

Carbenicillin に関する細菌学的ならびに臨床的研究

伊藤 章・長谷川英之・多羅尾和郎

横浜市大医学部第1内科学教室

(主任：福島孝吉教授)

I. 結 論

Carbenicillin は, Aminobenzyl-Penicillin (AB-PC) の amino 基が carboxyl 基に置換されている新しい合成 Penicillin 剤で, 抗菌 spectrum は広域で, AB-PC に耐性を示す緑膿菌, 変形菌にも抗菌力を有するが, 耐性ブドウ球菌には無効といわれている。

今回本剤を臨床的に使用する機会を得, 基礎的検討ならびに臨床的検討を行なつたので, それらの成績を報告する。

II. 基礎的研究

試験管内抗菌力

a. 研究方法

横浜市大中検分離新鮮株, すなわちコアグラセ陽性ブドウ球菌32株, 緑膿菌21株, *Klebsiella* 22株, *E. coli* 21株, *Proteus vulgaris* 16株, *Morganella* 18株, および, 胆のう炎, 胆石症患者の手術摘出胆のう胆汁由来

の嫌気性菌9株, 気管支拡張症および肺化膿症患者の気管痰由来の嫌気性菌9株, 敗血症患者の血液由来の嫌気性菌6株を用いた。抗菌力測定には, 好気性菌は, Heart infusion agar を用いる平板希釈法にて行なう化学療法学会標準案により, 嫌気性菌は, VL-broth+Agar を用いる平板希釈法で, Steel-Wool 法を用い, 37°C 48時間後に判定した。使用薬剤は, 力価のわかっている Carbenicillin (略号 CB-PC, 以下同), Aminobenzylpenicillin (AB-PC) の2薬剤の他にブ菌は Penicillin (PC) を, 嫌気性菌は Methylchlorophenylisoxazolyl penicillin (MCI-PC) と PC を用い, 発育を阻止する最小濃度をもつて Minimal Inhibitory Concentration (MIC) とした。

b. 研究成績

1. 好気性菌 (表1)

1) *Staphylococcus aureus*

PC に対し 1.56 mcg/ml 以下の株は 32 株中 12 株であったが, AB-PC に対しては 9 株, CB-PC に対しては 9 株

表1 各種分離菌の Carbenicillin 感受性分布

菌 種	薬 剤	M I C (mcg/ml)										Total	
		≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200		200<
<i>Staphylococcus aureus</i>	PC-G	7	2	3	2	2	2	3	1	10			32
	AB-PC		4	5	6	4	2	3	4	1	3		32
	CB-PC		1	2	2	4	7	3	1	8	3	1	32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AB-PC											21	21
	CB-PC							1	4	5	6	5	21
<i>Klebsiella</i>	AB-PC							1	5	9	3	4	22
	CB-PC								3	2	3	13	22
<i>E. coli</i>	AB-PC				7	8	5					1	21
	CB-PC				7	5	6	1		1		1	21
<i>Proteus vulgaris</i>	AB-PC			1	3	6	1	3			1	1	16
	CB-PC			6	4	1	2	1	1	1			16
<i>Morganella</i>	AB-PC			1	3	2	4	2	1	4	1		18
	CB-PC		5	2	1	3	2	3	1	1			18

(平板希釈法)

ずかに3株のみで、PCに対して耐性株は、CB-PCに対してもまた耐性である。

2) *Pseudomonas aeruginosa*

21株中、AB-PCには全株200mcg/ml以上であるが、CB-PCに対しては、25mcg/mlから200mcg/mlに分布しており、AB-PCとくらべるとCB-PCは緑膿菌に対し低濃度で発育が阻止されることがわかる。

3) *Klebsiella*

22株中AB-PCは、25mcg/ml以上に分布しており、CB-PCも50mcg/ml以上に分布しており、peakがAB-PCのほうが100mcg/ml9株とCB-PCよりやや低濃度に寄っている。

