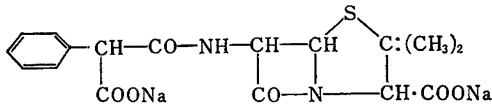


## Carbenicillin の産婦人科領域における臨床的検討

水野重光・松田静治・森操七郎

順天堂大学医学部産婦人科学教室

近年各種合成 PC の開発は目覚ましいものがあるが、1963年イギリスの Beecham 研究所で最も新しく発見された広領域の合成 PC が Carbenicillin (CB-PC) である。本剤の抗菌スペクトルはグラム陽性、陰性両菌に広く及び、他の PC 同様殺菌的に作用し、構造式からも予想されるとおり、Aminobenzyl-PC (AB-PC) に類似し広域である。またその特徴として AB-PC に耐性を示す緑膿菌 (*Pseudomonas*)、変形菌 (*Proteus*) にも抗菌力を有することが挙げられている。



今回われわれは藤沢薬品工業より本剤の提供を受け、各種分離菌に対する感受性試験、投与後の吸収、排泄、移行などの基礎実験を試みるほか産婦人科領域における臨床応用を試みる機会を得たので以下報告する。

## 基礎実験

## 1. 感受性試験

産婦人科領域の各種材料、すなわち性器(膣、子宮)および尿路、その他化膿巣由来のグラム陰性桿菌 (*E. coli* 22株, *Klebsiella* 3株, *Citrobacter* 2株, *Proteus* 7株, *Pseudomonas* 8株)計42株と、主として化膿巣より分離した *Staphylococcus aureus* 16株、尿路由来の腸球

菌 (*Streptococcus faecalis*) 3株、以上総計61株を用い、本剤の感受性試験を化学療法学会標準法案に基づき Heart infusion 寒天平板を用いる倍数希釈法で行ない、最小発育阻止濃度を測定した。

## (a) グラム陰性桿菌

*E. coli* に対する本剤の感受性分布は 1.56 mcg/ml ~12.5 mcg/ml におよび、なかでも 3.12 mcg/ml に感受性の山が認められた(第1表参照)。本菌について類似抗生物質である Aminobenzyl-PC (AB-PC) および Hetacillin の感受性測定成績との比較を試みると、第2表に示すとおりで、これら3薬剤とも同程度の発育阻止傾向が窺われた。*Klebsiella*, *Citrobacter* は株数が少ないため分布についての結論は得られない。*Proteus* では 0.78 mcg/ml~12.5 mcg/ml で本剤は発育を阻止し、*Pseudomonas* では8株について検査し MIC は 25 mcg/ml~100 mcg/ml の範囲であった。いつぼう、対照の AB-PC ではいずれも MIC 100 mcg/ml 以上であった。

## (b) グラム陽性球菌

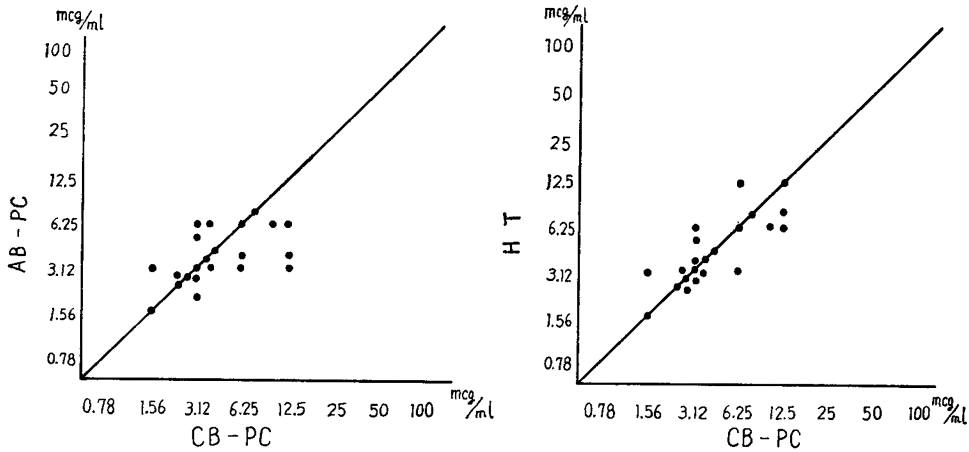
成績は第3表に示すとおりで、MIC は *Staphylococcus aureus* で  $\leq 0.39$  mcg/ml~12.5 mcg/ml の間に分布し、*Streptococcus faecalis* では3株とも 25 mcg/ml で発育阻止を示しているが、AB-PC, Hetacillin と比較した場合、*Staphylococcus* では3薬剤ともほぼ同様の阻止濃度が得られ、PC-G 耐性菌 (MIC 3.12 mcg/ml 以上)が11株(68.3%)に対する感受性効果は認められなかつた。また *Streptococcus faecalis* では AB-PC のほう

