

Carbenicillin indanyl sodium にかんする臨床的研究

上田 泰・松本 文夫・斎藤 篤・嶋田甚五郎・小林千鶴子
大森 雅久・柴 孝也・山路 武久・三枝 幹文
東京慈恵会医科大学上田内科

〔I〕 はじめに

Carbenicillin indanyl sodium は新しく開発された経口 carbenicillin (以下, CBPC) である。本剤は CBPC の ester 剤であり, 消化管から吸収されると消化管上皮細胞内の esterase によって水解され, 生体内では CBPC そのものに変換する¹⁾²⁾³⁾。今回私達は本剤の吸収・排泄と臨床効果を検討したので, その成績を報告する。

〔II〕 研究方法ならびに成績

1. 吸収・排泄

1) 血中濃度

健康成人 4 例を対象に本剤を早朝空腹時 1,000 mg 1 回経口使用した際の 30 分, 1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度, 尿路感染症患者 1 例に早朝空腹時, 昼食前 1 時間, 夕食後 30 分および午後 10 時にそれぞれ 1,000 mg 経口使用したときの血中濃度を測定した。また腹膜透析施行中の慢性腎不全患者 1 例に本剤を 500 mg 早朝空腹時経口使用し, 非透析時と腹膜透析時の血中濃度の推移も検討した。

測定は緑膿菌 NCTC 10490 株を用いた cup 法で行ない, 標準液には CBPC を用い, pH 7.2 のリン酸緩衝液で作製した⁴⁾。

健康成人 4 例に本剤を 1,000 mg 経口使用したときの血中濃度は Fig. 1 のとおりで, peak は 2 時間後にあり, その値は平均 6.96 $\mu\text{g/ml}$ であった。Peak 後は比較的す

みやかに減少し, 6 時間後は 1.01 $\mu\text{g/ml}$ となり, half life は 2.3 時間であった。

連続使用時の血中濃度の推移は Fig. 2 のとおりで, 最高 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 最低 0.87 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 蓄積傾向は認められなかったが, 食後使用の血中濃度は空腹時あるいは食前使用のそれより低値を示し, 食事による影響が観察された。

慢性腎不全患者に 500 mg 1 回早朝空腹時経口使用したときの血中濃度の推移は Fig. 3 のとおりで, 非透析時には時間とともに上昇を示し, 6 時間後には 13.81 $\mu\text{g/l}$

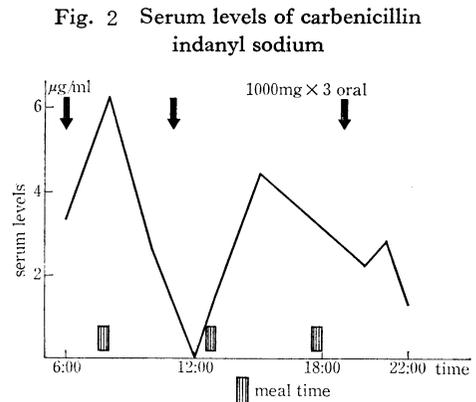
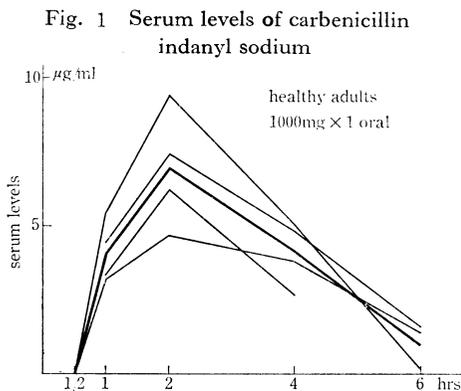


