

体内内濃度と抗菌効果との関係からみた Carbenicillin indanyl sodium の検討

坂 義人・塩味陽子・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(主任：西浦常雄教授)

はじめに

抗生剤の体内内濃度とその抗菌効果との関係についてはなお明かでない点が少ない。新抗生物質 Carbenicillin indanyl sodium (以下、I-CBPC と略)はその吸収、代謝、排泄に特異的な面が認められているので、われわれはこのものを用いて上記の問題を実験的ならびに臨床的に検討してみた。I-CBPC は Fig. 1 に示す化学構造式で、Carbenicillin (以下、CBPC と略)に indanol をエステル結合させることにより、CBPC の酸に対する不安定性を解消し、経口投与を可能にした点に特徴がある。例えば I-CBPC の生理的 pH 溶液中での加水分解速度をみると、その半減期は pH 7.5 の場合には 8.2 時間、pH 1.2 の場合でも 7.3 時間と比較的安定であるため、腸内 pH による加水分解をうけるより速く腸管組織への移行が先行するといわれている¹⁾²⁾。Ester 型で腸管組織に吸収された I-CBPC は直ちに組織中の esterase によって CBPC と 5-indanol に加水分解される。また、一部 ester 型のまま血中に入ったものも血中の esterase により分解されて CBPC と 5-indanol になり、この結果、血中に effective CBPC level が保持されるものと考え

られる。したがって生体での抗菌スペクトラムは CBPC と全く同様でグラム陰性菌、グラム陽性菌、特に *P. aeruginosa* や indole-positive *Proteus species* に対してもすぐれた抗菌力が期待される³⁾。すなわち I-CBPC は経口的投与によっても CBPC と同様の巾広いすぐれた抗菌力を有するものといえる。

〔I〕 血中濃度と細菌増殖抑制効果との関係

1. 実験方法

a) 血中濃度 健康な成人に I-CBPC 500 mg および 1,000 mg を食後 30 分に投与し、投与後 1, 2, 3, 4 および 6 時間後の血清中濃度を cross over 法にて測定した。

b) 測定方法 *B. subtilis* (PCI-219) を検定菌とした paper disc method で、培地は寒天濃度を 1% にした heart infusion agar (10 ml) を使用した。標準曲線作製には抗生剤として CBPC を用い $1/15$ モル pH 7.2 の PBS で希釈した。血清は希釈せずそのまま濃度測定に供した。

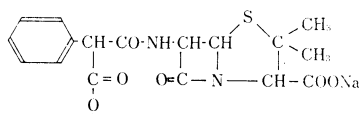
c) Biophotometry CBPC の *E. coli* (JC-2) に対する MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であるが、その $1/16$ MIC ~ 1MIC 濃度を含有する trypticase soy broth (BBL) に *E. coli* (JC-2) を約 10^6 cells/ml 植菌して増殖抑制効果を biophotometer (BIO-LOG II) で検討した。

2. 成績および考察

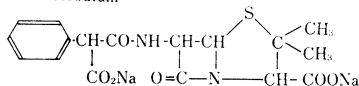
a) 血中濃度 I-CBPC 500 mg 投与後 1, 2, 3, 4 および 6 時間後の血中濃度はそれぞれ $<1 \mu\text{g/ml}$, $2.1 \mu\text{g/ml}$

Fig. 1 Structural formula

Carbenicillin indanyl sodium



Carbenicillin disodium



Indanol

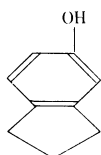
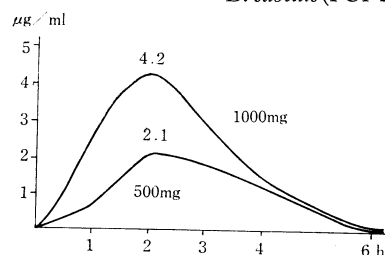


Fig. 2 Serum level of carbenicillin after 500 mg and 1,000 mg administration of indanyl-carbenicillin for a healthy man

* Paper disc method

* *B. subtilis* (PCI-219)



