

# 尿路感染症における Carbenicillin indanyl sodium の研究

宮本慎一・水戸部勝幸・西尾 彰・青山竜生

札幌医科大学泌尿器科

(主任：熊本悦明教授)

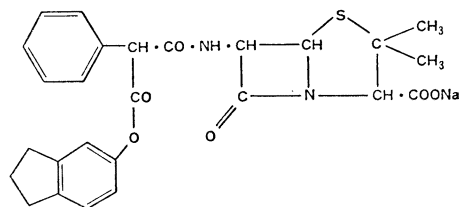
Carbenicillin indanyl sodium (以下, I-CBPC) は, carbenicillin (以下, CBPC) の  $\alpha$ -カルボン酸のインダニルエステルで, 経口投与後の吸収率がよく, 吸収後加水分解されて CBPC となり, 尿中に高濃度に排泄される<sup>1)</sup>。

遊離したインダノールは, 大部分はグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。

本剤の抗菌スペクトルは, CBPC とほぼ等しく, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に抗菌力を示すが, グラム陽性菌に対しては, CBPC よりも抗菌力が大きいとされている<sup>2)</sup>。

I-CBPC の構造式を Fig. 1 に示す。

Fig. 1 Structural formula of carbenicillin indanyl sodium



我われは, この I-CBPC について, 尿路感染症患者から分離した緑膿菌に対する抗菌力と, I-CBPC 投与後の体液中濃度を測定し, 基礎的検討を行うとともに, 慢性尿路感染症患者に本剤を投与し, その成績を検討したので, 併せて報告する。

## [I] 抗 菌 力

(a) 尿路感染症患者尿から分離した緑膿菌72株について, I-CBPC の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

測定方法は, 日本化学療法学会標準法によった。結果を Fig. 2 に示す。

1 峰性の分布を示し, 100  $\mu\text{g/ml}$ : 21株 (29.2%), 200  $\mu\text{g/ml}$ : 17株 (23.6%) と, 100~200  $\mu\text{g/ml}$  附近にピークがあった。100~200  $\mu\text{g/ml}$  までの累積率は 60%, 200  $\mu\text{g/ml}$  までは83.4%であった。

(b) 同様に, 尿路感染症患者尿から分離した緑膿菌67

Fig. 2 Distribution of susceptibility of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* to carbenicillin indanyl sodium (72 strains)

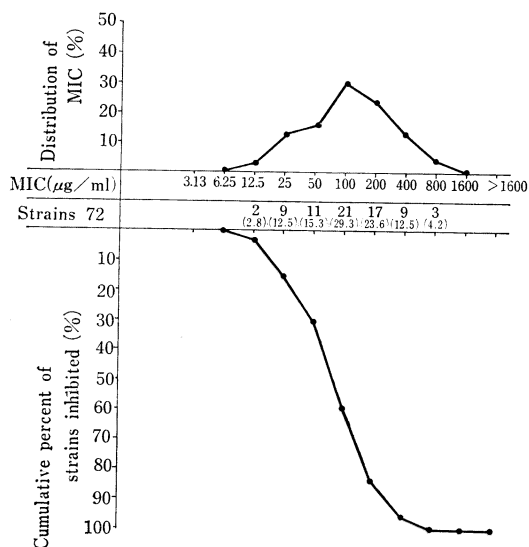
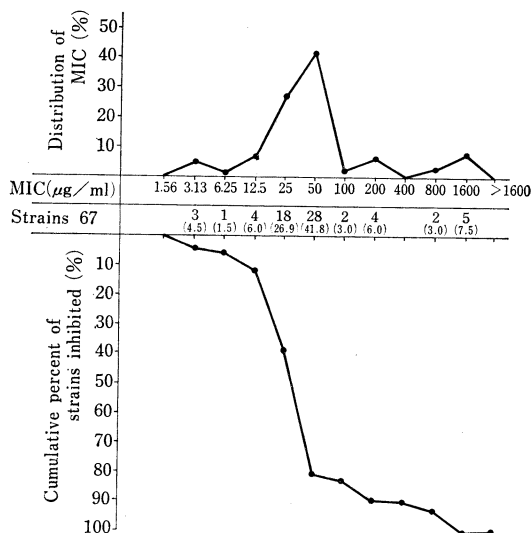


