

Carbenicillin にかんする研究

上田 泰・松本文夫・中村 昇
 斎藤 篤・野田一雄・大森雅久
 古屋千鶴子・中村喜典・宇都宮光明
 東京慈恵会医科大学上田内科

〔I〕はじめに

Carbenicillin (CB-PC と略) は構造上 Ampicillin (AB-PC と略) に類似した広域合成 PC 剤である。AB-PC とは違つたいくつかの特徴があるので本剤について基礎的事項ならびに臨床成績の検討を試みた。

〔II〕実験方法

1. *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* の感受性の測定

病巣由来の *E. coli* (25株), *Proteus mirabilis* (10株), *Pseudomonas* (30株) に対する CB-PC の感受性を平板希釈法によつて測定した。使用培地は pH 7.2 の Heart infusion agar で、薬剤の希釈系列は 100 mcg/ml から 0.2 mcg/ml までの 2 倍希釈である。接種菌量は 18 時間ブイヨン培養菌液の 1 白金耳 (内径 1 mm) で、37°C 24 時間培養後、菌の発育の有無を観察し、菌の発育が阻止された最小濃度をもつて MIC とした。

2. 吸収, 排泄

1) 血中濃度

健康成人 3 例および種々の程度の腎機能障害を有する慢性腎疾患患者 (慢性糸球体腎炎) 7 例について CB-PC 1.0 g 1 回筋注し、筋注後 30 分, 1, 2, 4, 6, 12 および 24 時間の血中濃度を測定した。また、健康成人に対しては本剤筋注前 30 分に、Probenecid 0.5 g を経口投与した際の血中濃度の測定も行ない、非併用時のそれと cross over で比較した。測定は溶連菌 S 8 株を検定菌とした鳥居・川上重層法により行なつた。

2) 尿中濃度ならびに尿中排泄量

CB-PC の血中濃度測定の際、同時に本剤筋注後 1 時間まで、1~4 時間、4~6 時間の尿中濃度を測定し、これに尿量を乗じて 6 時間までの尿中回収率を算出した。測定は血中濃度同様、溶連菌 S 8 株を用いた重層法により行なつたが、被検尿は pH 7.2 のリン酸緩衝液で 50~100 倍に希釈し、測定に供した。

3) 腹膜灌流液濃度

腹膜灌流施行中の慢性腎不全患者に CB-PC を灌流開始前 1.0 g 1 回筋注し、灌流中の血中濃度を経時的に測定。また、10 回の各灌流液中濃度も測定して灌流液中への CB-PC の回収率を算出した。一方、毎回の灌流液 (2,000 ml) に 200 mg の本剤を混入して、腹腔内に投与したときの血中濃度を測定し、腹膜を介しての血中への移行状況を検討した。なお、血中濃度の測定は前記のごとく溶連菌 S 8 株を用いた重層法によつて行ない、灌流液中濃度測定は溶連菌を用いると阻止帯が不鮮明となるために枯草菌 PCI 219 株を用いた重層法により行なつた。

4) 臓器内濃度

体重 150 g 前後の Wister 系 rat を用い、CB-PC を 20 mg/kg 1 回筋注し、筋注後 15 分, 30 分, 1 時間にそれぞれ 3 匹あて断頭して脱血した後、肺、肝、腎および脾の各臓器を剔出、その一定量に 5 倍量の pH 7.2 リン酸緩衝液を加え、これを homogenizer で乳化し、その遠心上清を測定の前試料とした。測定は血中濃度同様、溶連菌 S 8 株を用いた重層法により行なつた。

3. その他

1) 腎 Clearance

健康成人 3 例について CB-PC の腎 clearance 値を bioassay によつて測定した。

2) 腎排泄機序

Stop flow 法によつて CB-PC の腎排泄機序を検討した。体重 15 kg 前後の健康犬を用い、10% mannitol 液を頸静脈より点滴静注して浸透圧利尿を惹起させ、mannitol 液には CB-PC および Sodium para-aminohippurate (PAH) を添加した。いつばう、一側尿管を側腹部切開により露出し、これに polyethylene 管を挿入して一側腎尿を自由に採取できるようにした。尿量が一定に達したとき polyethylene 管に clump をかけ、尿流を遮断した。これより 6 分後、Sodium thiosulfate を静注、さらに 2 分後 clump をはずしてほぼ一定量の尿を連続的に別個の容器に採取し、各尿の Na⁺, K⁺, PAH, Sodium thiosulfate および CB-PC の濃度を測定して CB-PC の腎排泄機序を調べた。CB-PC の測定は bioassay によつ

