

## Carbenicillin の基礎的臨床的研究

真下啓明・加藤康道・斎藤 玲  
 富沢麻須美・古川博・桜庭喬匠  
 松本義孝・田中一志・松井克彦  
 藤根 勝・中山一朗・小島愛司  
 北海道大学第2内科

Carbenicillin は1963年英国の Beecham 研究所で開発された新合成 Penicillin 剤で、その構造は Ampicillin の amino 基が carboxyl 基に置換されたものである。抗菌 spectrum は Ampicillin に類似し広域であり、Ampicillin に耐性を示す緑膿菌や変形菌にも抗菌力を有しているといわれている。難治性のグラム陰性桿菌感染症に効果が期待できることは極めて興味のある薬剤である。われわれは本剤について2, 3の基礎的臨床的検討を行なったので報告する。

## 実験方法および実験結果

## 1. 黄色ブドウ菌および緑膿菌に対する抗菌力

## 実験方法

各種病巣より分離した黄色ブドウ菌60株および緑膿菌47株について平板希釈法で MIC を調べた。使用培地は Heart infusion 寒天培地 (pH 7.2) を用い、Tryptosoy broth 24時間培養菌液 1 白金耳を画線塗抹し

37°C 1 昼夜培養後、肉眼的集落発生の有無で判定した。黄色ブドウ菌では Carbenicillin, Ampicillin, Penicillin-G の3剤で濃度系列は 100 mcg/ml から2倍希釈で0.1 mcg/ml までとした。緑膿菌では Carbenicillin, Ampicillin, Hetacillin の3剤は 400 mcg/ml から2倍希釈で 6.25 mcg/ml とし、Gentamicin, Colistin sulfate は 100 mcg/ml より2倍希釈で 6.25 mcg/ml までとした。なお Carbenicillin は Tryptosoy broth 培養菌液を原液と100倍希釈したものを用いた。

## 実験結果 (Tab. 1, 2)

黄色ブドウ菌に対する抗菌力は 6.3 mcg/ml が23株, 1.6 mcg/ml が3株で、他は 12.5 mcg/ml 以上で57%である。>100 mcg/ml のものは3株であった。Ampicillin および PC-G は共に85%以上が 12.5 mcg/ml 以上にあつて >100 mcg/ml の高度耐性株はそれぞれ21株と26株であった。緑膿菌に対する抗菌力は 50 mcg/ml が peak で24株 (51%), 25 mcg/ml が7株, 100 mcg/ml

Tab. 1 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to penicillins (Plate dilution method)

Penicillins	No. of strains	MIC (mcg/ml)											
		0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
Carbenicillin	60					3		23	9	9	9	4	3
Ampicillin	60			4		1	1	2	7	11	3	10	21
Penicillin G	60	3		1	1	1		2	1	11	7	7	26

Tab. 2 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics (Plate dilution method)

Antibiotics	No. of strains	MIC (mcg/ml)							
		6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
Carbenicillin(1×)	47			7	24	12	4		
" (100×)	47	2	2	10	27	4	2		
Ampicillin	47			1	6	5			35
Hetacillin	47			1	8	2	1		35
Gentamicin	47	28	13	4			2(>100)		
Colistin sulfate	47	30	12	2			3(>100)		



Tab. 4 Half-life (T/2), distribution volume (DV), clearances and rates of removal of carbenicillin and penicillin G in the dog

	T/2	DV	Clearance from ml/min			Rate of removal from		
			Serum	Urine	Bile	Serum	Urine	Bile
Carbenicillin*	0.81	9.4	133.2	88.4	3.98	0.86	0.59	0.026
Penicillin G §	0.7	6.1	100.9	69.7	2.6	1.0	0.7	0.03

Note: \* mean of 4 dogs

§ mean of 3 dogs

30分で387 mcg/ml, 60分が最高で633 mcg/ml, 180分で251 mcg/mlであつた。血中濃度に較べ極めて高く30分で17倍, 以後だんだん比が大きくなり, 150分で130倍であつた。胆汁中排泄率は180分で平均2.32%であつた。尿中濃度は60分までで1,830~6,500 mcg/mlと極めて高濃度であつた。尿中排泄率は180分で平均51.0%であつた。