1.6 $\mu\text{g/ml}$, 1.2 $\mu\text{g/ml}$ および測定不能で、また 1,000 mg 投与後同様の時間での濃度は 2.1 $\mu\text{g/ml}$, 4.2 $\mu\text{g/ml}$, 2.2 $\mu\text{g/ml}$, 1.1 $\mu\text{g/ml}$ および測定不能であった (Fig. 2)。両者とも血中濃度のピークは2時間後にみられ、1,000 mg 投与例は 500 mg 投与例のちょうど2倍の濃度になり dose response がみられた。6時間後の血清では両者とも阻止円がみられないため血中の CBPC はほとんど消失しているものと思われる。BUTLER²⁾によると 500 mg および 1,000 mg 投与後のピークは1時間後にみられその値は 4.9 $\mu\text{g/ml}$ および 10.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、また BRAN⁴⁾は空腹時に 1,000 mg 投与し2時間後に 10.4 $\mu\text{g/ml}$ のピークを認めている。一方 FABRE⁵⁾は12例の健康成人について検討しているが朝食30分前に 2.0 g を投与した場合、ピークは6例が1時間後、他の6例は2時間後にみられた。12例の平均ではピークが2時間後になり、その値は 5.1~18.1 $\mu\text{g/ml}$ (平均 11.2 $\mu\text{g/ml}$) と非常に巾の広い値であった。我われの食後 500 mg および 1,000 mg 投与例では2時間後にピークがみられ、その値はやや低いと思われるが、これは食後に投与したことが影響しているものと考えられる。

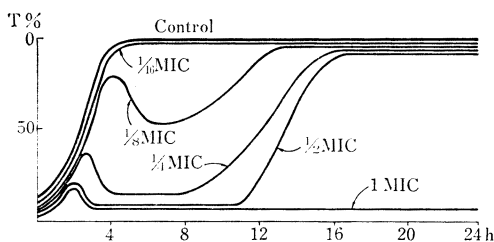
b) Biophotometry $1/16$ MIC 濃度の CBPC を含む培地中では無抗生剤培地中での増殖曲線と全く同様で抗生剤の増殖抑制効果は認められなかった。しかし、 $1/8$ MIC, $1/4$ MIC, $1/2$ MIC と濃度が増すに従い Fig. 3 の

Fig. 3 Growth rate of *E. coli* into medium containing carbenicillin in low concentration
Biophotometer (BIO-LOG II)

Test org.: *E. coli* (JC-2)

MIC : 12.5 $\mu\text{g/ml}$

Inoc. size : 6.3×10^5 cells/ml



ごとく増殖抑制効果が増強し 1 MIC では24時間後まで上昇カーブを描かなかった。 $1/4$ MIC すなわち 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 濃度でも約8時間は上昇カーブがみられず、また $1/8$ MIC である 1.56 $\mu\text{g/ml}$ でも control に比し明らかに殺菌の効果が認められた。

臨床分離大腸菌の CBPC に対する MIC をみると

3.12 $\mu\text{g/ml}$ ~12.5 $\mu\text{g/ml}$ のものが大多数を占めている⁶⁾。仮にこの中間値である 6.25 $\mu\text{g/ml}$ について考えてみると I-CBPC 1,000 mg 投与しても 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度は得られなかったが、その $1/2$ 濃度である 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以上を保つ時間は約2時間であった。またその $1/4$ 濃度である 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を保つ時間は 1,000 mg 投与例で約3.5時間、500 mg 投与例で約1.5時間であった。すなわち大多数の *E. coli* は I-CBPC 1,000 mg あるいは 500 mg 投与では MIC を上廻るような血中濃度はえられないが、それでも biophotometry における実験で認められたような増殖抑制効果あるいは殺菌の効果をうけることがうかがえる。さらに生体の場合には血清の antibacterial activity や各種の phagocytosis も関与するために殺菌効果が、いっそう増強されるものと考えられる。