Fig. 3 Distribution of susceptibility of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* to carbenicillin (67 strains)

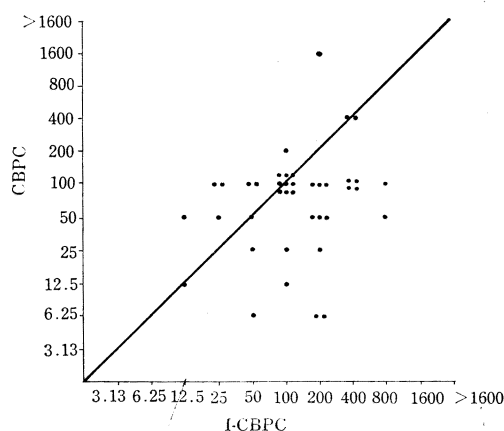


株における CBPC の MIC を Fig. 3 に示す。

25~50  $\mu\text{g/ml}$  にピークを有しているが、図のとおり、やや幅広い分布を示している。100  $\mu\text{g/ml}$  までの累積率は83.7%, 200  $\mu\text{g/ml}$  までは90%である。

(c) 上記の緑膿菌のうち、40株は CBPC と I-CBPC の両者について、その抗菌力を測定したので、両者の抗菌力の相関について検討した (Fig. 4)。

Fig. 4 Relationship of susceptibility between carbenicillin and carbenicillin indanyl sodium (*Pseudomonas aeruginosa*; 40 strains)



両者に多少のバラツキがみられ、I-CBPC の抗菌力が、CBPC のそれよりも1~3段階高い株が多い傾向にある。

## 〔II〕 体内濃度

### (a) 血中濃度

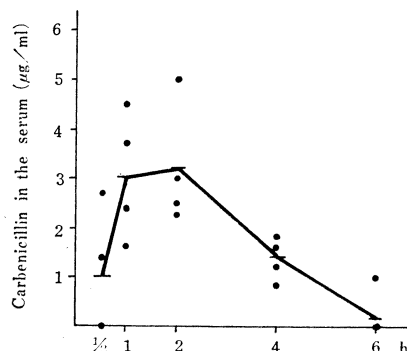
健康成人4名に食後1時間後にI-CBPCを500 mg投与した時の、CBPCとしての血中濃度を測定した。測定方法は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490株 (carbenicillin の MIC: 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ) を検定菌とする薄層カップ法によった。

投与後1~2時間目に、ほぼ3  $\mu\text{g/ml}$  のピークを示し、以後減少し、6時間目には痕跡程度になっていた (Fig. 5)。

次に、軽度腎機能低下患者2名に、I-CBPCを500 mg投与したあとのCBPCの血中濃度をFig. 6に示す。2名の腎機能は、それぞれBUN:34~24 mg/dl, PSP(60):190~76 mcg/dl, 24時間クレアチニンクリアランス:45~110 l/day である。

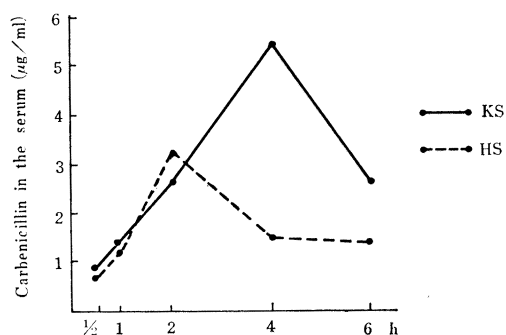
前者 (K.S.) では、500 mg 投与後4時間目にピークの5.4  $\mu\text{g/ml}$  を示し、6時間目になお2.6  $\mu\text{g/ml}$  の血中濃

Fig. 5 Levels of carbenicillin in the serum after oral administration of 500 mg of carbenicillin indanyl sodium



| h     | 1/2 | 1   | 2   | 4   | 6   |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|
| case  |     |     |     |     |     |
| K. S. | 0.9 | 1.4 | 2.6 | 5.4 | 2.6 |
| H. S. | 0.7 | 1.2 | 3.2 | 1.5 | 1.4 |