以上の実験結果より血中半減時間 (T/2), 分布容積 (DV), 各クリアランス値 (Cs, Cr, Cb), 各減少率 (Ks, Kr, Kb) を算出した<sup>1)2)</sup>。その値を PC-G の結果と対比した。T/2 は 0.81時間, 分布容積は9.4であつた。Cs は 133.2 ml/min, Cr は 88.4 ml/min, Cb は 3.98 ml/min で Ks は 0.86, Kr は 0.59, Kb は 0.026 であつた。Kr の大きいことより主として腎よりの排泄が主体をなすものである。各結果は PC-G と近似しており, はほぼ同じ体内動態を示すものと考えられる。

### 3. ヒトの血中濃度と尿中排泄

#### 実験方法

腎障害のない臨床例4例に Carbenicillin 1.0g 筋注後 1/2, 1, 2, 4, 6 時間に採血し, 血中濃度を測定し, 6時間までの尿で尿中濃度および尿中排泄率を測定した。

#### 実験結果 (Tab. 5)

血中濃度は4例平均でみると, 1/2時間が最高で18.2

mcg/ml, 1時間で14.0 mcg/ml, 以下漸減して6時間で0.51 mcg/ml であつた。4例のうち3例は似たパターンを示したが1例のみピークが2時間にあつた。尿中濃度は6時間までの蓄尿の成績で820~1,300 mcg/ml で, 平均1,135 mcg/ml であつた。尿中排泄率は6時間までで33~53%で, 平均44.5%であつた。

### 4. Carbenicillin の抗原性——とくに Penicillin G および Cephalothin との免疫学的交差性

#### 実験方法

(1) Carbenicillin 蛋白複合体の作成: 牛ガンマグロブリン (BGG) 100 mg を食塩水 10 ml に溶解し, 1N NaOH で pH 11.4 とする。これに Carbenicillin 200 mg を溶解し, 37°C 1夜 incubate する。Free の hapten を除去するために大量の pH 8.0 の食塩水で透析する。蛋白との結合比は Penamaldate 法によつた<sup>3)</sup>。Carbenicillin 以外の薬剤の蛋白複合体も同様の方法で行なつた。

(2) 抗血清の作成: PC-G と CET の蛋白複合体, すなわち BPO-HGG および CET-HSA を(1)の方法と同様にして作成し, それを抗原として同量の Complete Freund's adjuvant と共にウサギを感作して, 抗血清 Anti-BPO-HGG および Anti-CET-HSA を得た。

(3) 定量沈降反応: 各抗原 (蛋白複合体) を pH 7.4 の磷酸緩衝液で倍数稀釈系列を作製し, これに <sup>131</sup>I 標識

Tab. 5 Blood concentrations and urinary recoveries of carbenicillin following single 1.0 g intramuscular dose in adults

	Blood concentration (mcg/ml)					Urine 0-6 hr.	
	1/2hr.	1hr.	2hr.	4hr.	6hr.	Concentration recovery (mcg/ml)	(%)
A	22.0	17.0	8.6	1.8	0.45	1,250	49
B	16.0	14.0	9.6	3.6	0.8	1,170	53
C		14.5	21.5	4.4	0.6	820	33
D	16.5	10.5	12.0	1.2	0.2	1,300	43
Mean	18.2	14.0	12.9	2.75	0.51	1,135	44.5

抗血清を加え、4°C に48時間放置、沈澱物を氷冷した磷酸緩衝液で洗い、沈降蛋白量を <sup>131</sup>I の比放射能で測定した。各々の系列の最大沈降蛋白量をもとめ、抗 PC-G 抗血清では PC-G を100%とし、抗 CET 抗血清では CET を100%として、それぞれの薬剤の交叉性を測定した。

(4) Reversed PCA 反応：モルモットに抗 PC-G 抗体を静注非働免疫し、12時間後に PC-G-BGG, Carbenicillin-BGGを皮内に注射し、Evans blue を静注する。抗原抗体反応部位に blue spot が出現し大きさを比較した。

実験結果 (Tab. 6)

(1) Penamaldate 法で測定すると BGG 1 mol 当り 26個の Carbenicillin が結合していた。

Tab. 6 Cross-reactivities of carbenicillin with rabbit anti-BPO and anti-CET antibodies

Antigen *	Precipitated antibody (%)	
	Anti-BPO-HGG	Anti-CET-HSA
Penicillin G	100	92.3
Carbenicillin	33.9	1.0
Ampicillin	61.8	
Hetacillin	37.9	
Cephalothin	80.2	100
Cephaloridine	74.6	100

\* Test antigens were all of BGG conjugate.