〔II〕 尿中濃度と細菌増殖抑制効果との関係

1. 実験方法

a) 尿中濃度と回収率 健康な成人に I-CBPC 500 mg を食後30分に投与し、1, 2, 3, 4 および 6 時間後の尿中濃度と尿量を測定し、両者の積から尿中回収率を求めた。

b) 測定方法 I. の実験と同様であるが、尿は $1/15$ モル pH 7.0 の PBS で 10 倍~100 倍に希釈して測定した。

c) 尿中抗菌力 上記の実験の際の一部の尿を I-CBPC 投与前のザイツで無菌化した尿で 128 倍まで倍数列希釈し、その各 1 ml に overnight broth culture した *E. coli* (JC-2) (MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$) を菌数が約 10^6 cells/ml になるように植菌した。37°C 24 時間培養後細菌増殖の有無を判定した。Control として抗生剤を含まない尿に植菌したものと植菌しないものをおいた。

d) 培地に尿を用いた biophotometry 上記と同じ材料の尿各 9.9 ml に *E. coli* の overnight broth culture を最終的に 10^6 cells/ml になるように 0.1 ml 加えて 37°C で振盪培養を行ない細菌増殖による濁度の変化を経時的に観察した。あわせて 24 時間後の菌の MIC, MBC も検討した。なお MIC はすべて化療標準法に従って測定したものを 1 つの基準として用いた。試験尿の pH は 6.5 であった。

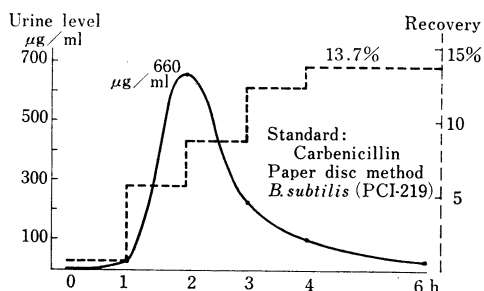
e) Thin Layer Chromatography (TLC) および bioautography 健康成人に I-CBPC 1,000 mg を投与し 2, 4 および 6 時間後の尿を使用し、対象として I-CBPC, penicillin-G のカリウム塩、および CBPC を用いた。各々の 5 μl を Merck pre-coated silicagel TLC plate に spot し methyl isobutyl ketone: acetic acid: H_2O = 6 : 1 : 1 の溶剤中で展開した。展開後ドラフト

中で1昼夜乾燥後UVランプを照射してスポットを確認した。Bioautogramの測定平板としては*B.subtilis* (PCI-219)を 4.3×10^4 cells/ml含有し、寒天濃度を1%に調整したheart infusion agarをTLC plate上に重層して37℃18~24時間培養した。シャーレは320 mm×240 mm×15 mmの角型のものを使用しTLC plate上の培地の厚さを約1 mmとした。培養後triphenyl tetrazolium chloride (TTC) (0.1 mg/ml)を噴霧しさらに4~6時間培養して発色させ阻止円を明瞭にした。

2. 成績および考察

a) 尿中濃度と回収率 I-CBPC 500 mgを食後30分に投与した場合の1, 2, 3, 4および6時間後の尿中濃度はそれぞれ0.6 μ g/ml, 660 μ g/ml, 240 μ g/ml, 105 μ g/mlおよび25 μ g/mlであった。尿中濃度のピークも血中濃度のピークと同様に投与2時間後にみられその値は660 μ g/mlとI-CBPC 500 mg投与量からみて満足できる濃度であった (Fig. 4)。以後徐々に下降していくが4時間後でも105 μ g/mlを、6時間後でも25 μ g/mlを保っていることより、この尿中では一般に感受性といわれている細菌は殺菌的作用あるいは増殖抑制作用をうけ

Fig. 4 Urine level and recovery of carbenicillin (indanyl carbenicillin 500 mgf or a healthy CBPC man)



るものと考えられる。なおI-CBPC 500 mg錠中にCBPCとして約76% 382 mgが含有されているものであり³⁾、このことは体液中濃度さらに尿中回収率を検討する上に考慮をはらわなければならない。

