

Carbenicillin (α -Carboxybenzyl-penicillin) にかんする基礎的・臨床的研究

三木文雄・東 朋嗣・岩崎 峭・赤尾 満

尾崎達郎・杉山浩士・羽田 回

大阪市立大学医学部第1内科

(主任：塩田憲三教授)

6-Aminopenicillanic acid から合成された Carbenicillin (α -Carboxybenzyl-penicillin, 以下 CB-PC と略す) について, 基礎的検討を行なうとともに, 内科系感染症に対する治療効果を検討したので, その成績を報告する。

1. 抗 菌 力

病巣分離ブドウ球菌49株, 大腸菌27株, 肺炎桿菌26株, 変形菌9株, 緑膿菌9株, 赤痢菌23株, 計144株に対する CB-PC の抗菌力を Heart infusion agar を使

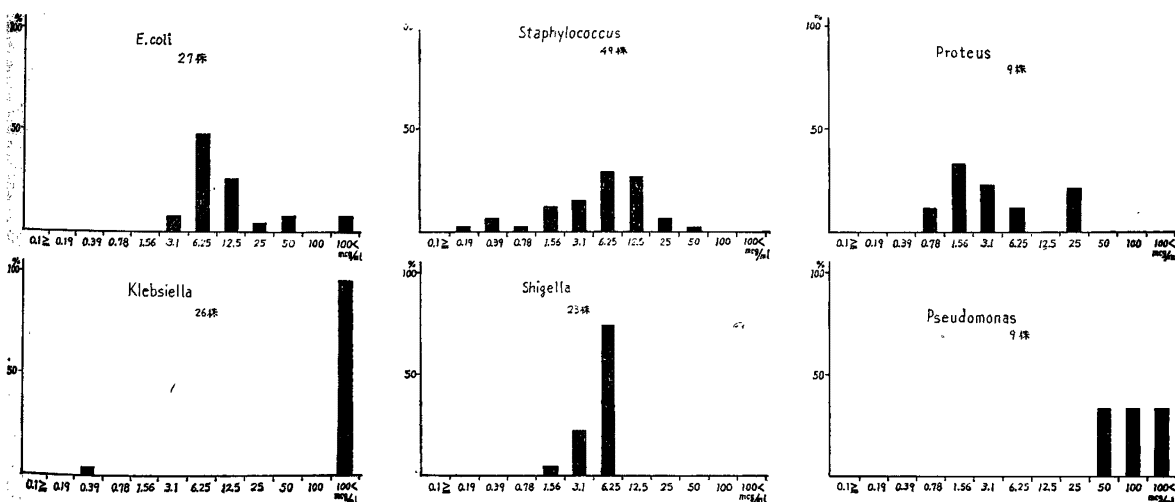
用した平板希釈法により測定した。なお測定法は日本化学療法学会案¹⁾に準拠した。

その成績は第1表, 第1図に示すごとくである。すなわちブドウ球菌の CB-PC に対する感受性は, 0.19~50 mcg/ml に広く分布し, MIC 6.25 および 12.5 mcg/ml を示すものが55%を占める。

大腸菌27株中2株は 100 mcg/ml 以上の高度耐性を示し, 他の25株の感受性は 3.12~50 mcg/ml で, そのうち MIC 6.25 および 12.5 mcg/ml を示すものがそれぞれ13および7株と大半を占める。

第1表 病巣分離菌の Carbenicillin に対する感受性分布

	菌株数	MIC (mcg/ml)											
		0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Staphylococcus</i>	49		1	3	1	6	7	14	13	3	1		
<i>E. coli</i>	27						2	13	7	1	2		2
<i>Klebsiella</i>	26			1									25
<i>Proteus</i>	9				1	3	2	1		2			
<i>Pseudomonas</i>	9										3	3	3
<i>Shigella</i>	23					1	5	17					



