

Carbenicillin indanyl sodium に関する研究

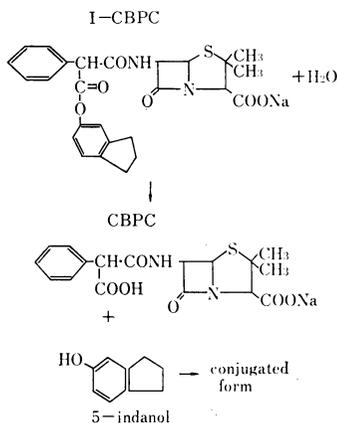
真下啓明・深谷一太・国井乙彦・鈴木 誠

東京大学医科学研究所内科

まえがき

Carbenicillin indanyl sodium (以下, I-CBPC と略す) は CBPC の α -カルボン酸の indanyl ester であり, 米国ファイザー社で開発された。酸性で溶解度低く安定であり, 経口投与によりよく吸収され腸管粘膜において CBPC を遊離し, CBPC として抗菌力を発揮する。一方, 残された 5-indanol は毒性を示さず, 抱合体として排泄される。その構造と加水分解の様式は Fig. 1 のとおりである¹⁾。本剤は尿中排泄のさい高濃度に達し, とくに緑膿菌による尿路感染症の治療薬剤として, 経口投与で用いる点において特色を有すると考えられる。

Fig. 1 Structure of carbenicillin indanyl sodium and its transformation



私共は I-CBPC が腸管粘膜において, non specific esterase によって加水分解を受け, CBPC となる転換に注目し, 2, 3 の検討を行い, 臨床経験を持ったのでこれらについて記述する。

方法ならびに成績

1. 感受性検査

臨床分離緑膿菌19株, 大腸菌7株, クレブシエラ4株, 黄色ブドウ球菌4株と209 P株の計35株について I-CBPC と CBPC の両者に対する感受性試験を化学療

法学会標準法により施行した。その成績は Table 1 のとおりで, 両者に対する各菌株の感受性値はほぼ同一であった。

Table 1 Sensitivities of clinical isolates to CBPC & I-CBPC

MIC (μ g/ml)	No. of strains								
	Pseudo.		E. coli		Kleb.		S. aureus		
	A	B	A	B	A	B	A	B	
>800			1		1				
800					1	1			
400				1	1				
200	2	3							
100	3	13					2		
50	10	3			1				
25	4						1		
12.5									
6.3					2			2	2
3.1			5	4					
1.6			1						
0.8								1	1
0.4								2*	2*
Total	19	19	7	7	4	4	5	5	

* Including 209 P

A : CBPC

B : I-CBPC

2. 体液濃度測定法

緑膿菌 NCTC 10490 株を検定菌とし, ブイヨン1夜培養液を1%になるようHI寒天に加え, 薄層カップ法により行い, 標準液は CBPC を pH 7.0 磷酸緩衝液にて希釈して作製した。同一検体を枯草菌 PCI 219 株を用いるカップ法および溶血レンサ球菌 S 8 株を用いる重

Table 2 Comparison of serum levels in bioassays using different test organisms

Samples No.	($\mu\text{g/ml}$)		
	<i>P.aerug.</i> 10490	<i>B.subtilis</i> PCI 219	<i>S.hemolyticus</i> S 8
1	3.3	1.7	1.6
2	2.2	1.4	1.6
3	4.6	1.8	1.9
4	4.6	1.8	

層法にて測定したところ、Table 2 のように緑膿菌を用いたときの値は他の2者を用いたときの値より高目を示したが、測定誤差の範囲内ともとれる値であった。

3. 血中濃度・尿中排泄

I-CBPC 1g を健康成人5名に朝食前空腹時に水 150 ml とともに内服せしめたときの血中 CBPC 濃度を前述の方法により測定した。その成績は Table 3 のとおりで、5例の平均値でみると、ピーク値は1時間後にあり、6.3 $\mu\text{g/ml}$ を示した。そのさいの尿中排泄を2, 4, 6時間毎に観察し、6時間までの排泄率を集計した。Table 4 のとおり、平均値でみると投与された I-CBPC 1g に対して 26.9% となり、これを I-CBPC 中にふくまれる CBPC 力価にすると、35.2% となった。

また分割採取された尿中濃度を Table 5 に示す。平均値は 0~2 時間尿で 1728 $\mu\text{g/ml}$ 、2~4 時間尿で 1146 $\mu\text{g/ml}$ 、4~6 時間尿で 342 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

Table 3 Serum levels of CBPC following 1 g of I-CBPC administration at fasting time ($\mu\text{g/ml}$)

Volunteer No.						
	30 min	1 hr	1.5	2	4	6
1	4.3	5.3	4.8	5.3	1.6	u.d.
2	1.9	2.3	2.0	3.3	2.1	u.d.
3	10.0	7.7	5.9	4.0	u.d.	u.d.
4	5.8	10.0	8.0	8.6	2.0	u.d.
5	4.2	6.1	3.3	6.3	u.d.	u.d.
Mean	5.2	6.3	4.8	5.5	1.1	u.d.

u.d. : undetectable

Table 4 Urinary recovery of CBPC following 1 g of I-CBPC administration at fasting time (%)

Volunteer No.				
	0~2 hr	2~4	4~6	0~6
1	14.4	9.0	3.6	27.0
2	7.8	6.5	2.8	17.1
3	16.7	8.6	2.3	27.6
4	27.7	12.9	2.8	43.4
5	11.1	5.1	3.2	19.4
Mean	15.5	8.4	2.9	26.9*

* 26.9% corresponds to 35.2% of CBPC activity.

