

Carbenicillin indanyl sodium に関する研究

齋藤 玲・加藤康道

北海道大学医学部第二内科

富沢麿須美

札幌北辰病院内科

中山 一朗

札幌鉄道病院内科

矢嶋 戡

苫小牧市立病院内科

Carbenicillin indanyl sodium (以下, I-CBPC) は carbenicillin (以下, CBPC) の誘導体で経口剤として開発されたものである。本剤は CBPC の α -carboxylic acid の indanyl ester で酸に安定であり, 経口投与により腸管から吸収され, 加水分解を受けて CBPC と 5-indanol を生じる。体内での CBPC は, 非経口的に投与された disodium CBPC と同じ薬効があるといわれる¹⁾。この I-CBPC について, 抗菌力, 体内動態および臨床効果について検討を行ったので報告する。

実験方法と実験結果

1. 抗菌力

実験方法

病巣分離の黄色ブドウ菌23株, 大腸菌14株, 肺炎桿菌4株, 緑膿菌5株について, 化学療法学会標準法により平板

稀釈法で MIC を測定した。I-CBPC は体内では CBPC となり, 抗菌力を発揮するといわれるが, この両剤について検討を行った。

実験結果

結果は Table 1 に示した。黄色ブドウ菌23株では, I-CBPC は 3.2 および 50 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ7株で2つの peak があつた。CBPC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に8株で peak を示した。大腸菌14株では, I-CBPC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に9株で peak を示し, CBPC は 3.2~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に12株が分布した。肺炎桿菌4株は共に100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であつた。緑膿菌5株では, I-CBPC はすべて >100 $\mu\text{g/ml}$ で, CBPC のすべて100 $\mu\text{g/ml}$ より劣つた。この両剤の関係を黄色ブドウ菌および大腸菌で相関図表とし Fig.1 に示した。両剤の抗菌力が必ずしも一致しないことが分つた。

Table 1 MICs of I-CBPC and CBPC for the isolated pathogens using plate dilution method

a) *Staphylococcus aureus*

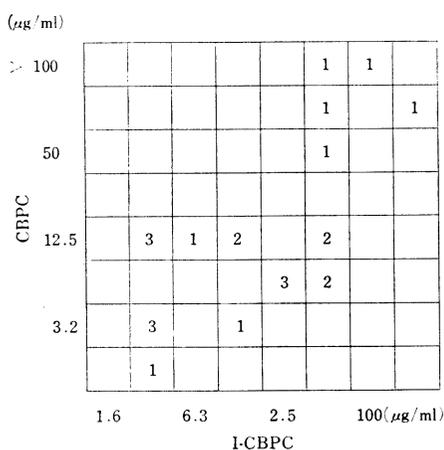
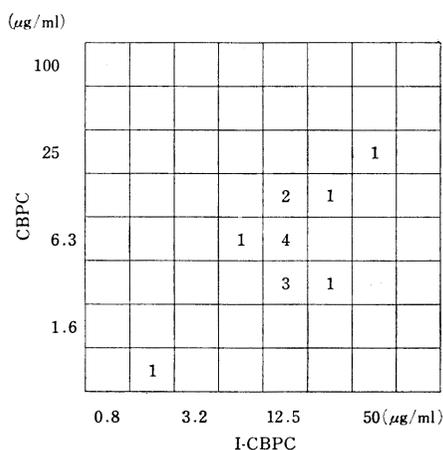
	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								
		0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
I-CBPC	23			7	1	3	3	7	1	1
CBPC	23		1	4	5	8		1	2	2

Staph. aureus 209 P I-CBPC 0.2 $\mu\text{g/ml}$
CBPC 0.2 $\mu\text{g/ml}$

b) *Escherichia coli*, *Klebsiella* and *Pseudomonas*

		MIC ($\mu\text{g/ml}$)								
		0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
<i>E. coli</i>	I-CBPC		1		1	9	2	1		
	CBPC	1		4	5	3	1			
<i>Klebsiella</i>	I-CBPC								2	2
	CBPC								1	3
<i>Pseudomonas</i>	I-CBPC									5
	CBPC								5	