第1図 病巣分離菌の Carbenicillin に対する感受性分布

第2表 Carbenicillin 1回 1g 筋注時の血清中濃度と尿中排泄

	年令	性別	体重(kg)	投与量	肝・腎機能	血清中濃度 (mcg/ml)					尿中排泄 (6時間内)	
						30分	1時間	2時間	4時間	6時間	排泄量 (mg)	回収率 (%)
1	35	♀	42	1g	正 常	19.2	12.7	6.37	2.80	1.45	567	56.7
2	23	♀	44	1g		12.65	11.9	8.20	1.79	0.45	82.2	8.22
肝・腎機能正常2例平均						16.1	12.3	7.27	2.3	0.95	324.6	32.5
3	74	♀	40	1g	腎機能障害	19.9	18.5	17.5	8.30	4.28		

肺炎桿菌26株中1株は0.39mcg/mlのCB-PCで発育阻止をみたが、他は全て100mcg/ml以上の耐性を示す。

変形菌9株中2株に対するMICは25mcg/ml、他の7株は、0.78~6.25mcg/mlとCB-PCに良好な感性を示した。

緑膿菌9株のCB-PCに対する感受性は、50、100および100mcg/ml以上を示すものそれぞれ3株である。

赤痢菌23株は全て1.56~6.25mcg/mlのCB-PCにより発育阻止された。

度のピークは筋注後30分に認められ、肝および腎機能正常2例の平均値は30分後16.1mcg/ml、1時間後12.3mcg/ml、2時間後7.27mcg/ml、4時間後2.3mcg/ml、6時間後0.95mcg/mlを示した。

6時間内の尿中排泄量は、2例でかなりの差を示したが、その平均値は324.6mgで、回収率32.5%である。

1例の腎機能障害患者における血清中濃度は、30分後は19.9mcg/mlと腎機能正常例と大差を示さないが、その後の推移は2時間後もなお17.5mcg/ml、6時間後4.28mcg/mlと、かなりの血中停滞を認めた。なおこの腎障害例は、採尿不能のため、尿中回収率の測定は不可能に終わった。

3. 臨床成績

気管支拡張症2例、肺癌混合感染1例、胆管炎および胆嚢炎各1例、膀胱炎1例、腎盂腎炎1例、敗血症兼腎盂腎炎1例、計8例にCB-PCを投与した。

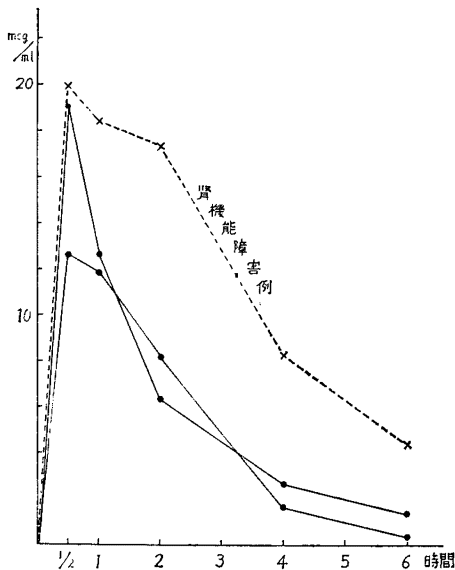
第3表に、投与対象、原因菌、CB-PC投与量、効果ならびに副作用を一括表示した。

CB-PC投与は、全て1回1g宛6時間毎1日4回の筋注であり、0.5%あるいは1% Lidocaine液により溶解筋注した。第2例には1~2gのCB-PCを2mlの蒸留水に溶解し、4回に分けIPPBによる噴霧吸入も試みた。

臨床効果の判定にあたって、臨床症状の消失とともに原因菌消失をみたものを著効(++)とし、症状の改善が不完全で、原因菌消失をみないもの、症状・原因菌ともに消失しても、薬剤投与中止後再燃をみたものを有効(+), 全く症状の改善が認められないものを無効(-)として判定した。

肺炎桿菌による胆管炎、緑膿菌による肺癌混合感染は無効、大腸菌による気管支拡張症も、吸入、全身投与ともに無効に終わったが、他の5例は投与により効果が認められ、殊に大腸菌による敗血症は著効を示した。

