

外科領域における Carbenicillin の基礎的研究ならびに臨床試用成績

松本 学・酒井克治・中尾純一

大阪市立大学医学部第2外科学教室

(主任：白羽弥右衛門教授)

今日における抗菌性化学療法剤の目覚ましい発展のなかで、合成ペニシリンは注目すべき成果をあげているようである。Carbenicillin (以下 CB-PC と略す) は、1963年英国 Beecham 研究所が開発した新しい半合成ペニシリンであつて、benzylpenicillin (PC-G) の α の位置に carboxyl 基を付加した α -carboxybenzylpenicillin のナトリウム塩である。

CB-PC は、従来のペニシリンおよび合成ペニシリンが効果を示しえなかつたグラム陰性桿菌群、とくに緑膿菌、大腸菌および変形菌に対してすぐれた抗菌力を示すといわれている。

われわれは、CB-PC の血中濃度、尿中排泄量、胆汁内濃度、教室保存の病巣由来細菌に対する抗菌力ならびに臨床試用成績について検討したので、その結果をここに報告する。

検査材料と方法

検定用菌：血中濃度、尿中排泄量および胆汁内 CB-PC 濃度測定には、検定用菌として *B. subtilis* ATCC-6633 株を使用した。すなわち、藤沢薬品から提供された検定菌、*B. subtilis* ATCC-6633 株および *Ps. aeruginosa* ならびに教室保存の *B. subtilis* PCI-219 株に対する CB-PC の抗菌力を、薄層平板カップ法で測定した(表1)。その結果、これら3者間の抗菌力には有意の差を認め得なかつたので、いちおう *B. subtilis* ATCC-6633 株を検定用菌として選んだわけである。

感受性分布：CB-PC の抗菌力を、Brain heart infusion agar をもちいる4倍数希釈寒天平板法で検討した。被検菌は教室保存の病巣由来細菌、すなわち大腸菌

表1 各種検定用菌に対する CB-PC の抗菌力比較
阻止円直径 (mm)

菌種	mg/ml	200	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.6
<i>B. subtilis</i> ATCC-6633		32.0	30.0	28.0	26.0	22.0	17.0	15.5	13.0
<i>B. subtilis</i> PCI-219		32.0	30.0	27.0	25.0	22.0	17.5	15.0	12.5
<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>		34.7	30.8	28.7	27.2	24.8	21.2	16.8	14.5

27株、変形菌27株、クレブシエラ27株、緑膿菌46株および黄色ブドウ球菌46株である。なお、被検菌の接種菌量を一定にするため、0.5 ml のふつうブイヨン中に1白金耳の菌苔を接種後 37°C 6時間培養のうえ、その 0.1 ml を Brain heart infusion broth 10 ml に加えて 100 倍に希釈し、この1白金耳をとつて、あらかじめ抗生剤を加えた寒天平板上に面線塗抹した。その後 37°C 20時間培養、菌の発育が阻止された最小薬剤濃度を求めて、その菌の最小発育阻止濃度 (MIC) とした。

検査成績

体内濃度：健康成人5例の上腕三角筋内に、0.5%塩酸リドカイン液3 ml に溶かした CB-PC 1 g を1回注射したのちの血中濃度を測定した(表2, 図1)。その結果に

表2 CB-PC 1 g 筋注後の血中濃度 (mcg/ml)

経過時間 症例	経過時間					
	1/2	1	2	4	6	12
1	15.3	30.0	19.8	9.7	3.1	0
2	23.8	34.4	23.5	8.5	3.7	0
3	22.5	35.7	22.9	10.5	2.8	0
4	18.2	29.5	18.4	6.2	3.4	0
5	12.2	35.9	20.9	5.6	4.0	0
平均	18.4	33.1	21.1	8.1	3.4	0

よれば、まず注射30分後 12.2~23.8 mcg/ml、平均 18.4 mcg/ml の CB-PC が検出された。注射後1時間目の血中濃度は 29.5~35.7 mcg/ml、平均 33.1 mcg/ml とピーク値を示したのち、投与2時間後平均値 21.1 mcg/ml、4時間後平均値 8.1 mcg/ml、6時間後平均値 3.4 mcg/ml と漸減し、投与後12時間目の血中からは全例において、CB-PC が検出されなかつた。

