

Carbenicillin の外科領域における基礎的、臨床的検討

柴田清人・加藤剛美・斎藤道夫
藤井修照・奥田泰夫・鶴賀信篤
名古屋市立大学医学部第1外科学教室

まえがき

Carbenicillin (CB-PC) は Beecham Research Laboratories において開発された新合成ペニシリンで、グラム陰性、陽性の病原菌に対して有効であり、ことに現在各科領域で問題となっているグラム陰性桿菌、ことに緑膿菌、変形菌に対しても抗菌力を示すと言われる広域抗生剤である。このものについて、血中濃度、尿中濃度、髄液中移行量、外科的感染巣より分離せる病原性細菌、大腸菌、変形菌、肺炎桿菌、緑膿菌、嫌気性菌の感受性測定ならびに臨床成績について検討を加えたので報告する。

1. 血中濃度

Carbenicillin 1g を健康成人3例に筋注し、血中濃度を *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とする薄層カップ法にて測定した(なお、培地の pH は 7.2 で行なった)。その結果は第1図に示すごとくで、2例は筋注後30分に最高値 22.0, 20.5 mcg/ml を示し、1例は1時間にあり、その値は 19.5 mcg/ml であった。以後、3時間値は2例では 3.9, 3.3 mcg/ml, 1例は 3.2 mcg/ml 以下、6時間値は2例は 3.2 mcg/ml, 以下、1例は測定不能で速やかに減少しており、12時間後では全例測定不能であった。

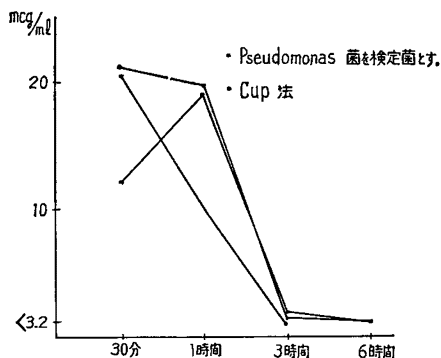
2. 尿中濃度

血中濃度と同様に第1表に示すごとく、Carbenicillin 1g 筋注時尿中排泄量は極めて高く、注射後0~30分に 413.4~287.3 mg の最高量を示し、1~3時間では 185.0~130.9 mg であり、6~12時間後では 34.8~2.9 mg の低値となっており、Carbenicillin の尿中回収率は12時間以内に94~76%と、高率に排泄されている。

第1表 CB-PC 1g 筋注時尿中排泄量および回収率

	尿 中 排 泄 量 (mg)						回 収 率	
	0—30分	30分—1時間	1—3	3—6	6—12	12—24時間	総排泄量	%
A 23才 ♂	413.4	282.0	130.9	52.7	12.7	—	891.7	89
B 23才 ♂	415.0	181.3	184.0	132.3	34.8	—	947.3	94
C 23才 ♂	287.3	206.5	185.0	86.7	2.9	—	768.4	76

	30分	1時間	3時間	6時間	12時間
A. 23才 ♂	22.0	19.5	3.3	<3.2	—
B. 23才 ♂	20.5	10.5	<3.2	—	—
C. 23才 ♂	14.5	18.5	3.9	<3.2	—



第1図 CB-PC 1g 筋注時の血中濃度 mcg/ml

測定には *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とせる薄層カップ法によつた。

3. 髄液への移行

a) Carbenicillin 1g 筋注時の髄液への移行を30分、90分後に薄層カップ法にて測定したが全例とも 3.2 mcg/ml 以下で測定不能であった。

b) 体重 2kg 前後の家兎を用い、100 mg/kg の割合で Carbenicillin を筋注後30分、1時間、3時間、6時間に脱血死させて、次に硬膜を開き、一定の大きさの円形濾紙を Cisternamagna 中に挿入して髄液を吸収させ

