

小児科領域における Carfecillin (BRL 3475) に関する臨床的検討

中沢 進・佐藤 肇・渡辺 修・藤井尚道

都立荏原病院, 昭和大学小児科

平 間 裕 一

昭和大学第二薬理学教室

近 岡 秀 次 郎

高津中央病院小児科

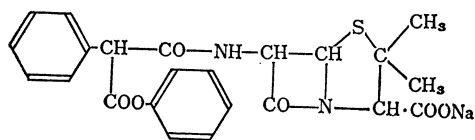
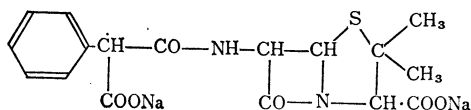
岡 秀

田園調布中央病院小児科

Carfecillin (BRL 3475) は Carbenicillin (以下CB-PC と略記する) のフェニルエステルで経口用として使用されるが, 内服後腸管から吸収され加水分解されてCBPC として血清および尿中に移行する¹⁾²⁾。CBPC は緑膿菌, 変形菌などに感性であるため本剤治療の対象疾患は尿路感染症が主体とされている。Carfecillin の球菌類に対する MIC は, *Strept. pneumoniae* や *Strept. pyogenes*, *Staph. aureus* などに対しても $0.02 \sim 0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布している。また, 小児各種感染症に対する報告をみないので私たちは尿路感染症のほかに急性呼吸器感染症に対しても本剤を主体とした治療をし, その臨床効果, 副作用などについて検討することができたので, 以下今日までの概況について報告する。

1) 使用した製剤と投与法

1錠中 Carfecillin 0.5g 含有の coating 錠剤。治療対象の小児は大半が学童期のものであったが, 大型錠剤であるため一部の幼児には $1/2$ に切断して投与した症例もあった。

Carfecillin $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$ M. W. : 476.5Carbenicillin $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_2\text{SNa}_2$ M. W. : 422.37

2) 血中濃度, 尿中排泄測定成績

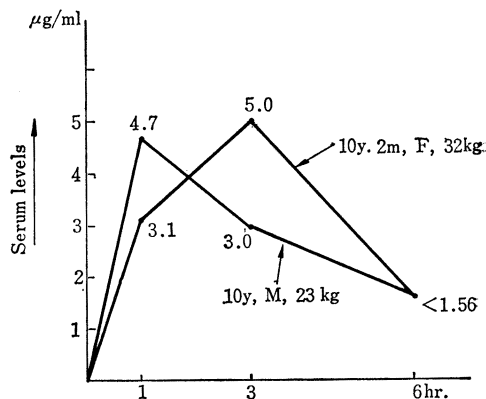
Pseudomonas aeruginosa NCTC 10490 を試験菌とし

た寒天平板 Disc 法によって測定し, スタンダードならびに尿の希釈 (100 倍) は pH 7.2 の Buffer solution を使用して行なった。

a) 血中濃度 (Fig. 1)

2例の学童期の小児に 1.0g を投与した成績は, 以下のとおりであった。

Fig. 1 Serum levels of carbenicillin after a single dose of 1.0g carfecillin in 2 children



(1時間) (3時間) (6時間)

10年 ♂ (23 kg) 4.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 3.0 <1.56

10年 2ヵ月♀ (32 kg) 3.1 5.0 <1.56

b) 尿中排泄率 (Fig. 2)

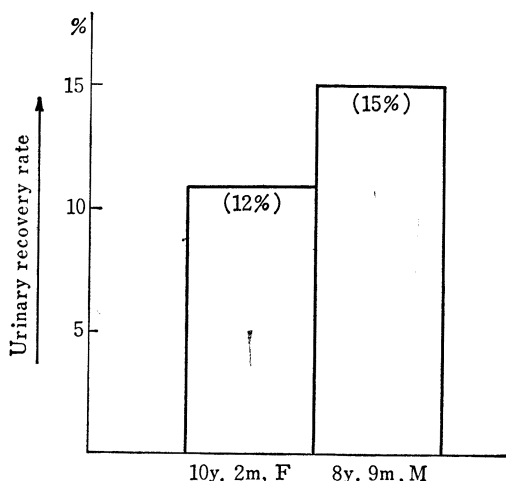
1.0g 内服後6時間目までの排泄率は投与量の $12 \sim 15\%$ の間に分布していた。