(2) 定量沈降反応による免疫学的交叉性の結果は Tab. 6 に示した。PC-G に対して Carbenicillin は 33.9%であつた。Ampicillin 61.8%, Cephalosporin C 系 2 剤も CET 80.2%, CER 74.6%と共に大きい値であつた。Hetacillin は37.9%であつた。CET に対しては PC-G は92.3%であるが Carbenicillin は1.0%と極めて僅かの交叉性しかさなかつた。

(3) Reversed PCA 反応の結果では PC-G, Carbenicillin の両注射部位共に明瞭なる blue spot を認め、大きさもほぼ似ており両者に交叉性のあることを示した。

### 5. 臨床成績

尿路感染症18例、呼吸器感染症10例、胆道感染症4例の計32例について臨床効果を検討した。投与量は1日2g 筋注を原則としたが症例により1, 3, 4g 筋注のものもある。投与期間は5日から23日である。臨床効果については、細菌学的所見とその他の自覚所見の2つに分けて検討を行なつた。細菌学的検討では尿路感染症では尿中細菌数の変動、呼吸器感染症では喀痰中の起炎菌と推定されるものの推移、胆道感染症では胆汁中細菌数の変動を検査し、菌の全く消失したものを+、減少したものを±、不変または増加したものを-とした。その他の自覚所見の検討では自覚症状の改善、発熱、血沈、白血球数、CRP、疾患によつてはレ線所見等の検討で、臨床効果を3段階に分けた。

個々の症例については Tab. 7 に示した。症例により

Tab. 7. Clinical effect of carbenicillin

#### a) Urinary tract infection

Name	Age	Sex	Diagnosis	Dosis (g×D)	Bacteriological finding			Clinical effect	Side effect
					before	after	effect		
1. S.S.	30	F	Acute cystitis	2×14	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup>	-	+	+	-
2. M.I.	38	F	"	1×10	<i>E. coli</i> 8.5×10 <sup>5</sup>	-	+	+	-
3. Y.K.	25	F	"	2×7	<i>E. coli</i> 1.3×10 <sup>4</sup>	-	+	+	-
4. N.T.	26	F	"	4×7	<i>Pseudom.</i> 5.4×10 <sup>4</sup>	-	+	+	-
5. T.K.	68	F	"	2×7	<i>Proteus</i> 4.3×10 <sup>5</sup>	-	+	+	-
6. M.Y.	30	F	"	2×7	<i>Klebsiella</i> 1.6×10 <sup>5</sup>	6.6×10 <sup>4</sup>	-	+	-
7. H.I.	23	F	"	2×11	<i>Klebsiella</i> >10 <sup>5</sup>	1.7×10 <sup>4</sup>	-	+	-
				4×7	<i>Pseudom.</i> 7.2×10 <sup>4</sup>	-	+	+	-
8. S.O.	42	F	"	1×19	<i>E. coli</i> 1.6×10 <sup>7</sup>	1.2×10 <sup>4</sup>	±	+	-