Pseudomonas aeruginosa NCTC 10490 を検定菌とし測定したが全例測定不能であった(第2表)。

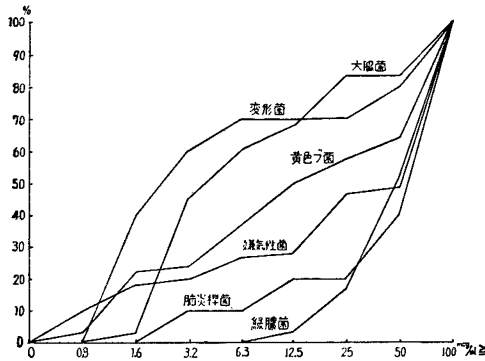
4. 抗菌力

外科的感染症の病巣より分離された黄色ブ菌24株, 緑膿菌29株, 大腸菌25株, 変形菌10株, 肺炎桿菌10株, 嫌気性菌50株について Carbenicillin の抗菌力を寒天平板

第2表 CB-PC 筋注時の脳脊髄液中移行量

ヒト (1g)		(mg)			
症例	30分	1時間半			
1	<3.2	<3.2			
2	<3.2	<3.2			

家兎 (100 mg/kg)		(mg)			
	30分	1時間	3時間	6時間	
1	<3.2	<3.2	<3.2	<3.2	
2	<3.2	<3.2	<3.2	<3.2	



第2図 CB-PC の病巣分離菌各種に対する感受性分布(累積曲線)

第3表 CB-PC の病巣分離菌各種に対する感受性分布

mcg/ml		100 \geq	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8 \leq
大腸菌 (25株)	株	4	0	4	2	4	10	1	0
	%	16.0	0	16.0	8.0	16.0	40.0	4.0	0
変形菌 (10株)	株	2	1	0	0	1	2	4	0
	%	20.0	10.0	0	0	10.0	20.0	40.0	0
肺炎桿菌 (10株)	株	6	2	0	1	0	1	0	0
	%	60.0	20.0	0	10.0	0	10.0	0	0
黄色ブ菌 (24株)	株	9	1	2	3	3	1	4	1
	%	37.5	4.1	8.3	12.5	12.5	4.1	16.7	4.1
緑膿菌 (29株)	株	14	10	4	0	1	0	0	0
	%	48.3	34.5	13.8	0	3.4	0	0	0
嫌気性菌 (60株)	株	24	3	9	1	3	1	4	5
	%	48.0	6.0	18.0	2.0	6.0	2.0	8.0	10.0

稀釈法により測定した。なお, 測定法は日本化学療法学会試案に準じた。その結果は第3表, 第2図に示すごとくで, MIC が 12.5 mcg/ml 以下に感受性を示すのは変形菌では70%で, 以下大腸菌68%, 黄色ブ菌50%, 嫌気性菌28%, 肺炎桿菌20%であり, 緑膿菌は96.6%が25 mcg/ml 以上の感受性を示した。

5. 臨床使用成績

術後創感染, 腹膜炎, 肺化膿症, 火傷感染等, 21例の外科的感染症に使用した。その成績は第4表に示すごとく, 著効4例, 有効14例, 無効2例, 不明1例であった。

なお, 効果判定は主要症状の大部分が72時間以内に消退したものを著効, 主要症状の一部が5日以内に消退したものを有効とした。これらのうち緑膿菌, 変形菌検出例は8例で, 緑膿菌感染症例は6例で, 有効4例, 不明, 無効各1例, 変形菌感染症は2例でともに有効であった。

投与方法は筋注が19例でほとんどを占め, 1例は局所注入, 1例は筋注と髄液内投与を併用した。

投与量は成人では1gを1日4~2回, 症状により投与し, 外来患者では1gを1回投与した。

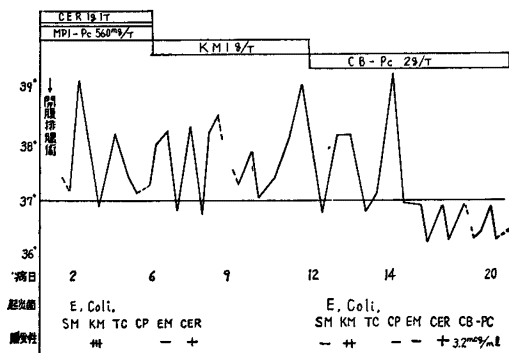
副作用としては注射時の疼痛, 硬結が強いため塩酸リドカイン溶液で溶解し筋肉内注射を行なった。第5表に示すごとく, 3例について投与前後の肝機能, 腎機能を調査したが, 特に変動はみられなかった。その他, アレルギー性副作用はみられなかった。