以下、個々の症例について記載する。



第2図 Carbenicillin 1回 1g 筋注時の血清中濃度の推移

2. 吸収ならびに排泄

2例の腎および肝機能正常成人および1例の腎機能障害成人に、CB-PC 1回 1g の筋注を行ない、その後の血清中濃度の推移ならびに尿中排泄量を測定した。測定法は枯草菌 PCI 219株を検定菌とした重層法である。

その成績は第2表、第2図に示すごとくで、血清中濃

表3表 臨床成績

	年 令	性 別	疾患名	合併症	原因菌	1日 投与 量	投与 日数	投与 法	効 果	副作用
1	68	♀	気管支拡張症	-	<i>Pseudomonas</i>	4g	21	筋注	+	局所疼痛 知覚鈍麻
2	23	♀	"	-	<i>E. coli</i>	1~2 4	14 7	吸入 筋注	-	なし
3	46	♂	肺化膿症	肺癆	<i>Pseudomonas</i>	4	12	筋注	-	疼痛・硬結
4	18	♀	胆管炎	-	<i>Klebsiella</i>	4	13	"	-	疼痛・硬結
5	35	♀	胆嚢炎	-	<i>E. coli</i>	4	10	"	+	なし
6	74	♀	膀胱炎	脳出血	<i>E. coli</i>	4	4	"	+	疼痛
7	65	♀	腎盂腎炎	糖尿病	<i>E. coli</i>	4	23	"	+	疼痛
8	64	♀	敗血症・腎盂腎炎	糖尿病	<i>E. coli</i>	4	16	"	++	疼痛・硬結

症例1 気管支拡張症 (第3図)

喀痰培養にて常に緑膿菌を検出するため、CB-PC 1回 1g 宛 1日 4回、6時間毎0.5% Lidocaine に溶解筋注した。CB-PC 投与により喀痰減少、緑膿菌も消失したが、CB-PC 投与19日目頃より注射部位周辺の異和感が出現し、直径約 10cm の範囲の部位における触覚、痛覚および温度覚の高度障害を認めたため CB-PC の投与を21日間総量 84g で中止、ビタミン B₁、B₆、B₁₂ の投与を行ない、知覚鈍麻は徐々に回復し、約2週間で知覚は正常に復した。

症例2 気管支拡張症 (第4図)

約10年前より咳嗽、喀痰を訴え、1日20~50ml の純膿性喀痰を喀出、両肺下葉に気管支拡張を認め、喀痰培養により大腸菌を純培養状に検出し、CB-PC 1日 1g

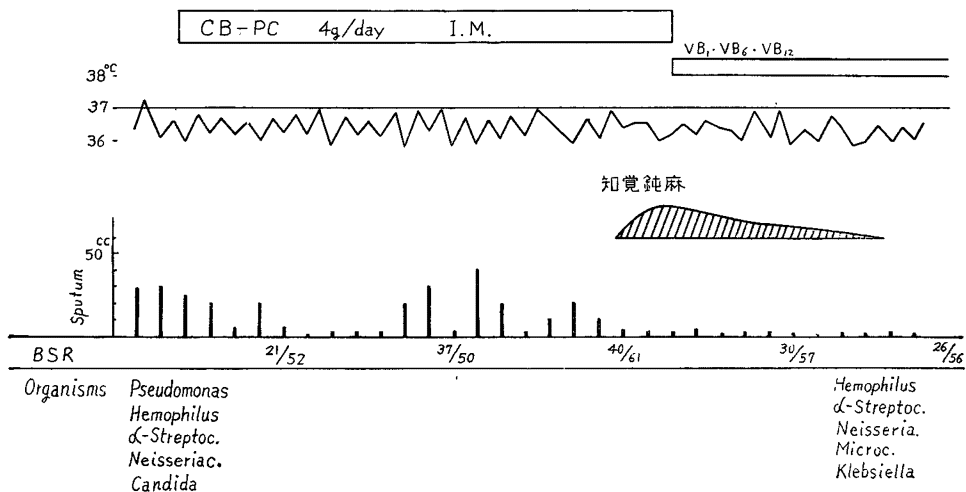
あるいは 2g の IPPB による吸入を2週間続行したが、喀痰量および喀痰性状に変化なく、大腸菌も消失をみないため、1日 4g の筋注に変更したが全く症状に変化をみず Kanamycin-B の投与に変更した。