Table 5 Urinary levels of CBPC following 1 g of I-CBPC administration at fasting time ($\mu\text{g/ml}$)

Volunteer No.			
	0~2 hr	2~4	4~6
1	1900	1450	400
2	390	210	270
3	1150	920	350
4	3500	2150	370
5	1700	1000	320
Mean	1728	1146	342

患者に1日2g、分4にて14日間連続投与したさい、24時間毎に蓄尿し、その一部について濃度測定を行ったときの成績を Table 6 に示す。尿中濃度は尿量にもよるが 100~750 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、尿中排泄率は投与された I-CBPC に対して 7.5~45.6% の間に分布した。

4. 胆汁中濃度

2匹のラットについて、総胆管にカニューレを入れ、I-CBPC 200 mg/kg を経口投与したときの CBPC の胆汁中濃度を血中濃度とともに測定した。その成績は Fig. 2 のとおりで、胆汁中濃度は血中濃度の 1,000 倍にも達した。

5. 臓器内濃度

1群2匹のラットに 200 mg/kg の I-CBPC を経口投

Table 6 Urinary levels and recovery in daily collected urine during 2 g of I-CBPC daily administration

Day after starting of dosing	2	3	4	5	6	7	10	11	13	14
Urinary levels ($\mu\text{g/ml}$)	420	750	670	570	420	100	370	490	320	200
Urinary recovery to I-CBPC given (%)	29.4	28.1	43.6	45.6	31.5	7.5	31.5	32.3	27.2	13.5

Fig. 2 Bile level of CBPC following I-CBPC administration in dose of 200 mg/kg to rats

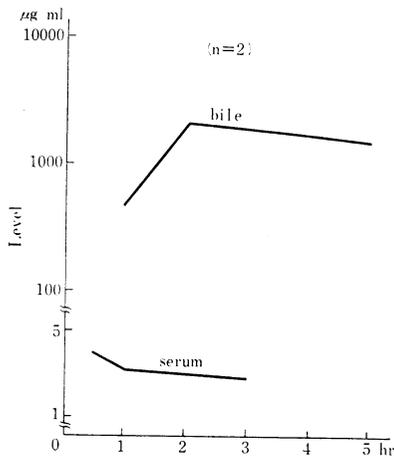


Fig. 3 Organ level of CBPC after oral administration of I-CBPC to rats in dose of 200 mg/kg

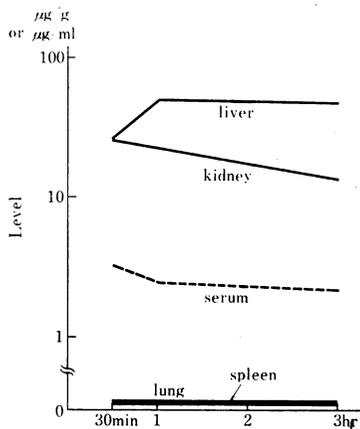
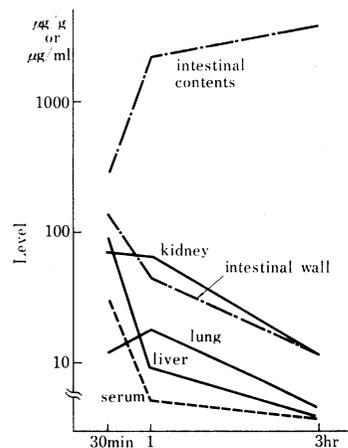


Fig. 4 Organ level of CBPC after oral administration of I-CBPC to mice in dose of 200 mg/kg



与したときの CBPC 臓器内濃度を測定した。臓器は pH 7.0 磷酸緩衝液にて 5 倍希釈ホモジネートし、その遠沈上清を検体とした。成績は Fig. 3 のとおりで、投与後 1 時間の濃度の高さの順位は肝、腎、血清となり、肺、脾からは測定不能であった。

また 1 群 3 匹の ddD 4 週マウスに 200 mg/kg の I-CBPC を経口投与したときの CBPC 臓器内濃度を同様にして測定した成績は Fig. 4 のとおりで、腸内容を除き投与後 1 時間の濃度の高さの順位は腎、腸壁、肺、肝、血清となった。

また同様のマウスを用い、I-CBPC の 2 倍つづの増量経口投与を行ったときの臓器内濃度を検討した。投与量は 400, 800, 1600, 3200 mg/kg とした。各測定値を片対数方眼紙上にプロットし、各投与量における濃度減少の様相から共通の傾斜度を求めて平行線ないし直線を引き、各投与量での比較を行った。肝についての成績は

Fig. 5 Liver level of CBPC after oral administration of I-CBPC to mice in 2-fold increasing doses
From left to right
3200, 1600, 800 and
400 mg/kg are given.

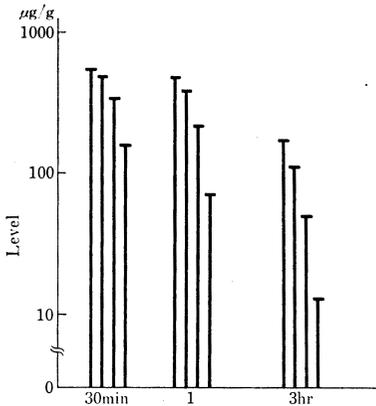


Fig. 6 Kidney level of CBPC after oral administration of I-CBPC to mice

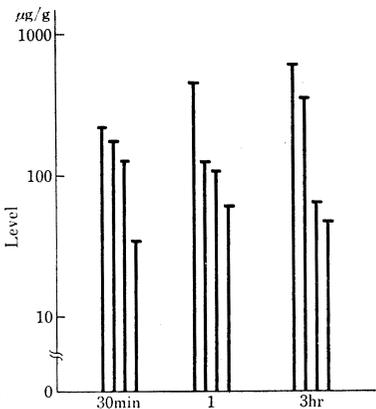


Fig. 5 のとおりで、投与量の2倍の増加により最初は2倍以上の増加を示すが、直ちに増加度は2倍に達しなくなった。腎については Fig. 6 に示すとおりで、肝とはむしろ逆に増量につれて増加率がさらに大となった。肺については Fig. 7 のとおりで、肝の場合と同様増量投与時臓器内濃度の増加の仕方が少くなる傾向をみとめた。Fig. 8 は血中濃度の推移を示すが、2倍増量によりほぼ同じ割合で増加を示し、肝、肺にみられるような増加率の低下する傾向はみとめられなかった。