3) 小児感染症治療成績

今回の治療効果の判定は, 従来各種抗生剤に対して使用されている以下の基準にしたがって行なった。

著効(+)……本剤投与後3~4日以内に主症状消失。

Fig.2 Urinary recovery rate of carbenicillin after a single dose of 1.0 g carfecillin in 2 children (0~6 hr. excretion)



有効(+)……本剤投与後5~6日以内に主症状消失。

無効(-)……本剤投与後6日以内に主症状が消失しなかったもの。

判定不能(Unknown)……投与中止。

ただし、肺炎では(++)が6~7日以内、(+)が8~9日以内に主症状の消失をみたもの。

a) 急性扁桃炎……12例 (Table 1)

咽頭粘膜、扁桃腺の発熱腫脹、発熱(38~40°C前後)、咽頭痛を主症状として来院した症例である。投与量は幼児では1回0.25g 1日3~4回、学童期小児では大半1回0.5g 1日3~4回、約40~50mg/kg、使用期間4~8日、大半5~6日。1例(No.7)の嘔吐(1日目発現)による服用困難例を除き、11例中10例が1~3日目に平温に回復し、3~4日目には局所所見の著しい改善がみられた。なお、No.7の症例は、錠剤が大型のためと思われ他剤に変更し、以後順調に回復した。以上の臨床効果と咽頭粘液培養による細菌類との関係には、特別な結果は認められなかった。

b) 腺窩性扁桃炎……7例 (Table 1)

咽頭粘膜の炎症症状が強く、扁桃腺窩に偽膜を伴い両側頸下リンパ節の腫大、高熱のある症例だけであり、咽頭粘液培養上、 β -Strept. の証明された症例が多かった。

Carfecillin の投与量はおおよそ急性扁桃炎の場合と類似していたが全例2~3日目には平温に復し、3~7日間の使用で以後の再発熱をみていない。

c) 急性気管支炎……7例 (Table 2)

発熱、咳嗽増加、胸部の散在性ラ音を主症状として来院した症例である。1日の投与量約30~50mg/kg、4

~8日間投与したが、7例中1例の臨床効果は無効であり、他の6例では4~6日以内に胸部所見の消失をみた。気管支肺炎の1例(No.27)は日頃胃弱のため5日目から嘔気を訴え、継続使用中止のやむなきに到り、他剤に変更し軽快した。

d) 急性膀胱炎……3例 (Table 3)

3例中1例は *Staph. aureus* (5×10^5)、他の2例は *E. coli* (7×10^5 , 4×10^6) を起因菌とし、頻尿、排尿痛を主訴とした症例であった。Carfecillin 1日約50mg/kg、4~11日間の投与を行なっているが治療開始後3~4日目には自覚症状の消失とともに起因菌の培養上陰性化または著しい減少をみ、以後順調に経過した。臨床的にみて著効例ということになるが、2例からの大腸菌はSM、TC、CP に対して耐性または低感性であった。

e) その他の症例 (Table 3)

Staph. epidermidis の分離された多発性膿瘍疹には有効であったが、 β -Strept. を起因菌としたと思われる両側頸下リンパ節炎に対しては無効であった。

以上、小児期の感染症7種類、計32例に30~50mg/kg/日 使用し、効果判定不能2例(No.7, 27)を除く30例に93.3%の臨床効果を認めることができた。

4) 副作用、肝・腎機能に及ぼす影響

(Table 4, Fig.3, 4)

32例中3例(No.3, 7, 27)に嘔気・嘔吐、1例(No.14)に腹痛、1例(No.4)に軟便がみられた。No.3の嘔気・嘔吐、No.14の腹痛は、投薬後1日目に発現したが翌日は消失した。No.4の軟便は、3日目に発現、4日目に改善した。No.7と27の投与中止例を除きいずれも一過性のもので投薬を中止することなく治療には影響がなかった。1日1.0~1.5g、5~8日間投与し