Fig. 3 Serum levels of carbenicillin indanyl sodium

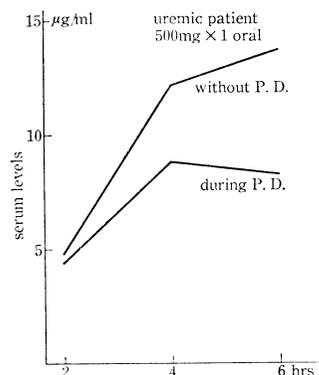


Table 1 Clinical effect of carbenicillin indanyl sodium

No.	Name	Age sex	Clinical diagnosis	Organism	MIC of CB PC	Treatment			Results	Side effects
						Dose /Day	Duration	Total		
1	E.M.	20F	acute cystitis	<i>E. coli</i>	3.2	g 2.0	days 5	g 10	+	—
2	Y.K.	32F	acute cystitis	<i>E. coli</i>	6.3	2.0	5	10	++	—
3	S.N.	28F	acute cystitis	<i>E. coli</i>	25	2.0	5	10	+	—
4	M.T.	30F	acute cystitis	<i>E. coli</i>	3.2	2.0	4	8	?	Pruritus
5	K.T.	48F	acute cystitis	<i>E. coli</i>	6.3	2.0	7	14	+	—
6	M. S.	50F	acute cystitis	<i>E. coli</i>	25	2.0	7	14	+	—
7	F.N.	52F	acute cystitis	<i>Proteus mirabilis</i>	NT	2.0	14	28	+	—
8	K.Y.	36F	acute cystitis	<i>E. coli</i>	NT	2.0	7	14	+	—
9	M.M.	50F	acute cystitis	<i>E. coli</i>	25	2.0	10	20	—	Diarrhea
10	T.M.	24F	acute cystitis	<i>E. coli</i>	NT	2.0	9	18	+	—
11	H.O.	26F	acute cystitis	<i>Pseudomonas</i>	50	4.0	4	16	?	Diarrhea
12	T.J.	49F	acute cystitis	<i>E. coli</i>	12.5	2.0	12	24	+	—
13	Y.I.	69M	acute cystitis	<i>E. coli</i>	+++*	3.0	7	21	++	—
14	K.A.	28F	acute cystitis	<i>E. coli</i>	NT	2.0	7	14	+	Anorexia
15	K.Y.	37M	acute cystitis	<i>E. coli</i>	++*	3.0	7	21	+	—
16	I.K.	24M	acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	12.5	3.0	10	30	++	—
17	H.K.	26F	acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	+*	2.0	7	14	+	—
18	H.K.	26F	acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	++*	2.0	14	28	+	—
19	Y.K.	34F	acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	12.5	2.0	14	28	++	—
20	K.I.	34F	chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	6.3	2.0	20	40	+	—
21	N.H.	25F	chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	12.5	2.0	14	28	—	—
22	M.K.	31F	chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	12.5	2.0	14	28	+	—
23	K.I.	35F	chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	6.3	2.0	14	28	+	—

* Disc

NT : Not tested

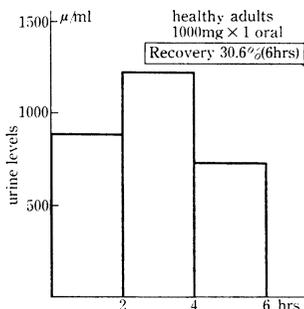
mlにまで達した。しかし、透析時の血中濃度の推移は非透析時のそれに比べ約2/3の値にとどまり、かつ透析終了時（6時間後）には peak よりやや低値を示していた。この成績は本剤の腹膜透過性を示唆するものである⁴⁾。

2) 尿中排泄

血中濃度測定と同時に本剤の尿中排泄を健康成人2例について測定した。測定方法は血中濃度と同様であるが、被検尿は20×して測定に供した。

本剤 1,000 mg 1 回経口使用したときの尿中排泄 (CB-PC 換算) は Fig. 4 のとおりで、最高尿中濃度は1265~1500 µg/ml であり、6時間までの尿中回収率は27.9~33.2%であった。

Fig. 4 Urinary excretion of carbenicillin indanyl sodium



2. 臨床成績

対象は Table 1 に示すとおり全例尿路感染症で急性膀胱炎15例、急性腎盂腎炎4例、慢性腎盂腎炎4例、計23例である。これら症例の原因菌は大腸菌が大部分で21株、変形菌 (*Proteus mirabilis*)、緑膿菌はそれぞれ1株であった。