Fig. 6 Levels of carbenicillin in the patients with moderately impaired renal function, after oral administration of 500 mg of carbenicillin indanyl sodium



| h     | 1/2 | 1   | 2   | 4   | 6   |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|
| case  |     |     |     |     |     |
| M. S. | 1.4 | 1.6 | 2.3 | 0.8 | 0   |
| T. T. | 0   | 2.4 | 2.5 | 1.2 | 0   |
| T. S. | 2.7 | 4.5 | 3.0 | 1.8 | 1.0 |
| O. N. | 0   | 3.7 | 5.0 | 1.6 | 0   |
| Mean  | 1.0 | 3.0 | 3.2 | 1.4 | 0.2 |

度であった。

後者(H.S.)では、腎障害が極く軽度のためか、投与後2時間目に3.2  $\mu\text{g/ml}$ のピークがあり、6時間目においても1.4  $\mu\text{g/ml}$ と、前述の正常例の上限くらいの値を示した。

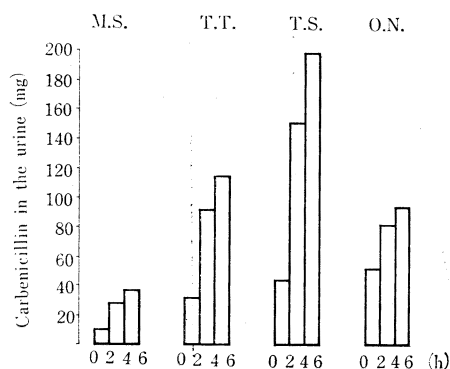
#### (b) 尿中排泄

上記健康成人に、I-CBPC 500 mg 投与したときの尿中濃度は、尿量との関係もあり、かなりばらつきが大きい、80~860  $\mu\text{g/ml}$ に達し、6時間目までの尿中排泄量は38~199 mg、尿中回収率7.5~39.8% (CBPCとして9.7~52.1%)であった (Fig. 7, Table 1)。なお、測定方法は血中濃度測定の場合に準じた。

Table 1 Urinary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) and excretion (mg) of carbenicillin, urine volume (ml) and recovery rate (%) in the healthy 4 males after administration of 500 mg of carbenicillin indanyl sodium

|                                            | Case | 0~2 h | 2~4 h | 4~6 h |
|--------------------------------------------|------|-------|-------|-------|
| Urinary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) | M.S. | 80    | 108   | 102   |
|                                            | T.T. | 800   | 860   | 560   |
|                                            | T.S. | 220   | 420   | 250   |
|                                            | O.N. | 480   | 380   | 120   |
| Urine volume (ml)                          | M.S. | 145   | 140   | 110   |
|                                            | T.T. | 40    | 70    | 40    |
|                                            | T.S. | 200   | 250   | 200   |
|                                            | O.N. | 106   | 82    | 100   |
| Urinary excretion (mg)                     | M.S. | 11.6  | 15.1  | 11.0  |
|                                            | T.T. | 32.0  | 60.2  | 22.4  |
|                                            | T.S. | 44.0  | 105.0 | 50.0  |
|                                            | O.N. | 50.9  | 31.2  | 12.0  |
| Recovery rate (%)                          | M.S. | 7.5   |       |       |
|                                            | T.T. | 22.9  |       |       |
|                                            | T.S. | 39.8  |       |       |
|                                            | O.N. | 18.9  |       |       |

Fig. 7 Urinary excretion of carbenicillin in the healthy adults after oral administration of 500 mg of carbenicillin indanyl sodium. Cumulative expression of the quantity in the urine voided 0~2, 2~4 and 4~6h after administration.



