

耳鼻咽喉科領域数種感染症に対する Carbenicillin の臨床応用

高須照男・馬場駿吉・間宮 敦・近藤 登・大橋道三

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

(主任：高須照男教授)

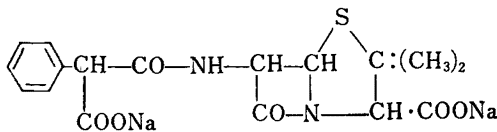
I はじめに

Carbenicillin は英国 Beecham 研究所で1963年に開発された新合成 Penicillin 製剤であり、比較的広域の抗菌スペクトラムを有する抗生物質として、すでに第5回国際化学療法学会(1967年)において高い評価を得ている。

われわれも最近本剤を耳鼻咽喉科領域数種感染症に臨床応用し、その治療成績を検討するとともに、若干の基礎的実験を行なう機会を得たので、その結果について報告する。

II 構造および性状

Carbenicillin (略号 CB-PC) は化学構造上 Aminobenzylic Penicillin の Amino 基が Carboxyl 基に置換されたもので、下記のごとき構造式によつて表わされる。



また極めて高い水溶性を有する白色粉末であるが、有機溶媒には難溶とされている。

III 臨床成績

1. 使用対象：当科外来を訪れた男子22例、女子11例、計33例の耳鼻咽喉科領域各種感染症患者を使用対象とした。その内訳は第1表に示すごとくである。

第1表 対 象 患 者

男子22例・女子11例

疾患 年齢	急性 性中 化膿 性耳 膜炎	慢性 性中 化膿 性耳 膜炎	急桃 性 扁桃 炎	鼻 痙	耳膜 介軟 骨炎	口窩 底蜂 炎	計
～ 9才	1						1
10～19	4	2	2		1		9
20～29	1	4	2			1	8
30～39	1	3	1	1			6
40～49		3		1			4
50～	1	3		1			5
計	8	15	5	3	1	1	33

第2表 急性化膿性中耳炎

症 No.	例 年齢・性	主 訴	発病期間	初診時 鼓膜所見	治 療	経 過	検 出 菌	効 果	副作用
1	18 ♀	右耳痛	2日	発赤(+) 分泌物(++)	0.3ml×5日 (耳浴)	3日目 発赤・分泌物(-)	黄ブ菌	著効	-
2	21 ♂	右耳痛 耳漏	昨日	発赤(+) 分泌物(++)	0.3 × 5 (耳浴)	5日目発赤(-) 分泌物(-)治	表皮ブ菌	著効	-
3	10 ♂	左耳漏	2日	発赤(+) 分泌物(+)	0.3 × 6 (耳浴)	5日目発赤(-) 分泌物(-)治	黄ブ菌	著効	-
4	7 ♀	左耳漏	3日	発赤(++) 分泌物(++)	0.3 × 8 (耳浴)	5日目分泌物(-) 8日目発赤(-)	肺炎双球菌	有効	-
5	38 ♂	左耳漏	昨日	発赤(+) 分泌物(+)	0.3 × 7 (耳浴)	5日目分泌物(-) 7日目発赤(-)	表皮ブ菌	有効	-
6	11 ♂	右耳漏	5日	発赤(++) 分泌物(++)	0.3 × 12 (耳浴)	5日目分泌物減 10日目"(-) 12日目発赤(±)	緑膿菌	軽快	-
7	10 ♀	左耳漏 耳痛	3日	発赤(+) 分泌物(+)	0.3 × 10 (耳浴)	7日目分泌物(±) 10日目 発赤(±)	黄ブ菌	軽快	-
8	61 ♂	右耳漏	3日	発赤(+) 分泌物(++)	0.3 × 10 (耳浴)	10日目発赤(+) 分泌物(+)	インフルエンザ菌	無効	-

2. 投与方法：中耳疾患には1ml 中本剤40mg を含有する溶液を調製し、耳浴によつて局所応用を行ない、その他の疾患には1,000mg を1日1～2回、すなわち1,000～2,000mg を筋注によつて全身投与した。

