis	Pathogen	DKB	KM	GM				Urinalysis	BUN	LDH	GOT	GPT	
1	13y5m	M	UTI	<i>Pseud. aerug.</i>	1.5	100	3.1	2.3	13	E	Pyuria 5 days→N CRP ++ 12 days→—	N	12 10	150 130	33 40	23 20
2	12y	F	UTI SLE	<i>E. coli</i>	6.25	50	1.5	2.0	13	G	37.8°C 1 day→N Pyelogram 14 days→N	Prot+ + +	WBC+ + +	16 195	37 95	20 45
3	6y11m	M	UTI	<i>E. coli</i>		++	++	2.0	7	E	37.7°C 1 day→N Pyuria 3 days→N	N	9.5		18	7
4	6y10m	F	UTI Neurog. bladder	<i>E. coli</i>		##	##	1.5	22	E	Pyuria 10days→N ESR 29/62 19days→13/23	N	14 11	150 140	35 35	12 9
5	5y	M	UTI	<i>Enterococcus</i>		—	+	2.0	8	E	Miction pain 2 days→N Pyuria, hematuria 4 days→N		16 16			
6	1y7m	M	PAP	(Mycopl. pn.)				2.0	7	None	ESR 40/75 6 days→35/71 X-ray findg n. changed Cold HA 32→256	N				
7	4m	M	UTI Hydron.	<i>Pseud. aerug.</i> <i>Klebsiella</i>	1.5 3.1	200 25	12.5 1.5	1.0 2.0	16 8	None	Pyuria 9 days→better 11 days→relapsed		9.0 8.0	210	36 42	19 33
8	57 d	F	UTI Hydron.	<i>Pseud. aerug.</i>		+	##	2.0	8	G	Brown diaper →disappeared Pyuria 8 days→better		15 12	280 705	85 168	
9	52 d	M	RTI	<i>Staph. aureus</i>		##	##	1.1	4	E	nasal discharge 2 days→N	N N	9.3	360	36	15
10	51 d	M	Sepsis CHD	<i>Pseud. aerug.</i>	1.5	200	3.1	2.0	3	dead c CHF						
11	21 d	M	RTI	<i>Pseud. aerug.</i> <i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i>	1.5 3.1 6.25	100 12.5 50	3.1 0.75 1.5	1.1	8	G	Chest X-ray findg. Eye discharge 4days→N CRP ±	N N				
12	8 d	F	(Sepsis)	<i>Klebsiella</i> <i>Pseud. aerug.</i> <i>Staph. aureus</i>		## ++	## ##	2.0	10	E	CRP 6+ 9 days→—	Prot+ N	12.0 13.5 28.4 9.0	556 408	85 54	
13	7 d	F	(Sepsis) Omophal- itis	<i>Klebsiella</i> <i>Staph. aureus</i> <i>Pseud. aerug.</i>		## ## ++	## ## ##	1.3	7	E	PUS 3 days→—	Prot+ N	12	330	54	18
14	3 d	F	Pneu- monia	<i>Enterobacter</i>		##	##	1.0	9	G	Chest X-ray Rale 3 days→N CRP ++ 4 days→N	N N	22 12	610 270	65 21	27 21
15	24 y	F	Wound infection	<i>Pseud. aerug.</i> <i>Staph. aureus</i>		++	##	Spread	once	E	Exsudate 1 day→—					

UTI : urinary tract infection, RTI : respiratory tract infection, E : excellent, G : good, N : normal.

重篤な副作用を認めたものはない。検査所見において何らかの異常を認めたものは4例あつた。1例は12才女児でSLEに合併した尿路感染症においてDKB 2mg/kg/日13日間使用した後にGOT, GPTにごく軽度の上昇が認められた。水腎症を伴う尿路感染症の生後2ヵ月の女児では2mg/kg/日8日間使用してLDH, GOTの上昇を認め、1.1mg/kg/日8日間使用の生後4週の男児では尿中に顆粒円柱の出現を認めた。クレブシエラによる敗血症を疑われた生後2週の女児では2.0mg/kg/日10日間使用しBUNの上昇を認めた。このような部分的異常を認めた症例も総合的には共通の異常としては把握できず、他の異常所見、例えば尿顆粒円柱の出現に対して尿蛋白、BUNの上昇を、またBUNが上昇した例で尿所見の異常を併発しているものはなかった。少数の新生児例ではあるが全て3ヵ月後において発育・発達・腎・肝機能障害を認めていない。