### 〔Ⅲ〕臨床成績

慢性尿路感染症患者8名に I-CBPC を投与した。臨床効果の判定は、尿所見・臨床症状ともに消失したものを著効、消失するまでにいたらずとも、明らかに改善したものを有効、本剤の投与によっても、尿所見・臨床症状の改善をみないか、増悪したものを無効とした。その成績を Table 2 に示す。

**症例 1** 診断：右腎結石、慢性腎盂腎炎、慢性膀胱炎。尿中白血球が30/Fあり、長い間持続していた。尿細菌培養にて緑膿菌 ( $>10^5/\text{ml}$ ) を検出していた。自覚症状としては、排尿痛、会陰部痛があった。本剤を2 g/日投与したところ、1週間後には5~10/Fと尿所見の改善をみ、尿細菌培養も陰性化した。その後本剤の投与を続けていたが、投与開始1月後に尿中白血球は1~3/Fと改善していたが、再び緑膿菌 ( $<10^3/\text{ml}$ ) を検出したので、本剤を長期間投与した。以後は、尿所見0~2/Fが持続し、尿細菌培養は陰性、自覚症状も改善した。血液、生化学に異常を認めず、有効と判定した。

**症例 2** 診断：左副睾丸炎術後、慢性膀胱炎、慢性前立腺炎。術後、外来にて、nalidixic acid, ABPC, DOTC, cephalixin 等を投与して経過観察していたが、尿細菌培養にて緑膿菌を検出した。本剤を2 g/日投与したが、1週間後の尿中白血球は15/Fに減少、2週間後には2~3/Fとなった。

Table 2 Clinical results of carbenicillin indanyl sodium in the patients with chronic urinary tract infection

| Case     | Age | Sex | Diagnosis                                                         | Isolated bacteria  | Disc    | WBC in urine | WBC after 1W | Dose/day | Duration            | Total doses  | Response  | Side effect        |
|----------|-----|-----|-------------------------------------------------------------------|--------------------|---------|--------------|--------------|----------|---------------------|--------------|-----------|--------------------|
| 1. T. M. | 46  | M   | R-renal stone<br>chronic pyelonephritis                           | <i>Pseudomonas</i> | CBPC(-) | 30/F         | 5~10/F       | 2g       | 64 days             | 128g         | Good      | —                  |
| 2. O. M. | 24  | M   | op. l-epididymitis<br>chronic cystitis                            | <i>Pseudomonas</i> | CBPC(-) | 40/F         | 15/F         | 2g<br>1g | 82 days<br>174 days | 164g<br>174g | Good      | —                  |
| 3. H. S. | 59  | F   | op. vesico. vaginal<br>fistula<br>chronic cystitis                | GNR                | CBPC(-) | Massive/F    | Massive/F    | 2g       | 8 days              | 16g          | Poor      | Nausea<br>Diarrhea |
| 4. F. K. | 37  | F   | op. l-hypoplastic kidney<br>op. double vagina<br>chronic cystitis | GNR                | CBPC(-) | 5/F          | 0            | 2g       | 41 days             | 82g          | Excellent | —                  |
| 5. S. M. | 41  | M   | op. colcystoplasty<br>chronic cystitis                            | GNR                | CBPC(-) | Massive/F    | 1~2/F        | 2g       | 56 days             | 112g         | Good      | —                  |
| 6. I. K. | 70  | M   | op. BPH<br>chronic cystitis                                       | GNR                | CBPC(-) | Massive/F    | Massive/F    | 4g       | 24 days             | 96g          | Poor      | —                  |
| 7. Y. E. | 71  | M   | op. BPH<br>chronic cystitis                                       | negative           | —       | Massive/F    | 15/F         | 4g       | 11 days             | 44g          | Good      | —                  |
| 8. O. F. | 64  | M   | op. ureterostomy<br>chronic pyelonephritis                        | GNR                | CBPC(-) | 5/F          | 5/F          | 2g       | 12 days             | 24g          | Poor      | —                  |

GNR : no-identified gram-negative rod

尿中白血球が完全に消失しないため、その後約2ヵ月間2g/日にて本剤の投与を続け、尿中白血球が2~3/Fになり、特に増悪がみられないので、投薬を中止したところ、再び尿中白血球が多数/Fとなり、尿細菌培養にて、緑膿菌を検出した。自覚症状も増悪したため本剤を再投与したところ、尿中白血球2~3/F培養陰性となっている。再発予防のため、1g/日投与で、長期にわたり経過観察中であるが、現在再発はなく、有効と判定した。

