

## Carbencillin (CB-PC) の基礎的および臨床的研究

石山俊次・坂部 孝・高橋右一・笠置 達・長崎祥佑・川上 郁

中山一誠・岩井重富・岩本英男・大島聰彦・鷹取睦美

日本大学石山外科

Carbencillin (以下 CB-PC) は、1967年第5回国際化学療法学会において、緑膿菌にも有効な広域性合成ペニシリンとして始めて発表され、つづいて Lancet<sup>1)</sup>, Brit. Med. J.<sup>2),3)</sup>などに研究業績が発表されてから、臨床的関心を高めた。われわれが特に関心をもつたのは、この抗生剤における carboxybenzyl 基が、グラム陰性桿菌のうちでも緑膿菌や変形菌のような、従来の広域性抗生剤の比較的不適応な感染に有効であり、かつ、薬理工学的には、古典的ペニシリンの長所をそのまま兼備、すなわち、神経や肝腎など実質臓器および造血機能に障害がないなどの諸点である。

したがって、まず、CB-PCの抗菌作用およびこれに及ぼす血清、pH、接種菌量の関係、吸収排泄等について検討したのち、グラム陽性菌ならびにグラム陰性桿菌感染症の治療に本剤の応用を試みた。

## I. Carbencillin の抗菌作用におよぼす諸因子の検討

## 1 血清の影響

Heart Infusion Broth に馬血清 (極東) を5%, 10%, 20%, 40%添加して *Staph. aureus* 209 P 株および *E. coli* B に対する最小発育阻止濃度を Tube dilution method で測定した。この結果、血清添加による影響は認められなかつた (Tbl 1)。

Table 1 Effect of Serum (Tube dilution method (HIB) pH 7.0±2)

	<i>Staph. aureus</i> 209P Cell counts: $6 \times 10^8$ /ml	<i>E. coli</i> B Cell counts: $6 \times 10^8$ /ml
40%	10.0 mcg/ml	5.0 mcg/ml
20%	10.0 "	5.0 "
10%	5.0 "	5.0 "
5%	5.0 "	5.0 "
Cont.	0.6 "	2.5 "

## 2. pH の影響

培地 pH 5, 6, 7, 8 の4段階についてみると、表2のごとくで、*Staph. aureus* 209 P 株では pH 5~8, *E. coli* B 株では pH 5~7 で安定性を示した (Tbl 2)。

Table 2 Effect of pH (Tube dilution method (HIB))

	<i>Staph. aureus</i> 209P Cell counts: $6 \times 10^8$ /ml	<i>E. coli</i> B Cell counts: $8 \times 10^8$ /ml
pH 5	0.3 mcg/ml	1.25 mcg/ml
6	0.6 "	0.6 "
7	0.6 "	0.6 "
8	0.6 "	5.0 "

## 3. 菌量の影響

推定接種菌量を  $10^6 \sim 10^8$  に変えて最小発育阻止濃度を測定したところ、*Staph. aureus* 209 P 株および *E. coli* B 株で  $10^7 \sim 10^8$  で安定性を示した (Tbl 3)。

Table 3 Effect of Inoculum size (Tube dilution method (HIB))

Counts	<i>Staph. aureus</i> 209P
$6 \times 10^8$	1.25 mcg/ml
$6 \times 10^7$	0.6 "
$6 \times 10^6$	0.6 "
$6 \times 10^5$	0.6 "

Counts	<i>E. coli</i> B
$8 \times 10^8$	3.12 mcg/ml
$8 \times 10^7$	1.25 "
$8 \times 10^6$	1.25 "
$8 \times 10^5$	1.25 "

## II. 外科病巣分離菌の Carbencillin に対する感受性分布

外科的感染症より分離したブドウ球菌, 大腸菌, 変形

菌, 緑膿菌および *Klebsiella* について寒天平板稀釈法を用いて Carbenicillin に対する感受性を最小発育阻止濃度をもって測定した。

病巣由来ブドウ球菌 100 株についての感受性分布は推定菌量  $10^8$  接種で 6.25 mcg/ml (25.0%) に Peak をもつ 1 峰性分布で, 以下 3.12 mcg/ml (24.0%), 12.5 mcg/ml (14.0%), 25.0 mcg/ml (12.0%) の順であつた。これを Aminobenzyl-PC と比較した場合ほぼ同様の Pattern を示した (Tbl 4)。

