

Carbenicillin に関する基礎的, 臨床的研究

青河寛次・奥村次郎

国立舞鶴病院産婦人科

Carbenicillin(CB-PC)は, 1963年, 英国の Beecham 研究所で開発された新しい半合成 Penicillin であり, 1967年ウィーンにおける第5回国際化学療法学会で, はじめて報告されたものである。

近年, いわゆるグラム陰性弱毒菌感染が臨床上, 重要な問題となつているさい, CB-PC はこれらに対し有力な抗生剤と思われるので, 以下の検討を行なつた。

I. 抗 菌 作 用

CB-PC は, グラム陽性菌および陰性菌にわたり広い抗菌力を示すが, 特に, *Proteus*-group, *Pseudomonas* にも感性を有する点の特徴とされている。そこで, われわれが臨床病巣から最近分離した *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas* など, 計276株の CB-PC 感受性を, Agar-Plate 法により測定したところ, 表1の知見をえた。なお, 測定法は日本化学療法学会標準法によつた。すなわち, *Staphylococcus aureus*: 100株については, 1.6~>100mcg/ml の範囲に分布するが, 25~50mcg/ml に42株があり, >100mcg/ml 感性も32株であるから, Penicillin-G, AB-PC 同様に *Staphylococcus* に対しては CB-PC 抵抗株の多いことがわかる。

*Escherichia coli*: 100株については, 0.8~>100mcg/ml に分布し, 1.6~25mcg/ml および >100mcg/ml に分布の山があり, 6.3~25mcg/ml 感性: 57%を占めた。いつぼう, *Klebsiella pneumoniae*: 24株は, CB-PC

感受性がいずれも  $\geq 100$ mcg/ml であつた。

次に, *Pseudomonas aeruginosa*: 52株は, 12.5~>100mcg/ml に感性分布しているが, 50mcg/ml 感性: 24株で最も多く,  $\geq 50$ mcg/ml が46株: 88.5%であつたから, CB-PC は *Pseudomonas* 感染に対し特に意味のある抗菌力を示すとは考えられない。

*Proteus vulgaris*: 16株, *Proteus mirabilis*: 24株は, それぞれ 1.6~>100mcg/ml, 0.8~>100mcg/ml と幅広い分布を示したが,  $\leq 6.3$ mcg/ml 感性以下の菌株が共に50%を占めて注目される。また, *Proteus*

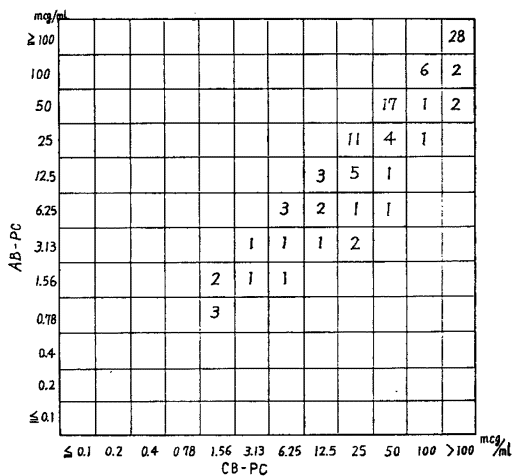


図1 病原ブドウ球菌のCB-PCとAB-PC 交叉耐性  
臨床分離: 100株

表1 臨床分離株の Carbenicillin 感受性分布

分 離 菌	被検株	M I C (mcg/ml)											
		$\le 0.1$	0.2	0.4	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i>	100					5	2	5	6	19	23	8	32
<i>Escherichia coli</i>	100				3	11	8	15	28	14	6	2	13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24											1	23
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	52								2	4	24	7	15
<i>Proteus vulgaris</i>	16					4	1	2	1	2	2		4
<i>Proteus rettgeri</i>	6				1	1	2		1	1			
<i>Proteus mirabilis</i>	24				6	4	2	1		1		2	8
<i>Proteus morgani</i>	8					5		2	1				

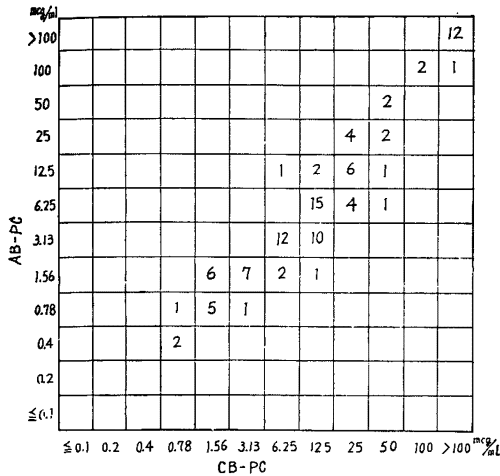


図2 大腸菌のCB-PCとAB-PC交叉耐性  
臨床分離: 100株

retigeri: 6株, Proteus morganii: 8株は, それぞれ  $\le 25$  mcg/ml,  $\le 12.5$  mcg/ml に全株が分布し, 自然耐性株の多い Proteus 属中比較的感受性が良好なことがわかる。

CB-PC と AB-PC の交叉耐性を, 病原ブドウ球菌および大腸菌につき観察すると, 図1,2のごとく, 前者では, CB-PC よりも AB-PC がやや感受性が良好であり, 後者では両剤ほぼ等しいようである。

