

Carbenicillin (α -carboxybenzyl penicillin) に 関する基礎的, 臨床的検討

山口大学医学部泌尿器科学教室

桐 山 菅 夫

酒 徳 治 三 郎

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION ON CARBENICILLIN

Tadao KIRIYAMA and Jisaburō SAKATOKU

From the Department of Urology, Yamaguchi University Medical School

(Chairman: Prof. J. Sakatoku, M.D.)

The report deals with the laboratory and clinical assessment of Carbenicillin (CB-PC) on urinary tract infection.

The results obtained were as follows.

1) The MIC of CB-PC against 268 strains of bacteria isolated from urinary tract infection were determined by plate dilution method. The MIC were less than 12.5 mcg/dl in 25% of *Staphylococcus aureus*, 66.1% of *Staphylococcus epidermidis*, 26.7% of *Enterococcus*, 5% of *Klebsiella*, 38.1% of *E. coli*, 37.5% of *Proteus vulgaris*, 87.5% of *Proteus mirabilis*, 66.7% of *Citrobacter*, 14.3% of *Cloaca*, 66.7% of *Morganella*, 50% of *Alcaligenes vulgaris* and all of *Providencia*. The MIC of *Pseudomonas aeruginosa* ranged in 25 to 250 mcg/dl.

As compared with AB-PC, CB-PC was more active against *Klebsiella*, *Proteus vulgaris* and *Pseudomonas aeruginosa* and less active against *Staphylococcus*.

2) Serum concentration following an intramuscular administration of 1.0 gm in three healthy adults reached the peak level of 20.8 mcg/ml in average after 30 minutes. Urinary recovery was 49% and concentration was 1.227 mcg/ml for 6 hours.

3) Rat tissue assays were performed 30 minutes following an intramuscular injection of 20 mg per kg body weight and the kidney had the highest activity of 51.3 mcg/g in average of three rats. Other tissues were in the following order, liver, blood, lung and spleen.

4) Of 9 patients with secondary infection by Gram-negative rod after surgical procedures, six were treated effectively receiving parenterally 4.0 gm a day for 5 to 7 days.

緒 言

治療の点で泌尿器科医にとってもっともやっかいな感染症は二次性尿路感染症である。治療の困難な要因をなしているものの一つに、これらの感染症の原因菌が変形菌、緑膿菌などのグラム陰性桿菌で、大部分が既知抗生物質多剤耐性であるという問題がある。

aminobenzyl penicillin (以下 AB-PC と略

す) の amino 基を carboxyl 基に置換した α -carboxybenzyl penicillin (以下 CB-PC と略す) はグラム陰性桿菌類とくに緑膿菌、変形菌に強い抗菌作用を有している。この点でわれわれ泌尿器科医の興味をひく抗生物質である。

今回、泌尿器科領域における本剤の有用性について2, 3の基礎的および臨床的検討を行なう機会をえたのでその成績を報告する。

抗 菌 力

最近の4ヵ月間に山口大学医学部附属病院泌尿器科において二次性尿路感染症より分離された268株に対するCB-PCの最少発育阻止濃度(MIC)を平板希釈法により測定した。測定方法は日本化学療法学会標準法にのっとり、感受性測定用培地にはHeart Infusion Agar(栄研)を、増菌用培地にはトリプトソイブイヨン(栄研)を使用した。成績はTable 1のごとく、12.5 mcg/ml以下のMICを示す菌株の百分率は

Streptococcus aureus が25%, *Streptococcus epidermidis* が66.1%, *Enterococcus* が26.7%, *Klebsiella* が5%, *E. coli* が38.1%, *Proteus vulgaris* が37.5%, *Proteus mirabilis* が87.5%, *Citrobacter* が66.7%, *Cloaca* が14.3%, *Morganella* が66.7%, *Providencia* が100%, *Alcaligenes vulgaris* 50%であった。いっぽう *Pseudomonas aeruginosa* に対するCB-PCのMICは25 mcg/ml~200 mcg/mlであった。

つぎに *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus*

Table 1 Susceptibility of Bacteria isolated from Urinary Tract Infection to Carbenicillin (plate dilution method)