Name	Age	Sex	Diagnosis	Dosis (g×D)	Bacteriological finding			Clinical effect	Side effect
					before	after	effect		
9. F.Y.	75	F	Chronic cystitis	12×3	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>	" 3.9×10 <sup>6</sup>	-	-	-
10. H.M.	78	M	"	2×13	<i>E. coli</i> 1.4×10 <sup>4</sup>	" 3.5×10 <sup>8</sup>	-	-	-
11. T.S.	45	M	"	2×7	G(-)rod 1.7×10 <sup>6</sup>	" >10 <sup>5</sup>	-	-	-
12. T.S.	19	F	Acute pyelonephritis	2×14	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup>	-	+	+	-
13. T.Y.	74	F	"	2×13	<i>E. coli</i> 1.4×10 <sup>4</sup>	" 3.5×10 <sup>3</sup>	-	-	-
14. J.F.	24	F	Chronic pyelonephritis	2×11	<i>Proteus</i> 1.2×10 <sup>6</sup>	-	+	-	pain
15. T.G.	32	F	"	2×14	<i>Acromobac.</i> 3.2×10 <sup>3</sup>	" 1.3×10 <sup>4</sup>	-	-	pain
16. S.K.	43	F	"	2×23	<i>Citrobac.</i> >10 <sup>7</sup>	<i>Hafnia</i> 4.0×10 <sup>2</sup>	±	-	-
17. A.M.	18	F	U. T. I.	2×17	<i>Proteus</i> 6.0×10 <sup>3</sup>	-	+	±	pain
18. M.I.	60	F	"	2×5	<i>Pseudomo.</i> 10 <sup>7</sup>	G(-)rod 6.4×10 <sup>6</sup>	-	-	pain

## b) Respiratory infection

Name	Age	Sex	Diagnosis	Dosis (g×D)	Bacteriological finding			Clinical effect	Side effect
					before	after	effect		
1. Y.Y.	18	M	Broncho-pneumonia	2×10	<i>Pneumoco.</i>	-	+	+	-
2. A.O.	21	M	"	2×10	<i>Pneumoco.</i>	-	+	+	-
3. N.M.	24	M	"	2×10	<i>Pneumoco.</i>	-	+	+	-
4. T.K.	28	M	"	2×10	<i>α-strepto.</i> <i>Neisseria</i>	"	±	+	pain
5. H.K.	29	F	Acute pneumonia	1×12	<i>Pneumoco.</i>	-	+	+	-
6. K.O.	35	M	"	2×11	<i>Pneumoco.</i> <i>Proteus</i>	<i>Proteus</i>	-	-	-
7. K.O.	67	F	Acute bronchitis	1×16	<i>Staphy.</i> <i>β-strepto.</i>	"	-	-	-
8. Y.Y.	52	M	Pulmonary suppuration	2×10	<i>Pseudomo.</i>	"	-	-	-
9. K.H.	42	M	"	4×7	<i>Pseudomo.</i>	"	-	-	pain
10. K.Y.	59	F	"	1×13	<i>Proteus</i>	"	-	±	pain

## c) Biliary tract infection

Name	Age	Sex	Diagnosis	Dosis (g×D)	Bacteriological finding			Clinical effect	Side effect
					before	after	effect		
1. Y.W.	58	M	Acute cholecystitis	2×16	<i>E. coli</i> 1.5×10 <sup>4</sup>	-	+	+	-
2. Y.S.	70	F	"	3×16 2×4	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	" 10 <sup>2</sup>	±	±	-
3. Y.Y.	60	M	"	3×9 2×10	<i>Aerobacter</i> 4.4×10 <sup>5</sup>	" 6.1×10 <sup>3</sup>	±	+	pain
4. H.I.	23	F	Chronic cholecystitis	4×7	<i>Klebsiella</i> 1.9×10 <sup>5</sup>	-	+	-	-

Tab. 8 Results of treatment with carbenicillin

	No. of treated	Bacteriological effect			Clinical effect		
		+	±	-	+	±	-
Urinary tract infection	19	9	2	8	10	1	8
<i>E. coli</i>	8	4	1	3	5		3
<i>Pseudomonas</i>	3	2		1	2		1
<i>Proteus</i>	3	3			1	1	1
<i>Klebsiella</i>	2			2	2		
Others	3		1	2			3
Respiratory infection	10	4	1	5	5	1	4
<i>Pneumococci</i>	4	4			4		
<i>Pseudomonas</i>	2			2			2
<i>Proteus</i>	2			2		1	1
Others	2		1	1	1		1
Biliary tract infection	4	2	2		2	1	1
<i>E. coli</i>	2	1	1		1	1	
<i>Klebsiella</i>	1	1					1
<i>Aerobacter</i>	1		1		1		