Proteus-group: 54株の諸種抗生物質に対する感受性を比較すると, 表2のとおりである。すなわち, Gentamicin は, 1.6~6.3 mcg/ml に感受性分布の山をみとめるが, これ以外は, 一般に Proteus に対しては感受性分布が散らばっており, かつ, 高度耐性株が多い。したがって, この点, CB-PC の特徴を推知することができる。

II. 吸収・排泄

CB-PC 経皮投与時の体内濃度を, B. subtilis ATCC を被検菌とする鳥居・川上氏重層法により測定した。すなわち, 非妊婦人: 6例につき血中濃度・尿中排泄を追求し, 次いで, 分娩にさいして母体投与後の臍帯血・羊水への移行を検索した。

a) 血中濃度および尿中排泄

婦人科手術後経過が順調な術後3~4週目の患者: 6例につき, CB-PC 1回1,000 mg 筋注したが, 年齢: 38~46才, 体重: 43~56 kg で, いずれも腎機能正常な例である。

その血中濃度は, 投与30分後に Peak Level を呈し 11.2~19.8 mcg/ml の幅で平均 15.2 mcg/ml であり, 1, 2時間値はそれぞれ 11.3~15.6 (平均13.0)mcg/ml, 9.4~13.1(11.4)mcg/ml である。これ以後, 血中濃度

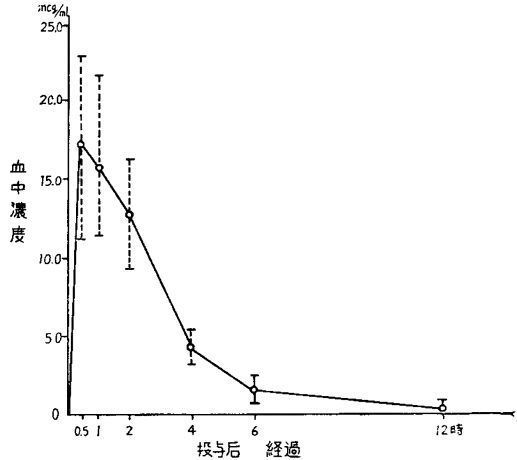


図3 CB-PC 血中濃度  
1.0g i.m. 6例

表2 変形菌属の諸種抗生物質感受性分布 臨床分離54株

	M I C (mcg/ml)											
	≤0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100
CB-PC				7	14	5	5	3	4	2	2	12
AB-PC			2		4	7	6		3	10	5	17
TC				2		2	6	2	5	2	6	29
CP					2		4	7	1	4	2	34
CL				2	2		2	2	6	14	2	24
SM						1	8	13	8	2	2	20
KM				2		3	4	10	4	21	2	8
NA					1	2	8	19	8	2	5	9
CER							7	3	6	12	4	24
GM				4	12	18	14	3	3			

表3 CB-PC 血中濃度 1.0g i. m.

Case No.	症 例					血 中 濃 度 (mcg/ml)					
	年 令	性	体 重	診 断	腎機能	0.5時	1	2	4	6	12
No. 1	46	F	51kg	子宮体癌術後	正 常	19.8	15.6	13.1	4.6	2.2	0.4
No. 2	40	F	43	子宮頸癌術後	"	11.2	11.3	9.4	3.2	0.6	trace
No. 3	38	F	56	"	"	15.6	12.1	11.7	3.3	0.8	trace
No. 4	33	F	56	子宮筋腫術後	"	23.0	21.8	16.3	5.1	1.9	0.5
No. 5	54	F	63	卵巣腫瘍術後	"	14.8	15.2	12.5	4.4	1.6	0.4
No. 6	37	F	46	子宮頸癌術後	"	19.1	17.9	13.6	4.7	1.8	trace
Mean						17.3	15.7	12.8	4.2	1.5	0.2

は急速に低下し、4, 6時間値がそれぞれ 3.2~4.6 (平均3.7)mcg/ml, 0.6~2.2(1.2)mcg/ml であるが、しかし、12時間値は trace~0.4mcg/ml にとどまった。

これら測定例のうち、4例につき尿中排泄を測定したところ、表4の結果をえた。すなわち、CB-PC 尿中排泄は、0~2時間量: 270~510 (平均370)mg で、2~6時間量: 160~256 (240)mg であるから、本剤の尿中排泄は極めて急速で、6時間までの Urinary Recovery : 58.4%であった。

#### b) 臍帯血・羊水への移行

帝切分娩の3例に CB-PC 1,000mg 筋注 30'~45' 後の体内移行を検索したところ、臍帯血には 9.2~17.3 (平均12.3)mcg/ml で、これは母体血が 14.0~21.4 (18.0)mcg/ml であるから、そのほぼ2/3に相当することがわかる。しかし、このとき羊水への移行は全くみとめられなかった。

いつぼう、経陰分娩に CB-PC を同量投与し 135'~180' 後に検索した2例では、臍帯血: 3.1~6.7mcg/ml で、これは母体血の 1/3~1/2 相当濃度である。また、このさいは羊水中にも検出され、0.4~0.5mcg/ml であつた。

### III. 臨床成績

産婦人科感染症: 37例に、CB-PC を1日 4.0g ずつ筋注または静注したところ、表6~8の成績をえた。

このうち、筋肉内投与群は、24例に5~10日間投与した結果、著効: 2例、有効: 11例、やや有効: 2例、無効: 8例、効果不詳: 1例であり、有効率: 65.2%となる。いつぼう、静脈内投与群は、13例に5~8日間点滴静注を行なつたところ、有効: 4例、やや有効: 5例、無効: 4例であり、有効率: 69.2%である。

#### a) 抗療性尿路感染に対する治療効果

Mycillin, TC, CP, KM, NA, AB-PC など、種類の抗生剤を使用したにもかかわらず、その効果が期待できなかつた尿路感染: 34例に、CB-PC を5~10日間投与した。

表4 CB-PC 尿中排泄 1.0g i. m.

