

Carbenicillin の基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・横山紘一・中村 隆

東北大学医学部中村内科

緒 言

緑膿菌、変形菌等グラム陰性桿菌感染症が、抗生物質に感受性が元来低いことによつて治療上困難を極めている。しかも抗生物質の多用、副腎ステロイドホルモンの使用、宿主の異常状態（肺気腫、白血病、気管支肺炎）等によりこれら感染症の増加は近年注目されており、この菌群に対して有効な抗生剤の出現が要請されていた。

この時期に Beecham 社研究陣により開発された半合成 PC 系抗生剤 Carbenicillin (disodium α -carboxybenzyl penicillin) の上記疾患に対する効果が報ぜられ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾、私共も藤沢薬品工業株式会社より本剤の提供を受けたので、主として慢性呼吸器感染症に対する効果を検討し、さらに私共の行なっている大量点滴法⁵⁾にも充分応用可能であることを確認したので、種々な基礎

的検討成績も併せて報告する。

A) 基礎的検討

1) 呼吸器由来菌の感受性：

実験方法：中村内科1968年2月～4月までの呼吸器由来 coagulase 陽性菌26株につき、HI 寒天培地に薬剤混入した培地を pH 7.2～7.4 に調整し、接種菌量は 10^8 /ml になるようにした。

この方法は2)に記載するグラム陰性桿菌においても同様である。どの実験においても前者では黄ブ菌 209P 株、後者では大腸菌 NIHJ 株を control に加えた (Carbenicillin は以下 CB-PC と略記する)。

成績：1.6 mcg/ml～>100 mcg/ml に分布し、peak は 6.2～12.5 mcg/ml に存する。PC-G と CB-PC の相関をみると図1のごとく相関が推定されるが、高度 PC-G 耐性菌は CB-PC に感受性が高い傾向がある。

第1表 呼吸器由来 G(-) 桿菌の感受性

菌		M I C (mcg/ml)								
		SM	CP	TC	KM	KN	CB-PC	AB-PC	CER	NA
<i>E. coli</i>	1	0.4	3.1	3.1	0.8	0.4	>100	12.5	3.1	3.1
	2	>100	6.2	3.1	6.2	1.6	>100	50	—	—
	3	100	>100	>100	3.1	1.6	6.2	3.1	3.1	6.2
	4	>100	>100	>100	6.2	1.6	25	12.5	6.2	6.2
	5	0.8	1.6	0.8	3.1	1.6	3.1	1.6	1.6	1.6
	6	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	25	6.2
<i>Klebsiella</i>	1	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	50	12.5
	2	1.6	12.5	6.2	1.6	0.8	>100	>100	6.2	25
	3	>100	100	>100	100	25	>100	50	6.2	6.2
	4	1.6	12.5	6.2	3.1	0.8	>100	>100	6.2	12.5
	5	1.6	6.2	3.1	3.1	1.6	>100	>100	25	6.2
	6	50	6.2	3.1	25	3.1	>100	>100	12.5	12.5
<i>Cloaca</i>	1	1.6	25	>100	12.5	6.2	12.5	50	>100	1.6
	2	1.6	50	>100	12.5	12.5	25	50	>100	3.1
	3	1.6	12.5	6.2	3.1	1.6	>100	>100	>100	12.5
	4	1.6	12.5	6.2	3.1	1.6	12.5	25	>100	12.5
<i>Pyo.</i>	1	25	>100	50	100	50	50	>100	>100	>100
	2	50	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	100
	3	50	>100	50	100	50	>100	>100	>100	100
<i>Citrobacter</i>	1	12.5	12.5	3.1	1.6	1.6	12.5	25	>100	6.2

