

外科領域における Carbenicillin (Gripenin) の基礎および臨床成績

上村良一・石井哲也

島本 学・横山 隆

広島大学医学部外科学第1教室

化学療法の進歩、発達は外科手術の適応の拡大、治療成績の向上に大いに貢献しているが、これら抗菌性化学療法剤の使用につれて、これに対する耐性菌の増加が必然的に発生して臨床上問題となつて来ている。

特に多剤耐性株が増加し、外科領域においても治療の困難なことが稀でなく、従来の抗生剤と交叉耐性をもたない新しい抗菌性化学療法剤の開発が望まれている。

Carbenicillin は Beecham Research Laboratories において 6-aminopenicillanic acid から合成された penicillin で一般名を carbenicillin と称し、化学的には ampicillin (aminobenzyl penicillin) などの半合成 penicillin と類似している。

本剤は、1) Ampicillin タイプの比較的広い抗菌スペクトラムをもち、特にグラム陰性菌に強い抗菌力をもつ新しい抗生物質である。2) グラム陽性菌に対する抗菌力は ampicillin に比し若干劣るようであるが、その特徴は合成 penicillin では初めての緑膿菌および変形菌属を含むグラム陰性桿菌に対する作用にあり、特に尿中に有効型のまま高濃度に排泄されることから、緑膿菌、変形菌属を含む、グラム陰性桿菌による尿路感染症は最適の疾患と考えられる。また、3) 本剤は ampicillin との交叉耐性が低いため ampicillin 無効症例にも試みるべき薬剤と考えられる。

本剤には以上のような特色があると言われており、今回、藤沢薬品工業株式会社より同剤の供与を受けたのを機会に、教室で行なつた基礎的、臨床的研究の成績を報告する。

なお、以下次のような略記号を用いる。

Penicillin (PC)	Acetyl-spiramycin (AC-SPM)
Streptomycin (SM)	Cephalothin (CET)
Erythromycin (EM)	Cephaloridine (CER)
Oleandomycin (OLM)	Ristocetin (RIST)
Leucomycin (LM)	Vancomycin (VCM)
Novobiocin (NB)	Fradiomycin (FRM)
Chloramphenicol (CP)	Polymyxin B (POL-B)
Kanamycin (KM)	Nystatin (NYS)
Tetracycline (TC)	Trichomycin (TRM)
Colistin (CL)	Amphotericin B (AMPH)

Phenoxypropyl penicillin (PP-PC)

Dimethoxyphenyl penicillin (DMP-PC)

Aminobenzyl penicillin (AB-PC)

Methylphenylisoxazolyl penicillin (MPI-PC)

Methylchlorophenylisoxazolyl penicillin (MCI-PC)

Sulfisoxazol (Sulf) Carbenicillin (CB-PC)

Spiramycin (SPM)

1) 病巣より分離した Coagulase

陽性菌に対する薬剤感受性

昭和42年度に外科的病巣より分離した Coagulase 陽性菌の111株について、pH 7.4 の Heart infusion 平板培地を用い割線法で各種抗生剤の感受性試験を行なつた。成績は表1のごとくである。

MIC を PC 1.56, SM 12.5, TC 12.5, KM 12.5, CP 12.5, EM 1.56, OL 3.13, CER 12.5 とすると、その感受性率は PC 18%, SM 47%, TC 42%, KM 88%, CP 81%, EM 59%, OL 74%, CER 89% となつた。

CB-PC についてみると、50 mcg, 100 mcg に対する高度耐性株はなく、0.20 mcg で24%, 6.25 mcg で13%の2峰性を示した。

2) 病巣より分離したグラム陰

性菌に対する薬剤感受性

昭和42年度に外科的病巣より分離したグラム陰性菌の61株について、ブ菌と同様の検査法で薬剤感受性試験を行なつた。成績は表2のごとくなつた。

各菌種別に検討せず一括して、グラム陰性菌として感受性試験を行なつたが、その成績は、KM, POL-B と並んで carbenicillin は感受性の巾が広がつていく。

3) CB-PC と AB-PC 間の

交叉耐性について

グラム陰性菌に対する感受性の成績から、CB-PC と AB-PC との耐性の相関を検討したところ、表3のごとくなつた。

相関係数 $r=0.702$ で相関関係は大である。しかしながら、表3のごとくに、対角線よりも下に plot があり、

表1 80/81, その他 Coagl.(+)ブ菌の薬剤感受性比較 (111株)