Fig.3 Influence of carfecillin on GOT and GPT in children

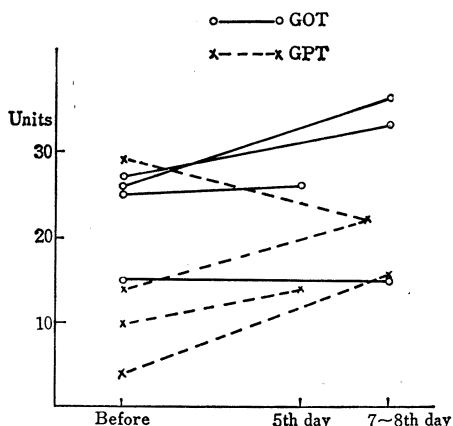


Table 1 Therapeutic results of carfecillin in treatment of acute tonsillitis and tonsillitis lacunalis

No.	Age, Sex, Weight	Diagnosis	Dosage				Organisms (Sensitivity to disc)	Days until main symptoms subside	Clinical effect	Side effect
			Dose	Times	Daily dose	Dura- tion days	Total dose			
1	S.M. 3y7m, F, 14.5	Acute tonsillitis	g 0.25	3	g 0.75	4	g 3.0	<i>S. aureus</i> PC(+), EM(+), CBPC(++)	++	—
2	K.N. 6y1m, M, 18.0	"	0.25	4	1.0	8	8.0	<i>St. (α), St. (β), PC(++)</i> , EM(+), TC(+), CBPC(++)	++	—
3	K.Y. 6y2m, F, 16.0	"	0.25	3	0.75	8	6.0	<i>Klebsiella</i> PC(-), EM(-), CP(+), TC(-), CBPC(+)	+	Nausea Vomiting (1st day)
4	F.O. 7y3m, F, 25.0	"	0.25	4	1.0	8	8.0	<i>Neisseria St. (α)</i>	++	Soft stool
5	M.N. 7y7m, F, 19.0	"	0.25	4	1.0	5	5.0	<i>Neisseria, Klebsiella</i> PC(-), EM(-), CP(-), TC(-), CBPC(++)	++	—
6	S.N. 7y8m, M, 24.0	"	0.25	4	1.0	4	4.0	<i>Neisseria St. (α)</i>	++	—
7	Y.S. 7y10m, F, 22.0	"	0.5	4	2.0	1	2.0	<i>Neisseria St. (β, A group)</i>	Unknown	Vomiting (discontinued)
8	K.N. 9y3m, F, 30.0	"	0.5	3	1.5	6	9.0		++	—
9	J.N. 11y6m, M, 43.0	"	0.5	4	2.0	5	10.0	<i>Neisseria St. (α) Haemoph. CBPC(++)</i>	++	—
10	K.W. 12y, F, 49.0	"	0.5	4	2.0	5	10.0	<i>Neisseria Haemoph. CBPC(++)</i>	++	—
11	N.K. 12y1m, M, 35.3	"	1.0	3	3.0	6	18.0	<i>Neisseria St. (α)</i>	++	—
12	S.W. 14y10m, F, 46.5	"	0.5	4	2.0	5	10.0		++	—
13	M.S. 4y5m, M, 15.6	Tonsillitis lacunalis	0.25	4	1.0	4	4.0	<i>S. aureus</i> PC(+), EM(+), TC(+), CP(+), CBPC(++)	++	—
14	K.F. 6y, M, 18.0	"	0.25	4	1.0	7	7.0	<i>St. (β, A group) PC(++)</i> , CP(-), CBPC(++)	++	Bellyache
15	A.E. 7y2m, M, 22.5	"	0.25	4	1.0	7	7.0	<i>Neisseria St. (α)</i>	++	—
16	T.I. 7y9m, M, 25.0	"	0.5	3	1.5	5	7.5	<i>St. (β, A group) PC(++)</i> , CP(-), CBPC(++)	++	—
17	H.S. 9y1m, M, 24.0	"	0.5	3	1.5	3	4.5	<i>St. (β, A group) PC(++)</i> , CP(+), CBPC(++)	++	—
18	M.E. 10y2m, F, 29.0	"	0.5	4	2.0	3	6.0	<i>S. aureus</i> PC(+), CP(+), CBPC(+)	++	—
19	K.O. 10y5m, F, 34.0	"	0.5	3	1.5	4	6.0	<i>S. aureus</i> PC(-), CP(++)	++	—