本剤の使用量は2~4gを1日量とし、これを3~4回に分割使用した。なお、使用期間は4~20日間である。

臨床効果判定基準は尿中細菌、尿沈渣所見ならびに自覚症状を指標とし、これらが3日以内に正常化または消失したものを著効、4~7日のものを有効とし、本剤の使用によって症状が改善されないか、または悪化したものを無効と判定した。また、臨床経過を観察しえなかつ

Table 2 Clinical results with carbenicillin indanyl sodium

	No. of cases	Excellent	Good	Failure	Questionable
Acute cystitis	15	2	9	2	2
Acute pyelonephritis	4	2	2	0	0
Chronic pyelonephritis	4	0	3	1	0
Total	23	4	14	3	2

Table 3 Correlation of isolated organisms and clinical effects

	No. of cases	Excellent	Good	Failure	Questionable
<i>E. coli</i>	21	4	13	3	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0	1	0	0
<i>Pseudomonas</i>	1	0	0	0	1
Total	23	4	14	3	2

たものは判定不能とした。

治療成果は Table 2, 3 のとおりで、判定不能例をのぞいた21例では著効4例、有効14例、無効3例であった。疾患別治療成果は Table 3 のとおりで、急性膀胱炎では著効2、有効9、無効2例であり、急性腎盂腎炎では著効2、有効2例、慢性腎盂腎炎では有効3、無効1例であった。また原因菌別では大腸菌を原因菌とする症例は20例中著効4例、有効13例、無効3例であり、変形菌の1例は有効であった (Table 3)。

以下2、3の症例についてその治療経過を記述する。

症例16 急性腎盂腎炎 24才 男

発熱 (38°C)、血尿、腰痛を主訴として入院。白血球 12400/cmm, CRP 6(+), 尿蛋白(+), 尿沈渣所見では多数の白血球と白血球塊を認め、尿培養で大腸菌 (>10⁵/ml) を検出した。また FAIRLEY 法による感染部位の検索では上部尿路感染症と判定された。分離大腸菌に対する血中O抗体価は200×であった。これらの臨床検査成績から急性腎盂腎炎と診断して本剤を1日3.0g経口使用したところ、3日目には体温は平熱化し、細菌尿も消失し、尿沈渣所見は1週後は改善、正常化した。

症例20 慢性腎盂腎炎 34才 女

約5年前から1ヵ月に1回の割合で、腎盂腎炎症状をくりかえしているために当科に入院した。入院時、体温は37.8°Cで、微熱を呈し、左側腹部痛、左脊椎肋骨角叩打痛を認め、白血球7200/cmm、尿検査では細菌尿 (大腸菌>10⁵/ml) を認め、白血球および白血球塊を多数認めた。また、原因菌に対する血中O抗体価は200×であり、左側の膀胱尿管逆流現象もみられた。

起炎菌に対する CBPC の MIC が 6.3 µg/ml であることから本剤を使用したところ、5日目には無熱化し、細菌尿も消失して、その他の自覚症状も改善を示した。

Table 4 Clinical

Case	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Hb		S-GOT	
	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.
M. M.	404	418	7600	6400	12.4	12.6	32	30
T. M.	402	422	8800	6200	11.8	12.0	18	22
H. O.	402	408	4100	7300	13.0	12.2	12	12
T. J.	488		9100	8400	15.6	16.8	26	17
N. H.*	299	314	6600	5100	7.5	9.0	15	15

* Ccr < 10 ml/min.

しかし、尿沈渣の正常化には約2週間を要した。

本症は膀胱尿管逆流現象を有していたので、再発が予想されたが、3ヵ月後の現在でも自、他覚的異常は認められていない。

副作用は下痢(2例)、食思不振(1例)などの胃腸障害の外、1例に皮膚発疹を認めたが、皮膚発疹および下痢の各1例をのぞいて他の2例は本剤を中止するまでには至らなかった。また、5例において本剤使用前後、GOT, GPT, Al-Pを測定したが、Table 4のとおり、全例とも異常値を示さなかった。