3. 効果判定規準：臨床所見の改善状態から次の4段階に分け効果を判定した。

著効：急性疾患では、5日以内に諸症状が消失し、治癒に至つたもの。慢性疾患では、10日以内に主要自他覚所見が著明に改善し、起炎菌が陰性化したもの。

有効：急性疾患では5日以内に主要自他覚所見が改善し、10日以内に治癒に至つたもの。慢性疾患では著効の規準に達するのに10日以上を要したものの。

軽快：主要自・他覚所見はやや改善を認めたが治癒には至らぬもの。

無効：自・他覚的に全く変化を認めないか、または悪化の傾向を示したものの。

4. 治療成績

1) 急性化膿性中耳炎：第2表に示すような8例で、初診時いずれも鼓膜穿孔、粘膿性耳漏を認めた症例であつた。全例、1日1回前述のごとき本剤溶液0.3mlを

耳浴によつて局所応用し、著効3例、有効2例、軽快2例、無効1例、有効率62.5%の成績を得た。

2) 慢性化膿性中耳炎：本症患者は第3表のごとき15例で、急性化膿性中耳炎と同様の方法で耳浴を行ない、著効4例、有効4例、軽快4例、無効3例、著効・有効合わせての有効率53.3%の成績を得た。ことに慢性中耳炎では最近グラム陰性桿菌の検出率が高く、今回の対象症例でも大多数にグラム陰性桿菌を検出した。しかし、*E. coli*, *Pseudomonas*, *Proteus* 等の検出例にも著効あるいは有効と判定された症例がみられ、本剤の広域性がうかがわれた。

3) 急性扁桃炎：第4表に示すごとき5例で、いずれもグラム陽性球菌感染症であり、全例1日1回1,000mg を筋注によつて投与した。治療成績は著効2例、有効2例、軽快1例で、無効例はなく、高い有効率を得た。

4) その他の急性感染症：鼻癌3例、耳介軟骨膜炎1例、口腔底蜂窩織炎1例の成績を一括して第5表に示した。鼻癌3例ではいずれも1日1回1,000mg を筋注し、著効1例、有効1例、無効1例の成績を得た。なお無効

第3表 慢性化膿性中耳炎

症例 No.	年齢・性	主 訴	発病期間	初 診 時 中 耳 所 見	治 療	経 過	検 出 菌	効 果	副作用
1	25 ♀	右耳漏	3年	穿孔(中) 粘膿(++)	0.3ml×10日 (耳浴)	5日耳漏(-) 10日乾燥	黄ブ菌	著効	-
2	38 ♀	右耳漏	1年	穿孔(中) 粘膿(++)	0.3 × 12 (耳浴)	7日耳漏(-)	大腸菌	著効	-
3	17 ♂	左耳漏	3年	穿孔(大) 粘膿(+)	0.3 × 10 (耳浴)	5日耳漏(±) 10日乾燥	緑膿菌	著効	-
4	41 ♂	右耳漏	15年	穿孔(大) 粘膿(++)	0.3 × 7 (耳浴)	7日耳漏(-)	変形菌	著効	-
5	21 ♀	左耳漏	1年	穿孔(中) 粘膿(++)	0.3 × 8 (耳浴)	8日耳漏(-) 発赤(±)	表皮ブ菌	有効	-
6	32 ♂	左耳漏 頭痛	10年	穿孔(大) 粘膿(++)	0.3 × 10 (耳浴)	10日耳漏(-)	肺炎桿菌	有効	-
7	13 ♂	右耳漏	3年	穿孔(中) 粘膿(+)	0.3 × 13 (耳浴)	13日耳漏(-)		有効	-
8	53 ♀	左耳漏	術後2年	肉芽(+) 粘膿(++)	0.3 × 10 (耳浴)	10日ほぼ乾燥	表皮ブ菌	有効	-
9	60 ♂	右耳漏 耳痛	5年	穿孔(中) 粘膿(++)	0.3 × 15 (耳浴)	7日耳漏(±) 12日"(-)	緑膿菌	有効	-
10	44 ♂	左耳漏	10年	穿孔(大) 粘膿(++)	0.3 × 14 (耳浴)	14日耳漏(±)	緑膿菌	軽快	-
11	28 ♀	右耳漏	3年	穿孔(大) 粘膿(+)	0.3 × 12 (耳浴)	12日耳漏(±)		軽快	-
12	34 ♂	右耳漏	2年	穿孔(大) 粘膿(++)	0.3 × 20 (耳浴)	10日耳漏(+) 20日"(±)	変形菌	軽快	-
13	20 ♂	左耳漏	2年	穿孔(中) 粘膿(++)	0.3 × 10 (耳浴)	不 変	黄ブ菌	無効	-
14	47 ♀	左耳漏	8年	仮性真珠腫 粘膿(++)	0.3 × 12 (耳浴)	不 変	緑膿菌	無効	-
15	54 ♂	右耳漏	10年	穿孔(+) 粘膿(+)	0.3 × 10 (耳浴)	不 変	緑膿菌	無効	-