Note : S., *Streptococcus hemolyticus*, St., *Staphylococcus*

Table 2 Therapeutic results of carfecillin in treatment of respiratory infection

No.	Age, Sex, Weight	Diagnosis	Dosage				Organisms	Days until main symptoms subside	Clinical effect	Side effect
			Dose	Times	Daily dose	Duration				
20 M.M.	4y7m, F, 16.0 kg	Acute bronchitis	g 0.25	3	g 0.75	days 4	Total dose g 3.0		+	—
21 H.K.	5y, M, 14.5	"	0.25	3	0.75	5	3.75	<i>Neisseria Streptococcus</i> (α)	++	—
22 M.I.	5y6m, M, 19.0	"	0.25	4	1.0	8	8.0	"	—	—
23 K.S.	5y6m, M, 18.0	"	0.25	3	0.75	8	6.0	"	+	—
24 M.T.	5y8m, M, 20.0	"	0.25	4	1.0	4	4.0	"	++	—
25 M.I.	7y, M, 27.0	"	0.5	4	2.0	7	14.0	<i>Neisseria Streptococcus</i> (β)	+	—
26 K.N.	10y1m, M, 30.5	"	1.0	3	3.0	7	21.0		+	—
27 M.S.	8y11m, M, 20.0	Broncho-pneumonia	0.25	4	1.0	5	5.0		Unknown	Nausea (5th day)

Table 3 Therapeutic results of carfecillin in treatment of acute cystitis in children

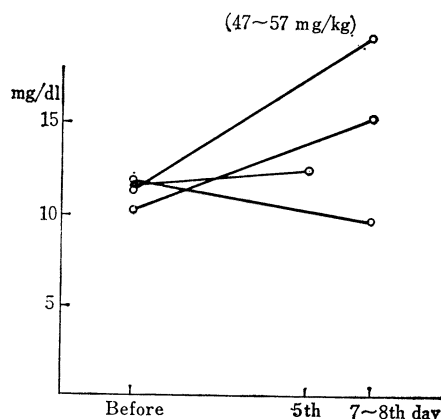
No.	Age, Sex, Weight	Diagnosis	Dosage				Organisms (Sensitivity to disc)	Days until main symptoms subside	Urinary culture	Clinical effect	Side effect
			Dose	Times	Daily dose	Duration					
28 K.T.	8y2m, F, 20.0 kg	Acute cystitis	g 0.25	4	g 1.0	days 4	Total dose g 4.0				
29 Y.K.	12y11m, M, 39.8	"	0.5	4	2.0	11	22.0	<i>S. aureus</i> 5×10^8 CBPC(++)	— (3rd day)	++	—
30 T.T.	13y12m, F, 40.2	"	0.5	4	2.0	10	20.0	<i>E. coli</i> 7×10^8 SM(+), TC(-), CP(+), CBPC(++)	3×10^2 (4th day)	++	—
31 M.I.	8y8m, F, 28.0	Impetigo (face) (left leg)	0.5	3	1.5	7	10.5	<i>E. coli</i> 4×10^8 SM(+), TC(+), CP(+), CBPC(++)	— (4th day)	++	—
32 T.I.	9y8m, F, 29.0	Submandibular lymphadenitis	0.5	4	2.0	10	20.0	<i>S. epidermidis</i> CBPC(++)		++	—
								<i>Streptococcus</i> (β) CP(++), TC(+)		—	—