症 例	尿 中 排 泄 (mg)	
	0~2時	2~6時
No. 1	360	210
No. 2	510	256
No. 3	270	160
No. 6	340	230
Mean	370	214

表5 CB-PC の臍帯血・羊水への移行

Case No.	体 重	投 与 量	採取までの時間	CB-PC 濃 度 (mcg/ml)			備 考
				母 体 血	臍 帯 血	羊 水	
1	64.0kg	1,000mg i. m.	30'	21.4	17.3	trace	帝切分娩
2	57.5	"	45'	14.0	10.5	trace	"
3	61.0	"	34'	18.6	9.2	trace	"
4	63.5	1,000mg i. m.	135'	14.8	6.7	0.5	経陰分娩
5	59.0	"	180'	9.5	3.1	0.4	"

表6 投与経路別のCB-PC治療効果

臨床診断		筋肉内投与群					静脈内投与群								
		投与期間	検索例数	治療効果					投与期間	検索例数	治療効果				
				著効	有効	やや有効	無効	不詳			著効	有効	やや有効	無効	不詳
抗療性 尿路感染	<i>Pseudomonas</i>	5~10日	5		1	1	3		7日	1			1		
	<i>Proteus group</i>	6~8	6	1	3		2		6~8	4		1	2	1	
	<i>Klebsiella</i>								5	1				1	
	<i>Escherichia</i>	5~7	12	1	6	1	3	1	5	2		1		1	
	<i>Staphylococcus</i>								5~7	3		1	1	1	
	Mixed Inf.														
小計		5~10日	23	2	10	2	8	1	5~8日	11		3	4	4	
皮膚・軟組織感染		5	1		1										
子宮・子宮付器感染									5~7	2		1	1		
計		5~10日	24	2	11	2	8	1	5~8日	13		4	5	4	
				65.2%							69.2%				

表7

症例				臨床診断	分離菌		CB-PC		臨床経過	臨床効果	副作用	備考	
No.	性	年齢	体重		菌	株	MIC	1日投与量					投与経路
a) 抗療性尿路感染													
1	F	22	47	慢性膀胱炎	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		mcg/ml >100	4.0g	筋注	5日	-	なし	既往化療40+ x日無効
2	"	49	54	"	"		25	"	"	7	±	局所痛	TC 1g×5日, AB-PC 2g× 7日無効
3	"	54	63	1) 子宮癌術後膀胱麻痺 2) 亜急性膀胱炎	"		12.5	"	"	5	+	なし	CP 2g×5日, KM2g×7日 無効
4	"	37	46	1) " 2) "	"		>100	"	"	10	-	"	CP 2g×5日, NA 2g×7日 無効
5	"	43	48	1) " 2) 慢性膀胱炎	"		>100	"	"	7	-	局所痛	Mycillin 2 Amp.×7日 KM2g×5日 無効
6	"	48	45	1) " 2) 慢性腎盂膀胱炎	"		25	"	点静	7	±	なし	CP 2g×5日, KM2g×7日 無効
7	"	62	48	亜急性膀胱炎	<i>Proteus vulgaris</i>		1.6	"	筋注	6	±	"	NA 2g×7日, ? 剤10日無効

症 例				臨 床 診 斷	分 離 菌		CB-PC			臨 床 經 過	臨 床 效 果	副 作 用	備 考
No.	性	年 令	体 重		菌 株	MIC	1 日 量	投 与 経 路	期 間				
8	F	26	50	亜急性膀胱炎	<i>Proteus vulgaris</i>	6.3	4.0g	筋注	6 日	頻尿(+)→4日後(-) 排尿痛(+)→2日後(-) 膿尿(+)→7日後(-)	+	局所痛	? 剂12日, NA 2g×5日無効
9	"	51	47	1) 子宮癌術後膀胱麻痺 2) 亜急性膀胱炎	"	25	"	"	7	尿混濁(+)→(+) 膿尿(+)→(+) 尿中菌(+)→7日後(-)	-	なし	Mycillin 2 Amp.×5日, KM2g×7日無効
10	"	46	56	1) " 2) "	<i>Proteus rettgeri</i>	3.1	"	点静	6	尿混濁(+)→4日後(-) 膿尿(+)→3日後(-) 尿中菌(+)→3日後(-)	+	"	CP 2g×7日, AB-PC 2g×7日無効
11	"	30	48	急性膀胱炎	<i>Proteus mirabilis</i>	0.8	"	筋注	7	排尿痛(+)→3日後(-) 頻尿(+)→5日後(-) 尿中菌(+)→3日後(-)	+	"	
12	"	52	35	1) 急性膀胱炎 2) 尿路結石	"	1.6	"	点静	7	排尿痛(+)→7日後(±) 頻尿(+)→5日後(-) 血尿(+)→7日後(±)	±	"	KM2g×7日無効
13	"	44	57	1) 子宮癌術後膀胱麻痺 2) 慢性膀胱炎	"	>100	"	"	8	尿混濁(+)→8日後(±) 膿尿(+)→(+) 尿中菌(+)→(±)	-	"	TC 1g×5日, KM2g×5日無効
14	"	37	46	1) " 2) "	"	0.8	"	筋注	6	尿混濁(+)→3日後(-) 膿尿(+)→3日後(-) 尿中菌(+)→6日後(-)	+	"	NA 2g×7日, CP 2g×5日無効
15	"	43	52	1) " 2) 亜急性膀胱炎	<i>Proteus morgani</i>	1.6	"	点静	7	尿混濁(+)→5日後(±) 膿尿(+)→(+) 尿中菌(+)→3日後(-)	±	"	CP 2g×5日, KM2g×5日無効
16	"	46	56	1) " 2) 慢性膀胱炎	"	6.3	"	筋注	9	尿混濁(+)→(+) 膿尿(+)→(+) 尿中菌(+)→(±)	-	"	TC 1g×5日, AB-PC 2g×7日無効
17	"	30	53	急性膀胱炎	<i>Escherichia coli</i>	12.5	"	筋注	5	排尿痛(+)→3日後(-) 頻尿(+)→5日後(-) 尿中菌(+)→3日後(-)	+	局所痛	
18	"	44	41	"	"	1.6	"	"	5	排尿痛(+)→2日後(-) 頻尿(+)→4日後(-) 尿中菌(+)→3日後(-)	+	なし	
19	"	26	50	1) 急性膀胱炎 2) 子宮復古不全	"	25	"	"	5	排尿痛(+)→3日後(-) 頻尿(+)→4日後(-) 尿中菌(+)→3日後(-)	+	"	Mycillin 2 Amp.×5日無効