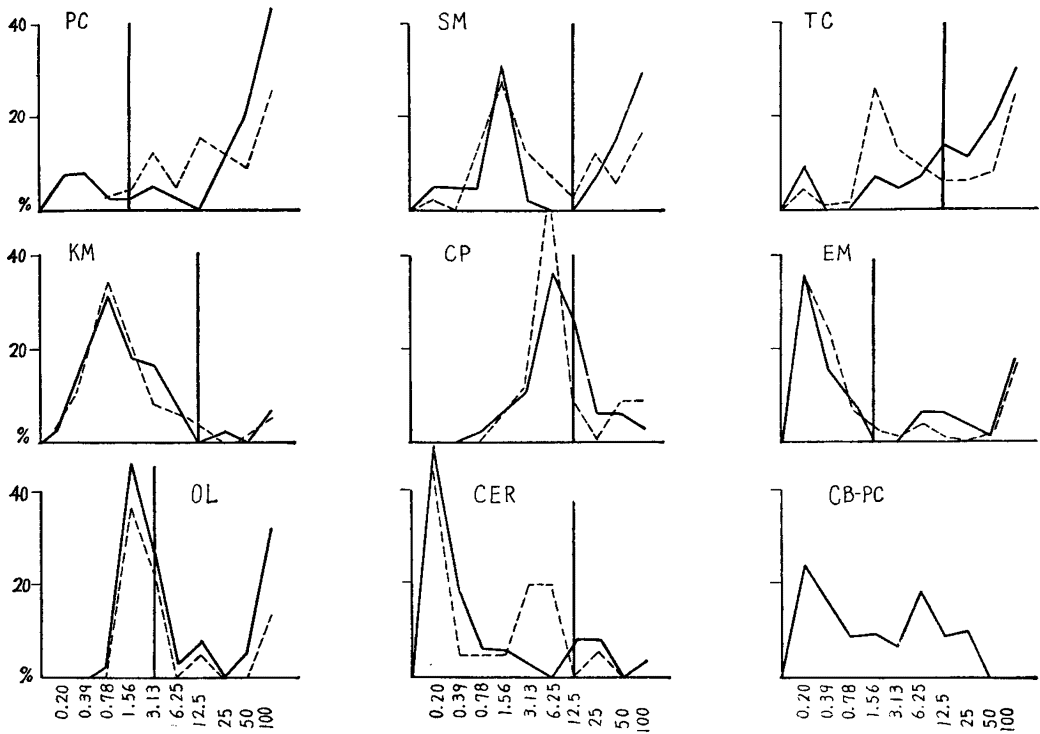


表2 病巣分離 G.N.B 抗生剤感受性分布 (61株)