Table 7 は2倍ずつ増量投与後1時間の各臓器内濃度と増加倍率を示すが、上述の関連がみとめられている。

Fig. 7 Lung level of CBPC after oral administration of I-CBPC to mice

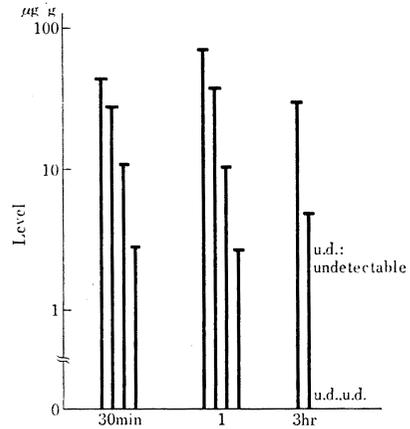


Fig. 8 Serum level of CBPC after oral administration of I-CBPC to mice

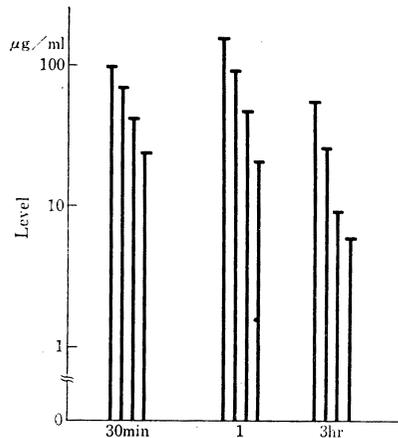


Table 8 は同じ時点の臓器内濃度と血中濃度との比率を示したもので、肝、肺ではだいたい一定の値を示すが、腎では大量投与時に比率が大きくなる傾向をみとめた。

6. I-CBPC の CBPC への転換についての検討

薄層クロマトグラフィーをシリカゲル平板 (メルク) を用い、methylisobutylketone : 醋酸 : 水 = 6 : 1 : 1 の溶媒系にて行い、バイオオートグラムを枯草菌 PCI-219 株を用いて作製した。Fig. 9 の上3者は CBPC, I-CBPC, PCG の標準物質の展開像であるが、CBPC, I-CBPC 中にふくまれる PCG の枯草菌に対する感度が良いために、明瞭にみとめられる。I-CBPC 中に微量に

Table 7 Organ levels and increasing rates in 2-fold increasing doses of I-CBPC

Rates are shown in parentheses

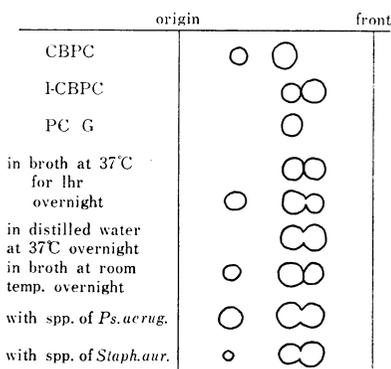
Amounts administered (mg/kg)	Liver	Kidney	Lung	Serum
400	84	48	2.5	20
800	240(2.8)	105(2.2)	10(4.0)	45(2.3)
1600	370(1.5)	190(1.8)	36(3.6)	88(2.0)
3200	490(1.3)	360(1.9)	70(1.9)	150(1.7)

Levels are shown at 1 hr after dosing.

Table 8 Ratio of each organ to serum level in 2-fold increase of dosing estimated with peak values

Amount administered (mg/kg)	Liver/Serum	Kidney/Serum	Lung/Serum
400	5.8	2.2	0.1
800	7.6	2.9	0.2
1600	5.3	4.2	0.4
3200	3.7	4.2	0.5

Fig. 9 Bioautograms of I-CBPC in broth and distilled water with or without supernatant of bacterial suspension

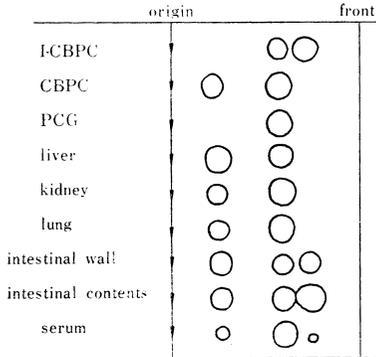


存在する CBPC は認められていない。

I-CBPC を 400 $\mu\text{g/ml}$ になるようブイオンに溶解し、37°C に 1 時間置いたのちに 1 μl をスポットしたのでは、Fig. 9 のとおり標準物質と同じであったが、1 夜放置後には CBPC のスポットをかなりの大きさにみとめた。蒸留水に I-CBPC を溶解して 37°C に 1 夜置いたのちには不変であった。なおブイオン中では室温に 1 夜放置したのちにも CBPC のスポットの生成をみとめた。緑膿菌、黄色ブドウ球菌の臨床分離株の蒸留水浮游液の遠沈上清をとり、I-CBPC を加えて 37°C 1 夜放置したさいにも、ともに多少の差はあったが CBPC への転換をみとめた。

3 匹の ddD 4 週マウスに 2,000 mg/kg の I-CBPC のアラビアゴム懸濁浮游液を胃ゾンデにて直接胃内投与し、15 分後に屠殺して臓器をとり出し、直ちに沸騰した水中に 1 分間浸したのち 5 倍容の pH 7.0 磷酸緩衝液を加えてホモジナイズし、遠沈上清をえてスポットした。その成績は Fig. 10 のとおりで、腸管壁と腸内容中