第1表 CB-PC の感受性成績 (MIC)

菌種	株数	mcg/ml									
		$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>200
<i>E. coli</i>	22			2 (2)	12 (13)	4 (7)	4				
<i>Klebsiella</i>	3							(1)		3	(2)
<i>Citrobacter</i>	2					(1)	1				1 (1)
<i>Proteus</i>	7		2	2 (3)		2 (1)	1 (2)	(1)			
<i>Pseudomonas</i>	8							1	4	3	(8)

( ) 内 AB-PC

第2表 感受性相関

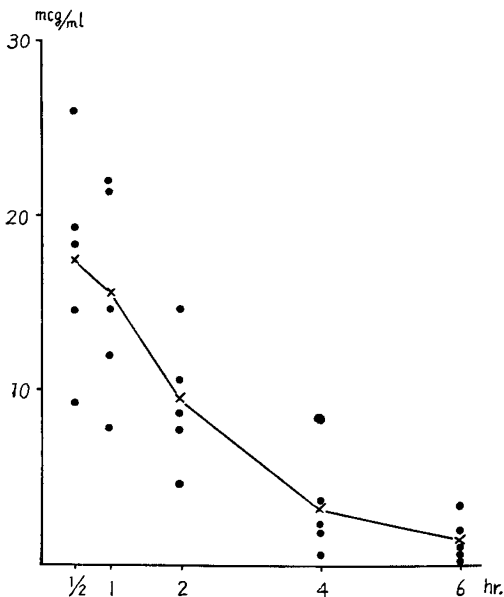


第3表 CB-PC の感受性成績 (MIC)

菌種	株数	≤0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>200
<i>Staph. aureus</i>	16	2 (6)	1	(2)	3 (2)	6 (4)	4 (2)				
<i>Str. faecalis</i>	3		(3)					3			

( ) 内 AB-PC

第4表 Carbenicillin 血中濃度  
(1g 筋注)



が一段と強い抗菌力を示した。

2. 血中濃度

健康成人5例に早朝空腹時に Carbenicillin (CB-PC) 1g を1回腎筋内注射し、30分、1、2、4、6時間後に採血し、溶連菌 Cook 株を検定菌とした鳥居・川上の重層法により血中濃度を測定した。成績は第4表に示すように、本剤の吸収は比較的良好であり、投与30分後には平均 17.5 mcg/ml の値を示し peak に達し、次いで1時間値平均 15.6 mcg/ml で以後漸減し、2時間 9.2 mcg/ml、4時間 3.4 mcg/ml で、6時間後には 1.3 mcg/ml と急激な減少を示している (第4表参照)。

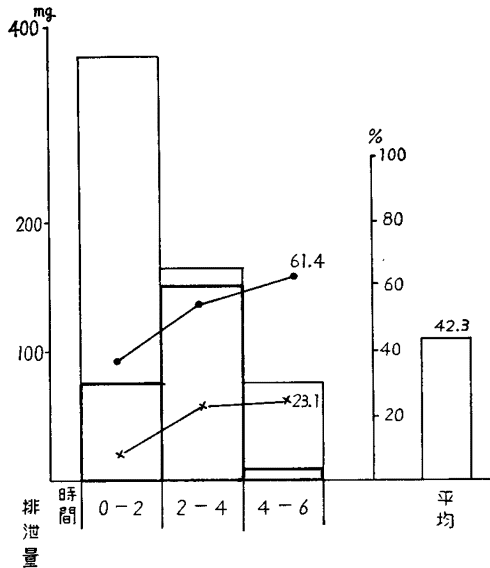
3. 尿中排泄

2例について本剤 (CB-PC) の尿中濃度を測定、6時間までの尿中排泄状態を観察した。投与後割に早い時間に 2,000 mcg/ml 以上の濃度を示し、6時間までに排泄量はそれぞれ 614 mg、231 mg となり、投与量の42.3% (平均) が排泄されている (第5表参照)。