た。

4. 臨床成績

内科系感染症のうち急性膀胱炎2例, 急性腎盂腎炎4例, 慢性腎盂腎炎6例, 腎膿瘍1例, 計13例に本剤を1日1.0~2.0g 原則として筋注投与した。原因菌の消長, 発熱, 膀胱炎症状, 腰痛などの臨床症状ならびに尿沈渣所見(白血球, 白血球塊, 白血球円柱, pale cells など), 白血球数, 赤沈値などの臨床検査成績を目標に本剤の臨

床効果を検討した。なお, 臨床効果判定はすでにわれわれが発表した点数表示による腎盂腎炎の臨床効果判定基準によつた。

(III) 成 績

1. *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* に対する感受性

病巣由来の *E. coli*, *Proteus mirabilis* および *Pseudomonas* に対する CB-PC の感受性は図 1・2・3 のごとくで, *E. coli* は 25 株中 20 株 (80%) が, *Proteus mirabilis* は 10 株中 9 株 (90%) が 12.5 mcg/ml 以下で発育が阻止された。これらを AB-PC のそれと比較すると *E. coli* では AB-PC のほうが感受性は鋭敏であるが, *Proteus mirabilis* は両剤ともほぼ等しい感受性を示している。*Pseudomonas* に対する CB-PC の感受性分布は 25~100 mcg/ml 以上であつて, Gentamicin, Colistin, Polymyxin-B などに比較すると感受性は鈍である。

2. 吸収, 排泄

1) 血中濃度

健康成人 3 例に CB-PC 1.0g 1 回筋注した際の血中濃度の平均値は表 1 のごとくで, 30 分後に peak があり, 19.2 mcg/ml に達し, peak 後の血中濃度は急速に減少し, 6 時間後は 1 mcg/ml 以下で, half life は 1.1 時間である (表 2)。

表 1 Carbenicillin の血中濃度
1.0g 1 × I. M. inj.

	30'	1'	2'	4'	6'	B. W. kg
1	15.8	11.3	3.9	1.4	0.8	60
2	22.4	20.6	6.3	2.7	—	53
3	19.3	17.5	5.2	1.2	—	58
Average	19.2	16.5	4.8	1.8	0.3	

表 2 Carbenicillin Half life

Antibiotics	Half life
CB-PC	1.1 hrs.
AB-PC	0.8
PC-G	0.5
CET	0.7
CER	1.1

種々な程度の腎機能障害を有する慢性腎疾患患者の血中濃度の推移は図 4 のごとくで, 腎機能が低下するほど血中濃度は高く, 長く維持する。GFR 30 ml/min 以