Note : S. ...*Staphylococcus*

Table 4 Influence of carfecillin on liver and kidney function in children

No.	Age, Sex, Weight	Diagnosis	Dosage					S-GOT		S-GPT		BUN (mg/dl)	
			Dose	Times	Daily dose	Duration	Total dose	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
2	6y1m M 18.0	Acute tonsillitis	g 0.25	4	g 1.0	8	g 8.0	27	33 (8th day)	29	22 (8th day)	12.8	19.0 (8th day)
15	7y2m M 22.5	Tonsillitis lacunalis	0.25	4	1.0	7	7.0	26	35 (7th day)	14	22 (7th day)	13.6	9.7 (7th day)
27	8y11m M 20.0	Bronchopneumonia	0.25	4	1.0	5	5.0	25	26 (5th day)	10	14 (5th day)	12.9	13.2 (5th day)
31	8y8m F 28.0	Impetigo (face) (left leg)	0.5	3	1.5	7	10.5	15	15 (7th day)	4	15 (7th day)	10.5	15.4 (7th day)

Fig. 4 Influence of carfecillin on BUN in children



た4例の小児について REITMAN-FRANKEL 法によって GOT, GPT を投与前後に測定してみたが異常上昇をみた症例はなかった。3例について検査された BUN (Urease 法) にも変化をみなかった。

む す び

経口用 Carbenicillin, BRL 3475 (Carfecillin) を使用しての小児科領域における一連の検討を行ない、以下の成果を収めることができた。

1) 内服後の血中濃度は1~3時間目にピーク値を示したが、6時間目には著しく低下した。

2) 尿中には6時間目までに投与量の12~15%が活性の状態で排泄された。

3) 上気道、下気道感染症に対し、約 30~50 mg/kg/日の4~7日間の投与で大半の症例に臨床効果がみられた。

4) 大腸菌、ブドウ球菌を起因菌とした急性膀胱炎に対して著効を示した。この際の使用量は約 50 mg/kg/日であった。

5) 小児感染症7種類、計30例に対する本剤の有効率は約 93.3%であった。

6) 32例中3例に嘔気・嘔吐がみられたが、連続使用による肝・腎機能障害所見には遭遇しなかった。

(なお、本試験は昭和49年7月から12月までの期間に実施した。)

参 考 文 献

- 1) SUTHERLAND, R. & P. ACRED: BRL 3475: Microbiology and blood level studies in experimental animals. (Personal communication)
- 2) JONES, K. H.: Bioavailability study in human volunteers, BRL 3475 capsules and tablets. (Personal communication)
- 3) LEES, L. J. & J. W. HARDING: Urinary tract infections in general practice, a preliminary trial of carfecillin. Brit. J. Clin. Practice 28: 349~352, 1974

CLINICAL STUDY ON CARFECILLIN,
BRL 3475, IN PEDIATRIC FIELD

SUSUMU NAKAZAWA, HAJIME SATO, OSAMU WATANABE and SHODO FUJII

Clinic of Pediatrics, Metropolitan Ebara Hospital and
Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine

YUICHI HIRAMA

Second Department of Pharmacology, Showa University

HIDEJIRO CHIKAOKA

Clinic of Pediatrics, Takatsu Central Hospital

SHU OKA

Clinic of Pediatrics, Denenchofu Central Hospital

A series of investigations were carried out with BRL 3475 (carfecillin), carbenicillin for oral administration, in the field of pediatrics, and the following results were obtained.

- 1) The peak blood concentration of carbenicillin appeared from 1~3 hours after oral administration of carfecillin, and notably decreased 6 hours after administration.
- 2) Active carbenicillin was excreted in urine at the ratio of 12~16% within 6 hours after administration of carfecillin.
- 3) For infections of the upper and lower respiratory tracts, dosages of 30~50 mg/kg/day for 4~7 days were clinically effective in most cases.
- 4) For acute cystitis due to *E. coli* or *Staphylococcus*, carfecillin was effective in dosages of 50 mg/kg/day.
- 5) The clinical effective ratio obtained in 30 cases with 7 kinds of pediatric diseases was approximately 93.3%.
- 6) Nausea and vomiting occurred in 3 of 32 cases, but no hepatic and renal dysfunction due to continued administration was found.