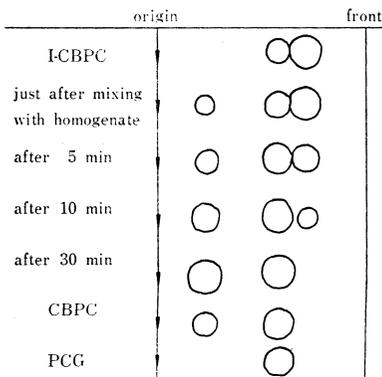
Fig. 10 Bioautograms of organs 15 min. following I-CBPC administration indose of 2 g/kg to mice



には I-CBPC の存在を認めたが、肝、腎、肺からは I-CBPC を検出しえなくなっていた。血清は醋酸エチルを等量に加えて抽出したのちスポットしたところ、僅かに I-CBPC の存在することを明らかに示した。

ラットの 5 倍希釈の各臓器ホモジネートを pH 7.0 磷酸緩衝液にて作製し、そのさらに10倍希釈のもの 0.2 ml と、400 μg/ml, I-CBPC の 0.2 ml を等量混合して各試験管に入れ、37°C の恒温槽中におき、5, 10, 30分後にそれぞれ 1 分間沸騰水浴中に浸して反応をとめ、一方混合直後に反応を止めたものとをそれぞれスポットした。その成績は Fig. 11 のとおりで、混合直後において反応を止めたものでも既に CBPC の生成をみとめたが、なお I-CBPC のスポットは大きく証明された。その後経時的に I-CBPC のスポットが次第に小さくなり、消失するとともに、CBPC のスポットが大きくなってゆくのをみと

Fig. 11 Bioautograms of I-CBPC incubated with intestinal homogenates of rats



めた。同時に PCG のスポットも僅かづつながら増大してゆくのをみとめたが、理由は不明である。

同一ラットの各臓器ホモジネートの同一濃度のものについて I-CBPC と同じ濃度の pivampicillin を反応させたときの、原エステル型物質の加水分解による減少を、同様な手技¹⁾により、薄層クロマトグラフ上で定量し、時間を追って残存率を算出した。その成績は Fig. 12 のとおりで、pivampicillin では全臓器ホモジネートとの混合直後にすべてそのスポットは消失し、I-CBPC とは明らかに反応速度の間に差をみとめた。I-CBPC においての各臓器間の比較では、肝、腎で速やかであり、次いで

Fig. 12 Transformation of esterified penicillins by organ homogenates of rats

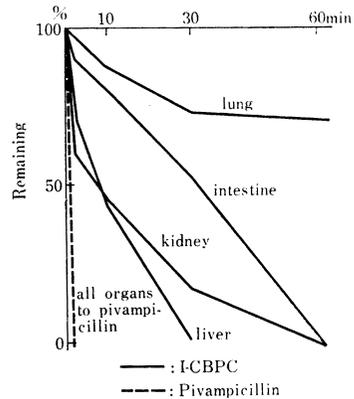
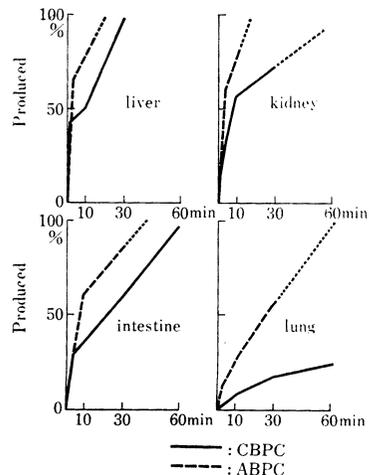


Fig. 13 Production of benzyl-penicillins from esterified penicillins by organ homogenates of rats



腸、肺の順であって、肺では限界の存在を思わせる成績であった。

転換して産生される CBPC または ABPC の側からスポットの増大を経時的にみると、Fig. 13 のように当然 pivampicillin からの ABPC の産生速度が、I-CBPC からの CBPC の産生速度より速やかであった。しかし各成分のバイオオートグラムに用いた検定菌に対する感度の関係から Fig. 12 と Fig. 13 は全く裏返しにはならず、Fig. 13 のほうにより詳細な速度の差があらわれているようであった。

I-CBPC の種々の濃度のものと、同一ラットの肝ホモジネートとを同様に反応させたときの、I-CBPC の残存率をみると、Fig. 14 のとおりで、濃度の濃いときにエステルの加水分解される比率が小となり、大量投与では限界があることを示唆する成績をえた。

Fig. 14 Transformation of I-CBPC by liver homogenate of rats in increasing concentrations

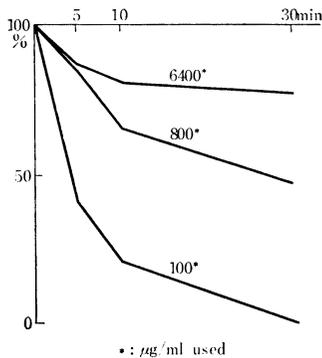
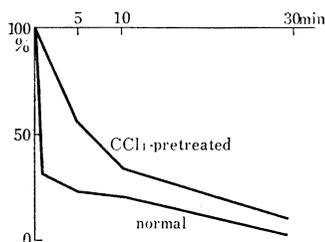


Fig. 15 Transformation of I-CBPC by liver homogenate of rats pretreated with CCl_4
 CCl_4 : 1 ml/kg i.m. 2 days
 I-CBPC: 200 µg/ml
 Homogenate: 100 fold diluted



ラットに CCl_4 2日間 1 ml/kg 筋注したのちに屠殺して肝をとり出し、同様にホモジネートをつくり、健康無処置ラットからの肝ホモジネートとについて、I-CBPC の加水分解の速度を比較した。Fig. 15 のとおり CCl_4 前処置ラット肝では、I-CBPC の減少がおくることが示されたが、著しい差はないようであった。