グラム陰性桿菌についても同様に検討した。病巣より分離した大腸菌 45 株の Carbenicillin に対する感受性分布は推定菌量  $10^8$  接種の場合には 12.5 mcg/ml の 19 株 (42.2%) を Peak に, ついで 6.25 mcg/ml の 8 株 (17.8%), 25 mcg/ml の 8 株 (17.8%) であつた (Tbl 5-1)。

また緑膿菌 25 株についてその感受性を推定菌量  $10^8$  お

よび  $10^6$  について検討した。 $10^8$  接種では 50 mcg/ml 2 株 (8%), 100 mcg/ml 10 株 (40%), 100 mcg/ml 以上 13 株 (52%) であつたのに対し,  $10^6$  接種で 25 mcg/ml 3 株 (12%), 50 mcg/ml 5 株 (20%), 100 mcg/ml 17 株 (68%) で血中濃度を高くすることにより緑膿菌に対して充分期待できると思われる (Tbl 5-2)。

変形菌 21 株についての感受性分布では 12.5 mcg/ml 以下で阻止されるものが 14 株 (66.7%) もあつたことは注目する (Tbl 5-3)。

なお *Klebsiella* 22 株については全株 100 mcg/ml 以上の値を示した (Tbl 5-4)。

また Aminobenzyl-PC と Carbenicillin との相関関係を大腸菌 45 株について接種菌量  $10^6$  として寒天平板稀釈法で検討した。大腸菌のこの両抗生剤に対する感受性はほぼ完全に一致する (Fig 1)。

Table 4 Sensitivity Distribution of *Staph.* to Carbenicillin in Surgical Field

		MIC (mcg/ml)												
		0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CB-PC	orig.	—	—	1	3	9	9	24	25	14	12	3	—	—
	$10^{-2}$	—	—	2	17	10	11	14	32	9	4	1	—	—
AB-PC	orig.	1	8	8	9	17	8	12	7	5	5	1	1	18
	$10^{-2}$	6	15	8	9	10	13	7	12	13	1	—	6	—

Table 5 Sensitivity Distribution of Gram-negative Bacilli to Carbenicillin in Surgical Field

1. *E. coli* (45 str.)

		MIC (mcg/ml)							
		1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
Undilut.	—	1	8	19	8	1	2	6	
	—	2.2%	17.8%	42.2%	17.8%	2.2%	4.4%	13.3%	
$10^{-2}$	—	9	13	16	1	1	—	5	
	—	20.0%	28.9%	35.6%	2.2%	2.2%	—	11.0%	

2. *Pseudomonas* (25 str.)

		MIC (mcg/ml)							
		1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
Undilut.	—	—	—	—	—	2	10	13	
	—	—	—	—	—	8%	40%	52%	
$10^{-2}$	—	—	—	—	3	5	17	—	
	—	—	—	—	12%	20%	68%	—	

3. *Proteus* (21 str.)

	MIC (mcg/ml)							
	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
Undilut.	2	9	1	2	—	3	3	1
	9.5%	42.9%	4.8%	9.5%	—	14.3%	14.3%	4.8%

4. *Klebsiella* (22 str.)

	MIC (mcg/ml)							
	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
Undilut.	—	—	—	—	—	—	—	22
	—	—	—	—	—	—	—	100%