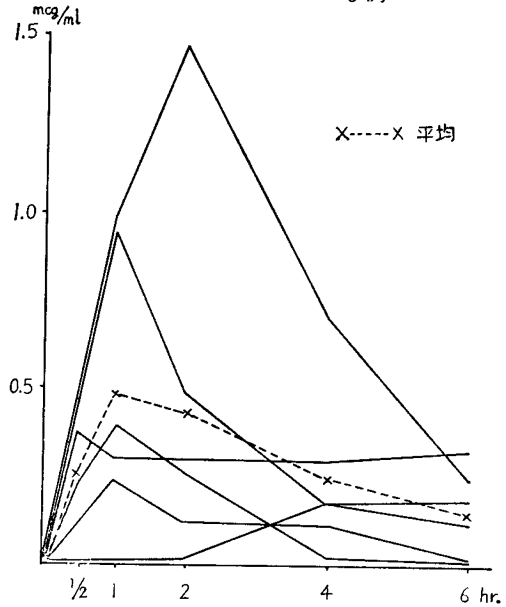
4. 臍帯血、性器への移行

本剤の臍帯血への移行を観察するため、分娩前に1回 1g 筋注し、胎児娩出時の臍帯血、母体血を採取して濃度を測定した。実験3例の投与後材料採取までの時間は1時間~1時間45分で臍帯血中には母体血の約 1/3 の濃度移行が認められた。さらに子宮筋腫、卵巣嚢腫患者の術

第5表 尿中排泄



第7表 乳汁内移行 (1.0g筋注) 6例



第6表 臍帯血, 性器への移行 mcg/ml

No.	投与方法 (Injection Method)	採取時間 (Sampling Time)	臍帯血 (Cord Blood)	母体血 (Maternal Blood)	卵管 (Fallopian Tube)	子宮 (Uterus)
1	1g筋注	1時間	6.5	19.0		
2	"	1 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> 時間	3.2	11.5		
3	"	1 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> 時間	4.6	10.6		
4	"	1 <sup>4</sup> / <sub>6</sub> 時間		8.0	0 (卵巣のう腫)	1.1
5	"	2 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> 時間		12.7	4.5	2.5

前に1回1gを投与し、術後別出臓器への移行を検索した。この際各臓器をホモゲナイズしたのちその上清について重層法を実施すると、1時間50分~2時間15分の2例の成績であるが、子宮において1.1~2.5mcg/ml、卵管で4.5mcg/mlの濃度が得られた。卵巣嚢腫内容への移行は認められなかつた(第6表参照)。

5. 乳汁内移行

正常褥婦6例に本剤を1g筋注し30分、1、2、4、6時間後の乳汁内濃度を測定したが、移行は他の合成PCと類似し一般に低い傾向がみられた。すなわち30分値0.25mcg/ml、1時間値0.48mcg/ml、2時間値0.44mcg/ml、6時間値では0.15mcg/mlにすぎず、最も高い移行を示した例でも2時間後1.48mcg/ml証明された程度である。なお3例において血中濃度の消長と比較を試みたが、1時間値が血中濃度の平均14.8mcg/mlに対し0.31mcg/mlと遙かに低濃度で、全体に平坦な濃度曲線が得られた(第7表参照)。

臨床実験

CB-PCを産婦人科領域における尿路感染症、骨盤内感染症、術創化膿等20例に使用した。投与方法は1日4g筋注を原則とし、一部の例では1日2g(主に外来患者)投与を行なつた。