					mcg/ ml									
20	F	33	56	1) 急性膀胱炎 2) 子宮筋腫	<i>Escherichia coli</i>	6.3	4.0g	筋注	5	日	排尿痛(+) →2日後(-) 頻尿(+) →4日後(-) 尿中菌(+) →3日後(-)	+	なし	
21	"	37	47	1) " 2) 尿路結石の疑い	"	25	"	"	6		排尿痛(+) →4日後(±) 頻尿(+) →4日後(-) 膿尿(+) →4日後(±)	±	硬結	
22	"	30	48	亜急性膀胱炎	"	0.8	"	"	5		排尿痛(+)→2日後(-) 頻尿(+)→2日後(-) 膿尿(+) →3日後(-)	+	なし	TC 1g×5日, CP 2g×5日 無効
23	"	27	50	"	"	3.1	"	"	5		排尿痛(+) →3日後(-) 頻尿(+) →5日後(-) 膿尿(+) →7日後(-)	+	"	? 剤7日, Mycillin 2 Amp.×5日 無効
24	"	46	56	1) 子宮癌術後膀胱麻痺 2) 亜急性膀胱炎	"	25	"	"	7		尿混濁(+) →(±) 膿尿(+) →(+) 尿中菌(+) →3日後(-) →7日後(+)	-	局所痛	Mycillin 2 Amp.×5日, CP 2g×7日 無効
25	"	43	48	1) " 2) "	"	6.3	"	"	6		尿混濁(+) →3日後(-) 膿尿(+) →7日後(-) 尿中菌(+) →3日後(-)	+	なし	Mycillin 2 Amp.×5日, TC 1g×5日 無効
26	"	51	47	1) " 2) 亜急性腎盂膀胱炎	"	25	"	"	2		発熱 38.1°C 悪寒 尿混濁(+)	?	"	TC 1g×5日 無効
27	"	54	68	1) " 2) 慢性膀胱炎	"	>100	"	"	7		尿混濁(+) →(+) 膿尿(+)→(+) 尿中菌(+) →(+)	-	"	KM 2g×7日 無効
28	"	56	39	1) " 2) "	"	>100	"	"	7		尿混濁(+) →(+) 膿尿(+) →(+) 尿中菌(+) →(+)	-	"	KM 2g×5日, CP 2g×7日 無効
29	"	51	44	1) " 2) 亜急性腎盂膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Pseud. aer.</i>	12.5 50	"	点静	5		尿混濁(+) →(+) 尿中菌 <i>E. coli</i> (+) <i>Pseud.</i> (+)→(-) →8日後 <i>Pseud.</i> (+)発熱37.7°C→37.5°C	-	"	TC 1g×7日 無効
30	"	44	57	1) " 2) "	<i>E. coli</i> <i>Prot. vulg.</i>	6.3 25	"	"	6		尿混濁(+) →3日後(-) 膿尿(+) →6日後(-) 尿中菌(+) →3日後(-)	+	"	CP 1g 4日, DTC 250mg ×6日無効
31	"	47	42	1) " 2) 慢性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Staph. aur.</i>	12.5 25	"	"	7		尿混濁(+)→4日後(±) 膿尿(+) →(±) 尿中菌(+) →3日後(-)	±	"	DTC 250mg ×7日無効