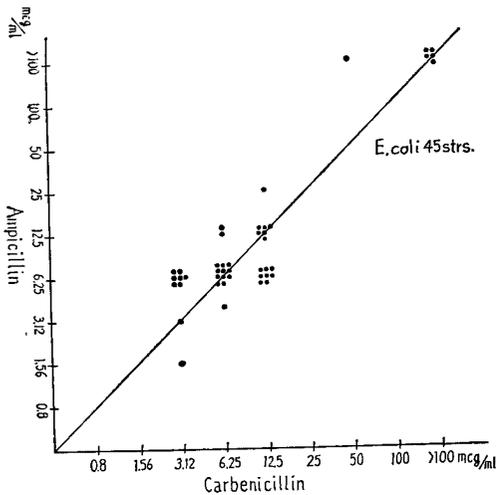


Fig.1 Cross-resistance

III. 耐性獲得状態

*Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490株を試験菌として Aminobenzyl-PC および Carbenicillin の耐性獲得

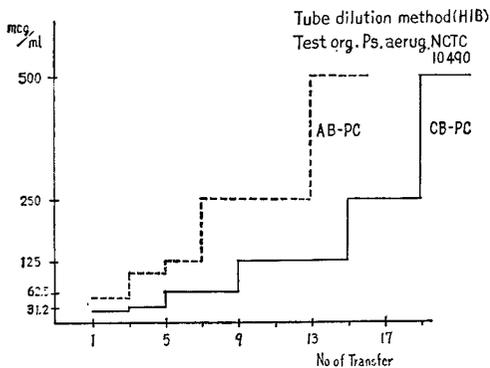


Fig.2. Development of resistance to CB-PC in Vitro

得状態を Tube dilution method (HIB) で 37°C, 48時間培養を1継代として増量的継代法により検討した。この結果、これら2つの薬剤についてはほとんど同様な階段の上昇がみられた (Fig 2)。

IV. 血中濃度, 尿中排泄

Carbenicillin の血中濃度を測定するにあたり標準曲線を作製した (Tbl 6, Fig 3)。

Table 6 Standard Curve

Serum (Human)					
mcg/ml	16	8	4	2	1
Diam. (mm)	23.86	21.22	16.94	14.84	12.08
1/15 M. Phosphate Buffer pH 7.4					
mcg/ml	16	8	4	2	1
Diam. (mm)	24.02	20.66	17.24	14.74	11.76

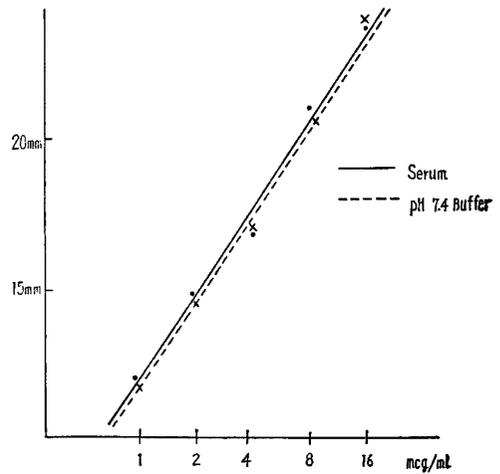


Fig.3. Standard Curve

測定法は Penassay agar (pH 7.0±2) に 18~24 時間前培養した試験菌 *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 株の 2% 菌液を加えた薄層 Cup 法で測定した。

Carbenicillin を健康成人 2 名に各 1.0 g 筋注し、その血中濃度、尿中排泄を 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間経時的に測定した。その結果は Tbl 7 のごとく筋注後 30 分~1 時間で Peak に達し、その値は 18.0~26.4 mcg/ml、以後急激に減少して 6 時間値まで測定した。また成人男子 2 名に Carbenicillin 1.0 g 静注した時の血中濃度は 15~30 分に Peak に達し、その値は 132~158 mcg/ml で 4 時間値まで測定した (Tbl 8)。

尿中排泄については Carbenicillin 1.0 g 筋注した時の平均最高尿中濃度は 1~2 時間で 2,000 mcg/ml 以上に達し、6 時間までの尿中回収率は 48.3%~50.22% であつた (Tbl 9)。

### V. 臨床成績

外科的感染症 9 例について Carbenicillin の臨床成績を検討した (Tbl 10, Tbl 11)。

対象は表在性軟部感染症を含む術後感染症を主体とし、菌の検出された症例だけを選択した。投与量は 1 日 2.0 g または 4.0 g 筋注で開放性感染創には洗滌を併用したものもある。投与期間は 4~5 日から長いので 18 日間施行した。9 例の外科的感染創より分離、同定された検出菌は *E. coli* 3 例、*Pseudomonas* 4 例、*Proteus* 1 例、*Proteus* と *Klebsiella* の混合感染が 1 例である。これら

Table 7 Serum Levels of Carbenicillin

1.0 g i. m.