症例3 肺癌混合感染

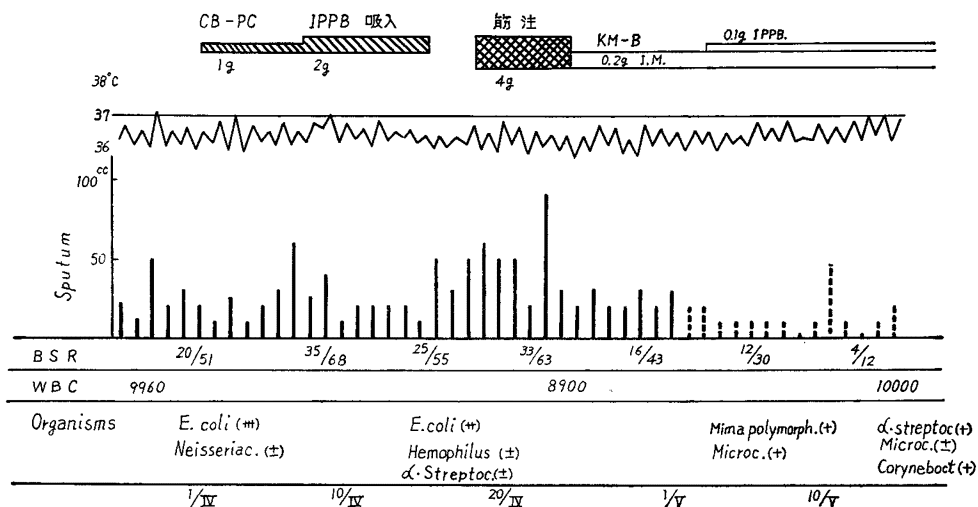
右肺癌の混合感染による2次性肺化膿症に対し、CB-PC の投与をこころみだが、症状の改善なく、喀痰中緑膿菌も残存した。

症例4 胆管炎

数年前より胆道感染が持続、胆汁中に常に多数の肺炎桿菌を証明し、諸種抗生剤投与を継続していたが、CB-PC 投与により、症状および胆汁中肺炎桿菌は不変に終わった。肺炎桿菌が CB-PC に対して低感受性のため、不適當な投与対象と考えられる。



第3図 Case 1 Y.H. 68j ♀ Bronchiectasis



第4図 Case 2 Y.K. 23歳♀ Bronchiectasis

症例5 胆嚢炎

悪心、嘔吐、右季肋部痛を訴え、時々 38°C 内外の発熱を来し、胆汁中大腸菌を証明したため CB-PC の投与を行なった。発熱は消失、他の自覚症状も軽快したが、胆汁中大腸菌は残存した。