症例1 37才女 汎発性腹膜炎 術後創感染

卵巣破裂による汎発性腹膜炎を来した患者で開腹, 排膿術を施行した。

第4表 CB-PC 臨床使用成績

症例	年齢	性別	病名	投与方法			検出菌	感受性								効果		
				1日量	日数	用法		SM	KM	PC	TC	CP	EM	CL	CER		CB-PC	
1	37	♀	汎発性腹膜炎術後創感染	1g×2	8	筋	大腸菌	-	-	-	-	-	-	++	+	3.2	著	
2	2	♂	穿孔性腹膜炎(虫垂炎)	0.5g×1 0.25g×2	2 8	静筋	大腸菌	-	++	-	-	-	-	++	++		有	
3	21	♂	虫垂炎術後創感染	1g×2	3	筋	大腸菌	++	++	-	++	++	-	++	++		有	
4	68	♀	結腸癌術後遺残膿	1g×3	5	筋	大腸菌	-	-	-	-	-	-	+	-	100	無	
5	47	♀	右大腿外傷感染	1g×2 1g×4	6 3	筋	緑膿菌	+	+	-	-	+	-	++	-	100	無	
6	56	♀	腎破裂(手術創感染)	1g×2	3	筋	緑膿菌	+	-	-	-	-	-	++	-		やや有	
7	24	♂	肺嚢胞症	1g×1	5	筋	緑膿菌	+	-	-	-	-	-	++	-	6.3	やや有	
8	3	♀	ダグラス窩膿瘍(虫垂炎)	0.25g×2	9	筋	変形菌	++	++	-	-	-	-	-	-	1.6	著	
9	28	♀	乳嚢炎	1g×1	5	筋	変形菌	++	++	-	-	++	-	-	+	3.2	やや有	
10	45	♂	左足蜂窩織炎	1g×4 1g×2	4 5	筋	黄色ブ菌	++	++	+	++	++	++	-	++		有	
11	45	♂	虫垂炎術後難治性瘻孔	1g×1	7	局所注入	黄色ブ菌	++	++	-	-	++	-	-	-		有	
12	23	♂	穿孔性腹膜炎(十二指腸潰瘍)	1g×4	4	筋	グラム(+)双球菌	++	++	++	++	++	++	-	++		有	
13	53	♂	穿孔性腹膜炎(胃潰瘍)	1g×4 1g×2	3 4	筋	—	—	—	—	—	—	—	—	—		有	
14	58	♂	穿孔性腹膜炎(胃潰瘍)	1g×3 1g×2	5 5	筋	—	—	—	—	—	—	—	—	—		有	
15	48	♂	穿孔性腹膜炎(胃潰瘍)	1g×2	10	筋	—	—	—	—	—	—	—	—	—		有	
16	20	♂	左手圧挫創	1g×2	7	筋	—	—	—	—	—	—	—	—	—		有	
17	2	♂	淋尿管腫術後創感染	0.25g×2	7	筋	緑膿菌	+	+	-	-	-	-	++	-		有	
18	50	♀	火傷感染	1g×2	8	筋	大腸菌	-	-	-	-	-	-	++	-		有	
19	64	♂	肺化膿症	2g×2	6	筋	大腸菌	-	++	-	-	-	-	++	++		著	
20	3M	♂	鎖骨後創感染	0.15g×2	6	筋	緑膿菌	+	+	-	-	+	-	-	++	-		著
21	3M	♀	脊椎破裂術後髓膜炎	0.3g 100mg×1	14 3	筋 髄液内	緑膿菌	-	-	-	-	-	-	++	-		不明	