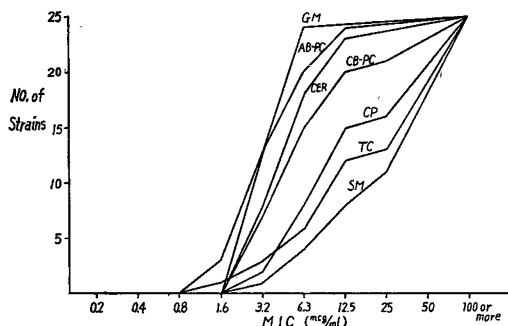


図1 *E. coli* の Carbenicillin に対する感受性
25 株

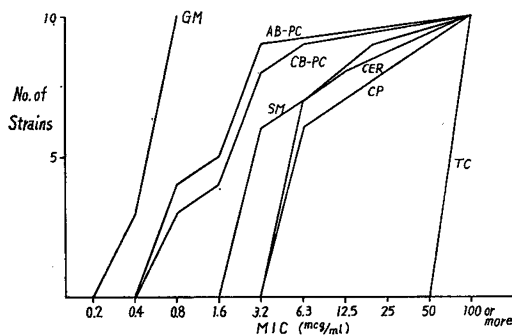


図2 *Proteus mirabilis* の Carbenicillin に対する感受性
10 株

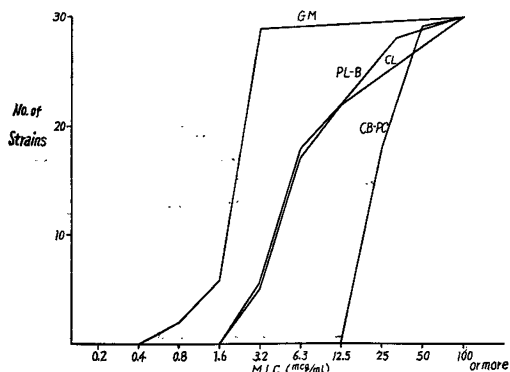


図3 *Pseudomonas* の Carbenicillin に対する感受性
30 株

下の症例では血中濃度は著しく延長し、half life は8~17時間となる。また CB-PC の GFR と half life との関係は図5のごとくで、PC-G, Cephaloridine, Cephalothin と同等の傾向である。

健康成人3例に Probenecid 0.5g 併用した際の本剤

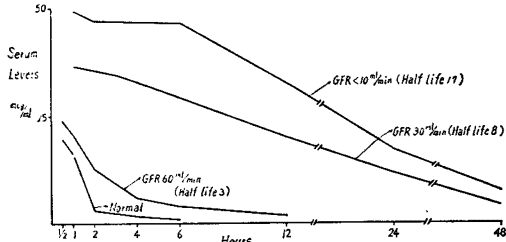


図4 腎機能障害患者の Carbenicillin 血中濃度の推移
1.0g 1 x 1.Minj

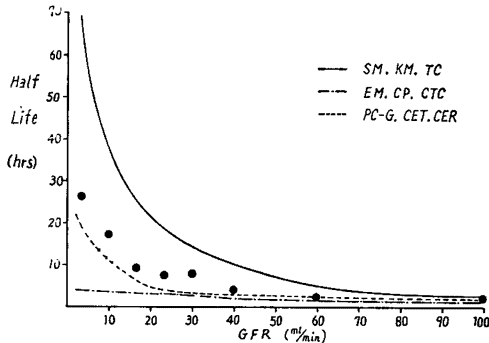


図5 Carbenicillin の Half life と GFR との関係

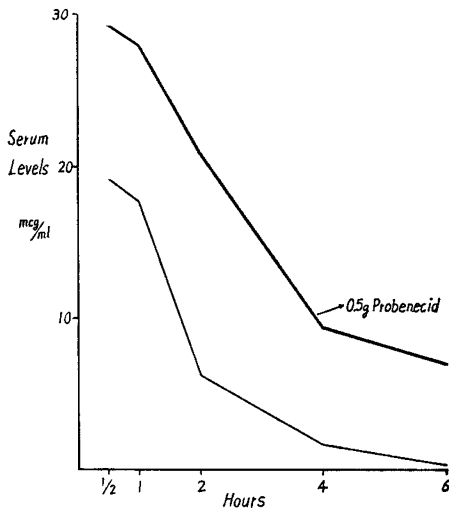


図6 Carbenicillin の血中濃度
Probenecid 併用
1.0g 1 x 1.Minj 3 Adults

の血中濃度の平均値は図6のごとくで、単独投与時のそれと比較して高い血中濃度がえられ、30分値は29.8 mcg/ml であり、6時間後もなお7.2 mcg/ml の血中濃度がえられた。この成績は本剤の腎排泄が尿管管に由来するところが大きいことを示している。

2) 尿中濃度ならびに尿中排泄量

健康成人3例の CB-PC の尿中排泄は図7のごとくで、6時間までの尿中回収率は平均60%で、この間の尿中濃度は500~1,700 mcg/ml であつて、本剤の尿中排泄は大である。また、高度腎機能障害患者 (GFR < 10 ml/min) の尿中回収率は0.3%前後であり、尿中濃度も100 mcg/ml 以下となつている。Probenecid 併用時のそれは83.5%あるいは300~900 mcg/ml と非併用時に比較してはるかに低値を示した。これは本剤の尿管管からの排泄が Probenecid によつて抑制されることを意味している。

