

Carbenicillin の臨床的研究

中川圭一・渡辺健太郎

東京共済病院内科

横沢光博

同検査科

Carbenicillin (以下 CB-PC と略す) は1963年英国の Beecham 研究所で開発された新しい合成 Penicillin 製剤である。CB-PC は AB-PC の Amino 基が Carboxyl 基に置換されたもので抗菌 spectrum は AB-PC に類似するが、*Pseudomonas*, *Proteus* にも抗菌力を有していることが知られている。また本剤は腸管から吸収されないため、専ら筋注あるいは静注によつて投与される。

われわれは CB-PC を20例の各種感染症に応用し、若干の基礎的検討を加えたので、ここに報告する。

I. *Staphylococcus aureus* 70株の各種薬剤感受性

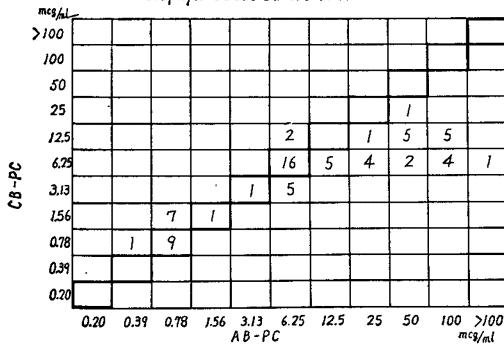
病巣由来のコアグラールゼ陽性ブ菌70株について、表1のごとく、各種薬剤と CB-PC との MIC について比較した。CB-PC と AB-PC と比較してみると、AB-PC では MIC 50 mcg/ml 以上のものが18株あるのに対し CB-PC では1株もなく、両者の MIC の相関は、表2のごとく、AB-PC の MIC 12.5 mcg/ml 以上の株に対しては、CB-PC の MIC は殆んどすべてが低い値を示

表1 *Staphylococcus aureus* 70株の各種薬剤感受性

薬 剤	209P の MIC	最 小 発 育 阻 止 濃 度 (MIC)mcg/ml										
		≦0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CB-PC	0.39			9	8	7	32	13	1			
AB-PC	<0.2		1	15	1	2	23	5	5	8	9	1
KM	0.39				37	20	3	2		1	6	1
SM	0.78	2			14	22	7	2		5	5	13
EM	<0.2	64	4	2					1		2	18
TC	0.78			33	13	2	2					19
CP	3.13					3	55	8	1	2	1	
PC-G	<0.2	17	1	2	6	6	6	8	3	5	10	6
MPI-PC	0.1	23	39	8								
CER	<0.025	67	2		1							

測定法：化学療法学会標準法

表2 CB-PCとAB-PCのMICの相関表  
*Staphylococcus aureus* 70株



した。

II. *E. coli* 50株の各種薬剤感受性

表3, 4のごとく、CB-PC と AB-PC の MIC を比較してみると CB-PC では 3.13 mcg/ml, AB-PC では 6.25 mcg/ml に山があり、CB-PC と AB-PC の MIC の相関をみても CB-PC のほうが AB-PC より抗菌力がややすぐれている。

III. CB-PC 筋注後の血中濃度および胆汁中・尿中排泄

血中濃度については4例測定したが、表5のごとく、1時間で Peak に達し、漸減するが6時間まではだいた

表3 *E. coli* 50株の各種薬剤感受性

薬 劑	NIHJ の MIC	最小発育阻止濃度 (MIC) mcg/ml								
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CB-PC	3.13		1	19	14	13	1			2
AB-PC	0.78		1	8	26	9	2			4
TC	3.13			1	1	18	4	1	1	24
CP	0.78		1		19	4				26
SM	6.25		1	5	5	1		1	14	23
KM	12.5			1	10	35	4			
CER	6.25		1	8	30	8	1	1		1

測定法：化学療法学会標準法

表4 CB-PCとAB-PCのMICの相関表  
*E. coli* 50株

CB-PC mcg/ml	AB-PC mcg/ml										
	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
>100											2
100											
50											1
25											
12.5				6	5	2					
6.25			2	3	3						1
3.13			6	12	1						
1.56			1								
0.78											
0.39											
0.20											

mcg/ml であった。

## IV. 臨床成績

患者はいずれも入院患者であり、呼吸器疾患12例、胆のう疾患4例、尿路感染症4例である。年齢は24才より85才の間に分布し、男性14例、女性6例、投与量は1回1gとして6時間毎、8時間毎、12時間毎の3方法で原則として筋内注射した。投与総量は少ないものは7g、多いものは74gにおよび、投与期間も5日間より長きは29日間に達するものもあつた。