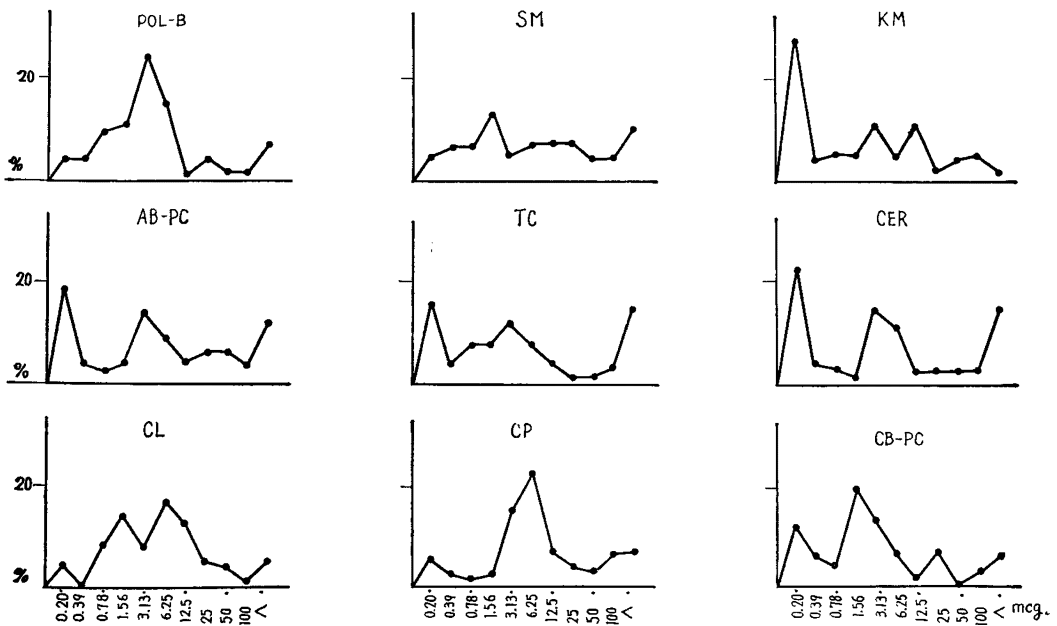
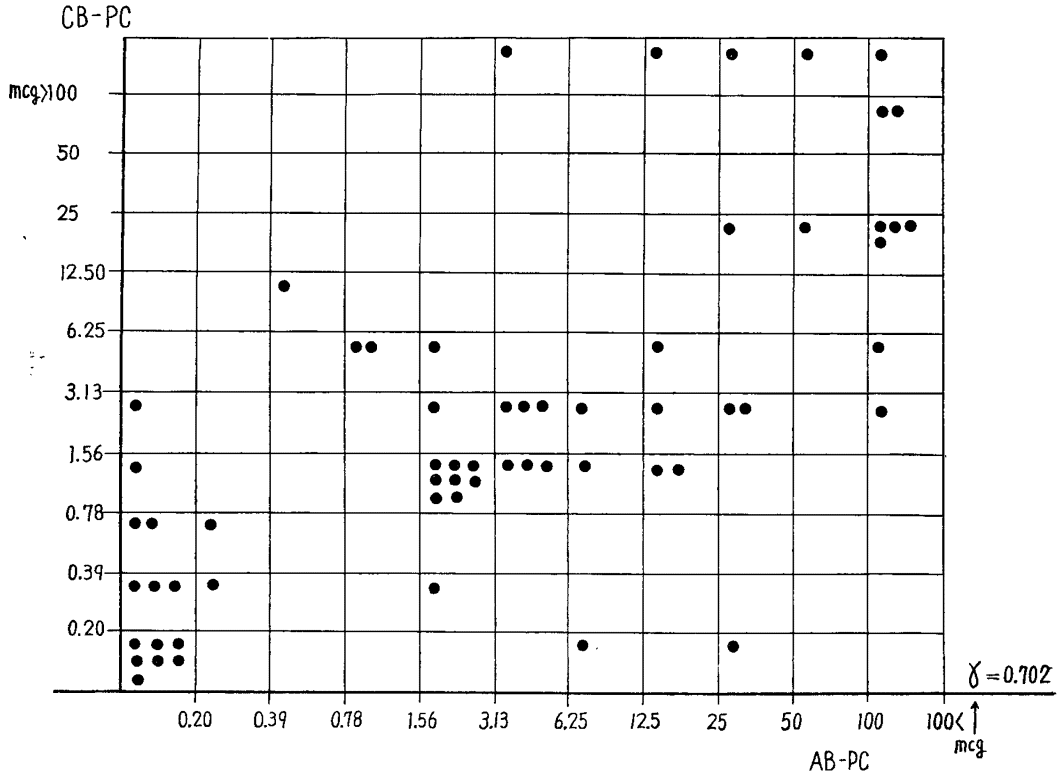


表3 CB-PC AB-PC間の耐性の相関



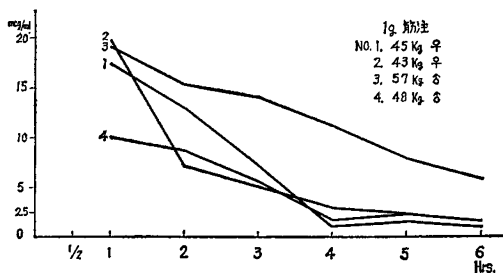
これは MIC が、1~2 濃度段階 AB-PC より低いことを示しており、AB-PC 耐性株にも有効であると考える。

4) 血 中 濃 度

検査対象は 45 kg ♀, 43 kg ♀, 57 kg ♂, 48 kg ♂ の 4 例でいずれも 1g を筋注して、6 時間目まで 1 時間毎に採血して、検査を行なった。

指示菌として、藤沢薬品より供与された *B. subtilis* PCI 219 の芽胞懸濁液を用い、薄層カップ法で測定した。

表4 CB-PC 血中濃度 (筋注例)