前述の諸実験において、酵素反応の停止のため、1分間煮沸を行っているが、この操作が各成分に対しておおよぼす影響をみるために、I-CBPC、CBPC、PCG の標準水溶液を沸騰水浴中におき、経時的にスポットし減少率を計算した。その成績は Fig. 16 のとおりで、I-CBPC の濃度は加熱により速やかに減少し、CBPC、PCG の増加をみとめた。この成績からみると反応を停止するために1分間煮沸することは、各成分の組成に影響をおよぼすことが知られた。ただその影響は一律におよんでいるわけであり、えられた成績の解釈に相違を生ずることはないと考えられる。

Fig. 16 Influence of boiling on components of I-CBPC

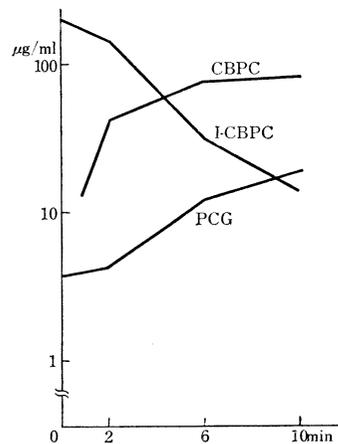


Fig. 17 はヒトの尿について I-CBPC 服用後、0～2時間、4～6時間の蓄尿各1検体と、24時間尿の3検体についての展開成績で、すべてにおいて I-CBPC を認めず、PCG と CBPC のスポットだけであった。なお CBPC 中にふくまれる PCG を 5% と仮定したときの、各尿スポットから計算した PCG の CBPC に対する% は検体により異なり、0.43～1.8% となった。

7. 臨床成績

尿路感染症 7 例に使用した成績を Table 9 に一括して示し、各症例について簡単に記述する。

Fig. 17 Bioautograms of human urine collected after I-CBPC administration

origin	front	% of PCG to CBPC
ICBPC		≈3
CBPC		≈5
0~2 hr		1.8
4~6 hr		1.4
0~24hr 1		0.82
0~24hr 2		0.73
0~24hr 3		0.43

第1例 S.O. 38才 男 (Fig. 18)

右尿管結石の手術をうけてのち、発熱あり、尿中から緑膿菌の検出が続いた。発熱は消退したが、右腰

Fig. 18 S.O. 38 yr ♂ Chronic pyelonephritis

°C	1/4	1/2	3/4	1	1/4	1/2	3/4	1
38	ICBPC							
37	2g/d P.O.							
36	Total 60g							
ESR	4mm/lh	6	7	17				
CRP	(-)							
Urine <i>P.aeruginosa</i>	1.8×10 ⁷ /ml	(-)	10 ² (-)	9×10 ²				1.5×10 ⁵
Prot.	±	±	±	+	±			#
W	3'SF	66	24	25	79			42
GOT	17		20	16				32
GPT	17		28	18				38
Al-P	1.8		1.75	1.7				2.65
RBC	396×10 ⁴		396	403				414
WBC	7100		6900	6200				6300
Hb	12.9g/dl		13.4	13.8				14.6

痛、右側腹痛を訴えていた。入院後種々の抗生物質を使用した、緑膿菌は数の消長はあっても消失しなかった。I-CBPC 1日2gを毎食後と就寝前に4分服にて投与し、前後30日間、計60gを用いた。投与中、尿中緑膿菌は陰性ないし10²/mlの程度に減少し、自覚症状も消失したが、中止後6日目には再び1.5×10⁵/mlの同菌をみとめた。本剤投与中は菌陰性を維持しえた

Table 9 Clinical results with I-CBPC in urinary tract infection

Cases	Complication	Causative organisms	Dose		Response	Side effects
			Daily	Duration days		
S.O.	Post operation of ureter stone	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml	0.5g×4	30	good	none
N.A.	D.M.	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml	0.5g×4	7	excellent	none
T.T.	Cancer of prostate	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml	0.5g×4	6	excellent	none
D.S.	Post operation of rectum ca.	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	0.5g×4	21	good	none
A.N.	Cholelithiasis	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁵ /ml	0.5g×4	14	good	none
K.H.	D.M.	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵ /ml	0.5g×4	13	excellent	none
H.I.	none	<i>Klebsiella</i> 1.3×10 ³ /ml <i>α-Streptococcus</i> 6.9×10 ³ /ml	0.5g×4	7	indefinite	dizziness ?

ことから、いちおう有効と判定された。I-CBPC 投与前の緑膿菌の CBPC に対する MIC は 200 $\mu\text{g/ml}$ であった。投与前後の諸検査所見にとくに異常なく、副作用は認められなかった。

第2例 N.A. 68才 女 (Fig. 19)

発熱、頻尿にて入院。尿中から大腸菌を $>10^5/\text{ml}$ にとめたので、I-CBPC 投与を行い、順調な経過をとった。本菌の CBPC に対する MIC は 3.1 $\mu\text{g/ml}$ とすぐれていた。終了後3日目の検査で尿中菌陰性であり、著効と判定された。副作用はみとめられなかった。

第3例 T.T. 62才 男 (Fig. 20)

前立腺癌脊椎転移のため膀胱直腸障害を起し、留置カテーテルを置いた症例である。Enterococcus をみとめ、CER 1日2g 使用中体温上昇とともに菌交代をみとめ、緑膿菌を $>10^5/\text{ml}$ 証明したので I-CBPC 1日2g、4分服を6日間行った。のちカテーテル抜去とともに中止した。尿所見は速やかに回復に赴き、投与終了後3日目の尿培養において菌陰性であり、著効と判定された。この緑膿菌の CBPC に対する MIC

Fig. 19 N.A. 68 yr. ♀ U.T.I. & D.M.

