

Carbencillin の基礎的臨床的研究

大久保 滉・藤本安男・岡本緩子・東田二郎

関西医大第1内科

1. 緒 言

Carbencillin は半合成の新しい Penicillin で、Aminobenzylpenicillin に類似して Gram 陽性および陰性の菌に有効な広域スペクトラムを持っている。そして Aminobenzylpenicillin (AB-PC) に較べて、緑膿菌に対しさらに低濃度で発育を阻止し、緑膿菌感染症にも効果の期待されるものである。

われわれは Carbencillin の病的材料より得た緑膿菌に対する最小発育阻止濃度を測定し、同時に Gentamicin のそれと比較した。次にラットを用いて各臓器内分布を時間的に測定し、それを他の Penicillin 剤のそれと比較した。また家兎を用い、Carbencillin の胆汁内排泄を測定し、AB-PC と同じく高濃度に証明した。また1例であるが臨床使用し、またその血中濃度を測定した。

以下、Carbencillin は CB-PC と略す。

2. 緑膿菌に対する抗菌力(試験管内)

被検材料は病的材料より分離した *Pseudomonas*

aeruginosa 18株である。測定方法は平板希釈法で、培地は普通寒天を使用する化学療法学会試案による。

実 験 結 果

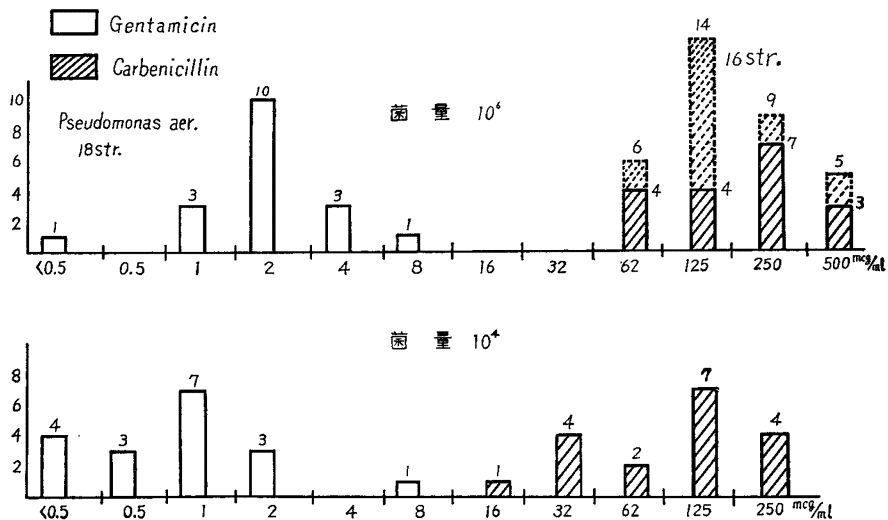
Pseudomonas aer. の CB-PC に対する感受性は比較的 low, 16~500 mcg/ml の間にある。これに対し Gentamicin のそれははるかに低値である。もちろん菌量によつても影響をうけ、菌量が 1/100 になると 1~2 段階阻止濃度が低下する。

3. 臓器内濃度(ラット)

濃度の測定は、枯草菌 PCI 219 を用いる帯培養法による。

(1) 回収実験

1群3匹のラットを用いた。瀉血死させたラットの各臓器の5倍希釈エマルジョンを作り、これに既知量の Carbencillin を添加し、24時間冷蔵庫保存後、上清の濃度を測定した。その結果は第1表のごとく、低濃度(0.8 mcg/g) では100%以上の回収率であり、高濃度



第1図 緑膿菌に対する試験管内抗菌力

(病的材料18株の他に他の16株についても検討図示)

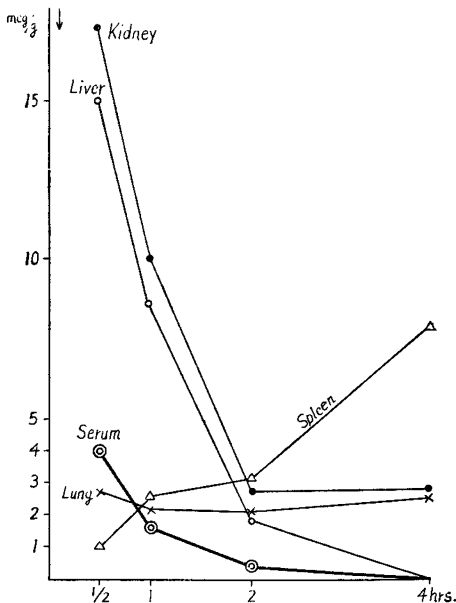
(8mcg/g) では、80~90%の回収率である。これは Penicillin G や AB-PC と同じく、組織エマルジョンで不活性化をうけないと考えられる。