**症例 3** 診断：膀胱陰瘻術後、慢性膀胱炎。尿細菌培養にて固定不能グラム陰性桿菌を検出、尿中白血球多数/Fであったため、本剤を2g/日投与した。本剤投与にて、悪心、下痢が出現し、1週間にて服用を中止した。投与1週間の尿所見は、尿中白血球がやはり多数で、変化がみられず、自覚症状も不変であった。無効と判定した。

**症例 4** 診断：左発育不全腎術後、重複陰術後、慢性尿道膀胱炎。残尿あり、サルファ剤投与にて外来的に長期にわたり経過観察していたが、膀胱炎症状の増悪があり、尿中白血球は5/Fであった。本剤2g/日を投与して1週間後には自覚症状の消失、尿中白血球の消失をみた。いちおう再発予防のため、42日間の長期にわたり投与した。現在投薬を中止して尿所見を観察しているが、再発はみられていない。副作用も全くみられず著効と判定した。

**症例 5** 診断：回腸利用膀胱拡大術後、慢性膀胱炎。自覚的には若干の頻尿があった。尿所見が増悪した時点で、本剤を2g/日投与した。投与1週間にて

自覚症状の消失はみられなかったが、尿所見は尿中白血球1~2/Fと著明に改善した。本症例も再発予防のため長期間本剤を投与して経過観察したが、特に副作用はみとめず、投与中止後も尿所見の増悪をみとめていない。有効と判定した。

**症例 6,7**は前立腺肥大症術後にCBPCを投与し、その後本剤を4g/日投与した症例である。症例6は本剤投与前に尿細菌培養にて同定不能グラム陰性桿菌を検出していたが、本剤投与中および終了後にも培養成績は陽性であった。尿所見の改善もみとめないため、無効を判定した。

**症例 7**は、尿細菌培養は投与前から陰性であったが、膿尿は持続しており、本剤投与にていったん尿所見が改善したが、投与終了後尿所見が増悪した。いちおう有効と判定した。ただ本手術の術後は、数ヵ月間は自覚症状がなくても膿尿は持続するので、無効と判定するのには問題があると思われる。

**症例 8**は、膀胱腫瘍のため、両側尿管皮膚瘻術を施行した症例である。術後 gentamicin 80mg/日を14日間投与し、I-CBPC 2g/日投与に切り換えた。本剤投与後13日目から高熱が持続し、再び gentamicin を投与したところ解熱した。無効と判定した。

#### 〔IV〕 副作用

症例3において、悪心、下痢のため1週間にて投薬を中止した。他の症例では、消化器症状を認めなかったが本剤(1錠500mg)の剤型が多少大きいため、若干のみずらいことを全例訴えた。また Table 2, 3 のように、

Table 3 Laboratory findings

| No. | RBC( $\times 10^4$ ) |      | Hb   |      | WBC  |      | Platelets |      | Eosino. |      | S-GOT |      | S-GPT |      | Al-P |      |
|-----|----------------------|------|------|------|------|------|-----------|------|---------|------|-------|------|-------|------|------|------|
|     | bef.                 | aft. | bef. | aft. | bef. | aft. | bef.      | aft. | bef.    | aft. | bef.  | aft. | bef.  | aft. | bef. | aft. |
| 1   | 497                  |      | 15.7 |      | 6700 |      | 17.8      |      | 2       |      | 56    | 21   | 42    | 12   | 47   | 38   |
| 2   | 473                  | 448  | 14.7 | 13.6 | 9900 | 4100 | 13.2      | 13.5 | 0       | 8    | 32    | 32   | 19    | 31   | 43   | 43   |
| 3   |                      | 419  |      | 12.6 |      | 4600 |           | 20.6 |         |      |       | 15   |       | 10   |      |      |
| 4   |                      | 482  |      | 13.2 |      | 5800 |           | 17.4 |         |      | 35    | 20   | 34    | 13   | 30   | 27   |
| 6   | 384                  |      | 11.8 |      | 6400 |      | 11.8      |      | 1       |      | 46    |      | 24    |      | 63   |      |
| 7   | 365                  | 406  | 10.9 | 12.8 | 9900 | 5900 | 19.8      | 33.7 | 5       |      | 78    |      | 61    |      | 51   |      |
| 8   | 406                  | 314  | 11.5 | 9.2  | 9700 | 8100 | 38.0      | 28.9 | 2       | 4    | 63    | 28   | 37    | 32   |      |      |