Test org., *Ps. aerug.* NCTC 10490

			1/2	1	2	4	6 hrs.
T. K.	60 kg	m.	26.4	21.6	15.2	2.8	Tr. mcg/ml
T. F.	58 kg	m.	16.8	18.0	12.8	4.4	3.2 "

Table 8 Serum Levels of Carbenicillin

1.0 g i. v.

Test org., *Ps. aerug.* NCTC 10490

			1/4	1/2	1	2	4	6 hrs.
T. K.	60 kg	m.	128	132	72	13	3.0	— mcg/ml
T. N.	50 kg	m.	158	112	96	12	5.4	— "

Table 9 Urine Concentration of Carbenicillin

1.0 g i. m.

Taeste org., *Ps. aerug.* NCTC 10490

			0~1/2	1/2~1	1~2	2~4	4~6 hrs.	Recovery
T. K.	60 kg	m.	2,200	4,600	5,000	1,800	620 mcg/ml	48.31%
			15	25	35	70	55 ml	
			33.0	115.0	175.0	126.0	34.1 mg	
T. F.	58 kg	m.	1,000	2,121	2,120	1,050	275 mcg/ml	50.22%
			50	40	75	150	185 ml	
			50	84.8	159.0	157.5	50.9 mg	

検出菌の Carbenicillin に対する MIC は 100 倍稀釈の菌液接種で *E. coli* では 1.56~6.25 mcg/ml、*Pseudomonas* で 50~100 mcg/ml 以上、*Proteus* 0.4~0.8 mcg/ml、*Klebsiella* では 100 mcg/ml 以上であつた。

Table 10 Clinical Responses of Surgical Infections to Carbenicillin

Case	Name	Sex	Age	Diagnosis	Dosage/d	Duration
1	Y. T.	M	68 <sup>y</sup>	Peritonitis (app. perforativa)	2 g i. m.	15 <sup>day</sup>
2	S. N.	M	43	Wound inf. (spontan. gangren)	2 g i. m.) 1 g local)	16
3	S. T.	F	63	Post op. wound inf. (rectal cancer)	2 g i. m.) 1 g local)	11
4	C. M.	M	55	Phlegmon of r-foot	2 g i. m.	4.5
5	K. Y.	M	76	Post op. wound inf. (rectal cancer)	2 g i. m.) 1 g local)	18
6	M. S.	M	62	Post op. pneumonia (gastric cancer)	2 g i. m.	18
7	T. M.	F	52	Post op. subphrenic abscess (gastric cancer)	4 g i. m.	10
8	I. M.	F	58	Peritonitis (app. perforativa)	2 g i. m.) 1 g local)	9
9	K. S.	M	63	Wound inf. (cancer of the skin)	2 g local	10

Table 11 Clinical Responses of Surgical Infections to Carbenicillin

Case	Organism	MIC to CB-PC		Adj. Surg.	Clin. Response	Side Effect
		Undilut.	×100			
1	<i>E. coli</i>	3.12	1.56	Incision	Failure	None
2	<i>Pseud.</i>	100	50		Good	None
3	<i>Pseud.</i>	50	50	Incision	Good	None
4	<i>Pseud.</i>	50	50		Good	Pain
5	<i>Proteus</i> <i>Klebsiella</i>	0.8 >100	0.8 >100		Good Failure	None
6	<i>Proteus</i>	0.8	0.4	Incision	Good	None
7	<i>E. coli</i>	12.5	6.25		Good	Pain
8	<i>E. coli</i>	6.25	3.12		Good	None
9	<i>Pseud.</i>	>100	>100	Failure	None	