第1表 Carbenicillin 回収実験結果

1群3匹平均 mcg/g		
理論値	0.8	8.0
肝	0.91	7.4
脾	0.97	7.6
腎	0.93	7.1
肺	1.08	6.7
筋	1.16	7.4
脳	0.79	6.1
血液	1.2	7.3

(2) 臓器内濃度

ラット3匹をもつて1群とし、体重 kg 当り 9 mg の CB-PC を筋注し、1/2, 1, 2, 4 時間目に瀉血死させ、以下、回収実験と同じ操作により各臓器内濃度を測定した。各群3匹の平均値は第2表のごとくである。すなわち、濃度は腎、肝>血液、脾>肺の順で、筋肉および脳には証明できなかつた。かかる各臓器内濃度の順および時間的推移は第2図に示すとおりで、PC-G にくらべ濃度の低下が緩徐であり、また各臓器の濃度分布の幅が狭い。しかし第3表に示すとおり、同種の Penicillin である AB-PC とよく似ている。



第2図 Carbenicillin 臓器内濃度

第2表 Carbenicillin 臓器内濃度

ラット1群3匹平均; 9 mg/kg i.m.

臓器	時間	1/2	1	2	4
肝		15.0	8.5	1.9	0
脾		1.1	2.7	3.3	8.0
腎		17.5	10.0	2.8	3.0
肺		2.7	2.2	2.0	2.8
筋		0	0	0	0
脳		0	0	0	0
血液		4.0	1.7	0.5	0

(mcg/g)

第3表 AB-PC 臓器内濃度

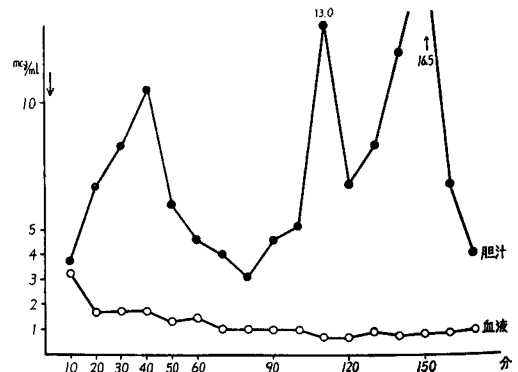
ラット1群3匹平均 9 mg/kg i.m.

臓器	時間	1/2	1	2	4
肝		7.9	5.4	1.7	0.08
脾		0.98	1.1	0.26	0.24
腎		13.8	5.0	0.88	0.55
肺		2.5	1.7	0.35	0.21
筋		0.95	3.0	0.34	0
脳		0	0	0	0
血液		1.2	2.5	1.5	0.01

(mcg/g)

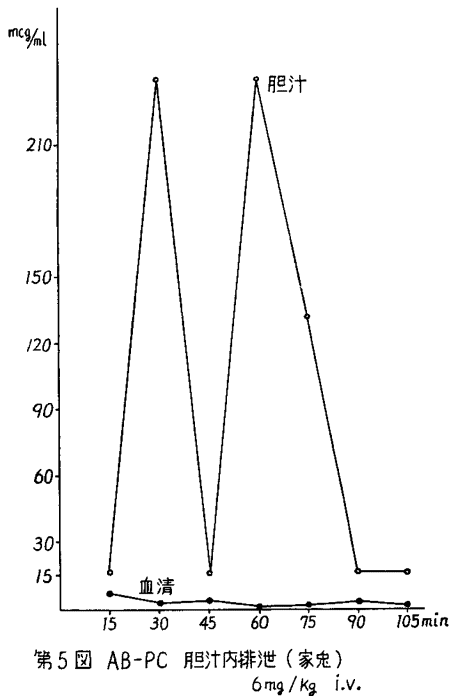
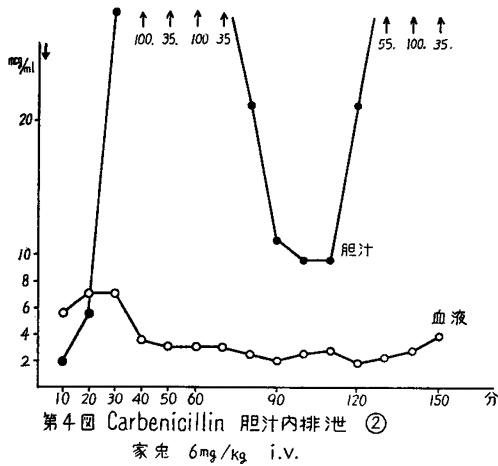
4. 胆汁内排泄