症例 No.	例			臨床診断	分離菌		CB-PC			臨床経過	臨床効果	副作用	備考
	性	年齢	体重		菌株	MIC	1日投与量	投与経路	期間				
32	F	44	57	1) 子宮痛術後膀胱麻痺 2) 慢性膀胱炎	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	mcg/ml >100	4.0g	"	5日	尿混濁(+) →(+) 膿尿(+) →(+) 尿中菌(+) →(+)	-	なし	DTC 250 mg × 5日無効
33	"	33	57	1) 慢性膀胱炎 2) 子宮腫瘍術後	<i>Staphylococcus aureus</i>	6.3	"	点滴	5	残尿感(+) →5日後(-) 膿尿(+) →3日後(-) 尿中菌(+) →3日後(-)	+	"	DTC 250 mg × 5日無効
34	"	36	54	1) 子宮痛術後膀胱麻痺 2) 慢性膀胱炎	"	>100	"	"	5	尿混濁(+) →5日後(±) 膿尿(+) →(+)	-	"	CP 2g×6日無効
b) 皮膚・軟組織感染													
35	"	25	43	外陰フルンケル	<i>Escherichia coli</i>	3.1	4.0	筋注	5	外陰部圧痛(+) → 4日後(±) → 7日後(-) 外陰部発赤(+) → 5日後(-)	+	なし	Mycillin 1 Amp. × 4日無効
c) 子宮・子宮付属器感染													
36	"	31	55	亜急性子宮付属器炎			4.0	点滴	5	発熱 37.9°C → 4日後 37.0°C 圧痛性抵抗(+) → 5日後(±)	+	なし	
37	"	27	46	1) 亜急性子宮付属器炎 2) 子宮出血			"	"	7	圧痛性抵抗(+) → 6日後(±) 血性帯下(+) → 7日後(±)	±	"	

このうち、尿から *Pseudomonas aeruginosa* を検出した6例では、その感受性が 12.5~>100 mcg/ml に及んでおり、CB-PC: 5~10日間投与にかかわらず、有効: 1例、やや有効: 2例、無効: 3例であった。

症例 2. 慢性膀胱炎, 49才, 婦人

臨床経過: 最初、通常の尿路症状を反復する膀胱炎であったという。当院来院時、膿尿・残尿感を主訴とする発症後4カ月の膀胱炎であり、膀胱鏡では三角部を中心にびまん性発赤を伴ない、尿中から大腸菌を検出していたが、TC, AB-PC 治療により菌交代を来した。

CB-PC 投与により、MIC: 25 mcg/ml の *Pseudomonas* は、投与第4日に尿中から消失し、膿尿は7日後好転した。しかし、残尿感は5日後も完全に消退するに至らず、CB-PC 中止8日後に再発をみた。

効果判定: やや有効。

考察: CB-PC は Broad spectrum ゆえ、菌交代によるグラム陰性弱菌感染に対しては恰好の適応と思われる。しかし、本例が完全に治療目的を達成できなかった成因が、*Pseud.* の感受性によるものか否か、確定は

できない。

*Proteus-group* を検出した症例は、計10例であり、*Proteus vulgaris*: 3例、*Proteus rettgeri*: 1例、*Proteus mirabilis*: 4例、*Proteus morgani*: 2例であるが、CB-PC: 6~9日間投与により、著効: 1例、有効: 4例、やや有効: 2例、無効: 3例の成績をえた。

症例 7. 亜急性膀胱炎, 62才, 婦人

臨床経過: 約20日前から、排尿痛・頻尿にて、某院で Nalidixic acid: 2g 7日間内服を受け一旦好転していたが、2~3月後、再び頻尿出現のため、薬剤名不詳の筋注10日間を受けたが、残尿感、頻尿および性器出血を主訴として来院した。

初診時、性器出血著しいため、とりあえず入院精査したが、尿中より多数の *Proteus vulgaris* を分離したので、CB-PC 筋注を開始した。投与第2日で頻尿は消失し、膿尿・尿中菌も3日後には好転した。

効果判定: 著効。

考察: 本例分離 *Proteus* は CB-PC に対し 1.6 mcg/

ml 感受性を示す菌株であり、*Proteus*-group 感染における本剤の優れた特徴を明らかにした症例である。

なお、2週後も再発をみとめていない。

症例14. 子宮癌術後膀胱麻痺・慢性膀胱炎, 37才, 婦人  
臨床経過: 術後膀胱麻痺にともなう慢性膀胱炎のため, CP 2g 5日間内服および NA 2g 7日間内服のいずれもが無効であり, 尿中に *Pseudomonas* を検出したので, CB-PC 4g ずつ10日間筋注したが, 無効におわつた既往がある。

今回は, 当初, *E. coli* 感染であつたので, NA 2g×5日内服を行ない菌消失をみとめたが, 尿混濁・膿尿は消失しなかつた。次いで, CP 2g×5日内服に変更したが不変であり, かえつて, *Proteus* を検出するに至つた。

そこで, CB-PC 筋注療法に移り, *Proteus mirabilis* は6日後に消失し, また, 尿混濁や膿尿はこれよりも早く, 投与3日後に好転した。

効果判定: 有効。

考察: グラム陰性弱毒菌の病原性については臨床上幾つかの未解決の問題がある。しかし, 本例では, 以前検出した *Pseudomonas* は CB-PC 感受性: >100mcg/ml で且つ無効におわつており, 今回の検出 *Proteus* は CB-PC 感受性: 0.8mcg/ml で且つ有効だつた点, まことに興味ある症例である。

*Escherichia* を検出した12例には, 5~7日間 CB-PC を投与したところ, 著効: 1例, 有効: 1例, やや有効: 1例, 無効: 3例, 不詳: 1例であつた。分離 *Escherichia* の CB-PC 感受性は 0.8~>100mcg/ml である。