1. 尿路感染症

本剤を尿路感染症14例に使用した。対象疾患の内訳は外来の急性膀胱炎ならびに入院患者の尿路感染症(子宮頸癌術後ほか)である。投与量は1日量4g筋注群10例、2g筋注群4例で、治療日数は3~12日、総量6~48gにおよんだ。尿中起因検出菌の内訳は*E. coli*単独によるもの6例、*E. coli*と*Klebsiella*、*E. coli*と腸球菌、*E. coli*と*Staph. albus*、*E. coli*、*Klebsiella*と*Pseudomonas*各1例。ほかに腸球菌、*Pseudomonas*、*Klebsiella*、*Morganella*(後に*Proteus*と腸球菌により再発)各単独のものが1例ずつあり、*E. coli*は14例中10例から検出されたことになる。またほぼ全例に尿の定量培養による菌数算定を併せ行なつた。治療効果の判定は自覚症状の改善、尿中細菌の消失、尿沈渣所見を許に下した。成績は第8表に示すとおりで、有効10例、無効4例の結果を得、無効例中の1例(*Morganella*によるもの)は後に*Proteus*、腸球菌感染により再発したが、このたびは奏効している。菌種別効果では*E. coli*を検出したものは10例中9例に効果がみられ、*Pseudomonas*

第8表 Carbenicillin の臨床成績 (尿路感染症)

No.	氏名	年齢	病名	投与量			検出菌		効果	備考(耐性型 MIC)
				1日量	日数	総量				
1	H. O.	50	尿路感染症	4.0g	4	16g	<i>E. coli</i>	10 <sup>8</sup> /ml	+	SM, CP, TC 耐性 (6.25 mcg/ml)
2	K. T.	24	〃 (妊娠3ヵ月)	4.0	5	20	<i>E. coli</i>		+	
3	M. A.	38	〃	4.0	4	16	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	10 <sup>7</sup> /ml	+	
4	F. F.	44	〃 (術後)	4.0	4	16	<i>E. coli</i> 腸球菌	10 <sup>5</sup> /ml	+	(3.12 mcg/ml)
5	M. K.	27	〃 (妊娠3ヵ月)	2.0	3	6	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup> /ml	+	(3.12 mcg/ml)
6	H. K.	40	〃	2.0	3	6	<i>E. coli</i> <i>Staph. alb.</i>	10 <sup>5</sup> /ml	+	(3.12 mcg/ml)
7	T. T.	31	〃	2.0	5	10	腸球菌	10 <sup>4</sup> /ml	-	SM, CP, TC, KM 耐性 (25 mcg/ml)
8	Y. T.	26	〃	2.0	4	8	<i>E. coli</i>	10 <sup>8</sup> /ml	+	SM, CP, TC 耐性 (3.12 mcg/ml)
9	T. I.	65	〃 (子宮体癌術後)	4.0	7	28	<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>7</sup> /ml → ↘		-	<i>Klebsiella</i> に交代 Ps. (50 mcg/ml)
10	M. S.	27	〃 (子宮頸癌放射線治療中)	4.0	5	20	<i>Klebsiella</i>	10 <sup>5</sup> /ml	+	SM, AB-PC (100 mcg/ml)
11	K. M.	51	〃 (子宮頸癌術後)	4.0	5	20	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i>	10 <sup>8</sup> /ml	+	
12	T. S.	65	〃 (子宮頸癌術後放射線治療中)	4.0	5	20	<i>E. coli</i>	10 <sup>8</sup> /ml	+	(6.25 mcg/ml)
13	N. U.	55	〃 (子宮頸癌放射線治療中)	4.0	4	16	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup> /ml	-	SM, CP, TC 耐性 (12.5 mcg/ml)
14	K. K.	58	〃 (子宮頸癌術後)	4.0	12	48	<i>Morganella</i> → <i>Pseudomonas</i>		-	Ps. は不変 (100 mcg/ml) 術創化膿合併
	〃		〃	4.0	6	24	<i>Proteus</i> 腸球菌	10 <sup>8</sup> /ml	+	Pr. TC 耐性(1.56) 腸. SM, CP, TC, EM 耐性(25)