注射局所には発赤・硬結などの他覚的所見は認めず、年長児においてとくに痛みを強く訴えることもなかった。

総括と考案

15名の主に小児を対象にDKBを使用してDKBは小児の緑膿菌感染症に有効であることを認めた。病型としては単純な尿路感染症に最も効果が高く、敗血症にも効果が期待できる。気道感染症にも効果は認められるが単純な尿路感染症に比較すると作用はやや不十分である印象をうける。PAPには無効であつた。皮膚表面の外傷性感染病巣への1回散布による劇的な使用効果から、本剤は十分な濃度では殺菌効果を示すことが判る。

使用量は病巣の性質によつて一概に決定できないが小児であることを考慮してごく少量から使用している。1.5~2.0mg/kg/日の使用量で効果は期待できる。合併症のない尿路感染症では1日1回1.5mg/kgの使用で効果を認める。深在性感染病巣気道感染にこの量で充分であるかは問題であり、またどの程度増量しうるかは副

作用との関係で小児の場合未解決である。

使用期間は注射の場合最短4日から13日間で有効で再発もみられていない。2週間以上使用しなければならぬのは特殊な例か、またはその使用量では無効と考えてもよいようである。

注射量は1回0.5ml以内で目的を達することは小児にとつて好都合で、痛み、局所反応の点でもとくに問題はない。

副作用について発達の過程にある小児には最も慎重でなければならないが臨床的に認められるものはなかった。しかし個々の症例で腎障害あるいは肝障害と断定できるものはなかったが、部分的検査所見の異常を呈した例については今後充分監視して使われる必要があり、とくに使用量が増す症例についての検討がなされなければならない。

小児科領域で重症感染症には、生体の免疫異常、未熟児新生児期のものがあり、これらはしばしば重複感染や緑膿菌感染を伴っている。これまでこのような感染症に対する抗生物質はきわめて限られていた。その意味で本剤の発見は大きな期待が寄せられ、小児の使用に適すると考えられる。

文 献

- 1) UMEZAWA, H., UMEZAWA, S., TSUCHIYA, T. & OKAZAKI, Y.: 3', 4'-Dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant *E. coli* and *Ps. aeruginosa*. J. Antibiotics 24: 485, 1971
- 2) MITSUHASHI, S., IYOBE, S., TANAKA, S., INAFUKU, Z. & KOBAYASHI, F.: Lability of resistance to aminoglycoside antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa*. Chemotherapy 20: 695~698, 1972
- 3) 中沢進, 佐藤肇, 渡辺修, 定岡啓三, 藤井尚道, 安部政弘, 梅村甲子郎: 3', 4'-Dideoxykanamycin Bの吸収, 排泄, 分布および代謝, 第4報, 小児科領域における薬動学的検討. Jap. J. Antibiotics 26: 454~458, 1973

CLINICAL EVALUATION OF DKB ON INFECTIOUS DISEASES OF CHILDREN

TADASU NUNOUE, YOSHITO HIRANO and TOKURO NAGAYAMA
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kyushu University
(Chairman : Prof. TOKURO NAGAYAMA)

TOSHIHIKO MIYAHARA
Iizuka Hospital

The DKB was used for the treatment of children with the bacterial infections or a probable mycoplasma infection. The 14 cases include the 3 cases of simple urinary tract infection, the 14 cases include the 3 cases of simple urinary tract infection, the 4 cases of the complicated urinary tract infection, the 3 of sepsis or suspected sepsis, the 3 of the respiratory tract infection and a case of primary atypical pneumonia.

The DKB was given intramuscularly once or twice divided a day, at the dosage for 1.0 mg/kg/day and 2.3 mg/kg/day, which seemed to be effective for the non-complicated infection. The *Pseudomonas* infection was as well treated with DKB as the *E. coli* and the staphylococcal infection, but PAP was not.

No abnormal response was recognized locally. The elevation of serum transaminase value and BUN after the use was detected in two cases and one respectively, and the appearance of the granular casts in the urine was found during the administration in a case. No other abnormal findings were revealed on the urinalysis and the kidney and liver function test. Those abnormal findings in the laboratory data should be confirmed to be or not really the side-effect of DKB furthermore.