その成績は表6に示すごとくで自覚症状、肺陰影、CRP値、血沈値、白血球数および検出菌のCB-PC使用前後の経過より、有効、やや有効、無効と判定した。呼吸器疾患については症例1より12までに示すごとく、有効8例、やや有効2例、無効2例である。原病として重篤な疾患があり、全身状態の不良のものについては期間の長短、1日投与量の多少に拘わらずやや有効か無効のものが大部分である。軽症感染症3例を除く有効例5例の平均総投与量は約33gであつた。

有効濃度を保っている。また同一患者(表5, No. 1)についてCB-PCを投与後4日目と16日目に測定したが、むしろ16日目のほうが低く蓄積作用は認められなかつた。

尿中排泄は1例について測定したが12時間までに77%排泄され、本剤の尿への排泄がよいことを示している。

胆汁中への排泄についても急性胆のう炎患者1例について、本剤を1g筋内注射後2時間で測定したが、7.3

表5 CB-PC 1g 筋注後の血中濃度 (mcg/ml)

No.	姓名	年齢	性	体重	投与前	30' 1h 2h 3h 6h 8h 12h						
						30'	1h	2h	3h	6h	8h	12h
1	U. I.	76	♂	46 kg	2.88	25.0	25.0	13.2	10.4	4.35		
						12.2	16.6	15.0	15.0	6.25		
2	I. O.	44	♂	45 kg		19.0	19.0	19.0	19.0	6.0		0.98
3	M. S.	36	♂	67 kg		3.1	9.2	9.2	9.2	2.83		0.78
4	M. S.	29	♂	52 kg		26.0	26.0	13.7		1.25	0.69	
平均値						17.0	19.2	14.0	13.4	4.13	0.69	0.88

CB-PC 1g 筋注後の尿中排泄

姓名	年齢	性	体重	0~2h.	2~4h.	4~6h.	6~12h.	総量 mg	%
I. O.	44	♂	45 kg	67.84	229.6	340.8	136.4	774.64	77%

測定法：Cook株 鳥居・川上氏重層法

表 6

症例	姓名	性	年齢	疾患名	1日投与量	投与期間	総投与量	検査材料	検出菌	効果判定	備 考	副作用
1	M.S.	♂	36	急性肺炎	1g×3 1g×2	4日 7日	26g	喀痰 前 <i>Strept. hemolyticus</i> (++) 後 (-)	有効	咳嗽および喀痰消失, 平熱化, 肺陰影消失, CRP陰性化, 白血球数および血沈値正常化	注射部位疼痛および発赤(軽度)	
2	U.I.	♂	76	急性肺炎 右湿性肋膜炎	1g×4	16日	64g	胸水 (-) 喀痰 <i>Strept. viridans</i> (++)	有効	咳嗽および喀痰消失, 平熱化, 肺陰影減少, CRP陰性化, 白血球数正常化	前胸部皮膚発疹, 中止後は減少, 消失	
3	M.O.	♀	24	気管支肺炎 左残腎結核 心不全	1g×3 1g×2 1g×4	13日 2日 7日	74g	喀痰 前 <i>Strept. viridans</i> (++) 後 <i>Klebsiella</i> sp. (卅)	やや有効	一時的に肺陰影減少, 咳嗽および喀痰の減少, 平熱化, CRPの正常化, 尿毒症にて死亡	注射部位疼痛(中等度)	
4	T.T.	♂	52	気管支肺炎	1g×2	16日	32g	喀痰 前 <i>Strept. hemolyticus</i> (++) 後 (-)	有効	咳嗽および喀痰消失, 平熱化, 肺陰影消失, CRP陰性化, 白血球数および血沈値正常化	注射部位疼痛(軽度)	
5	T.K.	♂	53	気管支肺炎 脳軟化症	1g×2	11日	22g	喀痰 <i>Strept. viridans</i>	有効	咳嗽および喀痰消失, 平熱化, 肺陰影消失, CRP陰性化, 白血球数正常化	なし	
6	S.J.	♂	85	気管支肺炎 脳軟化症	1g×2 1g×4	14日 5日	48g	喀痰 前 <i>Pseudomonas</i> sp. (++) 後 <i>E. coli</i> (++)	無効	一時的に下熱, 肺陰影の減少, 肺炎にて死亡	なし	
7	S.T.	♂	55	珪肺 混合感染	1g×2	10日	20g	喀痰 前 <i>Strept. hemolyticus</i> (++) 後 (-)	有効	呼吸困難, 咳嗽および喀痰消失, ラ音消失, 平熱化, CRP陰性化, 白血球数正常化	注射部位疼痛(軽度)	
8	M.H.	♂	73	左湿性肋膜炎 混合感染 肝硬変症	1g×2 1g×3	22日 7日	65g	喀痰 前 <i>Klebsiella</i> sp. (++) 後 <i>Klebsiella</i> sp. (+)	やや有効	咳嗽および喀痰減少, 平熱化, 肺陰影軽度減少, CRP陰性化(一時的), 白血球数正常化, 血沈値改善	なし	
9	S.S.	♂	63	肺 癌 混合感染	1g×2 1g×3	16日 7日	53g	喀痰 前 <i>Klebsiella</i> sp. (+) 後 <i>Strept. viridans</i> (++)	無効	咳嗽および喀痰減少せず, 中等度発熱継続, 肺陰影悪化, 白血球数増多, CRP強陽性, 血沈高度促進	注射部位一部発赤, 硬結	
10	T.M.	♂	51	急性気管支炎	1g×2	4日	8g		有効	咳嗽および喀痰消失, 平熱化	なし	
11	S.M.	♂	57	急性気管支炎	1g×2 1g×1	2日 3日	7g		有効	咳嗽および喀痰消失, 平熱化, 白血球数正常化	注射部位疼痛(軽度)	
12	T.U.	♀	29	急性扁桃炎	1g×2	6日	12g	咽頭培養 前 <i>Staphylo. aureus</i> (++) 後 (-)	有効	咽頭痛消失, 平熱化, 扁桃腺発赤, 腫脹消失, CRP陰性化, 白血球数および血沈値正常化	なし	

