

## Carbencillin の吸収排泄と臨床的検討

木下康民・山作房之輔・土田 亮

鈴木啓元・武田 元・渡部 信・薄田芳丸

新潟大学医学部木下内科教室

私共は Carbencillin (CB-PC) 静注時の血中濃度、尿中排泄と腎機能の関連、人工血液透析時の血中濃度変化を検討し、あわせて臨床的検討を行なった。

## I. 吸収・排泄

CB-PC の血中・尿中・透析液中濃度は、培地、サンプルの pH を 6.8 に修整し、*B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする薄層 cup 法により測定した。

## 1. 血中濃度 (図 1)

CB-PC 注射法は 500 mg 静注を原則としたが、腎機能正常例では 1 g 静注時の血中濃度も測定した。

腎機能正常者 3 例に 500 mg 静注した際の平均血中濃度は 30 分後には 8.7 mcg/ml であったが、以後非常に速やかに減少し、3 時間後には 0.77 mcg/ml となり、1 mcg/ml 以下に低下した。血中濃度半減期は 0.7 時間で、極めて短時間であった。いつぼう、2 例に 1 g 静注した際の平均血中濃度は 30 分後に 53.7 mcg/ml であったが、4 時間後には 0.99 mcg/ml となり、1 mcg/ml 以下に低下し、6 時間後には血中濃度を証明できず、半減期は 1.12 時間であった。

GFR 40~70 ml/min. の軽度腎機能障害者 2 例に 500 mg 静注した際の平均血中濃度は 30 分後に 19.8 mcg/ml

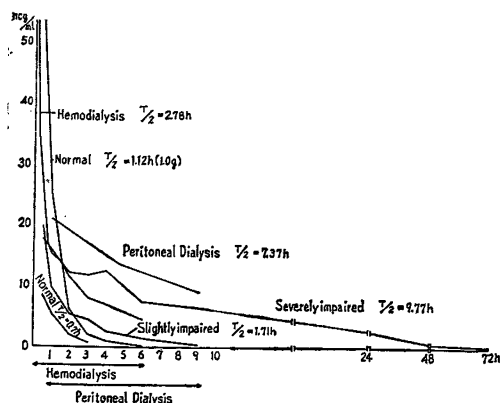


図 1 CB-PC 500mg 静注時の血中濃度と半減期

で、以後比較的速やかに減少し、6 時間後に 1.4 mcg/ml, 9 時間後に 0.34 mcg/ml となり、半減期は 1.71 時間で、正常例の約 1.5 倍に延長した。

GFR 10 mcg/ml 以下で高窒素血症を有する高度腎機能障害者 3 例に 500 mg 静注した際の平均血中濃度は 30 分後 17.7 mcg/ml, 6 時間後 7.4 mcg/ml, 24 時間後 2.7 mcg/ml と持続し、48 時間後に 0.62 mcg/ml となり、半減期は 9.77 時間で、正常例の約 14 倍延長した。

Kiil 型人工腎により血液透析中の高度腎機能障害患者 3 例に 500 mg 静注した際の平均血中濃度は 30 分後 25.3 mcg/ml, 3 時間後 8.1 mcg/ml, 6 時間後には 4.5 mcg/ml に低下し、半減期は 2.78 時間で、高度障害者の約 1/3 に短縮した。

CB-PC 500 mg 静注 1 時間後から腹膜灌流を実施した高度腎機能障害患者 3 例の平均血中濃度は灌流開始時 20.7 mcg/ml, 4.75 時間後には 13.6 mcg/ml, 9 時間後の灌流終了時には 9.1 mcg/ml となり、半減期は 7.37 時間で高度障害例と大差なかった。

## 2. 尿中回収 (図 2)

腎機能正常者 3 例に 500 mg を静注した際の平均尿中累積回収量は 2.5 時間までに 219 mg (44%), 6 時間までに 267 mg (55%) を回収した。いつぼう、1 g を静注した 2 例の平均は 2.5 時間までに 403 mg (40%), 6 時間までに 531 mg (53%) で、500 mg 群と殆んど同じ回収率であった。