かなり長期間服用したにもかかわらず、全例とも血液像、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、赤沈等に異常を認めなかった。

#### 〔V〕 考 案

CBPCは緑膿菌、変形菌などによる尿路感染症には、化学療法剤としてgentamicinなどのaminoglycoside系薬剤とともに、副作用が少ないという点でよく用いられる。しかしCBPCは胃酸によって分解されるために、経口投与が不可能であるため、また临床上、長期にわたりCBPCを静注、筋注することは、術後の症例や、緑膿菌感染に対しても、感染による発熱などが無い限り困難であることが多い。

CBPCの誘導体である本剤は、胃酸に安定で経口投与が可能であり、吸収後加水分解されてCBPCとなり、高い尿中濃度が得られる利点がある。

緑膿菌においては、CBPCのMIC分布上、200  $\mu\text{g/ml}$ までに約90%が分布しているが、今回の我われの成績では、健康成人に本剤を500 mg投与したあとの4～6時間の尿中濃度が200  $\mu\text{g/ml}$ を超えているものは4例中2例であった。従って尿中濃度を200  $\mu\text{g/ml}$ 以上に保持するためには、本剤の1回投与量をより増量する必要があると考える。

本剤の用途は、外来においての緑膿菌による尿路感染症者の管理に適しており<sup>3)</sup>、また真下<sup>4)</sup>、TAYLOR<sup>5)</sup>が指摘しているように、特に再発防止、ないしはCBPC投与後の管理治療的な目的に本剤は最も適していると考ええる。我われの症例でも、外来患者5症例中、副作用が強く投薬を中止した1例を除き、緑膿菌感染2例、同定不能グラム陰性桿菌2例に症状改善および再発予防の目的をいちおう達し、その有効性を認めている。

術後感染予防のため、CBPCを投与した場合にも、術後の経過によって、経口剤である本剤にかえてsuppressive drugの意味で本剤を投与することも、本剤の使用目的の1つになるであろうと考える。慢性複雑性尿路感染症の急性期を過ぎたあとの治療は、臨床的にもかなり難しい問題があり、ことに緑膿菌が存在する場合、長期に有効薬剤を投与する必要がある。そのような意味で本剤を使用し、いちおうの有効性を認めたと言えよう。

副作用については、消化器症状以外に、アレルギー、肝機能障害、腎機能障害が憂慮されるところであるが、

我われの成績では、消化器症状が激しいため投薬を中止した症例3を除いては、GOT、GOP、アルカリフォスファターゼ、BUN、クレアチニン等の異常を認めず、また好酸球増多もみえていない。

#### 〔VI〕 結 語

CBPCの誘導体で、緑膿菌に対して優れた抗菌力を示すI-CBPCについて次の結果を得た。

① 尿路感染症患者尿から分離した緑膿菌72株についてのI-CBPCの抗菌力は100～200  $\mu\text{g/ml}$ に全体の約53%を占めるピークを有していた。

② 健康成人4名にI-CBPCを500 mg投与したあとの血中濃度は、投与後1～2時間目にピークがあり、4.5～5.0  $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中濃度は100～800  $\mu\text{g/ml}$ に達した。投与後6時間目までの尿中回収率は7.5～39.8% (CBPCとして9.7～52.1%)であった。

③ 軽度腎機能障害者2名にI-CBPCを500 mg投与したあとの血中濃度は、2～4時間目に3.2～5.4  $\mu\text{g/ml}$ のピークがあり、6時間目でもなお1.4～2.6  $\mu\text{g/ml}$ であった。