	No. of strains	MIC (mcg/ml)												
		0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
<i>Staph. aureus</i>	8								2	1	2	1	2	
<i>Staph. epidermidis</i>	62	5	1		2	9	10	5	9	5	3	2	6	5
<i>Enterococcus</i>	30	2	2	1		2		1			12	2		8
<i>Pseud. aeruginosa</i>	23									1	7	13	2	
<i>Klebsiella</i>	42							1	1	1	2			37
<i>E. coli</i>	63		1			1	3	4	15	8		1	3	27
<i>Proteus vulgaris</i>	8				1	1		1		2	1		2	
<i>Proteus mirabilis</i>	8			1	1	2	1	2				1		
<i>Citrobacter</i>	3							2						1
<i>Cloaca</i>	7				1					4	1			1
<i>Morganella</i>	3				1	1					1			
<i>Providencia</i>	2				2									
<i>Alkaligenes faecalis</i>	4							1	1	2				
<i>Shigella</i>	5		1	1		1					1	1		

epidermidis, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* に対するCB-PCのMICとAB-PCのMICを比較した(Table 2)。測定時期、測定菌株が異なるため結論は出せないが、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対してはAB-PCがすぐれ、*Klebsiella*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* に対してはCB-PCがまさっていた。しかし、いずれもかなり高い濃度を必要とする。*E. coli* および *Enterococcus* に対してはAB-PCも、CB-PCも同程度の効果を持つようであった。

血中濃度および尿中回収率

3例の腎機能のほぼ正常な成年男子にCB-PC 1gを筋注し30分、1時間、2時間、4時間後に採血し血中濃度を測定した。検定菌として *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を使用し薄層カップ法で測定し

た。その成績はTable 2のごとくであって30分後に最高濃度となりその値は平均20.8 mcg/mlであった。その後は17.3 mcg/ml(1時間), 7.9 mcg/ml(2時間), 2.4 mcg/ml(4時間), 0.5 mcg/ml(6時間)と推移した。

この6時間における尿中回収率は平均49%で尿中濃度は1,277 mcg/mlであった(Table 3)。

組織内濃度

350g前後のWistar系雄性白鼠3匹を使用して、CB-PC 20 mg/kg筋注30分後の組織内濃度を測定した。投与前12時間は絶食とし、投与30分後にエーテルで麻酔し脱血屠殺した。各組織を採取秤量後細切均質化し、これにアセトン5 ml, 0.1 Mリン酸緩衝液(pH 7.2) 5 mlを順次加え、3,000 rpm 10分間遠心分離してえられた上清液を試料とした。濃度の測定は薄層カップ法によった。採取した組織は肝、腎、脾、肺

Table 2 Comparison of CB-PC with AB-PC on MIC.

		No. of strains	MIC (mcg/ml)											
			0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>200
Staphylococcus aureus	CB-PC AB-PC	8 16				1	1	3	4	2 2	1 1	2 1	1 1	2 2
Staphylococcus epidermidis	CB-PC AB-PC	62 27	5 11	1 1	3	2 1	9	10 1	5 1	9 1	5 1	3 2	2	11 5
Enterococcus	CB-PC AB-PC	30 15	2 2	2 1	1 2		2		1 1			12	2	8 8
Klebsiella	CB-PC AB-PC	42 16							1	1	1	2	1	37 15
E. coli	CB-PC AB-PC	63 19		1			1	3 1	4 3	15	8 2		1 1	30 11
Proteus vulgaris	CB-PC AB-PC	8 13			1	1	1		1 1		2 1	1 4	3	2 2
Pseudomonas aeruginosa	CB-PC AB-PC	23 11									1	7	13	2 11

Table 3 Blood Levels and Urinary Recoveries (an intramuscular injection of 1.0 g in healthy male)

volunteer	Blood Concentration (mcg/ml)					Urine (0-6hr.)	
	30 min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	Concentration (mcg/ml)	Recovery (%)
1	23.7	19.4	6.8	1.2	≈ 0.2	1,430	54
2	19.8	16.0	7.6	1.8	≈ 0.5	1,090	51
3	18.4	16.5	9.2	4.2	≈ 0.7	1,310	42
mean	20.8	17.3	7.9	2.4	0.5	1,277	49

および血清であった。

臨床成績

その成績は Table 4 のごとくであった。すなわち抗菌活性は腎でもっとも高く平均 51.3 mcg/g であった。ついで肝 (33.2 mcg/g), 血清 (18.4 mcg/ml), 肺 (5.0 mcg/g), 脾 (2.0 mcg/g) の順であった。

1) 投与対象

対象となった症例は 9 名で、いずれもグラム陰性桿菌による二次性尿路感染症であった。うち 7 名は前立腺摘除術あるいは膀胱憩室切除術後のもので、他の 1

Table 4 Tissue Concentration (30 min. following an intramuscular injection of 20 mg/kg)

male rat	Concentration (mcg/gm or ml)			
	1	2	3	mean
Liver	30.5	41.2	27.8	33.2
Spleen	1.6	2.0	2.4	2.0
Lung	6.2	4.7	4.1	5.0
Kidney	61.8	38.3	53.7	51.3
Serum	16.9	18.3	20.1	18.4