腎機能軽度障害の 2 例に 500 mg 静注した際の尿中回収は 2.5 時間までに 123 mg (25%), 6 時間までに 152 mg (30%) に低下し、高度障害の 3 例の平均尿中回収は 6 時間までに 24 mg (5%), 24 時間までに 36 mg (7%) で、著明に減少した。

## 3. 腹膜灌流液中への回収 (図 2)

2 L の灌流液を 45 分間腹腔内に留置し、10 回交換する腹膜灌流 (平均全所要時間 9 時間) を行なった 3 例の灌流液中への平均全回収量は 48 mg (10%) で、腎機能高度障害者の尿中回収量を上回る成績であった。

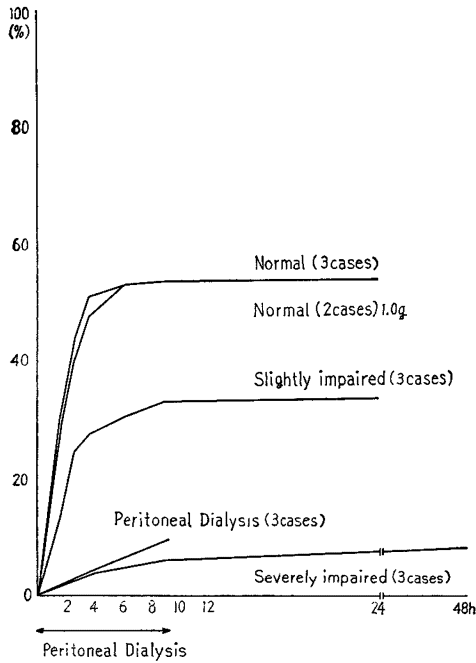


図2. CB-PC 500mg 静注時の尿中・滲濾液中への回収率

II. 臨床的検討 (表1)

尿路感染症 2 例, 胆道感染症 1 例, 計 3 例に CB-PC を使用した。尿路感染症は 1g 宛 1日 2~3 回筋注し, 胆道感染症には 1g 宛 1日 3 回筋注と, 1~3g の点滴静注を併用した。

症例 1 F. T. 47才 女 子宮腫瘍に合併した尿路感染症 (図 3)

広範な子宮・腫瘍で放射線療法を実施していたが, 連日 38~39°C の発熱があり, 尿培養で *Proteus mirabilis* 多数が検出され, 感受性は CER (++) , TC (+) , CP, SM, KM, CL (-) であった。最初 CER を 1日 2g 宛筋注したが, 下熱の傾向なく, 2日半で中止し, CB-PC 1g 宛 1日 3 回筋注に変更した。CB-PC 使用後 3 日目の尿培養では菌陰性で, 6日目から下熱し, 8日目の尿培養も陰性であった。同夜から突然無尿となり, 翌日泌尿器科で手術し, 癌浸潤により閉塞した両側尿管の尿管腔を設置した。本例の原疾患は全治不能であるが, 合併した尿路感染症に対して CB-PC は有効であった。

症例 2 H. S. 44才 女 慢性腎盂腎炎兼急性膀胱炎 慢性竹盂腎炎のため某病院に入院し, 細菌尿に対して

表 1 CB-PC 臨床成績

症 例	年 令	性	感 染 症	原 疾 患	所 見・経 過	1 日 量・期 間	総 量	効 果
F. T.	47	F	尿路感染症	子宮・腫瘍	発熱→下熱 細菌尿→消失 ( <i>Prot. mirabilis</i> )	3g筋注・9日間	24g	有効
H. S.	44	F	膀胱炎	慢性腎盂腎炎	頻尿 } →消失 排尿痛 } 細菌尿→不変 ( <i>E. coli</i> )	2g筋注・8日間	15g	軽快
K. H.	59	M	細肝管炎	胆道結石 (胆嚢切除)	発熱発作→ 発作間隔延長 胆汁培養 <i>E. coli</i> → <i>Klebsiella</i>	3g筋注 } 6日間 1g静注 } 3g筋注 } 9日間 3g静注 }	78g	無効