4) *E. coli*

21株中20株がAB-PCでは3.13mcg/ml~12.5mcg/mlにあり、CB-PCも3.13mcg/ml~25mcg/mlに19株があり、両薬剤によつて大きな差は認められない。

5) *Proteus vulgaris*

AB-PC, CB-PC 共16株中14株が1.56mcg/ml~25mcg/mlにあり、ややCB-PCのほうがAB-PCよりMIC値が低いほうに寄っている。

6) *Morganella*

18株中、AB-PCは1.56mcg/ml~200mcg/mlに、CB-PCは0.78mcg/ml~100mcg/mlに分布し、CB-PCのほうがAB-PCより明らかに低いMIC値で阻止される株が多い。

2. 嫌気性菌 (表2)

無芽胞嫌気性菌24株のMICをみると、CB-PCは、MCI-PC, AB-PC, PC-Gにくらべて、ややMIC値が高いほうに寄っている傾向がみられる。

III. 臨床成績

入院中の内科領域感染症12例に、1回1g, 6時間毎1日4回筋注して、臨床効果を検討した。使用期間は、最短2日, 最長20日, 平均9日間使用した。疾患の内訳

表2 無芽胞嫌気性菌のCarbenicillin感受性分布

菌種	芽 剤	M I C (mcg/ml)												Total
		≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
無芽胞嫌気性菌	CB-PC	8			1	3	2	3	1			1	1	20
	MCI-PC	12	3	2	3	1	1		1				1	24
	AB-PC	14	3	1	1	1	3	1						24
	PC-G	11	3	2		2	1						5	24

(平板稀釈法 (VL-broth+Agar)
Steel-Wool法 48時間後判定)

表3 Carbenicillin臨床成績

症 例	年令	性	病 名	1日投与量	投与日数	投与量	起因菌	感受性	併用薬剤	副作用	効果	その他
1	48	♂	気管支拡張症	4.0g	8日	32.0g	緑膿菌	CB-PC(+) CL(+) TC(+)	—	—	やや有効	喀痰量減少
2	42	♀	急性気管支炎	4.0	4	16.0	—	—	—	—	有効	下熱, 副雑音消失
3	48	♂	肺結核+肺混合感染	4.0	5	20.0	—	—	—	—	無効	喀痰量不変
4	45	♂	急性肺炎	4.0	4	16.0	—	—	—	—	有効	胸部陰影縮小
5	24	♀	急性大腸炎	4.0	7	28.0	—	—	—	発熱	無効	粘液便不変
6	16	♂	"	4.0	2	8.0	—	—	—	—	有効	下痢消失
7	65	♀	発熱(腎盂炎)	4.0	20	80.0	—	—	—	—	有効	下 熱
8	64	♀	胆のう炎	4.0	11	44.0	—	—	—	—	やや有効	下熱傾向, 白血球増多不変
9	52	♂	胆石症+胆のう炎	4.0	8	32.0	—	—	—	—	有効	下熱, 圧痛消失
10	27	♀	腎 盂 炎	4.0	19	76.0	<i>E. coli</i>	CB-PC(+) KM(+)	—	—	"	尿所見改善, 尿細菌陰性化
11	47	♂	"	4.0	14	56.0	緑膿菌	—	—	—	無効	尿細菌不変
12	28	♀	"	4.0	7	28.0	—	—	—	—	有効	尿所見改善

は、呼吸器感染症4例、尿路感染症4例、急性大腸炎2例、胆のう炎2例、計12例で、有効7例、やや有効2例、無効3例で、75.0%の有効率であった。全例にて菌検索を行なったが、9例は起病菌を検出できなかった。起病菌のわかつた3例は、尿路感染症2例で、緑膿菌、大腸菌各1例、気管支拡張症より緑膿菌1例で、CB-PCに対し、ディスクで+〜++の感受性であった。2、3症例を示す。

症例7 65才 女 発熱+腎盂腎炎(図1)