症例27. 子宮癌術後膀胱麻痺, 慢性膀胱炎, 54才, 婦人  
臨床経過: 以前に尿より *Pseudomonas aeruginosa* (CB-PC 感受性: 12.5mcg/ml) を検出し, 本剤5日間筋注にて有効だつたことがある。

今回は, 尿中 *Escherichia coli* を多数検出し, KM 2.0g 7日間筋注無効であり, 尿混濁著明である。CB-PC 7日間投与したが尿混濁・膿尿・尿中菌のいずれも改善をみとめなかつた。

効果判定: 無効。

考察: 分離 *Escherichia* の CB-PC 感受性: >100mcg/ml であり, 前回の *Pseudomonas* の場合と同一症例でも逆の結果であつた。

*Klebsiella pneumoniae* を検出した慢性膀胱炎の1例は, CB-PC 感受性: >100mcg/ml で投与, 効果無効におわつている。*Staphylococcus aureus* を分離した慢性膀胱炎の2例では, 有効, 無効各1例である。

混合感染例は, *E. coli* と *Pseudomonas*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus* との組合せの3例であり, *E. coli* は CB-PC 感受性: 6.3~12.5mcg/ml であるが, 組合せの菌株は 25~50mcg/ml であつた。その CB-PC 投与効果は, 有効, やや有効, 無効, それぞれ1例である。

#### b) 皮膚・軟組織感染

Mycillin 4日間筋注無効の外陰フルンケルの25才婦人で, すでに部分的に膿性分泌をみとめ CB-PC 感受性: 3.1mcg/ml の *Escherichia* を分離した。CB-PC 筋注5日間により, 外陰部発赤は消退し, 圧痛も4日後には軽快した。

表8 産婦人科領域における CB-PC 治療効果

臨床診断		投与期間	検索例数	治療効果				
				著効	有効	やや有効	無効	不詳
抗療性 尿路感染	<i>Pseudomonas</i>	5~10日	6		1	2	3	
	<i>Proteus</i> -group	6~9	10	1	4	2	3	
	<i>Klebsiella</i>	5	1				1	
	<i>Escherichia</i>	5~7	12	1	6	1	3	1
	<i>Staphylococcus</i>	5	2		1		1	
	Mixed Inf.	5~7	3		1	1	1	
小計		5~10日	34	2	13	6	12	1
皮膚・軟組織感染		5	1		1			
子宮・子宮付属器感染		5~7	2		1	1		
計		5~10日	37	2	15	7	12	1

計66.7%

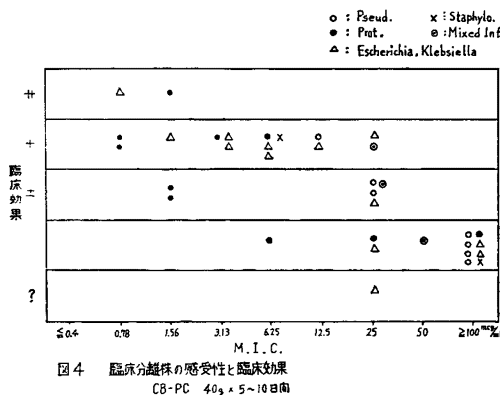


c) 子宮・子宮付属器感染

亜急性子宮付属器炎の2例に、CB-PCを5、7日間点滴静注し、有効、やや有効の成績をえた。

上述の臨床効果を総括すると、表8のとおりである。すなわち、*Pseudomonas*, *Proteus*-group, *Escherichia*などの抗療性尿路感染：34例に対し、CB-PC：1日4gずつ5～10日間投与により、著効：2例、有効：13例、やや有効：6例、無効：12例、不詳1例であつた。そして、皮膚・軟組織感染：1例、子宮・子宮付属器感染：2例を加えると、産婦人科領域におけるCB-PC治療効果は、37例中66.7%に投与意義をみとめたこととなる。

これら、自験症例により、臨床分離株のCB-PC感受性と臨床効果との相関性を図式的に示すと、図4のとおり



りである。すなわち、分離 *Pseudomonas* は、感受性のにぶい菌株が多く、CB-PC 投与が果してどの程度まで *Pseudomonas* 感染に有意義か否か、立証できなかつたけれども、MIC : 25 mcg/ml 分離株ではやや有効な結果をえている。*Proteus*-group には、感受性分布の幅がひろいけれども、MIC : 6.25 mcg/ml の1例をのぞき、 $\leq 6.25$  mcg/ml 以下の菌株には効果を期待できるようである。*Escherichia* 検出例では、 $\leq 12.5$  mcg/ml にはいずれも有効であつた。

したがって、菌の種類を問題にせぬ場合、尿路感染を主とする自験例では  $\leq 12.5$  mcg/ml の症例に、CB-PC 投与効果を望みうるようであり、もし、一般感染に対する場合には、おそらく、6.25 mcg/ml を感受性・耐性の判定基準と仮定するのが妥当かと推定される。

これら CB-PC 投与による随伴現象としては、表9の検索を行なつた。すなわち、0.5% キシロカインにて溶解して筋注したにもかかわらず24例中5例に激痛を訴え、この点、本剤使用上注意を要するところである。