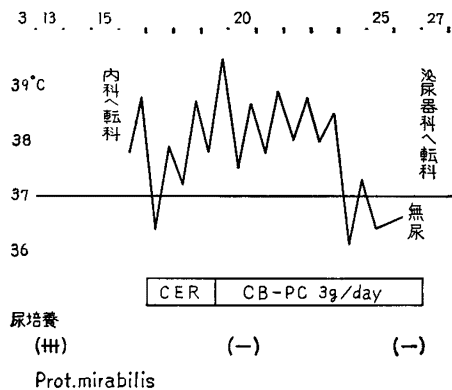


図 3. 症例 1. 子宮・腫瘍に合併した尿路感染症

は NA, MOTC などの化学療法をうけていたが腎機能を精査する目的で当科へ入院した。入院10日後に頻尿, 排尿痛が出現, 尿培養で *E. coli* 多数が認められ, 感受性は TC, CP, SM, KM, CL に (++) , CER に (++) であった。CB-PC 1g 宛 1日 2 回筋注を行ない, 2日後から自覚症状は消失したが, 連日実施した尿培養では毎回 *E. coli* が 10<sup>5</sup>/ml 以上検出され, 細菌尿は改善しなかった。本例は CB-PC 使用中に逆行性腎盂造影, 膀胱鏡, 腎クリアランスなど下部尿路に機械的刺激を加える検査が多く実施され, 5日目に分離した *E. coli* の感受性は CL のみ (++) で, その他の前記抗生剤は全て (-) となっており, 菌交替と考えられた。CB-PC は自覚症状の改善には有効であったが, 細

菌尿には無効で、7日半、15gを用いて Colistin 1日400万単位筋注に変更、5日間で細菌尿は消失した。

### 症例3 K.H. 59才 男 細胆管炎

昭和42年3月に総胆管結石のために胆嚢切除、総胆管切開を行ない結石を除去したが、数カ月後から時々発熱発作が再発し、今年に入り熱発作が頻発するので入院した。自発痛はないが、右季肋部に圧痛があり、肝は触れないが肺肝境界は第5肋間に上昇していた。軽度の黄疸、Alk-P値、 $\gamma$ -globulin値上昇、血沈促進、白血球増多を認め、胆汁培養により *E. coli* を検出、感受性は TC, CP, CL, CER (卅), KM (卅) であった。ほぼ毎日 38~39°C に及ぶ熱発作があるので CB-PC 1g宛1日3回筋注と1g点滴静注を併用した。発熱は38°C前後とやや低下したが、回数は減少しないので7日目から点滴静注を3gに増量、1日6g用いた。発熱回数もやや減少したが、胆汁分離菌が *Klebsiella* に交替したので15日間、78gを用いた所で CER 1日2g筋注に変更し翌日から下熱した。

### 考 察

CB-PCの血中濃度半減期は短かく、尿中排泄は良好で、大部分活性型のまま6時間までに排泄される。腎機能正常者に500mgおよび1gを静注した際の30分後の血中濃度はそれぞれ8.7mcg/mlおよび53.7mcg/mlであったが、3時間後ないし4時間後には1mcg/ml以下となり、血中濃度半減期は0.7時間および1.12時間であった。尿中回収は6時間後までに注射量の53~55%を回収し、それ以後24時間までの回収量は2~4mgに過ぎなかつた。KNUDSEN<sup>1)</sup>の報告では1gを静注した2例の30分後の血中濃度は127および114mcg/mlであったが、6時間後には2例共3mcg/ml以下に低下した。血中から急速に消失する点は私共の成績と同様であるが、血中濃度は私共の測定値に比してはなほ高値であった。静注時の尿中排泄に関する報告はないようである。

CB-PCの血中濃度ならびに尿中排泄は腎機能の程度により大きな影響をうけた。これは本剤が大部分腎から排泄され、腎外排泄の割合が少ないことを示している。すなわち500mg静注の際に1mcg/ml以上の血中濃度の持続時間は腎機能正常例2時間、軽度障害例6時間、高度障害例24時間で、血中濃度半減期も0.7時間、1.71時間、9.77時間にそれぞれ延長し、いつぼう6時間までの尿中回収率は55%、30%、5%と減少した。BRUMFITT<sup>2)</sup>は腎機能障害度をBUNで表わし、1g筋注時の血中濃度を追究しているが、腎機能正常例のピークは1時間後の18.6mcg/mlで、5時間後には7.5mcg/mlに