症例	姓名	性	年齢	疾患名	1日投与量	投与期間	総投与量	検査材料	検出菌	効果判定	備考	副作用
13	H.Y.	♀	44	急性胆のう炎	1g×4 1g×2	8日 3日	38g			有効	右季肋下部痛, 圧痛, 抵抗の消失, 平熱化, CRP陰性化, 白血球数および血沈値正常化	注射部位疼痛 (軽度)
14	T.K.	♂	29	急性胆のう炎	1g×4 1g×3 1g×2	6日 2日 6日	42g	胆汁 前 <i>Klebsiella</i> sp. (++) 後 (-)		有効	右季肋下部痛, 圧痛抵抗の消失, 平熱化, CRP陰性化, 白血球数正常化	注射部位疼痛 (軽度)
15	A.S.	♀	26	急性胆のう炎	1g×3 1g×2	3日 9日	27g			有効	右季肋下部痛, 圧痛抵抗の消失, 平熱化, CRP陰性化, 白血球数正常化	注射部位疼痛 (軽度)
16	M.S.	♂	29	急性胆のう炎	1g×2	22日	44g	胆汁 前 <i>Klebsiella</i> sp. (++) 後 (-)		有効	右季肋下部痛, 圧痛抵抗の消失, 平熱化, CRP陰性化, 白血球数正常化	注射部位疼痛 (中等度)
17	T.T.	♀	66	尿路感染症 動脈硬化性 高血圧症	1g×3 1g×2	11日 8日	49g	尿 前 <i>E. coli</i> (+) 後 <i>Klebsiella</i> sp. (+)		やや有効	平熱化, 尿所見一時改善, CRP値改善, 血沈値改善, 白血球数正常化	注射部位疼痛 (軽度)
18	A.K.	♀	62	尿路感染症 動脈硬化性 高血圧症	1g×2	5日	10g	尿 前 <i>Klebsiella</i> sp. (++) 後 (-)		有効	残尿感消失, 平熱化, 尿所見の正常化, CRP陰性化, 白血球数, 血沈値改善	注射部位疼痛 (軽度)
19	I.O.	♂	44	膀胱炎 横断性 脊髄炎	1g×3 1g×2	5日 8日	31g	尿 前 <i>Enterococci</i> (++) 後 (-)		有効	下腹部膨満感, 残尿感の消失, 平熱化, 尿所見正常化, CRP陰性化, 白血球数正常化	注射部位疼痛 (中等度)
20	M.S.	♂	58	尿路感染症 骨盤骨折	1g×2	14日	28g	尿 前 <i>Klebsiella</i> sp. (++) 後 (-)		有効	下腹部膨満感, 残尿感の消失, 平熱化, 尿所見正常化, CRP陰性化, 白血球数正常化	注射部位疼痛 (軽度)