や腸球菌 (*Streptococcus faecalis*) および上記の *Morganella* によるものは無効であった。有効例の尿中菌、症状消失までの投与日数は平均4日で、また検索し得た検出菌の本剤に対する感受性試験の成績ともよく一致したほか *E. coli* で SM, CP, TC 等の耐性菌感染にも奏効した例がみられた。しかし、なかには *Klebsiella* のように(症例10) *in vitro* の MIC が 100 mcg/ml に拘わらず菌消失を来した例も認められた。無効例は自他覚的症状が残り、菌の消失をみなかつたり、交代菌が出現したもので、検出菌の CB-PC の MIC は腸球菌で 25 mcg/ml (症例7), *Pseudomonas* (症例9) は 50 mcg/ml, *E. coli* (症例13) 12.5 mcg/ml である。腸球菌では感受性と臨床効果は一致したが、*E. coli* によるものは本剤が

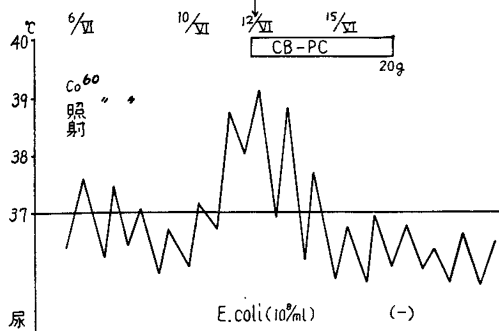
感受性であるに拘わらず無効に終わっている(SM, CP, TC にも耐性を示した)。一般に急性の尿路感染症における奏効率が高く、1日2g投与群でも4例中3例が有効であった。以下、代表例について略述する。

症例12. T. S. 65才 子宮頸癌 放射線治療中 尿路感染症

子宮頸癌の術後コバルト照射中の患者で、39°Cにおよぶ発熱と腰痛、排尿痛、残尿感を訴えた。尿中より *E. coli* (10<sup>8</sup>/ml) 検出、TTC-Test 陽性であった。本剤1日4g投与で治療を開始、3日後解熱、膀胱症状も消失し、5日後には尿培養で菌数20/ml以下となり、尿中白血球も著明に減少した(第9表参照)。

症例14. K. K. 58才 子宮頸癌術後 尿路感染症兼術

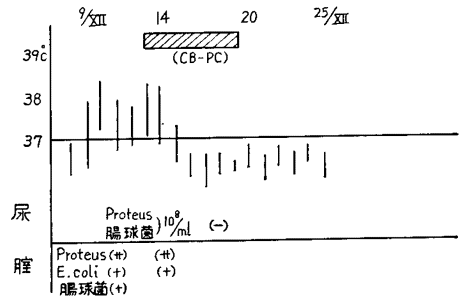
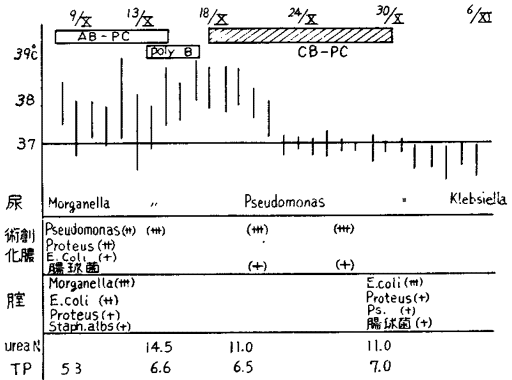
第9表 T.S. 65才 子宮頸癌放射線治療中 尿路感染症



創化膿

子宮頸癌の術後に広汎な術創哆開を来たし且つ尿路感染症を合併したもので、術創化膿部より *Pseudomonas*, *Proteus*, *E. coli* を、尿より *Morganella* が検出された。始め AB-PC を使用したが解熱せず、もちろん当該 AB-PC は非感受性であったので CB-PC を投与した。尿中の *Morganella* は本剤投与後 *Pseudomonas* (MIC 100 mcg/ml) に交代した。本例では一般症状は解熱後改善されたが、尿中および術創化膿部からの *Pseudomonas* は計12日間、48g の治療によつても終始消失しなかつた。その後術創は治癒に向かつたが約2カ月後再び発熱、頻尿、残尿感と尿濁を認め尿培養により *Proteus* と腸球菌 (*Strept. faecalis*) が  $10^8$ /ml 検出されたので再び本剤1日4g 6日間投与を行なつたところ、3日後解熱し、4日後尿培養陰性となつた。分離 *Proteus* の CB-PC MIC は 1.56 mcg/ml, 腸球菌のそれは 25 mcg/ml である。なお本例では2回の尿路感染症とも同時に検査した陰内から尿中検出菌と同じ *Morganella*, *Pseudomonas*,