第1表付 *Pyo.* の CB-PC 感受性

<i>Pyo.</i> 株数	M I C (mcg/ml)					
	≤5	12.5	25	50	125	250 < 250
	1	1	1	3	1	

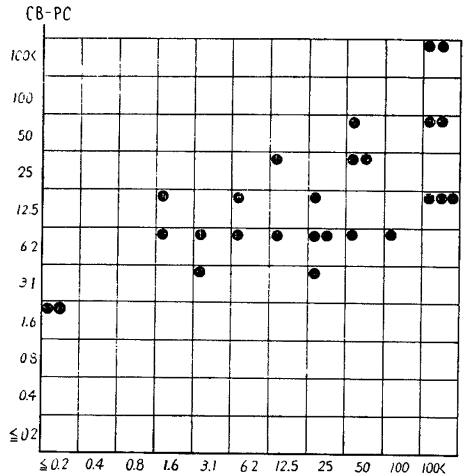


図1 CB-PC と PC-G の相関 Staphylo. 26株

ただし PC-G 感性菌の場合は逆になっている。

2) 呼吸器由来グラム陰性桿菌の感受性 (第1表)

1968年3~6月に得られた呼吸器由来グラム陰性桿菌20株 (*E. coli* 6株, *Klebsiella* 6株, *Cloaca* 4株, *Pyocyaneas* 3株, *Citrobactor* 1株)の各種抗生剤に対するMICを示した。*Pyocyaneas*はこの菌の他に7株につきCB-PCに対してMICを検討したが、この成績は第1表付に示してある。この成績より見ると他の抗生剤に比しMICは*E. coli*, *Cloaca*だけで見ると必ずしも優れてはいない。

肺炎桿菌は全株MICは >100 mcg/ml であり, *Cloaca* の CER に対する感受性に極めて近似である。

本剤は緑膿菌感染症の治療ならびに予防に用いられているが、私共の成績では ≤5 mcg/ml から 250 mcg/ml に分布しており、表1の *Pyocyaneas* は 100 mcg/ml 以上については検討していないので不明確である。

3) 臓器内濃度

100 g ラットに CB-PC 10 mg を筋注し, 30', 1時間 30', 3時間, 5時間, 7時間と放血屠殺し, 各臓器を5倍量の PBS を加えて Waring Blender を用いて乳剤として後, 3,000 r. p. m. 20' 遠心後, その上清につき *B. subtilis* PCI 219株を被検菌として Cup 法にて測定した。その成績を図2に示す。すなわち注射後 30' 値が各臓器共に最高値で腎, 肝, 肺, 血液の順であり, 腎

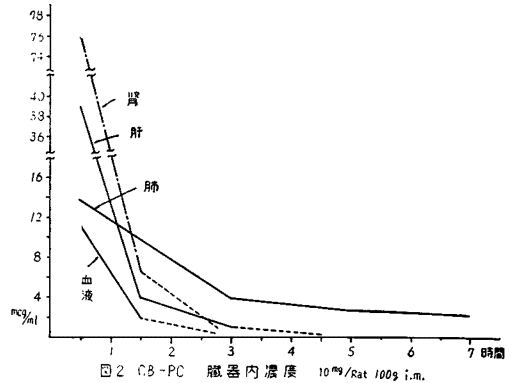


図2 CB-PC 臓器内濃度 10mg/Rat 100g i.m.

の最高値は 76 mcg/ml, 肝: 39 mcg/ml, 肺: 13.5 mcg/ml, 血液: 11.2 mcg/ml であつた。1時間 30' 値は急速に減少するが, 3時間での値は, 肺と肝において測定可能であり, 肺 3.9 mcg/ml, 肝 1 mcg/ml を示し, 5, 7 両時間とも肺にのみ存在し 5 時間値 3.6 mcg/ml, 7 時間値 2.2 mcg/ml であつた。この成績は肺感染症を中心に研究している私共には興味深い。

B) 臨床的検討

1) 血中濃度

図3に示す3症例に 1g 筋注後1時間, 2時間, 3

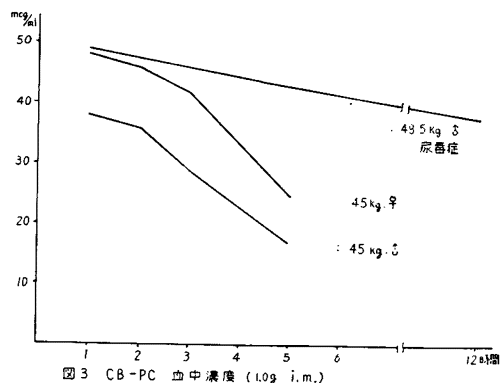


図3 CB-PC 血中濃度 (1.0g i.m.)

