

Carbenicillin (α -Carboxybenzyl penicillin)

に関する実験的ならびに臨床的研究

河盛勇造・西沢夏生

国立京北病院

富松正太・古田利房

熊本大学第1内科

1. 緒 言

半合成ペニシリンが多数提出され、それぞれ特異な性状によつて臨床に駆使され出してから、すでに10年に近い。これ等の内 Aminobenzyl penicillin (AB-PC) は、グラム陰性桿菌類にも抗菌力を持つ PC として、注目されて来た。

Carbenicillin (CB-PC) は、この AB-PC の amino 基を carboxyl 基に置換したもので、英国 Beecham 研究所において開発され、BRUMFITT ら¹⁾は *Pseudomonas pyocyanea* に有効な新しい PC として、その臨床的ならびに実験室的研究の成績を記載している。

私共も本物質について、試験管内抗菌力および投与後の血中濃度推移を検討すると共に、教例について臨床的観察を行なう機会を得たので、その概要を報告する。

2. 研究 方法

a. 試験管内抗菌力

寒天平板希釈法によつた。

被検菌株は *Proteus mirabilis* 6株、*E. coli* 10株、*Pseudomonas aeruginosa* 15株で、何れも Heart infusion broth 24時間培養の1滴を、種々な濃度に薬剤を含む寒天平板上に接種した。

薬剤は CB-PC の他、AB-PC および Gentamicin (GM) をも用い、比較検討した。

また *Proteus* および *Pseudomonas* については、Heart

表1 *Proteus mirabilis* に対する CB-PC の抗菌力

	AB-PC (mcg/ml)						GM (mcg/ml)					計	
	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5		
CB-PC (mcg/ml)	0.8												
	1.6		3	1	1			1	3	1			5
	3.1		1						1				1
	6.3												
計			4	1	1			1	4	1			6

infusion broth を用いた寒天と、Müller Hinton media を用いた場合を比較した。

b. 血中濃度測定

枯草菌 PCI-219 株を指示菌とした重層法によつた。

3. 研究 成績

a. 試験管内抗菌力

i) *Proteus mirabilis* に対する抗菌力

表1に示したごとく、CB-PC による MIC は6株中5株が 1.6 mcg/ml、1株が 3.1 mcg/ml であつたが、これ等の内4株は AB-PC 3.1 mcg/ml で発育阻止を認め、また1株は 6.3 mcg/ml、残り1株は 12.5 mcg/ml の MIC を示していた。すなわち AB-PC より1段階以上強い抗菌力が認められたのである。

表2 *E. coli* に対する CB-PC の抗菌力

	AB-PC (mcg/ml)					GM (mcg/ml)				計	
	1.6	3.1	6.3	12.5	100	0.4	0.8	1.6	3.1		
CB-PC (mcg/ml)	0.8										
	1.6	1						1			1
	3.1	3					2		1		3
	6.3	5					1	3	1		5
	12.5										
	200<				1		1				1
計		9			1		4	3	3		10

また GM との比較でも、6株中2株が同濃度、3株は1段階、1株は2段階強い抗菌力が認められている。

ii) *E. coli* に対する抗菌力

表2に見るとおり、CB-PC による MIC は10株中3株は 3.1 mcg/ml、5株は 6.3 mcg/ml であつたが、これらはすべて AB-PC の 3.1 mcg/ml で発育阻止を受けていた。なお AB-PC 100 mcg/ml で阻止される1株、す

なわち耐性株は CB-PC 200 mcg/ml に対しても耐性を呈していた。

しかし GM との比較では、1 株を除いてすべて GM のほうが低濃度で発育阻止が認められ、ことに CB-PC 200mcg/ml 耐性の 1 株も、GM では 0.4 mcg/ml の MIC が得られていた。

iii) *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力

表 3 に見るごとく、AB-PC 200 mcg/ml に耐性の 15 株は、CB-PC 50 mcg/ml に 8 株、100 mcg/ml に 3 株、200 mcg/ml に 4 株が発育阻止を受けていた。