Table 5 Clinical Evaluation of CB-PC on Secondary Infection of Urinary Tract.
(3.0 to 4.0 gm i. m. a day, for 5 to 7 days)

Patient	Sex	Age	Clinical Diagnosis	Quantitative Culture		Urine				Side reaction	effective or not
				Before Medication	After Medication	Before		After			
						Protein	WBC	Protein	WBC		
1	M	68	after prostatectomy	Prot. mirabilis 10 ⁶	Staph. aur. 10 ²	++	##	-	+	N	effective
2	M	71	after prostatectomy	Klebsiella 10 ⁸	E. coli 10 ²	###	###	+	+	N	effective
3	M	65	after prostatectomy	E. coli 10 ⁵	E. coli 10 ²	++	###	-	+	N	effective
4	M	76	after prostatectomy	Pseud. aerug. 10 ⁷	Klebsiella 10 ³	++	++	+	+	N	effective
5	M	72	after prostatectomy	E. coli 10 ⁵	E. coli 10 ⁵	+	++	++	++	N	not
6	M	70	after prostatectomy	Klebsiella 10 ⁶	sterile	##	##	-	+	N	effective
7	M	64	after vesical diverticulectomy	E. coli 10 ⁵	sterile	+	++	+	+	N	effective
8	F	48	lt. coral stone	Pseud. aerug 10 ⁵	Pseud. aerug. 10 ⁵	+	++	+	++	N	not
9	F	43	after radical hysterectomy	E. coli 10 ⁶	E. coli 10 ⁵	##	###	##	###	N	not

例は子宮全摘後の膀胱機能障害に基づくものであった。残る1例は樹枝状結石を伴う慢性腎盂腎炎であった。これを分離菌株で見ると、E. coli 4株、Pseudomonas aeruginosa 2株、Klebsiella 2株、Proteus mirabilis 1株で、全例において菌数は 10⁵ c.c./ml 以上であった。

2) 投与方法

2例に1回1.0g 1日3回計3.0g, 他の7例に1回2.0g, 1日2回計4.0gを5~7日間投与した。

3) 効果判定基準

投与前後で尿の定量培養および尿検査を行ない菌数が 10³ c.c./ml 以下になり、しかも尿中白血球、尿蛋白所見に改善をみたものを有効とした。

4) 成績

9例のうち尿が無菌となったものは、E. coli および Klebsiella を起炎菌とした2例であった。本剤が無効と考えられた3例は、E. coli および Pseudomonas aeruginosa を起炎菌とするもので、菌数および尿所見に変化が認められなかった。他の4例では菌数の減少が認められ、うち3例で菌交代現象がみられた。これらはいずれも尿所見の改善が著しいため有効と考えた。

5) 副作用

全例に副作用と認められるものはみられなかった。

考 察

Carbenicillin (α -carboxybenzyl penicillin) は緑膿菌や変形菌に抗菌活性を有するきわめて

安全な抗生物質で、これらの菌による尿路感染症に適用されてすぐれた効果を挙げている^{1,4,5,6)}。しかもこれまで緑膿菌に有効と考えられていた polymyxin, colistin, gentamicin などに見られる腎毒性などの副作用がなく、大量に使用しうる点でまざっている。

CB-PC は PC-G および AB-PC ときわめて類似した化学構造をもつにもかかわらず抗菌作用がいくらか異なっている。PC-G はグラム陰性菌群にはほとんど抗菌作用がない。これに対し CB-PC と AB-PC はグラム陽性および陰性の両菌群に対し広い抗菌スペクトルをもっている。しかし緑膿菌や変形菌を除くと一般には AB-PC より活性はいくぶん低い¹⁰⁾ ようで、このことはわれわれの成績にも現われている。

しかし、緑膿菌や変形菌に対する CB-PC の抗菌活性も期待したほどの強いものではなく、本間ら¹²⁾ の病巣由来の緑膿菌88株の約50%は MIC が 50 mcg/ml で、約80%の MIC は 25 mcg/ml と 100 mcg/ml の間にはいると報告している。したがって GM の緑膿菌に対する抗菌活性と比較するとかなり弱いものである^{2,4,9)}。

Jones ら⁴⁾ は、火傷マウスの実験的緑膿菌感染にたいし、CB-PC の非経口的投与は CL より有効で、CM と同程度の治療効果があり、こ

れは CB-PC が生体内に高濃度に分布するためであると述べている. CB-PC 1.0 g の筋注 1 回投与後の血中濃度は 30~60 分後にはば 20 mcg/ml となり, 尿中回収率は 6 時間ではば 50~60 % であり, このときの尿中濃度は 1,000 mcg/ml~2,000 mcg/ml になるとの報告が多い. われわれの成績もこの範囲内にはいるものである. したがってこれだけでは in vitro 的にはじゅうぶんの効果を期待しがたい.