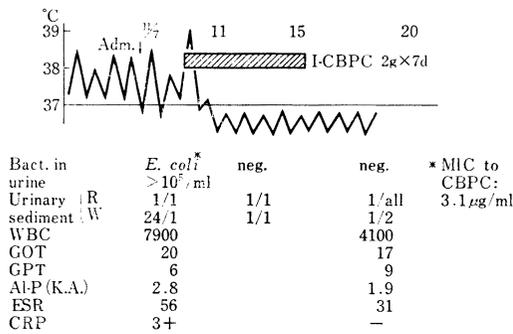
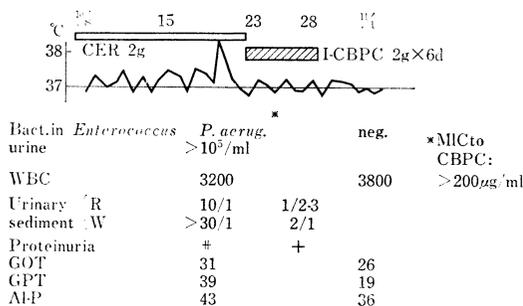


Fig. 20 T.T. 62 yr. ♂ U.T.I. & Cancer of prostate



は $>200 \mu\text{g/ml}$ であった。骨転移のため Al-P は高値を示した。

第4例 D.S. 58才 男 (Fig. 21)

直腸癌のため直腸切断術が行われたのち、細菌尿の持続する例で、種々の菌が交代出沒したが、緑膿菌となり、CL 内服と GM による膀胱洗滌が外来にて行われていた例である。GM 膀胱洗をそのままし、I-CBPC 1日2g 4分服投与を開始したところ、菌は陰性となった。投与終了後もしばらく陰性をつづけたが、終了後3週目に到り、再び緑膿菌 $>10^5/\text{ml}$ と出現をみた。本剤投与中菌陰性であり、終了後3週間これを維持しえたことから有効と判定された。とくに副作用をみとめなかった。投与前に分離された緑膿菌の CBPC に対する MIC は $>200 \mu\text{g/ml}$ であった。

第5例 A.N. 61才 女 (Fig. 22)

胆石症を合併していたが、胆汁は無菌であった。同時に頻尿、排尿時不快感あり、インドール陰性プロテウスを $>10^5/\text{ml}$ にみとめたので、I-CBPC 1日2g、4分服にて投与し、14日間継続した。尿中の菌は投与中 $10^2 \sim 10^3/\text{ml}$ を示していたが、投与中止後3日目に陰性となり、その後陰性を続けている。これらのプロテウスの CBPC に対する MIC は 1, 6, 0, 8, ≤ 0.4

Fig. 21 D.S. 58 yr. ♂ U.T.I. after amputation recti

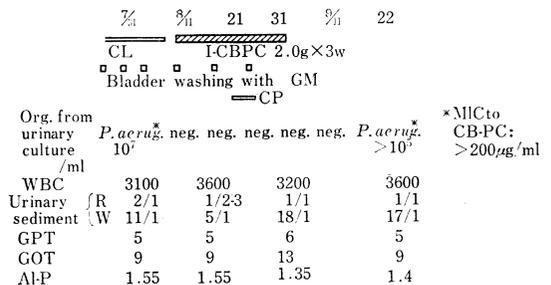
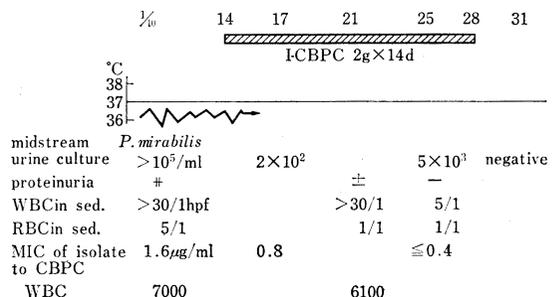


Fig. 22 A.N. 61 yr. ♀ U.T.I.



$\mu\text{g/ml}$ であり、感性菌であった。とくに副作用はなかった。やや除菌が遅延したが、消失に到ったので有効と判定された。

第6例 K. H. 64才女 (Fig. 23)

糖尿病にてインシュリン注射を行っている例で、とくに症状はなかったが、中間尿培養により腸球菌を $10^5/\text{ml}$ にみとめた。I-CBPC 1日2gを4分服にて投与し、13日間続行した。尿中菌は投与中から陰性となり、終了後7日目にも陰性であった。副作用はなかった。著効と判定された。

Fig. 23 K.H. 64 yr. ♀ U.T.I. + D.M. (out-patient)

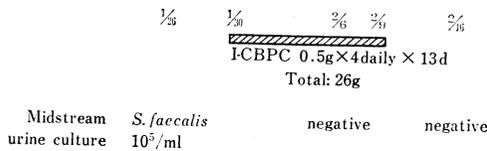
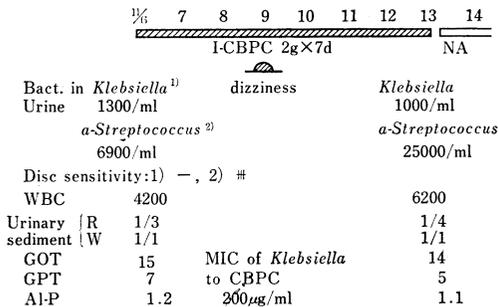


Fig. 24 H.I. 21 yr. ♀ U.T.I.