これら菌株は GM にはより高い感受性を有しており、12株は 3.1 mcg/ml で発育阻止を見ている。

表 3 *Pseudomonas aeruginosa* に対する CB-PC の抗菌力

C B P C (mcg /ml)	25	AB-PC (mcg/ml)			GM (mcg/ml)					計
		100	200	200<	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	
	50					1	5	2		8
	100			3			3			3
	200			4			4			4
	200<									
	計			15		1	12	2		15

iv) 接種菌量および培地による MIC の差

表 4 a および b に示したとおり、*Proteus mirabilis* では、接種菌液として broth 培養原液をそのまま用いた場合と、 10^{-3} 稀釈液を用いた際との間に、1 段階の差を認めたが、培地による相違は見出し得なかつた。

Pseudomonas aeruginosa では、菌株によつて必ずしも一定せず、稀釈菌液によつて 3 段階の差を呈するものもあり、また全く等しい MIC を示したのものもあつた。

表 4 培地および接種菌量差による CB-PC 抗菌力 (MIC) の変動

a) *Proteus mirabilis*

菌株	Heart infusion		Müller-Hinton	
	原液	10^{-3}	原液	10^{-3}
1	1.6	0.8	1.6	0.8
2	1.6	0.8	1.6	0.8
3	1.6	1.6	1.6	0.8
4	1.6	0.8	1.6	0.8
5	1.6	0.8	1.6	0.8
6	3.1	1.6	3.1	1.6

註) mcg/ml にて示す

b) *Pseudomonas aeruginosa*

菌株	Heart infusion		Müller-Hinton	
	原液	10^{-3}	原液	10^{-3}
1	50	50	50	50
2	200	25	200	50
3	50	12.5	100	50
4	200	25	100	26
5	200	25	200	26
6	200	200	200	200
7	50	50	100	100
8	50	25	100	50
9	50	50	100	50
10	50	12.5	100	25
11	50	12.5	100	50
12	50	50	100	50
13	100	50	100	50
14	100	50	100	50
15	100	50	100	50

また培地によつても 1 段階の差を見た株があつたが、差を示さない例が多かつた。

b. 投与後血清中濃度推移

CB-PC 1g を筋肉内に注射し、1, 2 および 4 時間後に採血して、血清中濃度を測定した結果、表 5 の成績を得た。

表 5 CB-PC 1g 筋注後の血中濃度推移

症例	年令 性	血中濃度 (mcg/ml)		
		1 時	2 時	4 時
A	58 ♂	20.0	12.5	8.0
B	74 ♂	25.0	12.5	3.1
C	38 ♂	25.0	17.0	4.2

すなわち、1 時間後には 20~25 mcg/ml、2 時間後には 12.5~17 mcg/ml、4 時間後には 3.1~8.0 mcg/ml となつている。

c. 臨床投与例

私共は現在までに CB-PC を 4 例の感染症に投与した。その概要は表 6 に示したとおりである。

すなわち、*Staphylococcus aureus* を起炎菌とする肺炎膿症に対して、1 回 2g ずつ 1 日 2 回筋肉内注射し、7 日間治療を行なつた結果、下熱、喀痰減少、白血球数減少など各種症状所見の改善と共に、胸部レ線像の陰影も著明に縮小し、有効と認められた。

表6 CB-PC 投与症例

症例	年齢性	病名	起炎菌	投与量	投与日数	経過
1	60 ♂	肺化膿症	<i>Staphyloc. aureus</i>	1回 2g 1日 2回	7	4日目より下熱, 喀痰減少, X像陰影改善, 白血球増多回復 (26,700→6,800)
2	47 ♂	胆嚢炎	<i>Proteus mir.</i> → <i>E. coli</i>	1回 2g 1日 2回	7	時に発熱あり, 白血球増多持続 (10,100→11,200) 胆汁培養で菌交代陽性持続
3	56 ♂	腎盂炎	<i>E. coli</i>	1回 1g 1日 2回	7	3日目より下熱, 白血球増多回復 (13,100→7,800) 尿中菌陰転
4	76 ♀	腎盂炎	<i>E. coli</i>	1回 1g 1日 2回	13	白血球増多回復 (14,500→7,500) 尿中白血球多数不変, 尿培養菌陽性持続

しかし胆嚢炎の1例では, 同様の投与方法によつてCB-PCを投与した結果, 症状の改善は認められず, 胆汁中の菌も *Proteus mirabilis* から *E. coli* に変つたまま陽性を続けた。