時間, 5 時間後の血中濃度を *B. subtilis* PCI 219株を被検菌として Cup 法により測定した。慢性腎炎(尿毒症) 1 症例では12時間後の血中濃度も測定した。すなわち peak は 3 例共に 1 時間値であり, 37 mcg/ml~48 mcg/ml であり, 腎正常例では比較的緩徐に血中濃度は下降し, 5 時間値では 16~25 mcg/ml で 1 時間値の約 1/2 の値を示した。高度腎障害例では 12 時間値でも 38 mcg/ml であり, 血中に高濃度に残存していることが知られた。

2) 点滴療法による血中濃度と喀痰中濃度

慢性難治性呼吸器感染症(例: 慢性気管支・気管支梢

炎、高度気管支拡張症、肺膿瘍) に対する化学療法の1つとして私共は抗生物質の大量点滴療法を施行し効果を挙げてきた。

そこで本療法の基礎として CB-PC 8.0 g を 5%ブドウ糖 500 ml に溶解し、3時間かけて点滴し、経時的血中濃度推移を追求し、1例については連続3日間の点滴中の喀痰中濃度と終了後6時間の喀痰中濃度を測定した。喀痰中濃度は倍量の PBS を加えて乳鉢にて磨碎し、遠心後上清につき *B. subtilis* PCI 219株を用いて Cup 法により測定する方法をとった。その成績を図4に示す。peak 値は共に 300, 340 mcg/ml とほぼ同様

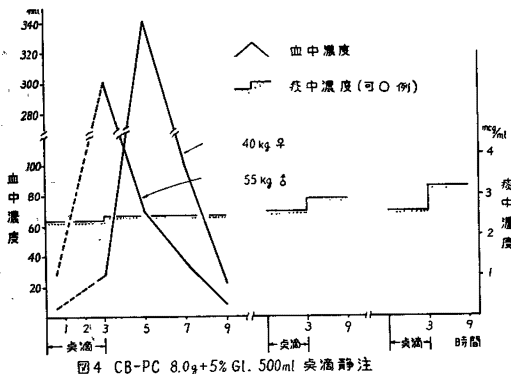


図4 CB-PC 8.0g+5%Gl. 500ml 点滴静注

で、下降の pattern もほぼ同様であるが、例と例では2時間の全体的ズレがみられた。私共の AB-PC, CER, MCI-PC 等、本法での経験によると例が典型的経過と推定しうる⁵⁾。すなわち点滴終了時に peak 値に達する pattern である。喀痰中濃度は初日、次日、次々日と高まっており、このことは私共の PC 系抗生

剤ですでに示した点であり、肺内蓄痰の多い症例での典型的 pattern である。痰中濃度が 2.5~3.2 mcg/ml に達していることはインフルエンザ菌が本剤に対しての感受性がほぼ 0.5 mcg/ml であるとの報告と考えあわせ、インフルエンザ菌感染症の化学療法剤たりうることを示すものと言えよう。

3) 他剤併用療法時の血清総合抗菌力

私共はこれまで血中濃度を測定する方法として、重層法、Cup 法等の従来用いられている方法ではなく、経時的採取血清のブイオン希釈系列に一定既知菌を接種して、18時間後のブイオン混濁度あるいは、菌の定量を行なう方法を時おり発表してきた⁶⁾。この方法は最近再認識され始めている。しかもこの方法は抗生剤単独ではなく併用の際、ますます有用な方法でもあり、生体内と近似の方法と考えられる。この意味で CB-PC 4.0 g, MCI-PC 2.0 g (Orbenin) の点滴療法終了1時間後の血清希釈系列 (10×-640×) に黄ブ菌を 10⁵/ml 接種 (MIC: MCI-PC 0.8 mcg/ml, CB-PC 6.2 mcg/ml) したところ、10× では完全抑止、20× では不完全抑止、40× 以上の希釈では抑制なしの結果を得た。この実験は臨床症例表の No. 5. 敗血症の疑いの症例で行なわれた。

4) 臨床応用成績

応用症例は一括して、第2表に示す。

興味ある症例について簡単に記載する。

症例1は長期間 SMON 病にて病臥中の患者で大腸菌による膀胱炎あり、本剤投与により次日より尿清澄となり、菌数も 7,500×10⁴/ml より <5,000に減少した。