Fig. 1 Correlogram between I-CBPC and CBPC

a) *Staphylococcus aureus*b) *Escherichia coli*

2. 体内動態

実験方法

健康成人男子 2 例で、空腹時 500 mg 1 回経口投与後、 $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4, 6 時間に採血し、血中濃度を測定し、また 6 時間までの尿を採取し、その排泄率をみた。

70 才以上の高齢の患者 5 例について、朝食後 1 g 1 回経口投与し、前例と同様に血中濃度および尿中排泄率をみた。

血液および尿検体の濃度測定は、検定菌として緑膿菌 NCTC 10490 株を用いた薄層平板ディスク法で測定した。標準曲線は CBPC の BSS 希釈を用いた。なお尿は BSS で 10 倍以上に希釈したものを使用した。尿中排泄率は CBPC 力価に換算して示した。

実験結果

健康成人男子 2 例の結果は Table 2 に示した。血中濃度は、A 例は 4 時間に peak があって 2.0 $\mu\text{g/ml}$ であ

った。B 例は 2, 4 時間ともに 1.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。6 時間ではともに測定限界値以下であった。尿中排泄率は 6 時間までで、それぞれ 24.2, 33.4% であった。

高齢の患者 5 例の結果は Table 3 に示した。各例異った傾向を示し、ばらつきが大きかった。血中濃度は 1 時間で測定し得たものは 2 例であった。第 1 例は 2 時間に peak があって 2.65 $\mu\text{g/ml}$ で、第 3 例は 4 時間に peak があって 4.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。4 時間目で測定し得たものは 2 例で、ともに peak は 6 時間で、それぞれ 3.1, 1.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。6 時間目で測定し得たものは 1 例で、1.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄率も血中濃度と同様大きな差があった。しかし、血中への出現が早かった第 1 例、第 3 例はそれぞれ 6 時間までで 13.5%, 19.8% と高い排泄率を示した。一方、第 5 例は 6 時間で漸く血中に出現したので尿中へは <1.0% と極めて低かった。

Table 2 Blood levels and urinary recoveries of I-CBPC in normal adults after 500 mg oral use in fasting

	Blood level ($\mu\text{g/ml}$)					Urinary recovery 0 ~ 6 hr
	$\frac{1}{2}$	1	2	4	6 hr	
A	—	trace	0.4	2.0	—	24.2%
B	—	—	1.0	1.0	—	33.4%

Table 3 Blood levels and urinary recoveries of I-CBPC in old patients after 1 g oral use with food

	Blood level ($\mu\text{g/ml}$)					Urinary recovery 0 ~ 6 hr
	$\frac{1}{2}$	1	2	4	6 hr	
1. 72 yr. F. 42 kg	—	1.5	2.65	2.15	—	13.5%
2. 73 yr. F. 57 kg	—	—	—	2.15	3.1	
3. 72 yr. F. 47 kg	—	3.1	3.1	4.6	1.4	19.8%
4. 72 yr. F. 58 kg	—	—	—	1.1	1.25	7.5%
5. 75 yr. M. 56 kg	—	—	—	—	1.5	<1.0%

3. 臨床効果

症例および方法

内科的感染症症例22例について、24回の I-CBPC による治療を行い、その臨床効果をみた。症例の内訳は、急性膀胱炎7例、慢性膀胱炎6例について8回、急性腎盂炎1例、急性腎盂腎炎4例、尿路感染症2例、気管支肺炎1例、胆道感染症1例である。

対象症例の年齢は27才から73才で、性別は男2例、女20例である。I-CBPC 投与量は1日2gが主体で、4g投与の例もある。投与方法は4回に分服したが、6時間毎と毎食後および就寝前の2方法をとった。投与日数は4日間から14日間で、最高投与量は32gであった。