1g 筋注
No. 1. 45 kg ♀
2. 43 kg ♀
3. 57 kg ♂
4. 48 kg ♂

成績は表4のごとくである。

われわれの成績では、いずれも 1 時間で最高値を示し、最高は 20 mcg/ml, 低いもので 10 mcg/ml を示した。6 時間後でも、いずれも測定可能であり、高いものは 5.4 mcg/ml, 低いもので 1.25 mcg/ml であつた。しかし排泄は早いほうである。

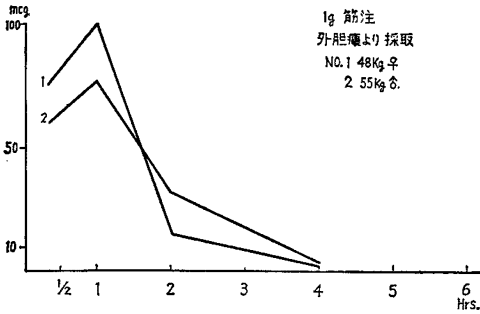
5) 胆 汁 内 濃 度

検査対象は閉塞性黄疸で外胆瘻を造設した 48 kg ♀, 55 kg ♂ の 2 例で検査を行なった。検査方法は、血中濃度測定と同様に行なつた。成績は表5のごとくになつた。

CB-PC を 1g 筋注して 6 時間まで胆汁を採取して、検査を行なつたが、カーブはほぼ血中濃度と同様の傾向を示し、30分後には 75 mcg/ml~60 mcg/ml が検出され、1 時間後には最高値を示し 100 mcg/ml~75 mcg/ml であつた。後以 2 時間後、4 時間後と急速に減少し、4 時間後には 4 mcg/ml と 2 mcg/ml で、5 時間後、6 時間後には検出できなかった。

これらの症例の胆汁排泄量が 1 日 500 ml~800 ml であ

表5 CB-PC 胆汁内濃度



つたことから、この成績は筋注したCB-PCの相当部分が肝を経て胆汁中に排泄されることを示すものと考えられ、また先述のごとくグラム陰性菌に対して強い感受性を示しているの、胆道系感染症にも有効であると考えらる。

6) 臨床成績

CB-PC投与例は表6のごとくである。効果の判定は(++):著効…投与後48時間以内に著しく症状の改善をみたもの

(+):有効…投与後次第に症状の軽快をみたもの

(-):無効…症状の増悪もしくは不変のものとした。

投与症例は12例で(++)6例, (+)4例, (-)2例で、

有効率は12例中10例で83.3%であつた。

菌種別に効果を検討してみると、*Enterococcus* と *Proteus* の混合感染の2例はいずれも(++)であつた。

Staph.aureus と *Pseud.aerug.* の混合感染例も(++), *E.coli* 単独感染の1例, *Staph.aureus* 単独感染の2例にも全て有効であつた。また菌検出不能の3例にも投与したが、有効であり、鎖肛症例では術後グラム陰性菌による創感染のおそれが多分にあるが、予防的に本剤を投与したところ、感染が起らず、良好の経過をとることを経験した。無効例は、先天性胆道閉鎖症で、R.smith 法術後 *Enterococcus* と *Klebsiella* の混合感染の1例と、脊椎破裂で創部に *Enterococcus* が感染し、急性脳脊髄膜炎を発症した1例の計2例であつた。

以下、4例の症例について簡単に記述する。

症例1 K.D. 68才 ♀ 肝膿瘍

高熱と麻痺性イレウスの状態で入院し、汎発性腹膜炎を疑つてTC 500mg/日, DMP-PC 1.0g/日を3日間併用したが変化なく、4日目よりCB-PC 2.0g, DMP-PC 2.0gを併用し、第11病日に全身状態がやや改善されたので、開腹術を行なつたところ、多発性の肝膿瘍であつた。穿刺液の細菌培養を試みたが菌は検出できなかった。しかしながら、DMP-PC 2.0g/日を13病日まで、またCB-PCを19病日まで投与することにより一般状態は大いに好転した。

症例2 T.Y. 2才 ♂ 火傷(28%)