第4表 急性扁桃炎

症例 No. 年令・性	主訴	発病期間	初診時所見	治療	経過	検出菌	効果	副作用
1 18 ♂	咽頭痛	2日	発赤(++)	1g×3日 (筋注)	3日発赤(-) 咽頭痛(-)	黄ブ菌	著効	-
2 31 ♂	咽頭痛	昨日	発赤(++)	1g×3日 (筋注)	3日発赤(-) 咽頭痛(-)	表皮ブ菌	著効	-
3 24 ♀	咽頭痛 発熱38°C	昨日	発赤(++) 白苔(+)	1g×5日 (筋注)	5日発赤(-) 白苔(-)	G(+) 双球菌	有効	-
4 14 ♀	咽頭痛	2日	発赤(++) 白苔(+)	1g×5日 (筋注)	3日白苔(-) 5日発赤(-)	黄ブ菌	有効	-
5 21 ♂	咽頭痛	3日	発赤(++)	1g×5日 (筋注)	5日咽頭痛(+) 発赤(±)	表皮ブ菌	軽快	-

第5表 その他の急性感染症

疾患	症例 年令・性	主訴	発病期間	初診時所見	治療	経過	検出菌	効果	副作用
鼻 癌	50 ♂	鼻痛	2日	鼻尖発赤(++)	1g×3日 (筋注)	3日膿(-) 発赤(-)	黄ブ菌	著効	-
"	34 ♂	"	昨日	右鼻前庭 発赤腫脹(+)	1g×5日 (筋注)	5日発赤(-) 腫脹(-)		有効	-
"	48 ♂	"	3日	鼻尖発赤(++)	1g×4日 (筋注)	4日発赤(++) 腫脹(+)	黄ブ菌	無効	-
耳介軟骨膜炎	16 ♂	耳介痛	3日	右耳介 発赤腫脹(++)	1g×4日 (筋注)	2日腫脹減 4日" (±) 発赤(±)		有効	-
口腔底蜂窩織炎	28 ♂	嚥下痛	4日	口腔底 浮腫腫脹(++)	2g×5日 (筋注)	3日腫脹減 ↓ 5日軽快		有効	注射局 所硬結

例は糖尿病合併例であつた。急性耳介軟骨膜炎症例にも同じく1日1回1,000mg筋注投与で有効の成績を得、口腔底蜂窩織炎症例では入院の上1日2回朝夕、各1,000mg計2,000mgを筋注投与し、有効の結果を得た。この1日2回投与例では注射局所の硬結、疼痛を3日目より訴えた。

5) 総合治療成績：以上の諸疾患の治療成績を総合すると第6表のごとく、著効10例、有効12例、軽快6例、無効5例で、著効、有効合せての有効率は66.7%であつた。慢性化膿性中耳炎が全症例の半ばちかくを占めたこ