治療期間中に菌が一時的に陰性化したものも含まれるが、この成績は治療の前後のものを示した。なお個々の症例についての説明は省略する。各種感染症の起炎菌により分類し、治療成績をまとめたものを Tab. 8 に示した。尿路感染症では18例に19回の治療を行ない、細菌学的に菌が消失したものは9例で47%であった。大腸菌は8例中4例、緑膿菌は3例中2例、変形菌は3例中3例であった。緑膿菌の例は1日4g使用のものである。肺炎桿菌の2例は無効であった。ただしこの例は臨床的には効果があり細菌学的所見と相異を示した。おおよそ抗菌力と相似した成績であった。呼吸器感染症では10例中細菌学的に効果のあつたものは4例で全例肺炎球菌によるもので、すべて臨床効果があつた。しかし緑膿菌、変形菌はいずれも無効であった。胆道感染症は4例で細菌学的に有効だつたものは2例で大腸菌1例、肺炎桿菌1例であった。

### 考 案

Carbenicillin の抗菌 spectrum の特長は緑膿菌や変形菌に対しても効果があるということである。47株の緑膿菌について抗菌力を調べると、50 mcg/ml に peak があり 25~200 mcg/ml に分布していた。BRUMFITT 等<sup>4)</sup>、KNUDSEN 等<sup>5)</sup>の報告でも 50 mcg/ml に peak があり、その分布もわれわれの成績と同様であった。緑膿菌によい抗菌力を示す Gentamicin, Colistin sulfate と較べるとこれらの薬剤は大部分が 12.5 mcg/ml 以下に分布し

ており MIC の点からは Carbenicillin はこの両者より大分劣るものである。JONES 等<sup>6)</sup>も同様の成績を示している。黄色ブ菌60株について MIC をみたが PC-G, Ampicillin に較べ高度耐性株は少ないが、peak は 6.3 mcg/ml と比較的高い値であつた。

Carbenicillin の体内動態をイヌを用いて行なつた。静注時の血中半減時間は 0.81 時間で、PC-G の 0.7 時間より僅かに延長している。各クリアランス値は PC-G より大きい。分布容積が Carbenicillin は 9.4 で PC-G の 6.1 より大きく、そのために各減少率の値が PC-G に較べ小さい値である。この差が血中半減時間の差になつていると思われる。Kr/Ks は両者ほとんど差がなく、全般的に見ると Carbenicillin は PC-G の体内動態と極めて類似したものである。胆汁中濃度は血中濃度に較べ極めて高い。尿中へも高濃度排泄され、回収率は 180 分で 51% であつた。

筋注時ヒトの血中濃度および尿中排泄をみると、血中濃度は 30 分に peak があり平均 18.2 mcg/ml で 6 時間で測定可能ではあるが、1 mcg/ml 以下であつた。尿中濃度は 6 時間までの蓄尿で平均 1,135 mcg/ml と高濃度に活性型の排泄をみ、回収率も 44.5% であつた。

Carbenicillin は PC 系の薬剤であり PC アレルギーのことが問題になる。PC-G との免疫学的交叉性を定量沈降反応と reversed PCA 反応を用いて検討した。抗 PC-G 血清に対する交叉性は 33.9% で構造上類似している Ampicillin は 61.8% と相異を示した。これは側

鎖部分の COOH 基と NH<sub>2</sub> 基の存在が影響している結果と思われる。また構造上異なる Cephalosporin C 系の薬剤より少ないことも興味のある結果であつた。抗 CET 血清については PC-G が 92.3% であるのに較べ、Carbenicillin は僅かに 1% であり立体構造の僅かな差が免疫学的にも大きな影響を示すものと考えられた。Reversed PCA 反応で PC-G と Carbenicillin の間の交叉性があることが認められた。これらの事実より割合は少くとも実際に使用するにあつては、充分ショック等の副作用に対して配慮する必要がある。

各種感染症 32 例に対して臨床効果を検討した。感染部位の菌が陰性化したものは 33 回の治療で 15 回であり、50% 以下であつた。緑膿菌と変形菌でみると、尿路感染症では有効であつたが、呼吸器感染症では無効であつた。このことは Carbenicillin の適応部位を考慮する必要があると考える。尿路感染症では高濃度のものが排泄されるので極めて効力があると思われるが、呼吸器感染症では投与方法などさらに検討する必要があると思う。胆道感染症に対しては症例が少なく、何も言えないが、胆汁中に高濃度に移行することから効果が期待し得るものである。