低下したが、BUN 100mcg/ml以上の高度腎障害者ではピークは2時間後に160mcg/mlに上昇し、5時間後にも90mcg/mlと高い血中濃度の持続を認めた。

私共の成績ならびに文献に基づいてCB-PCの使用法を腎機能障害の程度に応じて分類すると、正常者では1g宛、4~6時間毎に筋注、あるいは静注し、軽度障害者では6~8時間毎、高度障害者では腹腔灌流実施の如何に拘らず24時間毎に用い、人工腎を実施した日のみ注射間隔を12時間毎に短縮すれば、各々の場合にほぼ治療に有効な血中濃度を保ちうると思われる。

私共が臨床的にCB-PCを使用した症例は3例共感染臓器に何らかの器質的変化を伴なっている難治感染症であった。3例の中、臨床症状、細菌学的所見の全てが改善したものは *Proteus mirabilis* の尿路感染の1例のみで、*E. coli* 感染の2例の中1例は臨床症状の改善のみ止まり、1例は無効であった。私共がCB-PCの吸収、排泄を測定した際の尿中濃度最高値は腎機能正常者では960~1,700mcg/ml、軽度障害者では600~610mcg/ml、高度障害者では86~160mcg/mlで、腎機能障害が強くなるにつれて尿中濃度は減少した。単純な尿路感染症では腎機能の正常なことが多いが、複雑な尿路感染症ほど腎機能の低下している場合が多いので、尿中濃度は低下し易い。腎機能に応じて作製した前述の使用法は複雑な尿路感染症の場合には尿中濃度を高めるために使用間隔を短縮することも必要であろう。

### 結 語

1. CB-PC静注時の血中濃度半減期は短かく、腎機能正常者では0.7時間であった。血中濃度、尿中回収率は腎機能により大きな影響をうけ、高度障害者は正常者に比し半減期は約14倍、尿中回収率は約1/11であった。

2. CB-PCの使用法を腎機能に応じて分類することを試みた。高度障害者は注射間隔を正常例の4~6倍延長することが妥当と思われたが、腎機能障害を有する尿路感染症では尿中濃度を高めるために注射間隔を短縮する必要があると思われた。

3. 尿路感染症の2例中1例は有効、1例は軽快、胆道感染症の1例は無効であった。副作用は認められなかつた。

### 文 献

- 1) KNUDSEN, E. T. *et al.*: Brit. Med. J. 3: 75~78, 1967
- 2) BRUMFITT, W. *et al.*: Lancet 1: 1289~1293, 1967

## STUDIES ON ABSORPTION AND EXCRETION OF CARBENICILLIN AND CLINICAL APPLICATION

YASUTAMI KINOSHITA, FUSANOSUKE YAMASAKU, RYO TSUTIDA,  
HIROYUKI SUZUKI, HAZIME TAKEDA, MAKOTO WATANABE & YOSHIMARU USUDA

The Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Niigata

The half time of carbenicillin in the serum and its urinary recovery rate were influenced by renal function. The average half life time after intravenous injection of 500 mg was 0.7 hours in the subjects with normal renal function, 1.71 hours in slightly impaired and 9.77 hours in severely impaired. The average urinary recovery rate was 55% in the subjects of normal renal function, 30% in slightly impaired and 5% in severely impaired within 6 hours.

Modification in dosage of carbenicillin based on renal function was designed. It would be adequate to inject 1g of carbenicillin by intramuscular or intravenous route at intervals of 4 to 6 hours in subjects with normal kidney, same dose at intervals of 6 to 8 hours in slightly impaired, at the interval of 24 hours in severely impaired. In the patients with hemodialysis, interval should be 12 hours.

Three patients were treated with carbenicillin. In one case of urinary tract infection with *Proteus mirabilis*, carbenicillin was effective. In others, this drug was partially effective in one case and ineffective in another case.