〔Ⅲ〕 考按ならびに結語

Carbenicillin indanyl sodium は新しく開発された経口 carbenicillin 剤であるが、早朝起床時 1,000mg 経口使用したときの血中濃度の peak は2時間値にあり、4.75~9.45 $\mu\text{g/ml}$ であった。この成績は ampicillin のそれに近い値であるので、本剤の腸管からの吸収性は ampicillin に類似しているものと解される⁷⁾。

経口剤は食後使用では空腹時使用に比べ、血中濃度の peak までの時間は遅延し、かつ低値を示すのが一般的傾向であるが、本剤においてもその傾向があり、本剤の食後使用の血中濃度は空腹時のその約1/2に低下していた。したがって、本剤の使用にあたっては食事の影響を考慮し、使用時間に対する配慮が必要であろう。私達の検討では食後3時間の使用が妥当であった。

臨床効果は23例の尿路感染症を対象に実施されたが、

副作用によって2例が脱落し、実質検討症例は21例となった。これら症例に対する本剤の臨床成績は大腸菌を原因菌とする単純な急性尿路感染症がほとんどを占めていたためか、著効ないし有効18例(86%)で、かなり良好な成績がえられた。したがって、私達の今回の検討成績では本剤は単純性尿路感染症に対しては cephalexin などと同様、極めて良好な臨床効果がえられるということ以外の臨床検討はなしであった。変形菌、緑膿菌性尿路感染症に対する臨床効果は今後の検討としてのこされたが、本剤の尿中排泄(6時間までの尿中回収率30%)を考慮すると、本剤の適応には十分な配慮が必要であろう。

副作用については現在のところみるべきものはなかったが、本剤は ester 剤であるので十分な検討が必要であることはいうまでもない。

文 献

1. BUTLER, K.: Metabolism and laboratory studies with indanyl carbenicillin. Del. Med. J. 43: 366, 1971
2. TAYLOR, W. A. et al.: Clinical experience with oral carbenicillin. Del. Med. J. 43: 381, 1971
3. ENGLISH, A. R. et al.: Carbenicillin indanyl sodium, an orally active derivative of carbenicillin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1:185, 1972
4. 上田泰, ほか: Carbenicillin にかんする研究. Chemotherapy 17: 1140, 1969

laboratory test

S-GPT		Al-P		BUN		Creatinine	
pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.
17	15	1.7	1.4	15	14	0.9	0.8
22	20			15	10		
4	7	1.4	3.6	13	12	0.7	0.6
20	9	2.3	2.3	11.3	11.0	0.8	0.8
6	12		0.8	140.2	83.7	29.6	26.4

STUDY ON CARBENICILLIN INDANYL SODIUM

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA,
CHIZUKO KOBAYASHI, MASAHISA OMORI, TAKAYA SHIBA,
TAKEHISA YAMAJI and MOTOFUMI SAEGUSA

Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
(Director: Prof. YASUSHI UEDA)

Concentration in the blood, excretion in the urine and clinical effects of carbenicillin indanyl sodium were studied, and the following results were obtained.

- 1) Peak concentrations in serum of a single dose of 1,000 mg of carbenicillin indanyl sodium given orally in 4 healthy adults right after rising were obtained 2 hours after administration with the range 4.75~9.45 $\mu\text{g/ml}$. The absorption profile of this drug is similar to that of ampicillin.
- 2) Serum concentrations of carbenicillin indanyl sodium given after meal were approximately one half of those obtained at fasting. From this result, administration 3 hours after meal is considered to be adequate in terms of timing of administration of this drug.
- 3) Carbenicillin indanyl sodium was used in 23 patients with urinary tract infection. Since treatment was withdrawn in 2 patients due to side effect, therapeutic effect of the drug was assessed on 21 subjects. Eighteen patients responded markedly or moderately to the drug with the positive results of 86%. Side effects were observed in 4 cases, consisting of diarrhea in 2 cases, anorexia in one case and rash in one case. The side effects reported in the 2 patients whose treatment was discontinued were diarrhea and rash. Pre- and post-treatment laboratory tests were performed on 5 patients and no abnormality in GOT, GPT and Al-P was observed in all of the cases.