効果の判定は、細菌学的効果と、自覚症状の改善をみた臨床効果の2面から検討し、著効、有効、やや有効、無効の4段階とした。

臨床成績

症例についての概要は Table 4 に示した。症例数が多く個々の例についての検討は省略する。細菌学的効果と臨床効果の間で必ずしも一致しない症例も認められた。疾患別に細菌学的効果と臨床効果をみたものを Table 5 に示した。急性膀胱炎の7例は、全例尿中細菌

は消失し、臨床効果もすべて有効と、極めて良い成績であった。慢性膀胱炎6例について8回の検討では、尿中細菌が消失したものは僅かに2例で、尿中細菌不変または減少が4例、一時菌が消失したが再排菌したものが2例であった。臨床効果も有効3例、やや有効3例、無効2例であった。急性腎盂腎炎4例では、尿中細菌消失が3例で、いずれも有効であった。菌交代を起した1例は無効であった。急性腎盂炎の1例は良い効果をみた。尿路感染症の2例は、1例は有効で、他の1例は菌交代を起し無効であった。気管支肺炎の1例は良い効果を示した。胆道感染症の1例は、胆汁中細菌が消失せず、臨床的にやや改善しただけであった。

大腸菌を検出したもの20例について、その CBPC ディスク感受性と細菌学的効果をみたものを Table 6 に示した。感受性卅、卅の10例中2例が菌交代を起したが、他の8例はすべて菌消失をみた。十の6例のうち1例に再排菌をみた。感受性を測定し得なかった3例のうち2例は、菌不変であった。大腸菌検出の20例中14例70%は細菌学的に良好な結果が得られた。

副作用は Table 4 に示してある。本剤によるものかどうか不明であるが、皮疹をみたものが1例、嘔気、食

Table 4 Summary of 24 courses of therapy with I-CBPC in 22 patients

Case	Age	Sex	Bw (kg)	Diagnosis	Bacteriology	Sensitivity CBPC	I-CBPC g × days	Bacteriological response	Clinical effect	Side effect
1 Y. N.	54	F	58	Cystitis acuta	<i>E. coli</i> > 10 ⁵	++	2 × 7	Cure	Good	No
2 N. Y.	55	F	56	"	"	+++	2 × 5	"	"	"
3 K. K.	50	F	52	"	"	++	2 × 6	"	"	"
4 M. Y.	38	F	53	"	"	++	2 × 8	"	"	"
5 K. F.	72	F	58	"	"	+	4 × 7	"	"	"
6 Y. I.	73	F	43	"	"	+	4 × 7	"	"	"
7 T. U.	71	F	42	"	"	+	4 × 8	"	"	"
8 H. K.	73	F	57	Cystitis chronica	"	+	2 × 7	Relapse	"	"
9 "	"	"	"	"	"	+	4 × 4 2 × 2	Cure	"	Rash ?
10 Y. U.	75	M	56	"	"		4 × 8	Relapse	Fair	No
11 Y. N.	45	F	53	"	"	+	2 × 4	Cure	"	Nausea, Anorexia
12 T. N.	67	F		"	G(-)rod.		2 × 7	Persistence	Good	No
13 T. W.	70	F	45	"	<i>E. coli</i>		2 × 9	"	Fair	"
14 "	"	"	"	"	" 10 ⁴		2 × 8	"	Failure	"
15 T. N.	75	F		"	<i>Staph. aur.</i> > 10 ⁵		2 × 7	"	"	"
16 H. K.	30	F	45	Pyelitis acuta	<i>E. coli</i>	++	2 × 7	Cure	Excellent	"
17 E. M.	43	F	55	Pyelonephritis acuta	" > 10 ⁵	++	2 × 10	"	Good	"
18 A. T.	46	F	57	"	"	++	2 × 11	"	"	"
19 T. S.	46	F	58	"	"	+++	2 × 10	"	"	"
20 M. N.	52	F	52	"	"	++	2 × 10	Superinfection (<i>Proteus</i>)	Failure	Eosinophilia
21 Y. Y.	36	F	45	U. T. I.	"	-	2 × 10	Cure	Good	"
22 N. M.	27	F	56	"	" 10 ⁵	++	2 × 14	Superinfection (<i>Enterobacter</i>)	Failure	No
23 T. M.	70	F		Bronchopneumonia	<i>Pneumococcus</i>		2 × 14	Cure	Good	"
24 K. K.	29	M	66	Biliary infection	<i>Enterobacter</i> > 10 ⁵	++	2 × 14	Persistence	Fair	"