胆のう疾患4例はいずれも急性胆のう炎であるが症例13~16に示すごとく全例有効であった。1日投与量は初期に3~4gを使用し症状改善に応じて1日2gに減量したものが大部分である。平均総投与量は約38gであった。

尿路感染症4例は症例17~20に示すごとくで有効3例, やや有効1例で, いずれも臨床的には効果はあつたが, 1例のみは細菌学的にはその有効性が認められなかつた。平均総投与量は約30gと前2者に比して少ない。各疾患について代表的な有効例をあげる。

1) No. 4 52才 ♂ 気管支肺炎 (図1)

患者は開放性右下腿骨々折で43年1月3日に整形外科へ入院, 43年5月13日より発熱, 胸部X-P所見, その他の検査より気管支肺炎と診断, 本剤を用い治療を開始した。自他覚症状は投与後1週間で著明改善され, X-P

所見, 血沈値白血球数 CRP 値もまた改善され, 検出菌では, *Strept. hemolyticus* は消失している。投与日数16

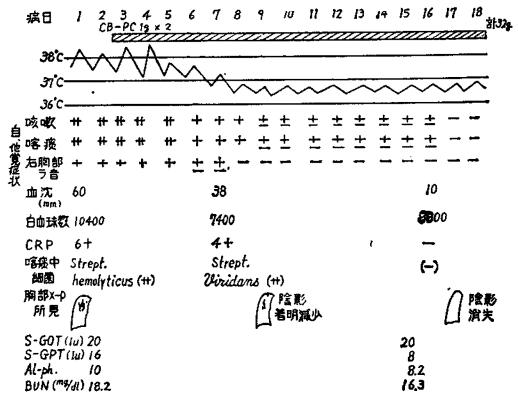


図1 症例1 T.T. 52才 ♂ 気管支肺炎

日間、総投与量 32g で治癒した。

2) No. 16 29才 ♂ 急性胆のう炎 (図2)

43年5月13日に発病入院、発病後3日目に血中および尿中チアスターゼを測定したが正常であった。胆のうX-Pでは胆石はなかったが収縮力は不全であった。自覚症状は投与後1週間位で著明に改善され、白血球数は正常化し、CRP値も減少したが胆汁中の細菌の陰性化がかなり遅れ、そのため完全治癒までに投与期間22日間、総投与量 44g を要した。

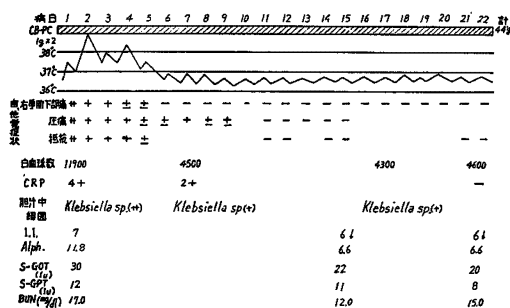


図2 症例2 M.S. 29才 ♂ 急性胆嚢炎

3) No. 19 44才 ♂ 急性膀胱炎 (図3)

横断性脊髄炎で40年5月12日に入院、これまでもしばしば膀胱炎を併発していた。腎機能はPSP15分値、22.5%でその低下を認めている。43年3月27日に膀胱炎を併発したので本剤を使用、自覚症状は1週間目には全く消失し、第9病目において尿沈渣は白血球(++)であったが、尿中の *Enterococci* は消失した。投与期間13日間、総投与量 31g で治癒した。