症例6 膀胱炎

脳出血に伴う排尿不全に膀胱炎を合併し、CB-PC 投与により尿沈渣所見の改善をみたが、尿中大腸菌は残存した。

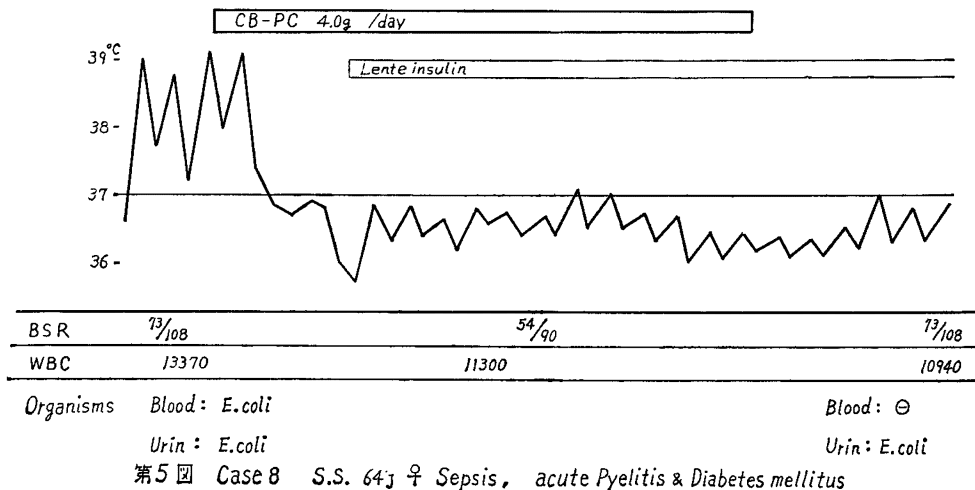
症例7 腎盂腎炎

糖尿病の合併症として、尿路感染症を反覆し、尿中大腸菌を多数に認め、37.5°C 内外の発熱が持続するため CB-PC 1日 4g、23日間の投与を継続したが、尿中大

腸菌の消失を来し得なかつた。なお自覚症状は、投与初期には殆んど消失したが、その後再び頻尿を訴えるようになったため、他剤投与に変更した。

症例8 敗血症、腎盂腎炎 (第5図)

約2年前より糖尿病が発症、約1週間前に排尿障害を来し、発熱、その3日後より 39°C 内外の高熱が持続、尿および血液より大腸菌を証明した。CB-PC 投与開始翌日より下熱、血液中大腸菌も消失した。なお本例は CB-PC の投与を16日間で中止したところ、その約7日後、再び尿路感染症状のみ再燃をみたが、糖尿病の基礎疾患も考慮に入れて、著効と判定した。



第5図 Case 8 S.S. 64歳♀ Sepsis, acute Pyelitis & Diabetes mellitus

4. 副作用

副作用として、8例中6例は注射局所の疼痛を訴え、うち1例は上記のごとく、注射局所を中心として一過性の知覚鈍麻が認められた。

IPPBによる吸入を行なった症例においては、CB-PCの吸入による気道刺激症状は全く認められず、CB-PCの投与方法の1つとして利用し得るものと考えられる。

上記、局所痛以外に、1日4g 23日間投与例を含め、全例、肝障害、腎障害、アレルギー反応その他、全身的な副作用は全く認められなかつた。

大多数は12.5mcg/ml以下のCB-PCで発育阻止され、殊に変形菌に対する抗菌力が優れている。緑膿菌の2/3は50~100mcg/mlのCB-PCで発育が阻止される。

2) CB-PC 1回1g筋注後の血清中濃度のピークは30分後に存在し、平均16.1mcg/mlを示し、6時間後には0.95mcg/mlに低下する。

3) 8例の内科系感染症にCB-PCを投与し、敗血症を含む5例に著効または有効の成績を得た。副作用として、注射局所の疼痛を認めたが、全身的な副作用は認められなかつた。

5. まとめ

CB-PCについて検討を加え、以下の成績を得た。

1) 病巣分離ブドウ球菌、大腸菌、赤痢菌、変形菌の

文 献

1) 最小発育阻止濃度測定法. *Chemotherapy* 16: 98, 1968

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CARBENICILLIN

FUMIO MIKI, TOMOTSUGU HIGASHI, TAKASHI IWASAKI,
MITSURU AKAO, TATSUO OZAKI, HIROSHI SUGIYAMA & MEGURU HADA

First Department of Internal Medicine, Osaka City University, Medical School.

(Director: Prof. KENZO SHIOTA)

1. The M.I.C.s of CB-PC were as good as below 12.5mcg/ml against most clinical pathogenic bacteria such as *Staphylococci*, *E. coli*, *Shigella* and *Proteus*; that of CB-PC was especially excellent against *Proteus*, but was 50-100mcg/ml against *Pseudomonas*.

2. Following a single intramuscular administration of CB-PC 1g, the serum level reached the maximum of 6.1mcg/ml on an average at 30 minutes, decreasing to 0.95mcg/ml at 6 hours.

3. Marked or good effect was obtained in 5 (inclusive of one having septicemia) of the 8 patients with infections treated with CB-PC.