症例3は肺瘍症例で巨大空洞存在し喀痰量も多く混合感染が疑われた。本剤を40日間1日4.0 g宛筋注したが、

第2表 CB-PC 臨床成績

氏名	年齢	性	疾患	分離菌	使用法 (×日数)	総量 (g)	効果	副作用	
1	64	♂	膀胱炎	<i>E. coli</i> >500万/ml	4.0g×7	28	+	なし	
2	49	♀	胆道癌 胆道感染症		4.0g×7	28	+	なし	
3	44	♂	肺混合癌	混 合	4.0g×40	160	±	なし (肝機能正常)	
4	27	♂	慢性腎炎 尿毒症性肺炎	不 明	1.0g×7 (3~5日毎)	7	-	なし	
5	51	♀	敗血症疑 (粟粒結核)	血中 G(-) 桿菌 (結核菌)	4.0g MCI-PC 2.0g) ×7 点滴	28	-	なし	
6	40 kg	47	♀	慢性気管支炎	インフルエンザ菌 10 ⁵ /ml (局所痰)	8.0g + 5% Gl. 500ml 点滴静注 ×6	48	++	食欲低下?
7	55 kg	61	♂	"	大腸菌 10 ⁵ /ml (局所痰)	8.0g + 5% Gl. 点滴静注 ×1	500 ml	-	なし

空洞の大きさは変わらず空洞内貯溜液も変化しなかつた。ただし本症例での気管支局所採痰成績は陰性であつたので、肺病そのものの病巣を否定できない。注目すべき点はいかかるとも長期間の投与によつても血液像、肝機能に変化は認められなかつた点である。

症例4：慢性腎炎末期症例であり、腹膜灌流、人工腎臓施行中の患者であり、既述の血中濃度推移から3～5日間に一度本剤1gを筋注し、感染を防禦することを目的として使用した。本剤使用中に尿毒症性肺炎を認めたが、本肺炎は単なる細菌性肺炎ではなく、肺浮腫がなくなれば喀痰も消失していた。この薬剤を使用することにより食思不振、下痢等の症状は本症例のような電解質管理の重要な疾患でも認められなかつた。

症例5：心嚢炎の存在があり、高熱持続の症例で1回血中にグラム陰性桿菌が証明されたために、敗血症が疑われ、本剤とMCI-PC (Orbenin) の併用ならびに副腎皮質ホルモンが使用された。しかし経過中結核菌が急性肺炎の臨床像を示す時期に、気管支局所痰中より証明され不幸な転帰をとつた症例である。

症例6：本症例は本院婦人科に Carcinoma in situ の手術後コバルト照射をうけていた症例であるが、手術中喀痰量極めて多く、ために中止せざるを得なかつたほど喀痰量の多い症例であり、当科に治療を依頼された症例である。私共の気管支局所採痰法⁷⁾を施行したところ、インフルエンザ菌が 10^6 /ml 純培養に得られインフルエンザ菌性気管支肺炎と診断されたが、既往より所謂 Sinobronchitis であり、気管支造影でも証明された。その治療ならびに経過は図5に示す。CB-PC 8.0 g を

ことは本剤の優れた点と言える。副作用として特に本剤に明らかな関係の推定されるものはなかつた。

考 察

Beecham 研究所により開発された Carbenicillin (α -Carboxybenzyl Penicillin) は、1967年に緑膿菌や変形菌に有効でかつ安全性の極めて高いことから、これら菌の主として尿路感染症に応用され効果を挙げていることが報告された¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。殊に本剤の特徴は変形菌 (*Proteus mirabilis* に限局しない) に Aminobenzyl-PC や CER と比較しても優れた効果を示していることが挙げられようが、このことは変形菌による尿路感染症に100%有効率を挙げているとの Percival²⁾ 等の報告によつても裏付けられるし、これまで緑膿菌に有効な Polymyxin, Colistin, Gentamicin が腎毒性等の副作用から使用制限がかなり厳しいものとなつていたので、緑膿菌の CB-PC に対する感受性が必ずしも高くなくとも、安全性の故に大量用いるとのことから本剤の効果が期待しうるとの2点にあらう。