尿中排泄：健康成人5例に対して CB-PC 1 g 1回筋注後の尿中排泄量は、表3, 図2のごとくである。すなわち、投与後3時間までの尿中排泄量は平均 292.2 mg、3~6時間の平均尿中排泄量は 177.4 mg の高値を示したが、投与後

6~12時間および12~24時間の平均尿中排泄量は、それぞれ 39.3 mg および 16.3 mg であった。それゆえ、投与後24時間までの尿中総排泄量は 482.8~574.5 mg (平均 525.2 mg) となり、その回収率は平均52.5%となる。

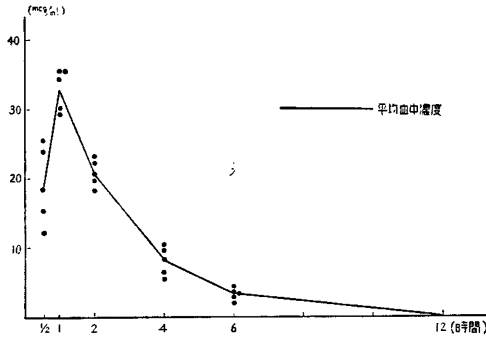


図1. CB-PC 1g 筋注後の血中濃度

表3 CB-PC 1g 筋注後の尿中排泄量 (mg)

時間	0~3	3~6	6~12	12~24	総排泄量
症例 1	303.7	189.3	40.8	16.8	550.6
症例 2	288.3	174.5	37.3	15.0	515.1
症例 3	275.9	152.7	38.2	15.9	482.7
症例 4	325.6	190.1	41.5	17.3	574.5
症例 5	267.5	180.4	38.7	16.5	503.1
平均	292.5	177.4	39.3	16.3	525.2

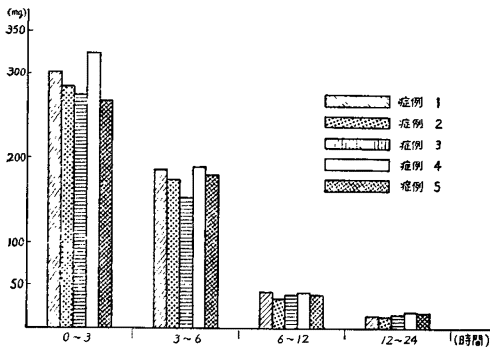
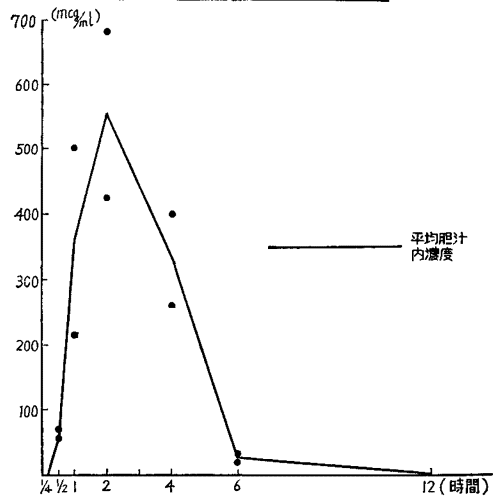


図2. CB-PC 1g 筋注後の尿中排泄量

胆汁内濃度：表4は、胆汁内濃度を示したものである。胆嚢剔除術後総胆管内へT字管を留置された2症例に、CB-PC 1g を1回筋注して、経時的に胆汁内濃度を測定した。すなわち、投与15分後の胆汁内 CB-PC 濃度は 8.3 mcg/ml, 30分値 62.5 mcg/ml であったが、投与1時間後には 360 mcg/ml, 2時間値 553 mcg/ml, 4時間値 330 mcg/ml という高値を示した。しかし、投与後6時間目には 30.0 mcg/ml に激減し、12時間後の胆汁内からは CB-PC を検出しえなかつた。

表4. CB-PC 1g 筋注後の胆汁内濃度

症例	15分	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	12時間
1	6.1	58.8	502.6	680	400	34.6	—
2	10.5	66.2	217.4	425	260	25.4	—
平均	8.3	62.5	360	553	330	30	—