慢性腎炎の治療中38°C台の高熱が続き、PC 90万単位筋注にても下熱をみず、血液、尿中より菌は陰性であった。第16病日よりCB-PC 1日4.0g筋注により下熱傾向を示し、20日間の使用で完全に無熱化し、尿蛋白も陰性化した。

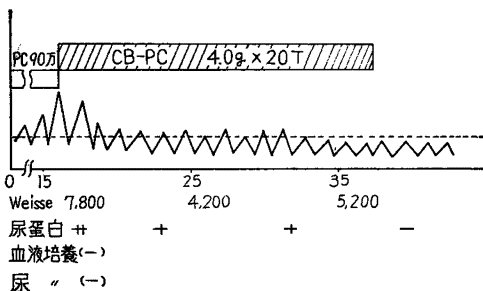


図1 症例7 65才 発熱(腎盂炎)

症例10 27才 腎盂炎(図2)

微熱と尿蛋白陽性、尿沈渣に白血球1視野20認め、尿中よりE. coliを検出した腎盂炎例で、CB-PC 4.0g/日筋注19日間で、完全に無熱化、尿所見改善、尿中細菌消失をみた有効例である。なお、E. coliはCB-PCに(++)であった。

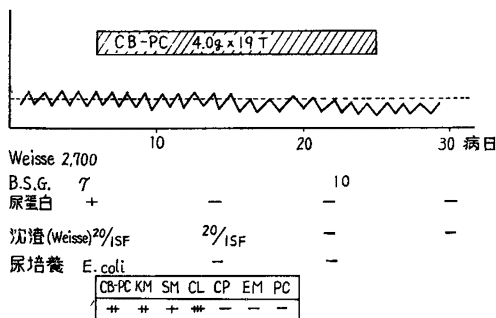


図2 症例10 27才 女 腎盂炎

症例8 64才 女 黄疸(胆のう炎)(図3)

著明な黄疸、右季肋部痛、38°C台の発熱、白血球数20,600の著るしい白血球増多がみられ、CPで無効、

第6病日よりCB-PC 4.0g筋注に変更した所やや下熱傾向を示したが、白血球増多は、13,000、10,000と依然としてあり、再び発熱がみられたため他剤に変更した。なお胆汁血液培養では、菌陰性であった。

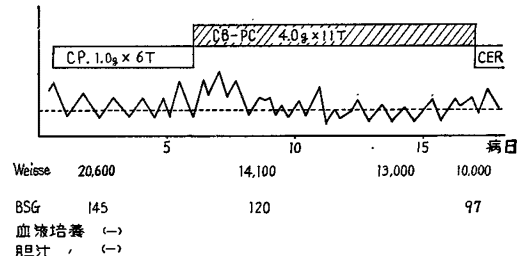


図3 症例8 64才 女 胆のう炎(閉塞性黄疸)

IV. 副作用

全例で、注射時疼痛が軽度認められたが、硬結、発赤を来した例はなかつた。しかし1例で、1種のペニシリンアレルギーと思われる37.2°C程度の発熱が4日目から3日間認められたが、中止により平熱化した。

本剤投与前、中、後に検査し得た例でのGOT、GPT、Al-phosphatase、Z. T. T.、BUNの変動をみると、投与前から、GOT、GPT、Al-phos.に異常値を示した胆のう炎胆石症例を除けば、正常範囲内の変動であり、BUNも、尿路疾患例で異常値を示した以外には、正常範囲内の変動であった。