第3図 症例 (37歳♀) 汎発性腹膜炎 手術創感染

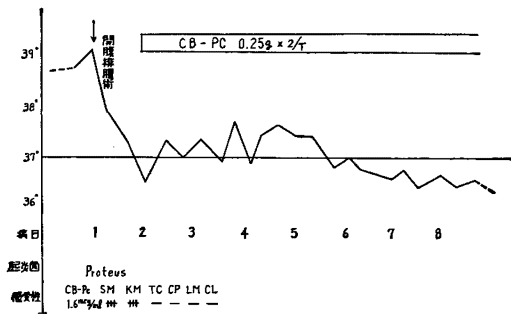
膿性腹水中より KM (++) CER (+) のみ感受性を示す大腸菌を証明、術後 CER と MPI-PC つづいて KM の投与を行なつていたが解熱せず術後12日目創哆開し大量の膿汁排泄をみた。膿汁中よりCB-PC に 3.2mcg/ml の感受性を示す大腸菌を検出、CB-PC の投与に切りかえた所、解熱、膿汁分泌の著明な減少、全身状態の改善をみた症例である (第3図)。

症例8 3才女

腹痛、嘔気、体温上昇のため最初は小児科にて acute enterocolitis の診断で治療をうけていたが、症状の改善みられず当外科に入院した。虫垂炎穿孔によるダグラス

第5表 CB-PC 投与前後の肝・腎機能成績

症例	検査項目	投与前	投与後
37才 ♂ 2g/日×8	T. P. g/dl	7.0	8.6
	Al. Phos. K. A. u.	10.2	12.7
	T. Bili. mg/dl	0.3	0.4
	sGOT u	30	54
	BUN mg/dl	10	10
58才 ♂ 3g/日×5	T. P.	7.2	5.5
	Al. Phos.	8.0	8.3
	T. Bili.	1.0	1.0
	sGOT	56	61
	BUN	75	28
68才 ♀ 3g/日×5	T. P.	6.0	5.6
	Al. Phos.	5.5	5.8
	T. Bili.	0.7	0.4
	sGOT	31	35
	BUN	14	7



第4図 症例 青○第○(3才♀) 穿孔性腹膜炎(虫垂炎に転ず)

窩膿瘍の診断のもとにダグラス窩穿刺を行なった所、大量の膿汁を認めCB-PCに1.6mcg/mlの感受性を示す変形菌を検出した。開腹術を行なうも、癒着強く虫垂摘出不能で排膿術のみにとどめ、CB-PC 0.25gの1日2回の投与により、その後なんらの外科的処置を加えずに治癒した(第4図)。

結 語

1. 吸 収 排 泄

Carbenicillinは注射後、速やかに高濃度の血中濃度が得られ、尿中にも高率に排泄される。髄液内濃度は測定不能であつた。

2. 抗 菌 力

病原性ブドウ球菌ならびに変形菌、大腸菌に対しては、12.5mcg/ml以下の感受性が70%~50%にみられた。緑膿菌に対しては、96.6%が25mcg/ml以上の感受性を示した。

3. 臨床使用成績

外科的感染症患者21例に使用し、著効4例、有効14例、無効2例、不明1例であつた。

以上の基礎的実験ならびに臨床成績から、本剤は緑膿菌、変形菌をはじめとするグラム陰性桿菌にも有効であり、いままでの合成ペニシリンに見ない広い範囲の感染症に効果を示すものと考える。

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CARBENICILLIN

KIYOHITO SHIBATA, TAKEMI KATO, MICHIO SAITO, MICHITERU FUJII,
YASUO OKUDA & NOBUATSU TSURUGA

The First Department of Surgery, Nagoya City University, School of Medicine
(Director : Prof. KIYOHITO SHIBATA)

Following results were obtained by our fundamental and clinical studies of carbenicillin.

1) Carbenicillin showed high blood level at early stage when injected to normal adults intramuscularly and the elimination rate in urine was pretty high.

2) 50 to 70% of tested strains of *Proteus*, *E. coli* and *Staphylococcus aureus* were sensitive to carbenicillin at the concentration below 12.5mcg/ml.

3) Carbenicillin was administered to 21 patients with surgical infections and 18 cases of them proved to be effective, two ineffective and one undecided. No particular side effects were observed.