日目に創部より緑膿菌を検出した。この緑膿菌に対する各種抗生剤の MIC は SM >100 mcg/ml, KM 100 mcg/ml, TC 100 mcg/ml, CP >100 mcg/ml, CER >100 mcg/ml, CB-PC 50 mcg/ml であった。そこで Carbenicillin 1日 2.0g 11日間筋注すると同時に局所に1日 1.0gの洗滌を併用した。投与後2日目ではまだ菌の陰性化はみ

効果判定は教室の基準にしたがつて判定した。9例中有効6例,無効2例,効果判定のできなかったもの1例であった。無効2例のうち1例(症例1)は大腸菌に対するMICが1.56 mcg/mlにもかかわらず効果が得られなかったのは投与量に関係したものと思われる。他の無効の1例(症例9)は皮膚癌の、いわゆる難治性潰瘍の緑膿菌感染症で、緑膿菌に対するMICは100 mcg/ml以上であった。効果判定のできなかった1例は *Proteus* と *Klebsiella* の混合感染で(症例5) Carbenicillin の投与により *Proteus* は消失したが *Klebsiella* の陰性化は認められなかった。

有効症例について(Fig 4); 症例3は63才の女性、直腸癌で根治手術施行、術後感染予防にPRM-TC 500mg 1日2回7日間静注施行したが、創感染を併発、術後6

られなかったが、6日目には菌の発育は認められなかった。

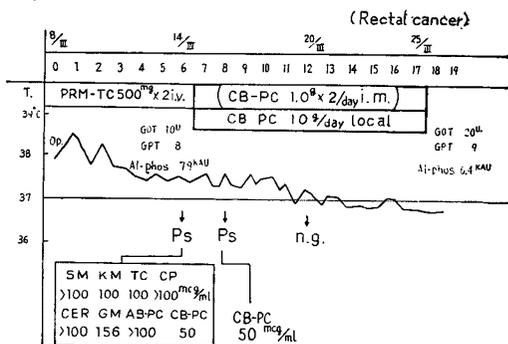


Fig. 4. Case 3 S.T.f. 63y Post op. wound infection

Table 12 BUN and Mineral Balances before and after Carbenicillin

Case			BUN mg/dl	Cl mEq/l	Na mEq/l	K mEq/l	TP g/dl	A/G g/dl
1	Y. T.	bef.	10.6	96	142	4.8	5.8	1.4
	m.	14 ds. aft.	7.2	96	140	4.2	6.0	1.8
	68 y.	22 "	10.6	101	142	5.0	6.4	1.2
2	S. N.	bef.	—	—	—	—	—	—
	m.	2 ds. aft.	5.9	96	142	4.6	7.8	0.8
		43 y.	5.2	93	136	4.3	8.6	0.6
3	S. T.	bef.	18.6	104	146	4.1	—	—
	f.	7 ds. aft.	15.5	108	148	4.2	—	—
	63 y.	15 "	8.3	101	142	4.3	—	—
4	C. M.	bef.	—	95	140	4.2	—	—
	m.	3 ds. aft.	13.3	93	140	4.0	—	—
	55 y.	5 "	14.0	—	—	—	—	—
5	K. Y.	bef.	12.3	100	142	4.9	—	—
	m.	17 ds. aft.	10.2	100	142	4.4	6.6	1.9
	76 y.	26 "	13.5	100	138	4.4	6.8	1.5

## VI. 副作用

外科的感染症 9 例中 2 例に局所の疼痛を認めたが、硬結は認めなかつた。そのほか 9 例中 5 例に Carbenicillin 投与前、投与後の BUN、電解質の変動を、4 例に投与前、投与後の肝機能検査を検討した。この結果、GOT、GPT の著明な増加、BUN の上昇、電解質の異常バランスは認めなかつた (Tbl 12, Tbl 13)。