体重 2 kg 余の家兎を開腹し、総胆管にビニールチューブを入れて胆汁を自由に流出せしめ毎10分に採取し、同時に血中濃度も測定した。CB-PC は体重 kg 当り 6 mg を耳静脈に静注した。その結果は第3図、第4図のごとくである。この2例は胆汁中濃度に大差があるが、胆汁量が第4図の例では少ないため、150~170分までの胆汁内総排泄量は各々 184 mcg と 216 mcg で



第3図 Carbenicillin 胆汁内排泄 (家兎 6mg/kg i.v.)

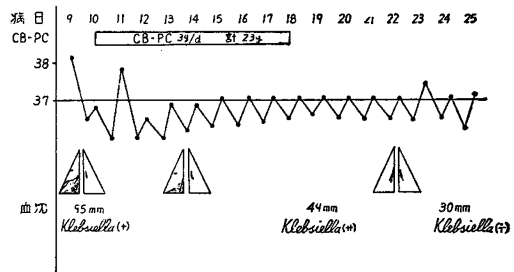
投与量の1.3~1.5%に相当し、差はない。そして AB-PC (第5図) と同じく胆汁中に極めて高濃度に証明される。



5. 臨床使用成績

40才女 肺炎 (第6図)

Klebsiella による大葉性肺炎で、右下肺野に浸潤があり、CB-PC の1日 3,000mg の投与で著効を得た。この *Klebsiella* の抗生物質感受性は、1濃度ディスク法で KM, TC に感受性で CP, SM には耐性であった。CB-PC については実施していない。CB-PC は、合計 23g を使用した。特に副作用はないが、注射局所の疼痛を訴えた。



本例の血中濃度は、1g 1回の筋注で、1/2時間後 12 mcg/ml、1時間 17 mcg/ml、2時間 10 mcg/ml、4時間 3.2 mcg/ml、6時間 1.6 mcg/ml であった (枯草菌 PCI 219 を用いる帯培養法による)。

80才女 膀胱炎

原因菌は同定不能であった。CB-PC 1日 2g を3日間投与で自覚的所見と尿所見の改善および消失をみた。有効。副作用なし。

6. 結 語

1) CB-PC の *in vitro* における緑膿菌に対する抗菌力は、菌量にもよるが、最低 16 mcg/ml であり、緑膿菌の尿路以外の感染症には CB-PC でも未だ充分でないと思われる。

2) CB-PC の臓器内濃度は、腎、肝で高く、また胆汁内濃度は血中濃度に較べてはるかに高い。これらは共に AB-PC の性質に酷似している。

3) CB-PC を肺炎、膀胱炎に使用し、共に有効であった。血中濃度は、1g 1回で1時間目がピークで 17 mcg/ml であった。

STUDIES ON CARBENICILLIN

HIROSHI OKUBO, YASUO FUJIMOTO, YURUKO OKAMOTO & JIRO TSUKADA

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical School, Moriguchi City, Osaka

1) Sensitivity of *Pseudomonas* to carbenicillin (CB-PC):

The M.I.C. of CB-PC against 34 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from human infections were 16 to 500 mcg/ml.

2) Tissue concentrations of CB-PC in rats:

Distribution of CB-PC in rats' bodies after intramuscular injection was found to be similar to that of AB-PC. Kidney and liver were the organs which showed the highest concentrations.

3) Biliary excretion of CB-PC in rabbits:

Intravenously injected CB-PC was excreted into bile in markedly higher concentration than the serum level.

4) Clinical trials:

Two cases, *i. e.* a *Klebsiella* pneumonia case and a cystitis case (the pathogen of the latter was not identified), were successfully treated with CB-PC.