腎盂炎の2例は共に *E. coli* によるものであつて, 1回1gのCB-PCを1日2回ずつ筋注投与したが, 内1例は尿中菌も陰転し症状も改善したのに対し, 76才の1例は白血球数の減少を見たのみで, 尿中菌は陽性を続けていた。

全例に副作用は認めなかつたが, 本剤の注射局所に疼痛を訴える例があり, これらには0.5% Lidocaine液で溶解使用したところ, 以後は疼痛を認めなかつた。

4. 総括ならびに考按

前述したとおり, CB-PCはその化学構造の類似性からもAB-PCと同様な抗菌作用が期待されているが, 私共の実験においても *Proteus*, *E. coli* などグラム陰性桿菌に対して, 試験管内においてさうとうな抗菌作用を呈していた。しかも *Proteus mirabilis* に対しては, AB-PCよりも多少低濃度で有効と考えられ, また *E. coli* に対しても, AB-PCとほぼ同程度ないし多少弱いながら抗菌作用が証明された。

なお *Pseudomonas aeruginosa* に対しては, 被検菌株15株がすべてAB-PCの200mcg/mlでも増殖を呈したのに対して, CB-PC 50mcg/mlにて発育を阻止されたものか8株認められており, CB-PCのほうが強い抗菌力を呈したと言ひ得る。

しかしGMとの比較では, *Proteus mirabilis* の多くが, 多少CB-PCに感受性が高かつた他は, *E. coli*, *Pseudomonas* 共にGMが明らかに低いMICを示していたのである。

いつぼうCB-PC筋注後の血中濃度は1時間後に20~25mcg/mlに達し, 4時間後には3~8mcg/mlまで低

下していた。これ等の成績を考え合わせると, *Proteus mirabilis* 感染症にはAB-PCより多少有利性が推測され, *Pseudomonas* 感染症にはたとえ僅かに感受性の差を認めるにしても, なお有効血中濃度と変りのない高値であるから, おそらく十分な効果が期待できないと思はれたのである。

私共が現在まで経験した臨床例は僅かであるので, CB-PCの効果について結論を加えるに至らないが, 恐らく起炎菌株の感受性がAB-PCよりもCB-PCに高いものに対しては, 有利な成績が得られるものと考えられるのである。しかし個々の疾患に対する適応は, 従来のAB-PCのそれと, 大きい変化のないものと言えよう。

5. 摘 要

CB-PCのグラム陰性桿菌に対する抗菌力を試験管内において検討し, AB-PCおよびGMと比較した。その結果, *Proteus mirabilis* については, CB-PCが最も強い抗菌力を示す菌株が多く, *Pseudomonas aeruginosa* に対してもAB-PCより低いMICが得られた。

CB-PC 1g筋注後1時間で20~25mcg/mlの血中濃度が得られたので, これらグラム陰性桿菌中 *Proteus mirabilis* および *E. coli* 感染症には有効性が期待された。

種々な感染症4例に対するCB-PC投与の経験を記載した。

本剤は藤沢薬品工業より提供を受けた。記して謝意を表する。

本研究の概要は第16回日本化学療法学会総会(昭和43年5月, 東京)にて発表した。

引用文献

1. BRUMFITT, W., PERCIVAL, A. & LEIGH, D. A. : *Lancet*; i, 1289, 1967.

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES
ON α -CARBOXYBENZYL PENICILLIN (CARBENICILLIN)

Y. KAWAMORI & N. NISHIZAWA

Senboku National Hospital

S. TOMIMATSU & T. FURUTA

The First Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Kumamoto University

Antibacterial activities of carbenicillin (CB-PC) were examined *in vitro* against gram negative bacilli in comparison with those of ampicillin (AB-PC) and gentamicin (GM).

Serum level was studied following an intramuscular dose of CB-PC 1g, and some clinical assessments also performed.

1) Antibacterial activity : CB-PC was superior against *Proteus mirabilis* to the other two, and GM was the best against both *E. coli* and *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Serum level : The maximum level of 20-25 mcg/ml reached at 1 hour following an intramuscular dose of CB-PC 1g may suggest its clinical effectiveness against infections caused by *Proteus mirabilis* and/or *E. coli*.

3) Clinical trial : Three of the four patients given CB-PC showed favorable response to CB-PC. No noticeable side-reactions were encountered but for local pain at the site of injection.