とを勘案して、この成績はかなり優れたものとしてよいと考える。

6) 副作用

われわれが局所応用として耳浴を行なつた中耳疾患23例では鼓室粘膜への刺激性もなく、なんら副作用と認められるべきものはなかつた。

筋注で用いた10例では1日2回投与の1例に注射局所の硬結疼痛を訴えたものがあつたが、5日間の投与を遂行し得た。他にショック等の重篤な副作用は認められなかつた。

第6表 総合治療成績

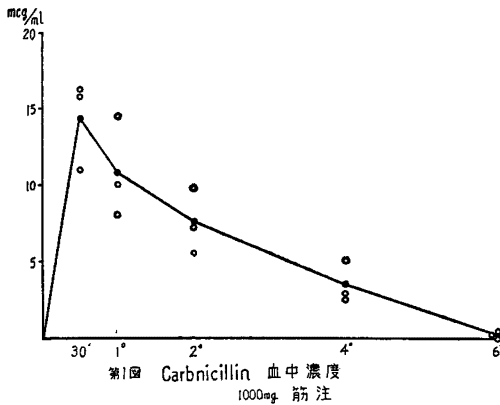
疾患	投与方法	著効	有効	軽快	無効	計
急性化膿性中耳炎	耳浴	3	2	2	1	8
慢性化膿性中耳炎	耳浴	4	5	3	3	15
急性扁桃炎	筋注	2	2	1		5
鼻 癌	筋注	1	1		1	3
耳介軟骨膜炎	筋注		1			1
口腔底蜂窩織炎	筋注		1			1
計		10	12	6	5	33
		22(66.7%)				

IV 血中濃度

健康成人3例に本剤1,000mgを筋注投与し、投与後30分、1時間、2時間、4時間、6時間の血中濃度を *Bacillus subtilis* PCI 219 株を検定菌とした薄層カップ法で測定した。その成績は第1図のごとく、筋注30分後に平均14.3mcg/mlのpeakを形成し、以後漸減して6時間後には痕跡的となつた。

V 抗菌力

Staphylococcus aureus 209P株ならびに各種病巣検



第7表 各種病巣分離菌のCarbenicillin感受性

Strains	No. of Strains	M I C (mcg/ml)										
		≤0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>Staph. aureus</i> 209P	1			1								
<i>Staph. aureus</i>	10		1	3	1		1	1				3
<i>Staph. epidermidis</i>	4			2	1							1
<i>E. coli</i>	2			1	1							
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3				2							1
<i>Proteus vulgaris</i>	3			1					1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10							1	2	3	1	3

出菌株に対する本剤の最小発育阻止濃度を日本化学療法学会標準案にしたがい平板寒天稀釈法によって測定した。その成績は第7表に示すごとくで *Staphylococcus* をはじめ、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* 等のグラム陰性桿菌でも 1.56 mcg/ml 付近で発育を阻止される株が多く、また *Pseudomonas* でも 50 mcg/ml 以下で阻止される株もあり、かなり広い抗菌スペクトラムを有することを知った。

VI 考 案

耳鼻咽喉科領域においても最近グラム陰性桿菌の検出率の増加が目されるようになり^{1) 2)}、われわれもこれまでに Polymyxin B³⁾, Kasugamycin⁴⁾, Gentamicin⁵⁾ 等、グラム陰性桿菌に抗菌力を有する抗生物質の検討を行なつて来た。しかしこれらのうち Gentamicin のとき広範囲の抗菌スペクトラムを有するものもあるが、グラム陰性桿菌のみに作用する薬剤ではグラム陽性球菌との混合感染の際、他剤との併用の弊を避けがたい。したがって広域性でしかもグラム陰性桿菌に強い抗菌力を

有する薬剤の開発に対する要請が今後も続くものと考えられる。

本剤はすでに以前に登場した Aminobenzyl Penicillin に化学構造が酷似しており、AB-PC が Penicillinase に不安定であると同様、本剤も PC 耐性ブドウ球菌には無力であるとされているが、われわれの試験管内抗菌力の測定成績からみても変形菌、緑膿菌等には AB-PC よりも強い抗菌力をもつと考えられ、かつ、PC 感受性のグラム陽性球菌に対しても、PC-G より抗菌力が劣るとはいえ、本剤の常用量1回の筋注で、充分な有効血中濃度に達し得ることや、局所応用ならば病巣に充分な濃度で作用させ得ることから、これら感染症に今後活用されるべき抗生物質と考える次第である。

われわれの臨床使用成績は前述のごとく著効、有効合

第8表 検出菌種別治療成績

菌 種	著効	有効	軽快	無効	計
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	1	1	2	9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	3	1		6
<i>Diplococcus pneumoniae</i>		2			2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	2	2	6
<i>Proteus vulgaris</i>	1		1		2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		1			1
<i>E. coli</i>	1				1
<i>Haemophilus influenzae</i>				1	1
No growth		4	1		5
計	10	12	6	5	33