V. 総括および結論

新合成広範囲ペニシリンであるCarbenicillinを使用して、基礎的臨床的検討を行ない以下、の成績を得た。

1. 黄色ブドウ球菌には、CB-PCはAB-PCより劣り、さらにPCより劣る。
 2. Klebsiella, E. coliでは、AB-PC、CB-PCに差は殆んどみられない。
 3. Pseudomonas aeruginosa および Proteus vulgaris, Morganellaには、明らかにCB-PCのほうがAB-PCよりMIC値が低い。
 4. 嫌気性菌では、CB-PCのMICは、MCI-PC、AB-PC、PC-Gとくらべてやや高いほうに寄る傾向がみられた。
 5. 臨床的には12例の内科感染症に用い、有効率9例(75.0%)であった。
 6. 注射時、軽度の疼痛は全例に認められたが、注射によると思われる発熱が1例で認められた。肝・腎機能では、本剤によると思われる異常は認められなかつた。
- 以上の成績より、症例を選択して用いるならば、今後

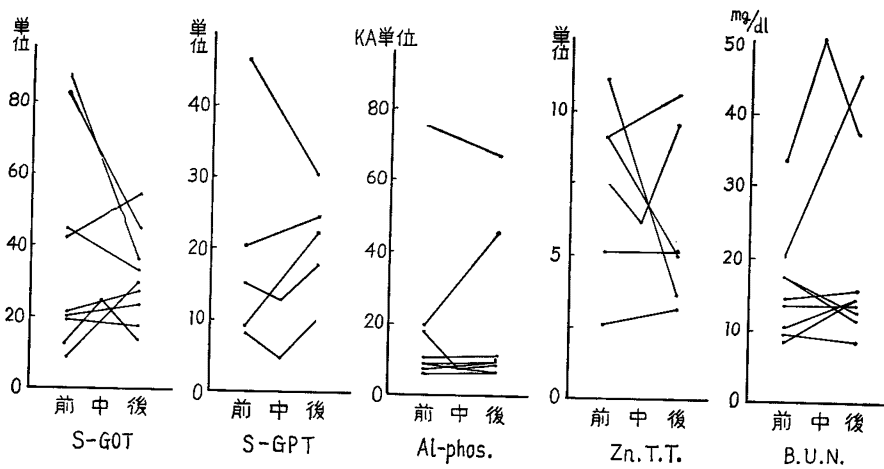


図4 Carbenicillin 投与前・中・後の肝・腎機能

大いに期待し得る抗生剤と考えられる。

本論文の要旨は、第16回日本化学療法学会シンポジウムにおいて、発表（アンケート）し、カルベニシリン研究会（名古屋）において発表した。

御指導、御校閲を賜わった福島孝吉教授に感謝し、臨床例を担当された教員各位、菌を分けて下さった本学中検細菌部の方々に礼申し上げます。

VI. 参考文献

1. BRUMFITT, W., PERCIVAL, A. & D. A. LEIGH; Clinical and laboratory studies with carbenicillin; A new penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Lancet 1; 1289~1293, 1967.
2. KNUDSEN, E. T., G. N. ROLINSON & R. SUTHERLAND; Carbenicillin: A new semi-synthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Brit. Med. J. 3; 75~78, 1967.
3. JONES, R. J. & E. J. L. LOWBURY; Prophylaxis and therapy for *Pseudomonas aeruginosa* infection with carbenicillin and with gentamicin. Brit. Med. J. 3; 79~82, 1967.

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON CARBENICILLIN

AKIRA ITO, HIDEYUKI HASEGAWA & KAZURO TARAO

The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University Medical School

(Director: Prof. KOKICHI FUKUSHIMA)

1. *In-vitro* antibacterial activity of carbenicillin (CB-PC) was examined on *Staphylococcus aureus*, various gram-negative bacilli and non-sporing anaerobes.

The minimal inhibitory concentration of CB-PC on *Staphylococcus aureus* was higher than that of aminobenzylpenicillin (AB-PC) and penicillin (PC). It was apparently lower than that of AB-PC on *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* and *Morganella*.

2. In clinical administration, CB-PC was effective in 9 out of 12 cases.

3. The clinical side effect on intramuscular administration was observed in 1 of 12 cases. It was a slight fever appeared on the 4th day of administration and continued for 3 days and disappeared by discontinuance of the drug.