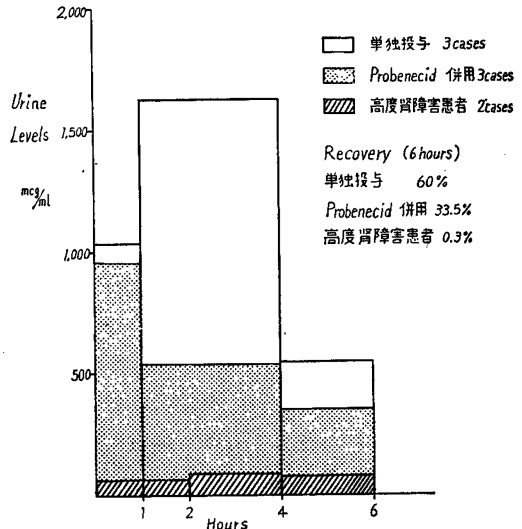


図7 Carbenicillin の尿中排泄
1.0g 1 x 1.Minj

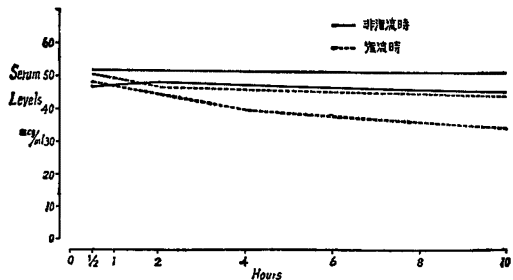


図8 灌流時時の Carbenicillin の血中濃度
1.0g 1 x 1.Minj

3) 腹膜灌流液濃度

腹膜灌流時の CB-PC (筋注) の血中濃度は図 8 のごとくで、非灌流時のそれと比較すると明らかに下降傾向を示し、かつ、この際の灌流液中濃度は 8~12.5 mcg/ml で、回収率は平均 20.4% であり、腹膜を介しての血中から腹腔への本剤の移行はかなり良好で、Cephaloridine とほぼ同等である (表 3)。いつぼう、10回の灌流中毎回本剤を 200 mg 腹腔内に投与したときの血中濃度は図 9 のごとくで、灌流終了時には 13~25 mcg/ml に達し、本剤の腹膜からの血中への移行はかなり良好である。

表 3 Carbenicillin の腹膜灌流液中回収率

Antibiotics	Recovery
CB-PC	20.4%
CER	19.4
GM	16.7
KM	15.6
TC	7.8

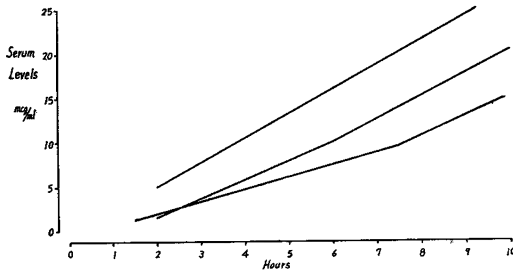


図 9 腹膜灌流時の Carbenicillin の血中濃度
毎回 200 mg 腹腔内投与

4) 臓器内濃度

Rat における CB-PC の臓器内濃度は図 10 のごとくで、腎および肝内濃度が圧倒的に高く、ついで、血清、肺、脾の順である。この成績は AB-PC のそれとよく類似している。

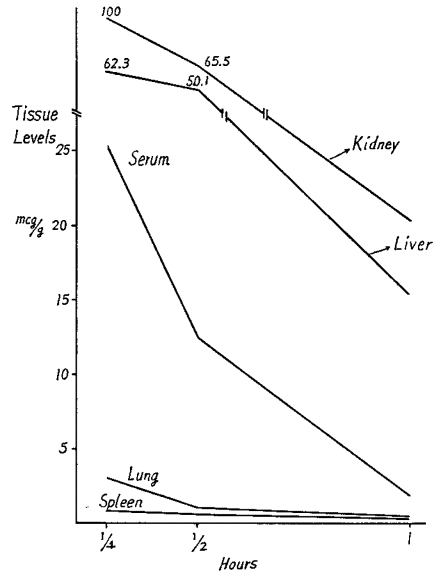


図 10 Carbenicillin の臓器内濃度
Rat 20%₂ I.Minj

表 4 Carbenicillin の腎 clearance 値

Antibiotics	Renal clearance
CB-PC	465 ml/min
AB-PC	312
PC-G	636
CET	343
CER	147

3. その他

1) 腎 Clearance 値

健康成人 3 例について測定した CB-PC の腎 clearance 値は 446~485 ml/min, 平均 465 ml/min で、この値は PC-G について高く、AB-PC の 312 ml/min より高値である (表 4)。