私共はこれまでの諸報告と大差のない成績を、グラム陰性菌の CB-PC に対する感受性検討で得ており、呼吸器由来緑膿菌では殆ど一致していた。しかし変形菌に関しては呼吸器由来菌を本年得ることができなかつた関係上検討できなかつた。私共は PC 系抗生剤の大量点滴療法を難治性呼吸器感染症ならびに重症感染症に応用しかなり有意とすべき成績を得ているので、敢えて CB-PC と PC-G のブ菌に対する効果を MIC によつて比較してみたところ、PC-G 高度耐性菌に対しては CB-PC のなお優れている場合のあることを示した。CB-PC 8.0 g 点滴法の peak は 300 mcg/ml に達することを考慮しての検討である。

グラム陰性桿菌呼吸器感染症に限つて CB-PC を考慮した場合には緑膿菌、肺炎桿菌、インフルエンザ菌の3菌が注目される。緑膿菌の CB-PC に対する感受性が62～125 mcg/ml であることを考慮すると、私共の1g筋注あるいは8.0 g点滴法によつても治療効果を得ることは困難であらう。

肺炎桿菌に対しては CB-PC 100 mcg/ml では全株抑え得ないことより、本剤による治療効果は極めて困難であり、殊に急性肺炎桿菌性肺炎では、その感が深い。

インフルエンザ菌の本剤に対する感受性は 0.5 mcg/ml である¹⁾ことから前2者に比較して極めて有用性の高いことが期待された。しかもインフルエンザ菌が慢性呼吸器感染症の最も重要な起炎菌であることを考えると AB-PC と共に有力な薬剤と考えられる。この立場で本

日	24/V	25	26	27	28	29	30	31	1/VI	2
治療	↓		↓							
(印：気管支内噴霧注入)	(AB-PC 1.0g)		(NK 1006 200mg)				(CB-PC 8.0g)			
	Cortisone 1mg		Cortisone 1mg				5% GI. 500ml			
喀痰性状	60ml 80 90		100	80	30	20	20	10		
	膿黄白		淡黄白		淡黄粘			粘白		
分離菌	H. infl. 10^6 /ml (気管支局所痰)									常在菌 (喀痰)
咳	+++	++	++							±
息切れ	+			±						-
赤沈	38									

初診時 (肺機能 VC 2.82l (+5%), I' VC 67.8%, CVI 0.84
血液ガス PaO₂ 76, PaCO₂ 42, pH 7.43, 重炭酸塩 27

図5 A.K.47x ♀ 40kg. Sinobronchitis + carc. in situ (Uterus)

5%ブドウ糖 500 ml に溶解し、点滴し、24/V～3/VIまで(2/VIのみ投与せず)6日間施行した。その結果は著明に減少し、インフルエンザ菌も消失し退院せる症例であり、本症の難治性の点を考慮すると著効例と言いうる。インフルエンザ菌による慢性呼吸器感染症の多い今日、喀痰中にも本法によれば2～3 mcg/ml 移行する

剤を検討することは有意義である。私共の成績では CB-PC 8.0 g 点滴法の際、喀痰中濃度は 2~3 mcg/ml と上昇しており、私共の考案した気管支局所採痰法⁷⁾により起炎菌がインフルエンザ菌と決定された症例で、CB-PC 8.0 g 点滴法により著効を収め得たことは甚だ興味深い。

CB-PC に止らず、PC 系抗生剤 (PC-G, MCI-PC, AB-PC), Cephalosporine C 系抗生剤 (CER) 等が水に易溶でありかつ安全性の高いことから、私共はこれら薬剤の大量点滴療法 (5%ブドウ糖 500 ml に溶解し 3 時間かけて点滴する方法) を行ない、慢性難治性呼吸器感染症の治療に応用し、見るべき効果を得たが、その成績は本年の化学療法学会において発表した⁵⁾。本剤に関する経験は 2 症例であるが、PERCIVAL²⁾等はグラム陰性菌敗血症に 1 日 15~21 g を点滴静注していることを報告していることと考えあわせ興味深い。

結 論

Carbenicillin について基礎的臨床的検討を行ない、次の成績を得た。

1) 1968年 2~6 月に中村内科において分離された呼吸器由来病原菌の CB-PC に対する感受性分布は PC-G と相関がよいが、PC-G 高度耐性菌中 CB-PC に耐性の低いものがある。