#### 結 語

Carbenicillin について基礎的臨床的検討を行なつた。緑膿菌に対する抗菌力は 50 mcg/ml に peak があり従来の抗緑膿菌抗生物質より劣るものであつた。イヌの体内動態では PC-G と似た様相をとり、胆汁中、尿中へ高濃度に排泄された。ヒトでも尿中へは極めて大量に排泄された。PC-G との免疫学的交叉性は 33.9% であるが、ショックに対する注意は必要であろう。臨床検討では尿路疾患に期待がもてるが、菌が陰性化したものは 50

% 以下であつた。

本論文の要旨は第 16 回日本化学療法学会総会に発表した。

#### 文 献

- 1) KUNIN, C. M. & FINLAND, M. : Persistence of antibiotics in blood of patients with acute renal failure. III. Penicillin, streptomycin, erythromycin and kanamycin. J. Clin. Invest. 38 : 1509~1519, 1959
- 2) 千秋隆 : 腎障害時における各種抗生物質の体内動態に関する研究. Chemotherapy 15 : 593~601, 1967
- 3) 堀内淑彦, 瀧美剛 : Hetacillin ならびに Dicloxacillin の抗原性—Penicillin G との免疫学的交叉性について. J. Antibiotics, Ser. B 20 : 222~225, 1967
- 4) BRUMFITT, W. A. PERCIVAL & D. A. LEIGH : Clinical and laboratory studies with carbenicillin, a new penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Lancet 1 : 1289~1293, 1967
- 5) KNUDSEN, E. T., G. N. ROLINSON & R. SUTHERLAND : Carbenicillin : A new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Brit. Med. J. 3 : 75~78, 1967
- 6) JONES, R. J. & E. J. L. LOWBURY : Prophylaxis and therapy for *Pseudomonas aeruginosa* infection with carbenicillin and with gentamicin. Brit. Med. J. 3 : 7982, 1967

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CARBENICILLIN

KEIMEI MASHIMO, YASUMICHI KATO, AKIRA SAITO, MASUMI TOMISAWA,  
HIROSHI FURUKAWA, TAKANORI SAKURABA, YOSHITAKA MATSUMOTO,  
KAZUSHI TANAKA, KATSUHIKO MATSUI, MASARU FUJINE,  
ICHIRO NAKAYAMA & AIJI KOJIMA

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine

The results of some studies on carbenicillin were summarized as follows :

1. The M. I. C.'s of carbenicillin for 47 strains of *Pseudomonas aeruginosa* were in the range 25 to 200 mcg/ml, 24 strains were 50 mcg/ml, by plate dilution method.
2. Following an intravenous administration 20 mg/kg in dogs, blood levels, biliary and urinary

recoveries were studied. Bile and urine levels were very high and urinary recovery was 51%. As the results of these studies were calculated as follows: T/2 was 0.81 hour, DV 9.4 L, Cr 88.4 ml/min, Cb 3.98 ml/min, Kr 0.59 and Kb 0.026.

3. Blood levels and urinary recoveries in adults were measured following a single intramuscular 1g dose. The highest blood level was 18.2 mcg/ml after 30 minutes and urinary recovery was 44.5%.

4. By quantitative precipitin reaction carbenicillin-bovine-gamma-globulin conjugate (CBPC-BGG) precipitated 33.9% of antibenzylpenicilloyl-human-gamma-globulin (BPO-HGG), but CBPC-BGG showed a little cross reactivity against rabbit anti-cephalothin-human-serum-albumin. By reversed PCA reaction in guinea pigs, also, CBPC-BGG cross-reacted with anti-BPO-HGG.

5. Thirty-two patients with various infections were treated, receiving 1g intramuscularly two times daily for 5~23 days. Fifteen cases were cured excellent on bacteriological findings. Urinary tract infections caused by *Pseudomonas* and *Proteus* were cured, however, respiratory infection caused by these organism were failed.