Table 5 Bacteriological responses and clinical effects of therapy in diseases

	No. of courses	Bacteriological response				Clinical effect			
		Cure	Persistence	Superinfection	Relapse	Excellent	Good	Fair	Failure
Cystitis acuta	7	7				7			
Cystitis chronica	8	2	4		2	3	3	2	
Pyelonephritis acuta	4	3		1		3		1	
Pyelitis acuta	1	1				1			
U. T. I.	2	1		1		1		1	
Bronchopneumonia	1	1				1			
Biliary infection	1		1					1	
Total	24	15	5	2	2	1	15	4	4

Table 6 Relationships between bacteriological response and disc sensitivity against *Escherichia coli*

Disc sensitivity (CBPC)	No. of strains	Bacteriological response			
		Cure	Persistence	Superinfection	Relapse
‡‡	2	2			
‡	8	6		2	
+	6	5			1
-	1	1			
?	3		2		1
Total	20	14	2	2	2

Fig. 2—a

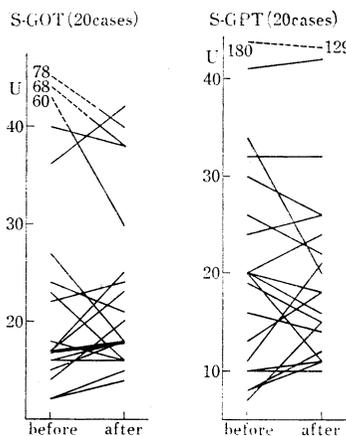
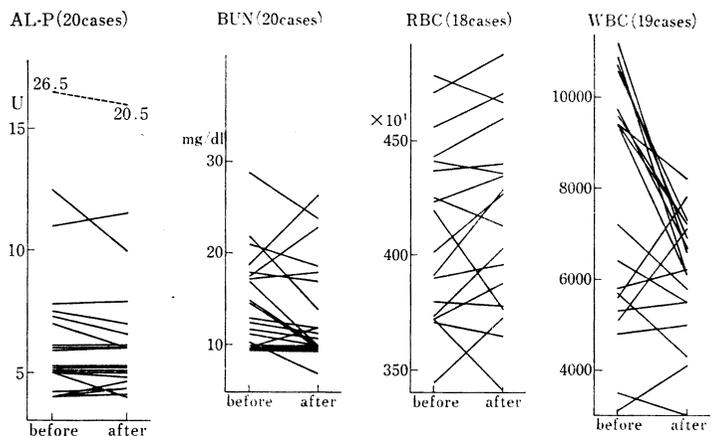


Fig. 2—b



欲不振が起こり4日間で投与中止したものの1例、好酸球増多をみたものの2例であった。

本剤の投与前後で、S-GOT、S-GPT、Al-P、BUN、RBC、WBC等を測定し、その結果をFig. 2—a, bに図示した。投与後に特に異常値を示したものは認められなかった。

考案およびまとめ

I-CBPCの薬効は、体内で加水分解を受け、CBPCと5-indanolに分かれ、そのCBPCの抗菌作用によるものである。そのため臨床的には、起炎菌のCBPC感受性によって薬剤選択が行なわれてよいと考える。だが、I-CBPCそのものにも抗菌力が認められている。病巣分離の黄色ブドウ菌、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌等でMICを測定し、CBPCと比較を行った。両剤の抗菌力は必ずしも一致をみなかった。しかし、このことは臨床使用上大きな影響はないと考える。