各種細菌に対する CB-PC の抗菌力：教室保存の病巣由来各種細菌に対する CB-PC の抗菌力を測定した (表5)。すなわち、大腸菌 27 株の CB-PC 感受性分布は、MIC 6.25 mcg/ml にピークがあり、27株中21株 (85%) は、CB-PC 25 mcg/ml 以下の濃度でその発育を阻止された。変形菌27株の CB-PC 感受性分布をみると、MIC 0.8 mcg/ml にピークがあり、27株中22株 (89%) は、CB-PC 25 mcg/ml 以下の濃度でその発育を阻止された。しかし、クレブシエラ27株のすべてが、CB-PC 100 mcg/ml 以上の耐性を示した。緑膿菌46株についてみる

表5 各種細菌に対する CB-PC の MIC (mcg/ml)

菌種	株数	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
大腸菌	27							20	1		2		4
変形菌	27				16	1	1	2		2	3	1	1
クレブシエラ	27												27
緑膿菌	46								1	5	12	15	13
黄ブ菌	46			4	3	4	8	8	13		2		4

と、MIC 100 mcg/ml にピークがあり、CB-PC 25 mcg/ml 以下の濃度で発育を阻止される菌株は、46株中わずかに6株(13%)あつたにすぎない。さらに黄色ブドウ球菌46株についてみると、そのMICは0.4~12.5 mcg/mlの間にひろく分布し、46株中40株(87%)は、CB-PC 12.5 mcg/ml 以下の濃度で発育を阻止された。

臨床試用成績：

種々な外科的感染症(緑膿菌、大腸菌および變形菌)11例にCB-PCを投与し、その臨床成績を検討した(表6)。これにはCB-PCを筋肉内に注射したほか、これを直接創内に散布して、その臨床効果をしらべた。以下2, 3の症例について述べる。

症例1 69才女。腹壁の癌性浸潤を伴う悪性幽門狭窄。上腹部腹壁に浸潤発育した癌腫の中心部は壊死に陥って崩壊し、さらにこれに感染が加わつて、排膿を来していたので、入院直後からTC 1日1gを5日間全身投与した。しかし、はじめに膿中から検出された緑膿菌は消失せず、TCの効果はみられなかつたので、さらにCLM 1回量200万単位をもちいて2日間創部を洗浄したが、やはり無効であつた。そこで、CB-PC 2gを朝夕2回にわけて筋注するとともに、CB-PC 1gを蒸留水10mlに溶かして創部に散布したところ、投与後3日目には排膿が減少し、投与後10日目には緑膿菌が検出され

なくなつた。

症例2 57才男。食道・気管支瘻を形成した食道癌。胃瘻造設後同部創から緑膿菌が検出されたので、CB-PC 1日1gずつを朝夕筋注したところ、投与後創部の緑色々素は消褪した。しかしなお、緑膿菌が検出されたので、投与後13日目無効と判定し、投薬を中止した。

症例3 42才男。再発胃癌による横行結腸閉塞のために、人工肛門を造設した。人工肛門の周囲から緑色で酸臭のある分泌物をみとめたので、primary sensitivity test (PST)を行なつたところ、ほとんどの抗生剤に耐性を示す緑膿菌と大腸菌が検出された。そこで、CB-PC 1日2gを5日間筋注したところ、緑膿菌は消失した。しかし、大腸菌はなお検出された。

症例4 25才男。肛門周囲膿瘍を切開したが、その膿中からTC, KMに中等度感性、CP, SMに低感性を示す大腸菌が検出された。それで、CB-PC 1日1gを7日間筋注したところ、投与後2日目には排膿が著るしく減少し、6日目には良性肉芽におきかわつた。