いつぼう、静脈内点滴投与の13例では、なんらの副作用

表9 CB-PC 投与時随伴現象

投与経路	投与時 随伴現象	観察例数	有所見例
筋肉内投与	発赤腫脹	24	0
	疼痛	24	0
	硬結	24	5
	無菌膿瘍形成	23	2
	アレルギー反応	24	0
	アレルギー反応	24	0
静脈内点滴投与	心悸亢進	13	0
	胸部不穩感	13	0
	頭痛・眩暈など	13	0
	血管痛	13	0
	アレルギー反応	13	0

も自験しなかつた。

また、赤血球数・ヘマトクリット値・血色素・白血球数・GOT・GPT・アルカリフォスファターゼ・尿素窒素などの臨床検査を36例に実施したが、図5のとおり血液所見には投与前後の間に著変なく、他の血液化学検査成績についてもほぼ同様であつた。

IV. む す び

半合成ペニシリンである Carbenicillin に関し、臨床応用をめぐる若干の検討を行ない、以下の知見をえた。

1) 抗菌作用：臨床病巣から最近分離した諸種細菌：276株のCB-PC感受性を測定したところ *Staphylococcus aureus* には、Penicillin-G および Ampicillin 同様に抵抗株が多かつたが、*Escherichia coli* には12.5 mcg/ml 以下に65%が存在した。*Pseudomonas aeruginosa* は12.5~>100 mcg/ml に分布するが、 $\geq 50$  mcg/ml が88.5%を占めた。いつぼう、*Proteus* group は、良好な感受性を示す菌株が相当数あり、 $\leq 6.25$  mcg/ml に57.4%が存在した。

2) 体内濃度：CB-PC 1.0g 筋注時は、血中濃度が15.2 mcg/ml の peak を示し、6時間後まで有効濃度を維持した。尿中排泄は、6時間で58.4%の urinary recovery をえた。