第7例 H. I. 21才女 (Fig. 24)

排尿痛、下痢を主訴として来院、中間尿培養によりクレブシエラ $1.3 \times 10^3/\text{ml}$ 、緑色レンサ球菌 $6.0 \times 10^3/\text{ml}$ をみとめた。前者は CBPC ディスクにて耐性、MIC 200 $\mu\text{g/ml}$ で、後者はディスクにて感性菌とされた。I-CBPC 1日2g、4分服にて7日間投与後の再診時、症状は軽快していたが中間尿培養にてクレブシエラ $10^3/\text{ml}$ 、緑色レンサ球菌 $2.5 \times 10^4/\text{ml}$ をみとめた。この経過から分離された両菌を原因菌とする根拠にやや乏しく、判定は保留とされた。なお I-CBPC 服用開始3日目頃より一過性のめまいがあったというが、そのまま服用を続けるうち消失したという。

考 察

I-CBPC は経口投与により腸粘膜においてそこに存在

する esterase により CBPC と indanol に分かれ、CBPC として抗菌力を発揮する。遊離した indanol は、ヒトでは glucuronide として 81.8%、sulfate として 1.8%、free indanol として 0.6% が 20 時間以内に排泄され、毒性についても動物実験で特殊なものはないことが知られている。なお動物種に従い、indanol は異った代謝の様相を示すことが報告されている²⁾³⁾。

I-CBPC はそのものとしても抗菌力を有し、MIC 測定を行うと CBPC に類似した成績を収め、グラム陽性球菌ではむしろ幾分すぐれた値をうることも知られている。これは I-CBPC の脂溶性のために、菌に結合しやすくなるためという³⁾。

I-CBPC 1g 経口投与後の血中濃度は 6~7 $\mu\text{g/ml}$ 程度であって、高いものではなく、グラム陰性桿菌の全身感染症には効果が期待しえず、専ら尿路感染症用と考えられる。1g の I-CBPC 経口投与後微量の原物質をヒト血中から検出したという報告⁴⁾⁵⁾ がみられるが追試は成功しなかった。

尿中濃度は 1g 投与後数時間は 1000 $\mu\text{g/ml}$ を上廻る濃度をうるということが知られ、MIC 400 $\mu\text{g/ml}$ 程度の原因菌にも効果が期待しうるものと思われた。しかしこの程度の MIC 値を示す菌については β -lactamase の存在による薬剤の不活化にかなする注意が必要であろう。なお尿を TLC にかけた成績で PCG 含量が標準 CBPC 中にくまられる割合と相違していることを認めた。この割合の相違が排泄された後の変動である可能性もあるが、濃度測定に CBPC を標準曲線として用いるさい、検体との間の PCG 含量の差が、PCG に感度の高い検定菌を用いると大きく表現されることが知られ、緑膿菌を検定菌として用い、PCG の影響を消すことがより妥当であると考えられた。

ラットの胆汁中濃度は血中濃度に比し、著しい高濃度を収めたが、ヒトでの成績はなく、なお将来の問題である。

臓器内分布のパターンは CBPC 注射時のそれと同様と考えられ、腎、肝に高く、肺は比較的低いことが知られた。増量投与時の臓器移行の様相は肝、肺については増加率が減少した点 CET についての検討成績⁶⁾ と同じであったが、腎では CET において不定であったのに比し、CBPC では明らかに増加率が大きくなった。また臓器内濃度と血清中濃度との比率でみると、肝、肺では一定の値を示したが、腎では大量投与時に比率が大きくなり、CET と逆の成績であった。この傾向は上田教授の報告⁷⁾ と一致した。

I-CBPC はバイオン中で CBPC に転換することが認められた。MIC 測定時寒天培地中でも、おそらく同様

の事態が起っているものと思われる。培地由来の *esterase* と発育してくる菌由来の *esterase* との両者の作用が関与することが考えられる。

動物実験で大量投与時血中に I-CBPC の存在することをみとめたが、臓器からは検出しえず、すべて臓器のもつ豊富な *esterase* によって CBPC に転換されるのであろう。これはホモジネートとの混和実験により CBPC に速やかに転換されることによっても証明されている。なお臓器では肝、腎で速やかな転換が起ったが、これは臓器の含有する *esterase* の量による差であろう。Pivampicillin の ABPC への転換速度との比較では、I-CBPC の CBPC への転換はやや遅いようであった。エステル型の水分解速度があまりに速いときは、既に腸内で転換が起って所期の目的である吸収率の向上が達しにくくなり、あまりに水解がおそいときにはエステル型のまま臓器に到達する量が増加し、臓器に代謝に対する負担を与えることとなり、ときにはその代謝能力如何によっては毒性の発現を招来しかねないことが考えられる。従来エステル型抗生物質のうちこの点での詳細な検討が行われたものは pivampicillin だけであるため、今回は pivampicillin との比較を行うに止まった。さらに各種マクロライド剤、RFP をはじめとする既知経口用エステル型抗生物質についての比較検討が必要であろう。肝障害動物の肝において、正常肝に比して加水分解速度が幾分の遅延をみせたことは、前述した代謝負荷が病態下にかかった場合には注意を要すると考える。

尿路感染症治療経験において、CBPC に対する MIC > 200 $\mu\text{g/ml}$ の原因菌の場合にも、I-CBPC 投与中ないし投与後にわたり、尿中菌陰性をうる症例に遭遇したが、尿中濃度から考えて首肯できるところであり、MIC 値の測定をさらに高濃度のところまで実施することが必要であることを示唆している。CBPC 大量療法時に行われたのと同じ考え方によるためである。

私共のところでは投与量 1 日 2 g 例だけであるが、4 g まで増量された報告もみられる。しかし消化器系障害の出現率が増加しているところから、一考を要する。

また本剤は緑膿菌、大腸菌、変形菌による感染症に用いられるべきである。しかし無差別に長期間使用することは大腸菌などの場合、耐性菌の撰択を起す可能性もあり、耐性の伝達等を考慮するならば、その使用には慎重な配慮が必要であろう。