表6 CB-PC 投与臨床効果

症例	Y	性	W	病名	術式	起炎菌	投与・量・日数		併用抗生剤	効果	副作用
							1日投与	日数			
1	68	♀	45	肝膿瘍	ドレナージ	不明	2.0g	16日	有	(有効)	(-)
2	2	♂	13	上半身火傷(Ⅲ度)		<i>Staph.aureus</i> <i>Pseud.aerug.</i>	0.5	16	無	(著効)	(-)
3	2月	♂	4.5	先天性胆道閉鎖症	R. Smith 法	<i>Enterococcus</i> <i>Klebsiella</i>	0.1	20	有	(無効)	(-)
4	12	♂	37	虫垂穿孔性腹膜炎	虫垂切除ドレナージ	<i>E.coli</i>	2.0	5	無	(著効)	(-)
5	42	♀	43	糖尿病性足壊疽		<i>Staph.aureus</i>	2.0	14	無	(有効)	(-)
6	79	♂	57	頭部多発性瘤	切開排膿	<i>Staph.aureus</i>	2.0	3	無	(著効)	(-)
7	4日	♀	2.8	脊椎破裂 急性脳脊髄膜炎		<i>Enterococcus</i> (膿より)	0.15	11	有	(無効)	(-)
8	1	♂	9	鎖肛	肛門形成術	予防的投与	0.5	6	無	(有効)	(-)
9	72	♂	48	左下肢Ⅲ度火傷感染		不明	1.0	10	無	(有効)	(-)
10	31	♂	51	後腹膜膿瘍	排膿ドレナージ	<i>Enterococcus</i> <i>Proteus</i>	2.0	10	無	(著効)	(-)
11	49	♀	49	術後肺炎	(胃切除)	不明	1.0	4	無	(著効)	(-)
12	1	♀	8.3	術後創化膿	Duhamel-池田法	<i>Enterococcus</i> <i>Proteus</i>	0.5	7	有	(著効)	(-)

表7 NO.1. K.D. 68Lj ♀ Leber Abszess

病日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
投与抗生剤	Carb. CB-PC 500mg																					
体	DMP-PC 10g, DMP-PC 2.0g, OPe																					
温	39, 38, 37, 36																					
尿量	450, 1400, 1400, 1650, 2800																					
白血球	26,600, 29,400, 14,000, 8,300, 13,000																					
GOT	95, 54																					
GPT	46, 20																					
Al.Ph.	20, 15																					

43年2月26日にガストロブで火傷し、治療をうけていたが、創化膿と強度の貧血を来して5月15日当科へ転科した。創よりの分離菌は *Pseudomonas aerug.* と *Staph. aureus* の混合感染で、その薬剤感受性は PC(-), CP(-), POL-B(-), SM(+), EM(-), AB-PC(-), TC(-), OL(-), CER(-), KM(-), Sulf(-) であった。

第2病日より第19病日まで CB-PC 500mg/日を投与し、良好に経過し、現在次々に植皮術を施行している。

症例3 T.D. 2カ月 ♂ 先天性胆道閉鎖症

上記診断にて、43年5月31日に R. smith 法を行ない肝門部一腸吻合と肝内を貫通するシリコンチューブによる外胆嚢を造設した。

CB-PC 100mg/日、20日間、DMP-PC 200mg/日 3日間、KM 300mg/日、11日間、さらに現在は AB-PC 200mg/日投与しているが、効果なく肝臓病を疑わせる症状が現われている。

外胆嚢より検出した菌は *Enterococcus*, PC(-), SM(-), KM(-), OL(-), EM(-), CP(卅), TC(卅), CL(-), POL-B(-), CER(卅) と *Klebsiella*, PC(-), SM(卅), KM(卅), EM(-), CP(卅), TC(卅), CL(卅), POL-B(卅), CER(卅) の混合感染である。

表8 NO.2. T.Y. 2Lj ♂ Verbrennung (28%)

病日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
投与抗生剤	Carb. CB-PC 500mg																			
体	<i>Pseudomonas aerug.</i> , <i>Staph. aureus</i>																			
温	39, 38, 37, 36																			
尿量	650, 900, 700, 700, 600																			
白血球	8,350, 5,300, 8,000																			
GOT	17																			
GPT	26																			
Al.Ph.																				