有効率 G(+)Cocci...76.5%, G(-)Bacilli...45.5% を合わせて66.7%の有効率で、本剤の有用性を裏書きするに足る成績と考えるが、これを検出菌種別にみると、第8表のごとく、グラム陽性球菌検出例では有効率76.5%、グラム陰性桿菌検出例では45.5%と、前者に比し後者にかなりの有効率低下を認めた。しかしこれは難治な慢性中耳

炎症例が後者に多かつたことも勘案されねばならず、また、大腸菌、緑膿菌、変形菌検出例にも著効を奏したものがあつたことを重くみるならば、決して悲観的成績とは考えない。また筋注投与例では、ほとんどが外来で使用したため、1日1回1,000mg投与のみに終つたが、血中濃度の消長からみて有効濃度の維持には1日2~3回の投与が必要と思われ、十分な投与量の下では今すこし治療成績を向上せしめ得るのではないかと考える。しかし副作用で筋注部位に硬結疼痛を訴えたものが1例あり、今後頻回投与にはこの点を留意せねばならず、静注も併用すべきであろう。PC-Gとの交叉アレルギーがあるとされているので、ショック等の重篤な副作用に対する十分な配慮も必要であることは言うをまたない。なお、われわれの行なつた耳浴療法では全例になんら支障を認めず、局所応用にも充分使用し得ることを知つた。

VII む す び

新合成PC剤Carbenicillinを耳鼻咽喉科領域数種感染症、計33例に臨床応用し、有効率66.7%の成績を得た。変形菌、緑膿菌等を検出した症例にも著効、有効例を得ており、従来のグラム陰性桿菌用抗生物質の戦列に加え得る抗生物質と考える。

なお本論文の要旨は第16回日本化学療法学会(1968. 5. 11)におけるCarbenicillinシンポジアムの資料に提供するとともにCarbenicillin研究会(1968. 6. 22)において発表した。

参 考 文 献

- 1) 山本器, 杉山正夫: 慢性中耳炎の耳漏より検出される菌の種類とその薬剤感受性. 耳喉 39(1): 11~23, 1967
- 2) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における緑膿菌の薬剤感受性に関する知見. 耳喉 39(11): 1251~1259, 1967
- 3) 高須照男, 他: 耳鼻咽喉科領域2, 3のグラム陰性桿菌感染症に対するPolymyxin B Sulfateの臨床応用. 耳鼻臨床 61(5): 602~608, 1968
- 4) 高須照男 他: 耳鼻咽喉科領域数種感染症に対するKasugamycinの臨床応用. Chemotherapy 16(1): 93~97, 1968
- 5) 高須照男, 他: 耳鼻咽喉科領域におけるGentamicinの臨床的ならびに基礎的検討. Chemotherapy 15(4): 430~436, 1967

CLINICAL APPLICATION OF CARBENICILLIN FOR OTO-RHINO-LARYNGOLOGICAL INFECTIONS

TERUO TAKASU, SHUNKICHI BABA, ATSUSHI MAMIYA, NOBORU KONDO & MICHIZO OHASHI

Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya City University Medical School

(Director: Prof. T. TAKASU)

From the clinical and fundamental studies on carbenicillin in ear, nose and throat infections, the following results were obtained.

- 1) Thirty-three patients including 8 cases of acute purulent otitis media, 15 cases of chronic suppurative otitis media, 5 cases of acute tonsillitis, 3 cases of furuncles of nose 1 case of acute perichondritis of auricle and 1 case of Ludwig's angina were treated with carbenicillin and it was effective in 66.7% of them.
- 2) Intramuscular doses of 1,000 mg produced serum peak at 1/2 hour of an average level of 14.3 mcg/ml in 3 adults.
- 3) Minimal inhibitory concentration study was done in 32 strains isolated from pathological materials in our clinic. 50% of strains of pathogenic *Staphylococcus* were inhibited to grow by the presence of 3.12 mcg/ml or less. The sensitivity distribution was from 1.56 to 3.12 mcg/ml in most gram negative bacilli strains. But in most *Pseudomonas aeruginosa*, it was from 12.5 to 50 mcg/ml.