I-CBPCは、酸に安定で、腸管からすみやかに吸収されるといわれる。健康成人男子2例に、空腹時500mg1回経口投与の血中濃度は、4時間で最高2.0 μ g/mlであり、満足の得る血中濃度は得られなかった。しかし、6時間までの尿中へは24.2~33.4%の排泄率が認められ、尿中濃度も高い値を示した。これはBUTLERの報告²⁾と近似するものであった。70才以上の高齢者5例に食後1g投与し、血中濃度をみたが、大きなばらつきがあった。食物の影響、腎機能、腸管等の老化の影響等、吸収・排泄におよぼす多くの要因が考えられる。血中への移行がよいものほど、尿中排泄率が高くなっていることから、吸収を良くするような投与方法を考えるべきであろう。

22例の感染症に24回の本剤の臨床効果の検討を行っ

た。尿路感染症が大部分であり、検出菌は大腸菌が主体であった。急性膀胱炎、急性腎盂炎、急性腎盂腎炎等の急性症では良い成績が得られた。しかし、慢性膀胱炎では良い効果は挙げられなかった。大腸菌に対する効果をみたが、20例中14例で菌消失をみた。CBPCのディスク感受性との関係は得られなかった。菌交代2例、再排菌2例、菌不変2例と6例に効果が得られなかったが、いづれも複雑な基礎疾患を有する症例と考えられるものであった。これらの点を考慮に入れると本剤は大腸菌による尿路感染症に対して良い臨床効果を期待出来るものである。本剤の抗菌スペクトルからみて、緑膿菌や変形菌に対しても効果が得られると思うが、今回の検討症例からは、これらの菌は検出されなかった。

副作用は、胃腸障害は1例であった。好酸球増多が2例、本剤によるものかどうか不明であったが皮疹が1例認められた。本剤投与前後の臨床検査成績については特に異常は認められなかった。

I-CBPCについて、抗菌力、体内動態、臨床効果等について検討を行った。本剤の抗菌スペクトル、尿中への移行性からみて、主として尿路感染症に対して用いられる薬剤であると考えられる。

文 献

1. BUTLER, K.; A.R. ENGLISH, B. BRIGGS, E. GRALLA, R.B. STEBBINS & D.C. HOBBS: Indanyl carbenicillin: Chemistry and laboratory studies with a new semisynthetic penicillin. *J. Infect. Dis.* 122 (Suppl.): 97~104, 1973
2. BUTLER, K.: Metabolism and laboratory studies with indanyl carbenicillin. *Del. Med. J.* 43: 366~375, 1971

STUDIES ON CARBENICILLIN INDANYL SODIUM

AKIRA SAITO, YASUMICHI KATO, MASUMI TOMIZAWA,

ICHIRO NAKAYAMA and OSAMU YAJIMA

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

The MIC's of carbenicillin indanyl sodium, using plate dilution method, against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* and *Pseudomonas* were found to be not similar to those of carbenicillin.

Concentrations of drug were determined in serum and urine of two normal volunteers after administration of 500 mg orally. The peak concentration in serum was 2.0 $\mu\text{g/ml}$ after 4 hours and urinary recovery rates of 24.2% and 33.4% in 6 hours respectively.

Twenty two courses of therapy in 20 patients with urinary tract infections, included 20 with *E. coli* bacteriuria, were treated with 2.0 or 4.0 g of the drug per day for 4 to 14 days. In this group, therapy with this drug resulted in cure on bacteriuria in 15 of 22 courses. Infection was persistent in 4 courses. Relapse was occurred in 2 courses and superinfection in 2 courses. As to the side effect of the drug, gastrointestinal disturbance was occurred in one patient, eosinophilia in 2 patients and skin rash (?), in one patient.