2) 同時期に得られた呼吸器由来グラム陰性桿菌の CB-PC に対する感受性は、肺炎桿菌が最も悪く、全株 >100 mcg/ml であり、緑膿菌の多くは 50~250 mcg/ml の間に存在した。

3) ラッテを用いた CB-PC の経時的臓器内濃度は筋注 30' 後がすべてピーク値で腎、肝、肺、血液の順であつたが、肺に最も長く持続した。

4) 血中濃度は 1g 筋注の場合 1 時間値 37~48 mcg/ml に達し、腎正常 2 例は 5 時間値でやや 2 分の 1 に低下した。ただし高度腎障害例では 12 時間後でも約 10 mcg/ml

の低下を示したにすぎない。

5) CB-PC 8.0 g の 5%ブドウ糖 500 ml 溶解液 3 時間点滴静注法 2 症例の血中濃度は peak 値は約 300~340 mcg/ml に達し、かつ喀痰中濃度は 2~3 mcg/ml であつた。

6) CB-PC 使用臨床経験例は 7 症例であつたが、インフルエンザ菌性気管支・気管支肺炎に対し 8.0 g 大量点滴静注法により著効を収め得た。

7) 副作用は 1 日 4.0 g 40 日間使用症例でも肝機能、血液像に著変なく他の 6 症例でも本剤と明らかな関係の推定される副作用は認め得なかつた。

文 献

- 1) ACRED, P., BROWN, D. M., KNUDSEN, E. T., ROLINSON, G. N. & SUTHERLAND, R.; New semi-synthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Nature 215, 25, 1967
- 2) PERCIVAL, A. & LEIGH, D. A.; Clinical and laboratory studies with carbenicillin. Lancet I. 1289. 1967
- 3) JONES R. J. & LOWBURY, J. L.: Prophylaxis and therapy for *Pseudomonas aeruginosa* infection with carbenicillin and with gentamicin., Brit. Med. J. II. 79, 1967
- 4) KNUDSEN, E. T., ROLINSON, G. N. & SUTHERLAND R.; Carbenicillin: a new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Brit. Med. J. II. 75, 1967
- 5) 中村隆・松本慶蔵・横山紘一・昭和43年日本化学療法学会総会発表・総合臨床投稿予定
- 6) 中村隆・松本慶蔵・斎藤順治・昭和42年東日本化学療法学会発表
- 7) 中村隆・松本慶蔵・横山紘一・新しい気管支局所採痰法について・日本医事新報 No. 2296, 1968

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CARBENICILLIN

KEIZO MATSUMOTO, KOICHI YOKOYAMA & TAKASHI NAKAMURA,

The First Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine

1) The activity distribution of carbenicillin against clinical pathogenic isolates from the respiratory airway (1968. Feb. -June) was measured. All pathogenic *Staphylococci* (26 strains) were inhibited by 1.6 ->100 mcg/ml. The strong correlation of carbenicillin and penicillin G against *staphylococci* was found, but some high resistant strains to penicillin G were low resistant to carbenicillin. All *B. Klebsiella* (6 strains) were inhibited by >100 mcg/ml, but *Pseudomonas aeruginosa* was inhibited by 50 -250 mcg/ml.

2) The blood peak level (37-48 mcg/ml) of carbenicillin obtained in one hour after 1.0 g intramuscular injection and the blood titer of two cases of normal renal function were 1/2 five hours after but the high renal failure case showed a 10 mcg/ml level down than the peak titer twelve hours after. The blood peak level in the two cases of intravenous drop administration of carbenicillin 8.0 g in 500 ml 5% glucose solution was 300-340 mcg/ml and the sputum level was 2-3 mcg/ml.

3) Rat tissue assays showed the peak titer of each tissue obtained in a half hour after intramuscular injection and kidney had the highest activity of carbenicillin and other tissues were in the following order, liver, lung and blood. Especially the high activity of lung was found for long hours.

4) Our clinical cases were seven. In the *H. influenzae* bronchobronchiolitis, good result was obtained by the intravenous drop administration of carbenicillin 8.0 g.

Neither side effect nor toxicity of carbenicillin was found.