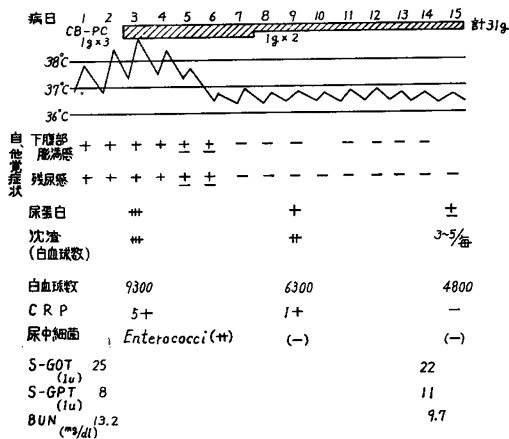


図3 症例3 I.O. 44才 ♂ 膀胱炎

V. 副作用

筋内注射部位の疼痛軽度のもの10例、中等度のもの3例、注射部位の発赤1例、発赤および硬結1例、前胸部

に散在せる丘疹状皮膚発疹を発症したもの1例、全く副作用のないもの5例であつたが、肝機能、BUN、電解質、血液所見などには全例変化は認められなかつた。個体の感受度の差により、局所の疼痛の強弱はあつたが、大部分のものに筋内注射では局所に疼痛があつた。しかし、注射を中止するほどのものはなかつた。また、前胸部に掻痒感のない皮膚発疹を生じた例は、本剤を1日4g使用し12日目に発生、抗ヒスタミン剤を併用しながら継続したが発疹はやや増加したので発疹発生後5日で中止し、他の抗生剤に変更したところ消失した。またCB-PC 1gを20%ブドウ糖に混入して静注した1例ではその注入速度がはやかつたためか悪心、胸部圧迫感を訴えたので途中で中止した。なお臨床成績表から除外した2症例(いずれも死亡後剖検で感染症がみとめられなかつた症例)でCB-PC 2gを5%ブドウ糖 500ml、その他ビタミン類と混合し点滴静注したが、なんらの副作用もみとめられなかつた。

総括および結語

基礎的実験においてはCB-PCの *Staphylococcus aureus* および *E. coli* に対する抗菌力はAB-PCよりややすぐれておることが示され、血中濃度は1g筋注でかなり高い血中濃度がえられ、尿中排泄も高率であつた。また胆汁中排泄は血中濃度に比較し低かつたが、1例のみであるので決定的なことはいえない。

臨床成績では20例中有効15例、やや有効3例、無効2例で、やや有効を無効例としても有効率75%である。この中、尿路感染症が最も有効で胆道感染症、呼吸器感染症がこれに次いだ。尿路感染症に有効であつたことはCB-PCの尿中排泄率のすぐれていることから当然と考えられる。呼吸器感染症に対しては治療初期の投与量が1日2~3gのものが大部分で途中で有効性が判然としないために増量したものもある上、重篤な原病が合併した症例もあつたためにその有効率が低かつたのではないかと思われる。したがつてCB-PCの投与量は呼吸器感染症には軽症は別として1日4gは最低必要であろう。他の感染症には症状に応じて1日2~4gを投与すべきであろう。ただし筋内注射では局所の疼痛を訴えるものが大部分であるので、1日4gあるいはそれ以上を長期間投与する必要がある場合には点滴静注で投与すべきであろう。

またわれわれの症例には *Pseudomonas* あるいは *Proteus* が起炎菌と思われる症例はなかつたが肺炎の1例(No. 6)においてCB-PC投与前に検出された *Pseudomonas* が投与後消失したことから *Pseudomonas* に有効

であつたのではないかと考えられる。

副作用としては CB-PC によると思われる発疹発生の 1 例があつたが、その他は注射局所の疼痛、硬結で投与を中止するほどのものはなかつた。

#### 参 考 文 献

- 1) PERCIVAL, A. & LEIGH, D. A.: Clinical and laboratory studies with carbenicillin. *Lancet* 1289~1293, June 17, 1967.

- 2) KNUDSEN, E.T., ROLINSON, G.N. & SSUTHERLAND, R.: Carbenicillin: A new synthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocynaea* Brit. Med. J. 75~78, 1967.

- 3) JONES, R. J. & LOWBURY, E. J. L.: Prophylaxis and therapy for *Pseudomonas aeruginosa* infection with carbenicillin and with gentamicin. Brit. Med. J. 79~82, 1967.

## CLINICAL AND LABORATORY STUDIES OF CARBENICILLIN

KEIICHI NAKAGAWA & KENTARO WATANABE

Department of Internal Medicine, The Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Section of Clinical Bacteriology, The Tokyo Kyosai Hospital

Minimal inhibitory concentration test indicated carbenicillin to be superior than aminobenzyl-PC against strains of *Staphylococcus aureus* and *E. coli* which were isolated from patients.

Intramuscular administration of carbenicillin 1g produced relatively high serum concentrations, the peak ranged from 9.2 to 25 mcg/ml and occurred at 30 minutes or 1 hour after injection.

The effective serum concentrations were maintained at 6 hours after injection. Carbenicillin was administered intramuscularly to 20 patients with bacterial infections, doses of this drug ranged from 2g to 4g daily. Clinical or bacteriological improvements were noted in 15 patients. The improvements in other 5 patients were none or equivocal.

Redness and induration at the site of injections were produced in most of the cases.

In one case, eruptions were developed, but no such severe side effects were seen which necessitate to stop the treatment.