症例7 40才女。甲状腺剝出後の大腸菌性膀胱炎。CB-PC 1日2gを朝夕2回にわけて筋肉内投与したところ、投与後6日目には尿中大腸菌が検出されなくなつた。

症例8 68才女。両側単径リンパ節に転移のある肛門

表6 CB-PC投与症例

症例	氏名	年齢・性	病名	起因菌	PST						CB-PC投与方法			効果	備考
					PC	CP	SM	TC	EM	KM	1日量	期間(日)	総投与量(g)		
1	S. T.	69♀	腹壁浸潤を伴う悪性幽門狭窄	緑膿菌	-	++	+	++	-	-	1g×2 1g×1	14 9	37	有効	朝夕1gずつ筋注、1gで局所洗浄
2	G. U.	57♂	食道癌(食道・気管支瘻形成)	緑膿菌 大腸菌	-	-	+	-	-	+	1g×2	13	26	無効	
3	K. H.	42♂	胃癌再発(人工肛門造設)	大腸菌 緑膿菌	-	-	-	-	-	-	1g×2	5	10	有効	緑膿菌に対して有効
4	T. K.	25♂	肛門膿瘍	大腸菌	-	+	+	++	-	++	1g	7	7	著効	切開排膿す
5	S. W.	47♂	左上葉結核(気管支瘻形成)	緑膿菌	-	-	++	+	-	+	1g×2 1g×1	7 5	19	有効	膿量減少、緑色色素消失
6	Y. S.	69♂	直腸癌(人工肛門造設)	緑膿菌	-	++	++	++	-	+	1g×2 1g×1	8 8	24	無効	
7	K. K.	40♀	術後膀胱炎	大腸菌	-	-	-	-	-	+	1g×2	7	14	有効	投与後6日目到大腸菌を検出せず
8	T. T.	68♀	直腸癌(人工肛門造設)	變形菌 緑膿菌	-	-	-	-	-	-	1g×2	7	14	無効	CLM 100万単位で局所洗浄
9	K. U.	49♂	腸瘻による汎腹膜炎	大腸菌	-	+	-	+	++	++	1g×2	15	30	無効	TC 1gを4日間併用
10	T. H.	46♀	虫垂穿孔性汎腹膜炎	緑膿菌 大腸菌	-	-	-	-	-	-	1g×1 1g×1	11 4	14	著効	1g筋注11日間1g洗浄4日間
11	T. S.	51♂	術後創哆開(胆嚢剝出術後)	緑膿菌	-	+	-	++	-	-	1g×2	9	18	有効	CP 1g, 5日間併用

癌。直腸切断術、両側単径リンパ節郭清術および人工肛門造設術を行なった。術後14日目の右単径部創から排膿がみとめられ、そのなかから、TCに中等度感性、KMに低感性の緑膿菌と変形菌が検出された。それで、TC 0.5gを全身性に投与するとともに、CLM 100万単位をもちいて局所を洗浄した。しかしなお、創中緑膿菌および変形菌が消失せず、CB-PC 1日量 2gの朝夕筋注にかえるとともに、CLM 100万単位をもちいて創部をさらに洗浄した。しかし、CB-PC投与後7日目の膿中からなお緑膿菌が検出された。

症例10 46才女。虫垂穿孔性腹膜炎のために、虫垂を切除、排膿管を設置した。腹腔内膿についてPSTを行なったところ、KM、TCに中等度感性のグラム陰性桿菌が検出された。そこで、TC 0.5gとKM 1.0gを3日間併用したところ、膿が緑変し、再度のPSTによつてほとんどの抗生剤に完全耐性を示す緑膿菌が検出された。CB-PC 1日 1gを5日間全身性に投与するとともに、腹腔内に留置された排膿管を通じて、CB-PC 1日 1gを腹腔内に注入した。その結果、投与後5日目には排膿管を抜去することができ、投与後7日目の創は良性肉芽でおきかえられたので、CB-PCの投与を中止した。

考 察

最近の外科的感染症のなかにはグラム陰性桿菌、とくに緑膿菌に基因するものが増加しつつある。Carbenicillinは、これら緑膿菌、大腸菌および変形菌に効果のある半合成ペニシリンである。

病巣由来細菌のうち、大腸菌27株中21株(85%)、変形菌27株中22株(89%)は、CB-PC 25 mcg/ml以下の濃度でその発育が阻止された。しかし、緑膿菌46株中6株(13%)がCB-PC 25 mcg/ml以下で発育を阻止されただけで、残りの40株はCB-PC 25 mcg/ml以上の耐性を示した。それゆえ、大腸菌および変形菌由来の感染症には、CB-PC 1日 1~2gの投与がかなり有効であろうと思われる。