第10表 症例 K.K. 58才 術創化膿兼尿路感染症



*Proteus*, 腸球菌が分離されたことは感染経路のうえで興味深いものがある (第10表参照)。

2. 骨盤内感染症, 術創化膿

子宮付属器炎等3例に1日量2~4g, 4~5日間本剤を投与し、付属器所見の改善, 自覚症状の軽快ないし消失を認め全例に有効であつた。そのほか帝切術後の術創化膿等3例に対して1日4g 投与による治療を試みた。

第11表 Carbenicillin の臨床成績

No.	氏名	年齢	病名	投与量			検出菌	効果	副作用	経過
				1日量	日数	総量				
1	T.O.	36	左子宮付属器炎	2.0g	4	8.0g		+	-	局所見
2	M.N.	28	右 "	4.0	4	16.0		+	-	"
3	T.U.	29	左子宮付属器炎 頸管炎	2.0	5	10.0		+	-	"
4	Y.Y.	24	帝切術後 術創化膿	4.0	14	56.0	<i>Pseudomonas</i> <i>Bacteroides</i> 膿尿 <i>Pseudomonas</i>	±	-	キモトリプシン併用 膿の <i>Pseudomonas</i> 消失せず (50 mcg/ml)
5	H.A.	57	腹壁下膿瘍	4.0	10	40.0	<i>Bacteroides</i> <i>Staph. albus</i>	-	-	解熱せず 切開併用
6	K.F.	27	帝切術後術創 化膿兼尿路感染症	4.0	8	32.0	術創: <i>Bacteroides</i> ほか <i>Peptococcus</i> ほか 尿: <i>E. coli</i>	+	-	

症例4は前置胎盤により腹式帝王切を某医により受けた後、産褥子宮内感染を起こし、高熱持続し加うるに術創化膿を併発し、術後7日目に当科に入院した例である。入院後 CER の大量投与で *E. coli* による産褥熱は回復に向かったが、術創部および尿より *Pseudomonas* を証明したので本剤を使用(創面には  $\alpha$ -chymotrypsin 洗滌を併用)した。尿中の *Pseudomonas* は消失したが、術創化膿より本菌は終始消失せず、遂には本剤の局所投与を試みたがこれも効果をみなかった。

症例5および症例6はいずれも嫌気性菌(*Bacteroides*)を主に分離した例で、前者は解熱に至らず途中切開を併用した。また後者は尿路感染症を併発したが4日後には解熱し、創面菌の著明な減少を来した(第11表参照)。

### 3. 副作用

本剤は0.5% Lidocaine 3ml に溶解して筋注しているが、かなりの例が注射部位の疼痛を訴えた。しかし局所の強い発赤、硬結を残すものではなく、したがって本剤による直接の副作用は認められなかった。

### 総 括

耐性菌の増加が現今各分野で報告され、この対策として各種の抗生物質の開発が著しいが、なかでも合成 PC 開発の進歩と発達は目覚ましいものがある。CB-PC は最も新しい AB-PC 類似の広域抗生剤であり、われわれは産婦人科領域の尿路感染症を主な対象に加えて骨盤内感染症、術創化膿等20例に臨床応用を試みた。殊に尿路感染症の起原菌の過半を占める *coli* group に対する本剤の発育阻止効果は従来の AB-PC などと大差はないが *Proteus* では0.78~12.5 mcg/ml, *Pseudomonas* で25~100 mcg/ml と合成 PC のなかでは特異な感受性態度をとることは注目され、難治な尿路感染として現われる *Pseudomonas*, *Proteus* に対して本剤の毒性が少なく、大量投与の可能なことは一つの利点となると思われる。ただ耐性菌や腸球菌に対しては期待を持っていないことは抗菌力からみて当然である。