④ 外来慢性尿路感染症患者5名に本剤を投与した結果、著効1例、有効3例、無効1例であった。術後患者への使用では有効1例、無効2例であった。

#### 参 考 文 献

- 1) BUTLER, K.: Metabolism and laboratory studies with indanyl carbenicillin. Del. Med. J. 43: 366～375, 1971
- 2) ENGLISH, A.R.; J.A. RETSEMA, V. A. RAY & J.E. LYNCH: Carbenicillin indanyl sodium, an orally active derivative of carbenicillin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1: 185～191, 1972
- 3) 河田幸道ほか: 第22回日本化学療法学会総会シンポジウム。June 1974
- 4) 真下啓明ほか: 第22回日本化学療法学会総会シンポジウム June 1974
- 5) TAYLOR, J.A. & W.J. HOLLOWAY: Clinical experience with oral carbenicillin. Del. Med. J. 43:381～383, 1971

## CARBENICILLIN INDANYL SODIUM; THERAPY OF URINARY TRACT INFECTION

SHINICHI MIYAMOTO, KATSUYUKI MITOBE,

AKIRA NISHIO and TATSUO AOYAMA

Department of Urology, Sapporo Medical College

(Director: Prof. Y. KUMAMOTO)

Carbenicillin, a semi-synthetic penicillin, has a wide spectrum of activity against gram-negative and gram-positive bacteria.

The current formulation of carbenicillin can not be given by the oral route because it is rapidly inactivated by gastric acid.

Recently, an indanyl ester of carbenicillin has been made available which is well absorbed when given by the oral route and essentially the same activity as carbenicillin.

This ester is metabolized into carbenicillin upon absorption into the blood stream and is excreted into the urinary tract as carbenicillin.

Antibacterial activity, concentration in blood and urinary excretion were studied with this drug, and carried out follows;

1) The Minimal Inhibitory Concentration (MIC) values obtained with carbenicillin indanyl sodium against *Pseudomonas* clinical isolates distributes between 12.5 and 800  $\mu\text{g/ml}$ , peaked at 100  $\mu\text{g/ml}$ .

Comparing with that of carbenicillin, the MIC of carbenicillin indanyl sodium showed to be lower sensitive against *Pseudomonas* clinical isolates.

2) In the healthy adults, serum levels exceed 2  $\mu\text{g/ml}$  in 3 of 4 cases 1 hour after oral administration of 500 mg of carbenicillin indanyl sodium and in all cases 2 hours after administration. The maximal serum concentration is seen at 1 hour in 1 subject, and at 2 hours in the other 3, and obtains an average of 3.6  $\mu\text{g/ml}$ , varying between 2.3 and 5.0  $\mu\text{g/ml}$ .

When administrated to the 2 patients with moderately impaired renal function, the maximal serum concentration is seen at 2 hours in 1 subject and at 4 hours in the other one, and average is 3.5  $\mu\text{g/ml}$ , varying between 3.2 to 5.4  $\mu\text{g/ml}$

3) The urinary excretion during the 6 hours following the oral administration of 500 mg of carbenicillin indanyl sodium in the healthy adults varies from subject to subject, and lies between 38 and 199 mg, averaging 111mg.

Following the oral administration of 500 mg of carbenicillin indanyl sodium, the average urinary levels were 400  $\mu\text{g/ml}$  in the 0 to 2 hour specimen, 422  $\mu\text{g/ml}$  between 2 and 4 hours and 158  $\mu\text{g/ml}$  between 4 and 6 hours.

Carbenicillin indanyl sodium was administered orally in doses of 2 to 4 g daily to 8 patients with chronic urinary tract infection. The infections were caused by *Pseudomonas*(2) and no-identified gram-negative bacteria(5), except 1, which case was negative in urine culture.

Total dose administered ranged between 16 and 143 g.

The initial bacteria eliminated during therapy in 4 of the 7 patients, in 4 patients of 5 symptomatic patients resolution of symptoms occurred.

There was only one of side effects during therapy in the 8 patients in this study. In that case, gastrointestinal distress (nausea, vomiting and diarrhea) occurred and required termination of therapy. No hematologic abnormalities were noted.

Thus, this new oral compound, carbenicillin indanyl sodium promises to be of great value in the treatment of out-patients, or in cases where chronic infections necessitates long-term treatment, or as a continuatin of a course of treatment initiated by the parenteral route.