2) 腎排泄機序

Stop flow 法によつて CB-PC の腎排泄機序を検討した成績は図 11 のごとくで、本剤は糸球体で濾過され、近位および遠位尿管管で分泌される。この腎排泄機序は AB-PC のそれとよく類似している。

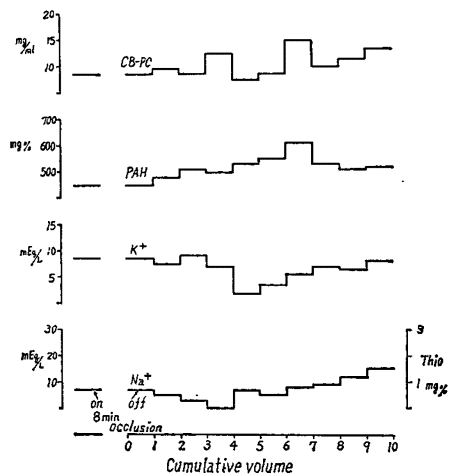


図 11 Carbenicillin の腎排泄機序
Stop flow 法

表5 Carbenicillin の臨床成績

Case	Age Sex	Clinical diagnosis	Organisms	CB-PC MIC mcg/ml	Admini- stration		Result			Side effect
					Dose g/day	Dura- tion days	Before point	After point		
Y.S.	42 F	Acute cystitis	<i>Pseudomonas</i>	25	2.0	14	12	2	++	+
M.S.	80 M	"	<i>Proteus mirabilis</i>	12.5	"	"	12	2	++	-
M.M.	34 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	12.5	"	7	12	2	++	+
E.T.	36 F	"	"	50.0	"	10	12	2	++	+
M.T.	29 F	"	<i>Proteus mirabilis</i>	6.3	1.0	12	13	4	+	-
C.A.	45 F	Acute pyelonephritis Uterus carcinoma	<i>Pseudomonas</i>	50	2.0	25	17	14	-	-
H.K.	58 F	Chronic pyelonephritis Nephrotic syndrome	<i>E. coli</i>	>100	"	11	9	8	-	+
M.K.	25 F	Chronic pyelonephritis	"	6.3	"	10	14	2	++	+
S.S.	38 F	"	"	6.3	"	14	10	4	+	+
I.N.	48 M	Chronic pyelonephritis Urolithiasis	<i>Pseudomonas</i>	50	1.0	10	15	7	+	-
S.I.	63 M	"	"	50	2.0	14	16	3	++	-
M.S.	40 F	"	<i>Proteus mirabilis</i>	6.3	"	7	14	5	+	+
K.A.	33 F	Renal abscess	<i>Proteus vulgaris</i>	6.3	"	9	19	13	-	+

4. 臨床成績

内科系感染症のうち本剤を腎・尿路感染症に使用した成績は表5に一括表示したとおりである。なお、本剤使用前後の総合点数の変動が1/5以下に減少したものを著効(++)、1/5以上、1/2以下のものを有効(+), 1/2以上のものを無効(-)とした。

疾患別に本剤の臨床効果を検討すると、急性膀胱炎は2例とも著効、急性腎盂腎炎は4例中著効2例、有効1例、無効1例、慢性腎盂腎炎は6例中著効2例、有効3例、無効1例であった。

また、菌種別での本剤の臨床効果は *E. coli* では5例中著効3例、有効1例、無効1例、*Proteus* および *Pseudomonas* はともに4例中著効2例、有効1例、無効1例であり、3菌種の間有意の差は認め難い。