表9 NO.3. T.D. 2M ♂ Angeb. G.G. Atresie

病日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
投与抗生剤	Carb. CB-PC 100mg, DMP-PC 200mg, KM 0.3g, AB-PC 200mg																			
体	<i>Enterococcus</i> , <i>Klebsiella</i>																			
温	39, 38, 37, 36																			
尿量	150, 175, 220, 130, 355																			
白血球	4,700, 12,700, 13,000																			
T.Biril.	9.6, 9.0																			
GPT	150<, 350																			
Al.Ph.	16																			

症例4 S.K. 12才 ♂ 汎発性腹膜炎

3月16日、上記診断のもとに手術を行ない、CB-PC 2g/日を5日間投与し、良好な経過をとつた。

膿より検出した菌は、*E. coli* で、PC(-), TC(+), SM(卅), CP(+), EM(-), KM(卅), CB-PC(卅) であった。

無効例である症例7) は生後4日で、spina bifida より感染して meningitis acuta を発症し、CB-PC 150mg/日、DMP-PC 125mg/日、KM 250mg/日等を併用投与したが、生後21日目に効果なく死亡した。

なお、創部より検出した菌は、*Enterococcus* PC(-), DMP-PC(-), SM(-), KM(-), OL(-), LM(-), EM(-), CP(-), TC(-), CL(-), POL-B(-), AB-PC(+), *Alkalescens dispar*, PC(-), DMP-PC(-), SM(-), KM(卅), OL(-), LM(-), EM(+), CP(-), TC(-), CL(-), POL-B(-), AB-PC(+)

副作用

本剤を使用した全例に投与中およびその後の尿量、尿比重、尿蛋白の検査を行ない腎機能を検討したが異常を

表10 NO.4. S.K. 12Lj ♂ Panperitonitis

病日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
投与抗生剤	Carb. 2g									
体	<i>E. coli</i>									
温	39, 38, 37, 36									
尿量	10/1, 25/2, 8/1, 15/2									
白血球	20,300, 9,600									
GOT	55, 40									
GPT	60, 45									
AL.Ph.	3, 3									

みとめなかつた。

また、本剤投与前と後の肝機能検査を行ない得た症例では異常所見は認めなかつた。

その他アレルギー反応や胃腸障害等の副作用を認めた症例はない。

結 論

1. 昭和42年度病巣分離 Coagl. (+) ブ菌に対する CB-PC の感受性分布は、2 峰性を示したが、他の各種抗生剤に較べて低い値を示すものが多かつた。

2. 同じくグラム陰性菌61株についての感受性分布は KM, POL-B と並んで優秀な成績を示した。

3. グラム陰性菌について AB-PC との間の相関を調べたが、 $r=0.702$ で高い相関を認めたが耐性範囲で、

AB-PC よりも1~2 濃度段階低い値を示しており、AB-PC 耐性株にも有効であると考ええる。

4. 胆汁内濃度は1時間で100~75 mcg の高い値を示し、胆道系グラム陰性菌感染症に有効であると考えられる。

5. 12例の患者に臨床応用した結果、83.3%の有効率を得た。

6. 副作用と考えられる現象は1例も見られなかつた。

以上総括すると、外科領域において、多剤耐性ブ菌、並びにグラム陰性菌感染症の増加が見られる今日、有力な武器として本剤は重要な地位を占めるであろうと考える。

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF CARBENICILLIN (GRIPENIN[®]) IN SURGICAL INFECTIONS

RYOICHI UEMURA, TETSUYA ISHII, MANABU SHIMAMOTO
& TAKASHI YOKOYAMA

First Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine
(Director : Prof. R. UEMURA)

From the basic and clinical studies of carbenicillin, a newly developed semi-synthetic penicillin, the following results were obtained.

- 1) Sensitivity tests reveal that CB-PC was superior to other antibiotics except penicillin-G against clinically isolated coagulase positive 111 strains of *Staphylococci*, having its distribution peaks both at 0.20 mcg/ml and 6.25 mcg/ml; and as excellent as polymyxin B or kanamycin against 61 strains of clinically isolated gram negative bacteria.
- 2) Cross resistance of gram negative bacteria to CB-PC and AB-PC was moderately observed. ($r=0.702$)
- 3) Bile level as high as 75 to 100 mcg/ml was observed at 1 hour following an intramuscular dose of CB-PC 1g, suggesting its clinical effectiveness on bile tract infections caused by gram negative bacteria.
- 4) Clinical applications of CB-PC to 12 patients with surgical infections, showed its effectiveness rate to be 83.3%.
- 5) No side-effects were encountered through the course of experiment.