本剤は腸管から吸収されないため、専ら筋注あるいは静注により使用されるが、われわれの吸収、排泄に関する基礎実験では成人5例に1g 筋注した場合30分に peak に達し(平均17.5 mcg/ml)、6時間後に急激な減少をみたが、この濃度推移は既存合成 PC (MPI-PC, AB-PC) と近似の曲線である。さらに本剤は尿路系への排泄が良好で6時間までの回収率が42.3%の成績を得

たが、これは CB-PC が尿路感染症に臨床応用上充分適応があるとみられる理由となろう。臍帯血中には母体血の約1/3程度の濃度移行が認められ、生殖器内移行も証明された。しかし生殖器内移行の追究に当つては個体差や手術時の条件等に左右される因子を考慮する必要がある。乳汁内には一般に低濃度で血中濃度に較べた場合非常に移行が少ない。これは本剤に限らず合成 PC の一般的な傾向と考えられる。

臨床成績は尿路感染症で14例中10例有効の結果を得、菌種別では *Proteus*, *Pseudomonas* 性のものが少なく、したがって *E. coli* を起原とする症例の有効率が高率であった。検出菌のうち感受性検査が可能であった症例では本剤感受性と臨床効果の間に概ね一致が認められた。次に子宮付属器炎の3例は全例に有効であったが、これら骨盤内感染症で起原菌の直接検出が不可能な疾患においては本剤のような広域抗生剤の使用もまた生殖器内移行の程度からも充分意味があると思われる。結局本剤の値は *Proteus*, *Pseudomonas* 感染症を含めてすでに耐性となつたグラム陰性桿菌感染症に対する効果によって決められるであろう。

### む す び

合成 PC である CB-PC の基礎的実験ならびに産婦人科領域における臨床応用を試み、次の結果を得た。

- 1) グラム陰性桿菌、グラム陽性球菌に対する発育阻止濃度を測定、AB-PC 等と比較し *coli* group, *Proteus*, *Pseudomonas* に対する感受性効果を立証した。
- 2) 1g 筋注後の血中濃度を測定し、peak は30分で尿中にも6時間までかなり高濃度に排泄された。
- 3) 臍帯血、生殖器内へも移行がみられるが、乳汁内への移行は低濃度である。
- 4) 尿路感染症、骨盤内感染症等20例に使用し14例に有効であった。
- 5) 副作用としては筋注時の注射部疼痛のほか特記すべきものはなかった。

### 参 考 文 献

- 1) BRUMFITT, W. *et al.*, : Lancet, 1 : 1289, 1967
- 2) KNUDSEN, E. T. *et al.*, : Brit. Med. J. 3 : 75, 1967
- 3) JONES, R. A. *et al.*, : Brit. Med. J. 3 : 79, 1967

## CLINICAL EXPERIENCE WITH CARBENICILLIN IN GYNECOLOGICAL INFECTIONS

SHIGEMITSU MIZUNO, SEIJI MATSUDA & SOSHICHIRO MORI

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Juntendo University

(Director : Prof. SHIGEMITSU MIZUNO)

Carbenicillin (hereinafter referred to as CB-PC) is a semi-synthetic penicillin which has a broad spectrum against both gram positive and negative bacteria including *Pseudomonas* and *Proteus* group.

The present authors made studies on sensitivity, absorption and excretion, and clinical effectiveness of CB-PC. The results obtained were as follows.

(1) CB-PC was tested for the MIC against gram negative bacilli and gram positive cocci in comparison with aminobenzylpenicillin.

A demonstrable growth inhibitory effect of CB-PC was shown against *E. coli*, *Klebsiella* and *Proteus* group.

(2) The peak of CB-PC serum level was attained at 30 minutes and the urinary excretion for the first 6 hours was rather high, following a single intramuscular dose of CB-PC 1g.

(3) Transfer of CB-PC to sexual organ and/or to umbilical cord blood was demonstrable but very low to mother's milk.

(4) CB-PC was effective in 14 of the 24 patients with urinary tract and intrapelvic infections.

(5) No marked side effects were encountered except for pain at the site of injection.