原因菌に対する MIC と臨床効果との関係を検討すると、緑膿菌性腎・尿路感染症が4例、本剤に50 mcg/ml以上の感受性を示した大腸菌性腎盂腎炎が2例含まれているが、これら6例のうち4例に有効の成績がえられた。この成績は尿中排泄、細菌に対する作用機序など本剤の特徴を示しているように思われる。

次に投与量と臨床効果との関係を見ると、2例をのぞき全例1日2.0g投与であったが、1.0g投与でも有効の症例があった。

副作用としては0.5% Lidocaine液で本剤を溶解して筋注したが、13例中8例に注射局所かなりの疼痛が認められた。しかし、疼痛のため治療を中止するまでのも

のはなかつた。その他の副作用は目下のところ認められていない。

以上が本剤の腎・尿路感染症に対する臨床効果の概略であるが、以下2, 3の症例を記述する。

症例 E. T. 36才女 急性腎盂腎炎

本症例は *E. coli* を原因菌とした急性腎盂腎炎で、入院時、40°Cの発熱、強度の腰痛、白血球増多(13,800/mm³)、赤沈値の高度亢進を認め、尿沈渣所見では多数の白血球と pale cells (70%)を認めた。腎盂腎炎の臨床効果判定基準では総合点数15点の重症例である。なお、本症例は入院前、某医より Chloramphenicol の投与をうけたが、自覚症状の改善が全くなく、無効であった。CB-PC の原因菌に対する MIC は50 mcg/mlであったが、本剤1日2.0g朝夕1.0gあて筋注したところ、細菌尿の消失、尿沈渣所見の改善、自覚症状の改善著しく、投与後3日目には総合点数も4点となり、著効と判定した。

症例 S. I. 63才男 慢性腎盂腎炎、右腎結石

本症例は *Pseudomonas* を原因菌とした慢性腎盂腎炎の急性増悪例で、38.9°Cの発熱、腰痛、白血球増多、赤沈の中等度亢進を認め、尿沈渣所見では多数の白血球、白血球塊、pale cells (80%)を認めた総合点数17点の重症例である。原因菌に対する本剤の MIC は50 mcg/mlであったが、本剤1日2.0g朝夕2回の分割筋注によつて3日目にはほぼ平熱となり、自覚症状の改善もみられ、細菌尿は消失し、尿沈渣所見は1視野中5~10の白

血球, 30%の pale cells を認めるまでに改善した。このときの総合点数は5点で, 7日目には3点となり, 著効と判定した。

症例 M. S. 40才女 慢性腎盂腎炎, 右腎結石
本症例は *Proteus mirabilis* を原因菌とした慢性腎盂腎炎で, 微熱, 腰痛, 全身倦怠, 赤沈の中等度亢進などを認め, 尿沈渣所見では10~15の白血球, 白血球塊, pale cells (60%) を認め, かつ, 右腎結石を伴った総合点数14点の中等症例である。原因菌に対する本剤のMICは6.3mcg/mlである。本剤を1日2.0g 朝夕2回に分割筋注したところ, 細菌尿の消失と自覚症状の改善を認め, 総合点数も5日目には5点に減少し, 有効であった。

(IV) 考按ならびに結語

1) 感受性

Carbenicillin は構造上, Aminobenzyl-PC に類似した広域合成 PC 剤であるが, *Proteus* 属, *Pseudomonas* にも抗菌力を有する点特徴であり, 臨床 Aminobenzyl-PC とは違った感染症に有効な抗生剤として注目されている。われわれの検討では本剤は Aminobenzyl-PC に比較して *E. coli* には感受性はやや鈍であるが, *Proteus mirabilis* に対しては少しく鋭敏である。*Pseudomonas* に対する感受性は25mcg/ml以上であるが, 本剤の高濃度に移行する臓器, たとえば腎・肝などの感染症ではこれら原因菌の場合でも充分使用する価値があると考えられる。