臍帯血には、母体血の2/3~1/3程度の移行を呈した。

3) 臨床成績：抗療性尿路感染を主とする産婦人科領域にCB-PCを1日4.0gずつ5~10日間投与し、37例中66.7%の有効率をえた。

4) CB-PC は、グラム陰性桿菌、ことに変形菌を主とする感染に対し優れた抗生剤と思われる。

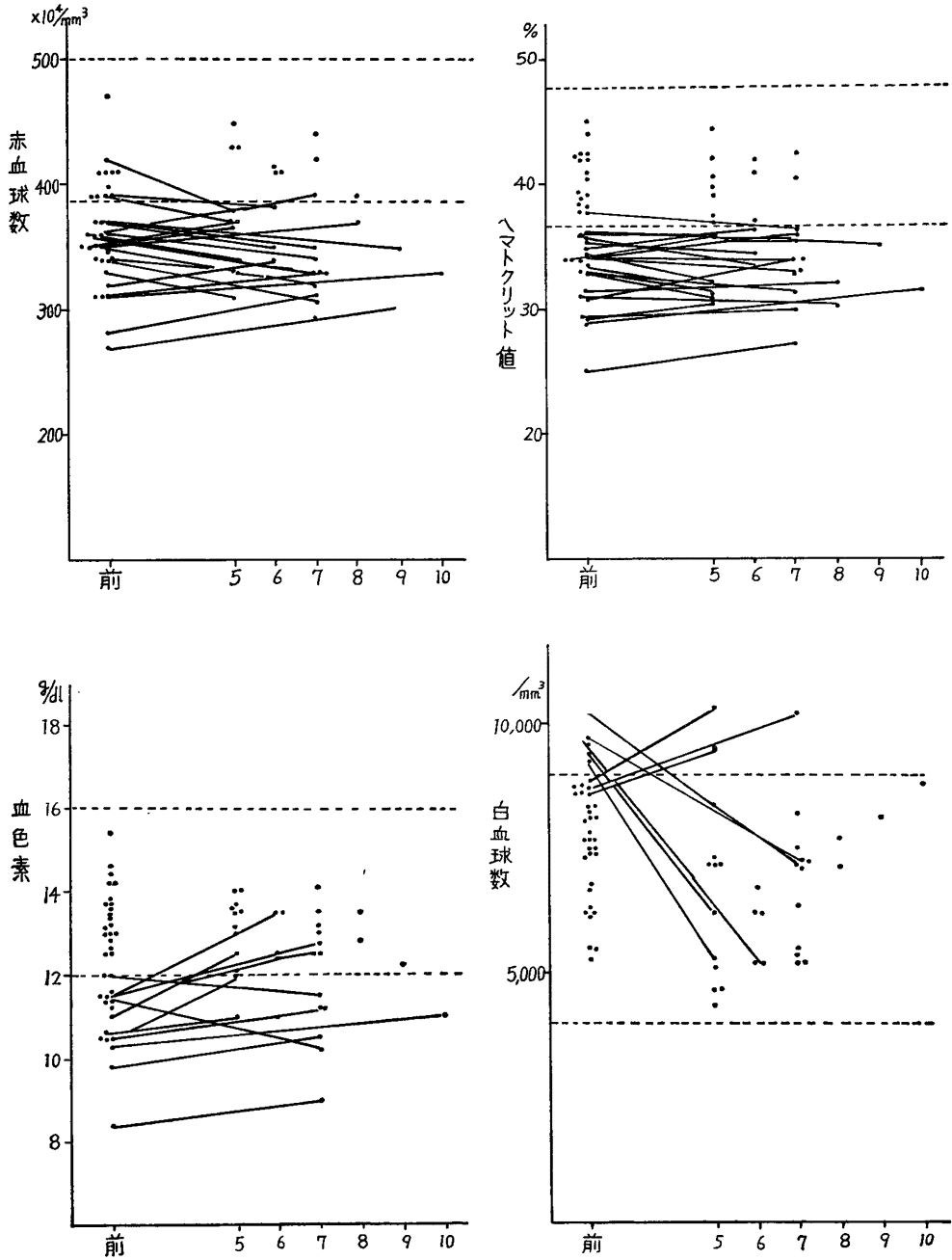


図5 CB-PC 投与前後における血液所見の推移

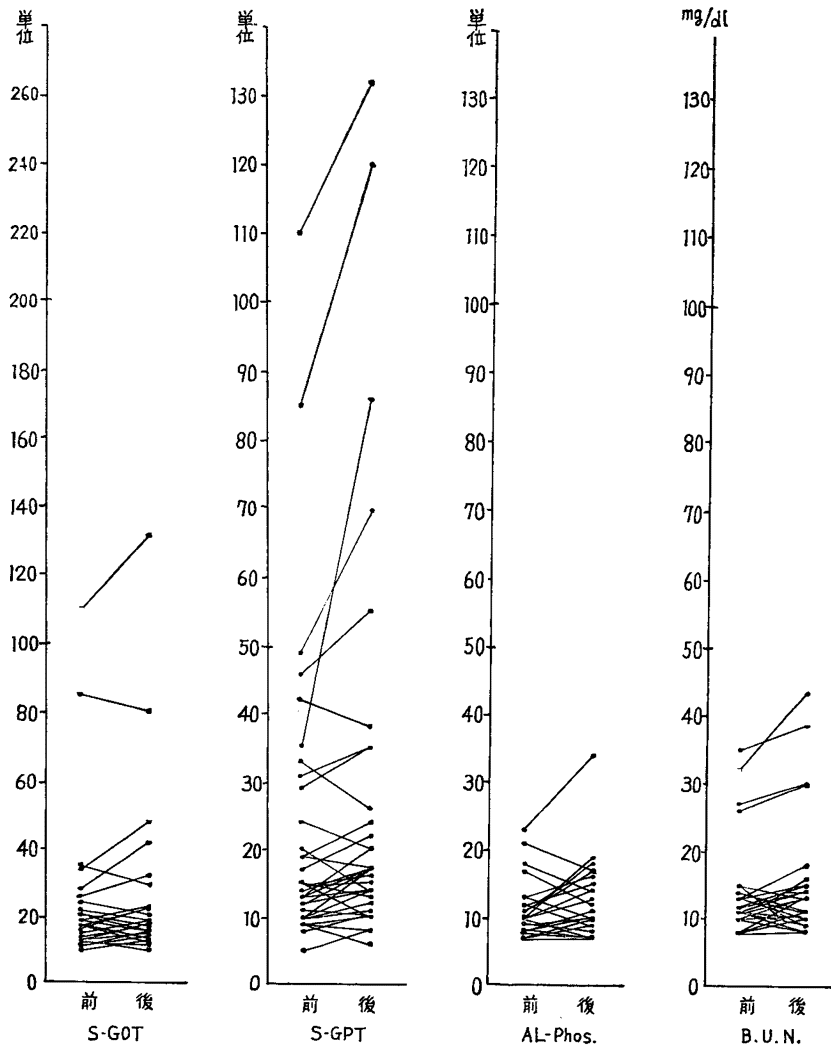


図6 CB-PC投与前後の肝・腎機能

本論文の要旨は、昭和43年6月、東京都における第16回日本化学療法学会総会シンポジウムで発表した。

参考文献

1) KNUNDSSEN, E. T. & G. N. ROLINSON,

Brit. Med. J. 3, 75~78, 1967

2) BRUMFITT, W., A. PERCIVAL & D. A. LEIGH, Lancet 1, 1289~1297, 1967

3) JONES, R. A. & E. J. L. LOWBURY, Brit. Med. J. 3, 79~82, 1967

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CARBENICILLIN

KANJI SEIGA &amp; JIRO OKUMURA

Department of Obstetrics &amp; Gynecology, National Maizuru Hospital

From basic and clinical studies with carbenicillin (CB-PC), the following results were obtained.

(1) Antibacterial activity: Sensitivity of various clinically isolated organisms was determined. Most of *Staphylococcus aureus* were resistant to CB-PC, as were to penicillin-G or AB-PC.

The peak level was attained at less than 12.5 mcg/ml (65%) in *E. coli*; at more than 100 mcg/ml in *Klebsiella*; and at more than 50 mcg/ml (88.5%) in *Pseudomonas*.

The *Proteus* group were highly sensitive showing the peak (57.4%) at less than 6.25 mcg/ml.

(2) Absorption and excretion: Following a single intramuscular injection of CB-PC 1g, the serum level showed the maximum of 15.2 mcg/ml at 30 minutes.

The urinary recovery rate for the first 6 hours was 58.4% following an intramuscular dose of CB-PC 1g.

The serum level of CB-PC in umbilical cord blood was 33.3 to 66.7% of the maternal level.

(3) Clinical result: CB-PC 4g was given daily for 5~10 days intramuscularly or by the intravenous drip to 36 patients mostly with urinary tract infections resistant to other antibiotics.

The effectiveness rate was 66.7% in all cases.

No serious side effects were encountered except for pain at the site of injection in some cases.