北本ら⁹⁾は, CB-PC と GM, CB-PC と SM の併用効果を寒天平板希釈法で検討し, SM との併用が緑膿菌にたいして全く影響をおよぼしていないのに対し, 緑膿菌や変型菌に対する GM との併用および変型菌に対する SM の併用は, MIC をかなり小さくすると述べている, また, 上田ら⁷⁾は 0.5 gm probenecid の投与は腎からの排泄を遅延させて, 50%以上血中濃度を高めることを認めている. 松本ら¹¹⁾は CB-PC 8.0 gm を 3 時間かけて点滴静注して peak 値として 320 mcg/ml (2 例平均)を得ている. さらに Percival and Leigh⁶⁾はグラム陰性菌敗血症に 1 日 15~21 gm の大量点滴静注を行っている. CB-PC は吸収, 排泄のいずれもがすみやかでじゅうぶんな血中濃度をうるためには 1 時間に 1 g の頻回投与が必要であり, 腎障害のかなり高度な例においてはじめて 8 時間ごとの筋注で 100 mcg/ml の血中濃度が維持されるという³⁾, これらのことを考えあわせると, 費用上の難点を除けば, この大量点滴療法がもっとも理にかなった投与方法と考える.

CB-PC の腎組織内濃度と尿中濃度がきわめて高値であるということは, 腎盂腎炎をはじめとする尿路感染症の治療に有利であろう. また, CB-PC の腹腔内移行がかなり良好で, 腹膜灌流液中濃度が 10 mcg/ml 前後に達するとの報告⁷⁾は, 実際に腹膜灌流に携わっていて感染の予防に意をつくしているものの目には, 興味のある抗生物質と映るであろう.

結 語

二次性尿路感染症より分離された 268 菌株に対する CB-PC の MIC, 正常成年男子における

CB-PC 1g 筋注後の血中濃度, 尿中回収率, 尿中濃度, および雄性白鼠における各臓器の組織内の組織内抗菌活性を測定した. これらの結果を参照にして, グラム陰性桿菌による術後性尿路感染症 9 例に対して本剤の 1 日 3~4 g, 5~7 日間の投与を行なったところ 6 例にその効果が認められた.

文 献

- 1) Acred, P., et al.: New semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. *Nature*, **215**: 25, 1967.
- 2) Brumfitt, W., et al.: Clinical and laboratory studies with carbenicillin. *Lancet*, **i**: 289, 1967.
- 3) Eastwood, J. B. and Curtis, J. R.: Carbenicillin administration in patients with severe renal failure. *Brit. Med. J.*, **i**: 486, 1968.
- 4) Jones, R. J. and Lowbury, J. L.: Prophylaxis and therapy for *Pseudomonas aeruginosa* infection with carbenicillin and with gentamicin. *Brit. Med. J.*, **ii**: 79, 1967.
- 5) Knudsen, E. T. et al.: Carbenicillin: a new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. *Brit. Med. J.*, **ii**: 75, 1967.
- 6) Percival, A. and Leigh, D. A.: Clinical and laboratory studies with carbenicillin. *Lancet*, **i**: 1289, 1967.
- 7) 上田泰ら: Carbenicillin にかんする研究. *Chemotherapy*, **17**: 1140, 1969.
- 8) 北本治ら: 抗微生物剤の生体内動態にかんする研究—Carbenicillin について—. *Chemotherapy*, **17**: 1134, 1969.
- 9) 五島瑳智子・桑原章吾: Gentamicin の抗菌作用. *Chemotherapy*, **15**: 462, 1967.
- 10) 西田 実ら: Carbenicillin に関する基礎的研究. *Chemotherapy*, **17**: 1095, 1969.
- 11) 松本慶茂ら: Carbenicillin の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy*, **17**: 1125, 1969.
- 12) 本間 遜ら: Carbenicillin の緑膿菌に対する作用. *Chemotherapy*, **17**: 1106, 1969.

(1970年7月13日受付)