2) 吸収・排泄, 臓器内濃度

本剤の吸収・排泄, 臓器内濃度についての検討では血中濃度は欧米の報告より低値ではあるが, 1.0g の筋注で20mcg/ml 前後の血中濃度が注射後1時間以内にえられ, 尿中排泄も極めて高く, 腎機能正常例では6時間までに約60%が尿中に回収され, かつ, 尿中濃度も2,000mcg/ml 前後に達する。さらに rat を用いた臓器内濃度の検討では腎・肝内濃度が他臓器に比較して圧倒的に高く, 両臓器への移行が極めて良好であることが確認された。これらの成績は Carbenicillin がとくに腎・尿路感染症, 胆嚢・胆道感染症に対する選択抗生剤として有利であり, 価値があることを示すものである。

また, *Pseudomonas* を原因菌とする腎・尿路感染症以外の感染症ではとくに高い血中濃度が要望されるが,

Probenecid の併用は高い血中濃度を維持する上に価値がある。

その他 Carbenicillin は腹腔内移行がかなり良好であり, 腹膜灌流時の灌流液中濃度も10mcg/ml 前後に達し, この値は *E. coli*, *Proteus* などに対する MIC に相当するので腹膜灌流時の感染予防には本剤の筋注投与が有利である。

3) 腎 Clearance, 腎排泄機序

Carbenicillin の腎 clearance 値は465ml/min であり, PC-G について高値を示し, 腎からの排泄が良好であることを意味している。また, 犬を用いた Stop flow 法による本剤の腎排泄機序の検討では糸球体濾過, 近位および遠位尿細管での分泌が認められたが, この腎排泄機序は Aminobenzyl-PC によく類似している。

4) 臨床効果

腎尿路感染症13例に本剤を1日1~2g, 7~25日間使用し, 10例に有効の成績をえた。この成績を疾患別, 菌種別に検討すると, 尿路障害を有する症例あるいは本剤に鈍な感受性を示す *Pseudomonas* または *E. coli* を原因菌とした症例にも有効例が多数認められ, かつ, 疾患別, 菌種別にも臨床効果に有意の差が認められなかつたことは本剤の腎尿路感染症に対する有利性を示すものであり, Carbenicillin は腎尿路感染症にはかなりの臨床成果が期待できるであろうとの印象をえた。

副作用としては注射局所の疼痛以外, 目下のところ重大なものは認められない。

文 献

1. BRUMFITT, W. : Clinical and laboratory studies with carbenicillin. *Lancet* 1 : 1289, 1967.
2. KNUDSEN, E. T. : Carbenicillin : A new semi-synthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. *Brit. Med. J.* 3 : 75, 1967.
3. JONES, R. J. : Prophylaxis and therapy for *Pseudomonas aeruginosa* infection with carbenicillin and with gentamicin. *Brit. Med. J.* 3 : 79, 1967.
4. 上田泰 : 慢性化疾患のコントロールと臨床的治癒判定基準. *日本臨床* 24 : 2256, 1966.

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CARBENICILLIN

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, NOBORU NAKAMURA,
ATSUSHI SAITO, KAZUO NODA, MASAHISA OMORI,
CHIZUKO FURUYA, YOSHINORI NAKAMURA & MITSUAKI UTSUNOMIYA
Department of Internal Medicine, Tokyo Jikeikai University School of Medicine

The results obtained are as follows :

1. The sensitivity of *E. coli* against carbenicillin was less than that against ampicillin. The sensitivity of *Proteus mirabilis* against carbenicillin was higher in comparison with ampicillin. The minimal inhibitory concentration against *Pseudomonas* was 25 mcg/ml or more.

2. With intramuscular injection in dose of 1.0g, the blood concentration reached to the maximum level of 20mcg/ml. Higher blood concentration was obtained with simultaneous use of probenecid. In patients with GFR below 30 ml/min, blood concentration was prolonged. Half life was 8~17 hours.

3. The urinary recovery rate was 60% for 6 hours in normal subject.

4. Tissue concentration was extremely high in liver and kidney.

5. Carbenicillin clearance was 465 ml/min which is next to the value of penicillin-G. Carbenicillin is filtered by renal glomeruli and excreted by proximal and distal tubules.

6. Thirteen patients with kidney and urinary tract infection were treated with carbenicillin in daily dose of 1.0~2.0g for 7~25 days. In 10 cases of them, carbenicillin was effective. No significance was observed in analysis of variety of organism and disease. Pain at the site of injection was noted in 8 cases.