Table 13 Liver Functions before and after Carbenicillin

Case			GOT	GPT	LDH	Al-phos.	Meul.
			U	U	U	KAU	U
1	Y. T.	bef.	12	8	340	7.3	4
	m.	11 ds. aft.	13	6	380	9.1	4
	68 y.	22 "	31	17	380	20.3	3
2	S. N.	bef.	28	18	—	18.8	3
	m.	2 ds. aft	25	5	180	7.4	3
	43 y.	11 "	20	10	230	6.2	3
		14 "	6	3	—	—	—
3	S. T.	bef.	10	8	—	7.9	—
	f.	7 ds. aft.	20	9	—	6.4	—
4	C. M.	bef.	37	22	280	11.8	6
	m.	5 ds. aft.	26	19	330	9.8	6

## VII. 総括

1) 抗菌作用におよぼす諸因子の検討では pH 5~pH 7 で強い抗菌性を示し、菌量  $10^7 \sim 10^8$  で安定であり、血清の影響は認められなかつた。

2) 外科的病巣由来ブドウ球菌 100 株の感受性分布は 71 株 (71%) が 0.2~6.25 mcg/ml で阻止され、大腸菌では 80% が 3.12~25 mcg/ml にあり、緑膿菌では 100 倍稀釈接種菌量で全株 100 mcg/ml 以上であつた。

3) 増量的継代法による耐性獲得状態は AB-PC とほ

とんど同様な階段の上昇がみられた。

4) Carbenicillin 1.0 g 筋注投与の血中濃度は 30 分~1 時間で最高血中濃度に達し、18.0~26.4 mcg/ml であつた。尿中排泄値は 1~2 時間で最高に達し、2,000 mcg/ml 以上となり、6 時間の尿中回収率は 48.3~50.2% であつた。

5) 外科的感染症 9 例の使用成績では有効 6 例、無効 2 例、その他 1 例であつた。

6) 副作用として局所の疼痛を 2 例認めたが、アレルギー症状、肝機能、腎機能、電解質の異常は認められなかつた。

(本論文の要旨は第 16 回日本化学療法学会) に誌上发表した。

## 参考文献

- 1) BUMFITT, W.; PERCIVAL, A. & LEIGH, D. A.: Clinical and laboratory studies with carbenicillin. *Lancet* June 17, 1289—1293, 1967.
- 2) JONES, R. J. & LOWBURY, E. J. L.; Prophylaxis and therapy for *Pseudomonas aeruginosa* infection with carbenicillin and with gentamicin. *Brit. Med. J.* 79—82, 8 July, 1967.
- 3) KNUDSEN, E. T.; ROLINSON, G. N. & SUTHERLAND, R.; Carbenicillin: A new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea* *Brit. Med. J.* 75~78, 8 July, 1967.
- 4) 上田泰ほか; 第 16 回日本化学療法学会シンポジウム

## CARBENICILLIN IN SURGICAL INFECTIONS

S. ISHIYAMA, T. SAKABE, U. TAKAHASHI, T. KASAGI,  
Y. NAGASAKI, I. KAWAKAMI, I. NAKAYAMA, S. IWAI,  
H. IWAMOTO, T. OSHIMA & M. TAKATORI

Surgery, Nihon University, School of Medicine, Tokyo, Japan

Carbenicillin (disodium  $\alpha$ -carboxybenzyl penicillin), a new semi-synthetic penicillin with a wide spectrum of activity against gram-positive and gram-negative bacteria was studied with the following results.

10.8~26.4 mcg/ml of blood concentration and more than 2,000 mcg/ml of maximal concentration in urine were obtained after intramuscular injection of 1.0g in healthy adults.

Carbenicillin sensitivity of 71.0% of *Staphylococci* cultured from surgical infections ranged from 0.2 to 6.25 mcg/ml and of 66.7% of *Proteus* group from 1.56 to 12.5 mcg/ml, 48.0% of *Pseudomonas* from 50 to 100 mcg/ml and the remaining 52.0% of *Pseudomonas* at more than 100 mcg/ml.

Antibacterial effect of carbenicillin was intensified at pH 5.0~7.0 of media, stable at  $10^5$ ~ $10^7$  of inoculum size and not influenced by coexistence of serum.

Clinically, carbenicillin was tried on 9 patients with surgical infections, and the result was good in 6 patients.

Careful observation did not find any functional lesions in liver and kidney and sign of allergy.