また、緑膿菌46株に対して示したCB-PCのMIC分布のピークは100 mcg/mlにあり、CB-PC 25 mcg/ml以下で発育を阻止された緑膿菌株は、46株中わずかに6株にすぎなかつた。いつぼう、CB-PCの血中濃度をみると、ピークに当る投与後1時間値でも平均33.1 mcg/mlにすぎなかつた。しかも、われわれのCB-PC臨床試用成績では、緑膿菌感染症8例のうち、著効1例、有効4例をえている。それゆえ、CB-PCの緑膿菌に対する

MICは比較的高く、かつ投与後の血中濃度が低いのであるが、局所投与などを併用すれば、緑膿菌感染症に対してもかなり有効である点著目すべきである。

結 語

1) CB-PCの血中濃度は、投与後30分値18.4 mcg/ml、1時間値33.1 mcg/ml、2時間値22.1 mcg/mlであつたが、投与後4時間目には8.1 mcg/mlに減少していた。

2) CB-PC 1g筋注後24時間内尿中総排泄量は平均525.2 mgであつて、その回収率は投与量の平均52.5%であつた。

3) CB-PC 1g筋肉内投与後1~4時間内の胆汁内濃度は、330~553 mcg/mlという高値を示した。

4) 病巣由来各種細菌に対するCB-PCの抗菌力を測定したところ、大腸菌27株中21株、変形菌27株中22株、黄ブ菌46株中40株がCB-PC 25 mcg/ml以下でその発育を阻止された。

5) 外科的感染症11例中7例にCB-PCが有効であつた。

6) CB-PCを筋肉内に投与するには、すべて0.5%塩酸リドカイン液3mlに溶かして注射した。例中3例に局所疼痛と軽度の硬結を認めただけで、他に特記すべき副作用はみられなかつた。

ご校閲をいただいた白羽教授に感謝する。

文 献

- 1) KNUDSEN, E. T., *et al.*: Carbenicillin: A new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. *Brit. Med. J.* 3: 75, 1967.
- 2) BRUMFITT, W., *et al.*: Clinical and laboratory studies with carbenicillin. *Lancet* 17: 1289, 1967.
- 3) HERRELL, W. E.: Carbenicillin: A new antibiotic effective in *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Clin. Med.* 75: 53, 1968.
- 4) 白羽弥右衛門: 外科領域からみたグラム陰性桿菌の薬剤耐性について. *日本臨床* 22: 1660~1668, 1964.
- 5) 白羽弥右衛門, 中尾純一: 外科手術とグラム陰性桿菌感染、とくに外科領域における緑膿菌の薬剤感性について. *総合臨床* 14: 2289~2294, 1965.

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CARBENICILLIN

KATSUJI SAKAI, MANABU MATSUMOTO & JUN-ICHI NAKAO

The Second Department of Surgery
Medical School, Osaka City University
(Director : YAEMON SHIRAHA)

Carbenicillin (CB-PC), a broad spectrum semi-synthesized penicillin, was examined for blood level, urinary excretion, bile level, antibacterial activity, clinical effectiveness and side effects,

Following a single intramuscular injection of 1 g CB-PC, the blood level exhibited its peak at 1 hour, decreasing 8.1 mcg/ml at 4 hours.

Following intramuscular administration of the same dose as above, the total urinary excretion for 24 hours was 525.2 mg in an average, the recovery rate 52.5% and the bile level, on the other hand, was as high as 330 to 553 mcg/ml for the first 4 hours.

Sensitivity of various clinically isolated organisms to CB-PC was examined in a total of 88 strains : 21 of the 27 strains of *E. coli*, 22 of the 27 strains of *Proteus* group and 40 of the 47 strains of *Staphylococcus aureus* had their growth inhibited by not more than 25 mcg/ml of CB-PC.

CB-PC was effective in 7 of the 11 cases of surgical infections.

Serious side-reactions were not observed, but local pain and slight induration were observed in 3 cases, though CB-PC was given intramuscularly in 0.5% lidocaine solution.