結 論

新しい CBPC のエステル型誘導体 I-CBPC について検討を行い、次の成績をえた。

1. 臨床分離株の I-CBPC に対する感受性検査を

CBPC とともに行うと、ほぼ類似した成績を示した。

2. I-CBPC 経口投与後の体液濃度測定は緑膿菌を検定菌として用いるカップ法によった。

3. I-CBPC 1 g を空腹時健康成人 5 例に経口投与後の血中濃度のピーク値は 1 時間後にあり、6.3 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

4. そのさいの尿中排泄率は 6 時間までで CBPC 力価に対し 35.2% を示した。尿中濃度は 4 時間までは大約 1000 $\mu\text{g/ml}$ を維持した。

5. ラットに I-CBPC 経口投与後の胆汁中濃度は血中濃度よりはるかに高値を示した。

6. ラットに I-CBPC 経口投与後の臓器内濃度の 1 時間後の順位は肝、腎、血清で、肺、脾からは検出不能であった。マウスでは腎、肺、肝、血清の順を示した。マウス臓器からは大量投与後も I-CBPC を TLC 上で認めなかった。

7. 大量投与時の臓器内移行率は肝、肺では投与量の増加により減少の傾向を示したが、腎では増加を示した。

8. I-CBPC はブイオン中で CBPC に転換することを TLC とバイオオートグラムでみとめた。

9. I-CBPC とラット臓器ホモジネートとの接触により、次第に CBPC に転換してゆくことを経時的に確かめた。肝、腎を用いたとき速やかで、腸がこれに次ぎ、肺ではもっとも遅かった。その速度を pivampicillin の ABPC への転換を同一条件で比較したところ、かなり遅いようであった。逆に CBPC または ABPC の産生速度の差からも同様の事実がみとめられた。

10. I-CBPC を増量して肝ホモジネートと接触させると、転換の速度がおくれ、限界があることが示唆された。

11. CCl_4 障害ラット肝ホモジネートでは I-CBPC の転換率が正常肝よりおくれる傾向を示した。

12. 臨床的に緑膿菌 3 例、大腸菌 1 例、プロテウス 1 例、腸球菌 1 例、クレブシエラ 1 例、計 7 例の尿路感染症患者に I-CBPC 1 日 2 g を投与し、6 例に著効ないし有効、1 例は判定保留であった。1 例に一過性のめまいが訴えられた。

References

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. Inf. Dis.* 127 (Suppl.): 97~104, 1973
2. 真下啓明, 深谷一太, 国井乙彦, 鈴木誠: Pivampicillin に関する研究. *Chemotherapy* 22(4):

- 412~416, 1974
3. HOBBS, D.C.: Metabolism of indanyl carbenicillin by dogs, rats, and humans. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 2(4): 272~275, 1972
 4. BUTLER, K.: Metabolism and laboratory studies with indanyl carbenicillin. *Del. Med. J.* 43:366~375, 1971
 5. KNIRSCH, A.K.; D.C. HOBBS & J.J. KORST: Pharmacokinetics, toleration, and safety of indanyl carbenicillin in man. *J. Inf. Dis.* 127 (Suppl.): 105~108, 1973
 6. 深谷一太, 国井乙彦, 鈴木誠, 真下啓明: Cephalothin の吸収排泄, 臓器内濃度 (1) Volunteer および動物における成績。最新医学 29(5): 838~844, 1974
 7. 上田泰: 第22回日本化学療法学会総会特別講演, 1974

STUDIES ON CARBENICILLIN INDANYL SODIUM

KEIMEI MASHIMO, KAZUFUTO FUKAYA, OTOHIKO KUNII and MAKOTO SUZUKI

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

Experimental and clinical studies on carbenicillin indanyl sodium (abbreviated as I-CBPC), a new ester type derivative of carbenicillin (CBPC) were performed and the following results were obtained.

1. The sensitivity test of clinical isolates against I-CBPC resulted in similar pattern to CBPC.
 2. As a bioassay method for measurement of body fluid levels after I-CBPC administration, the cup plate method was employed using the strain of *Pseudomonas aeruginosa* and the standard curve drawn by CBPC.
 3. The mean peak serum level of 6.3 $\mu\text{g/ml}$ was recorded 1 hour after 1 g of I-CBPC oral administration to five healthy volunteers at fasting time.
 4. At that time the urinary recovery within 6 hours after dosing showed 35.2% of CBPC activity. The mean urinary levels were maintained above 1000 $\mu\text{g/ml}$ till 4 hours after dosing.
 5. The biliary levels following I-CBPC oral administration to rats were much higher than those of serum.
 6. The organ levels 1 hour after I-CBPC oral administration to rats ranked in order of liver, kidneys and serum, being undetectable from lungs and spleen.
- In case of mice, levels ranked in order of kidneys, lungs, liver and serum. From any mice organ I-CBPC was not detected, though by much larger dose administration.
7. The increasing rate of organ level in increasing doses of I-CBPC was clearly demonstrated in kidneys, while in liver and lung the rate tended to lessen.
 8. The conversion of I-CBPC to CBPC in broth was observed by TLC and bioautogram.
 9. By mixing I-CBPC with rat's organ homogenates, the chronological conversion of I-CBPC to CBPC was confirmed. The reaction with liver or kidney homogenates was rapid, that with intestine followed it, and with lung the speed was the slowest among them.

In comparison with the speed of conversion of pivampicillin to ABPC in the same condition, that of I-CBPC to CBPC was considerably slower than pivampicillin. From the viewpoint of production speed of CBPC or ABPC also similar relation was observed.

10. The mixing of liver homogenates with increasing doses of I-CBPC resulted in the delay of conversion, suggesting the limit of reaction.
11. The homogenates of rat's liver pretreated with carbon tetrachloride tended to slower conversion of I-CBPC than that of normal liver.
12. Clinically to seven patients with urinary tract infection caused by *P. aeruginosa* in 2, *E. coli* in 1, *Proteus* in 1, *Klebsiella* in 1, and *S. faecalis* in 1 respectively, daily 2 g of I-CBPC was administered in four divided doses. Six of seven cases responded well, and in one the effect was indefinite. In one case transient dizziness was complained.