尿中回収率は各時間尿の濃度と尿量の積を投与量の百分率で表わしたものである。投与量をI-CBPC量にするかCBPC量にするかで結果に差を生ずるが、いちおう実際のI-CBPCの投与量を基準にして回収率を求めた。投与後1時間ではきわめて少量であるが2, 3, 4および6時間で各々5.3%, 8.7%, 12.3%および13.7%であった。投与されたI-CBPCは1時間後から4時間後の間にそうとう高率に排泄されるが以後は緩徐となった。

なお尿中にはほとんどがCBPCとなって排泄され、またその測定もCBPCを検討しているので6時間までの排泄率をCBPCの投与量382 mgに換算してみると上の値は各々6.7%, 11.4%, 16.1%となり、合計で17.9%になる。BRANら⁴⁾の報告ではI-CBPC 1 gを健康成人の空腹時に投与し、6時間蓄尿の尿中濃度は平均1173 μ g/ml, 尿中回収量が361 mg (31.6%)であった。この値はCBPC投与量に換算すると47.3%になる。またButler²⁾によると12例について測定した結果500 mg投与後3時間までに18.3%, 6時間までに30.3%, 24時間までに33.3%の尿中回収量が得られたが、24時間以後は0%であった。これらの値と比較してみると我われの結果はやや低いように思われるが、血中濃度も低めであり、これは食後に投与したことが影響しているのではないかと考えられる。

尿中排泄は24時間以内にほとんどが完了することがうかがえるが、便中への排泄をみると、木村ら¹⁾はラットを用いた実験で24時間以内に0.8% (± 0.24), 24~48時間内に5.34% (± 1.24)で、この間の尿中排泄はそれぞれ19.20% (± 2.74), 1.27% (± 0.51)と報告している。すなわち尿中排泄は投与当日に、便中へは投与翌日に多く排泄されている。

b) 尿中抗菌力 生体に抗生剤を投与した場合は、体液あるいは体組織が細菌増殖の培地として働くものと考えられる。抗生剤を含有した体液自体の抗菌力をみるのがより実際的であるとの考えから培地に尿を用いて細菌増殖態度を検討してみた^{7,8)}。

対象尿および1時間尿は原液から128倍希釈まで細菌が増殖したが、2時間尿は32倍希釈まで増殖を阻止し、また3, 4および6時間尿はそれぞれ16倍, 8倍および2倍希釈まで増殖を阻止した (Fig. 5)。6時間後の尿中でもMICが12.5 μ g/mlあるいは25 μ g/ml以下の菌は増殖できないと考えられる。尿中抗菌力から逆算した濃度はdisc法で求めた濃度とほぼ一致し、また尿中抗菌力測定時の菌の発育の有無はbiophotogramのそれと一致した。

c) 培地に尿を用いたbiophotometry 投与1時間後の尿中では*E. coli* (JC-2)は死滅するに至らず培養6~7時間まではcontrolと同様なカーブを描くが、それ以後はややゆるやかとなり、controlとは少し差がみられた (Fig. 6)。1時間尿は濃度測定ができない程の少量のCBPCしか含有していないが、それでも細菌増殖にわずかながら抑制的影響を及ぼすものと思われる。2~6時間尿では上昇カーブを描かず24時間後の無菌試験で生存菌のいないことを確認した。すなわち1時間以後の尿中であれば少なくともMICが12.5 μ g/mlの*E. coli*

Fig. 5 Antibacterial activity of urine (500 mg of indanyl-carbenicillin)

Urine: 1,2,3,4 and 6 h. after administration

Diluent: Urine before administration

Organism: *E. coli* (JC-2), MIC: 12.5 μ g/ml

Dilution Urine	× 1	× 2	× 4	× 8	× 16	× 32	× 64	× 128	Activity
Control	+	+	+	+	+	+	+	+	× 0
1 h	+	+	+	+	+	+	+	+	× 0
2 h	—	—	—	—	—	—	+	+	× 32
3 h	—	—	—	—	—	+	+	+	× 16
4 h	—	—	—	—	+	+	+	+	× 8
6 h	—	—	+	+	+	+	+	+	× 2

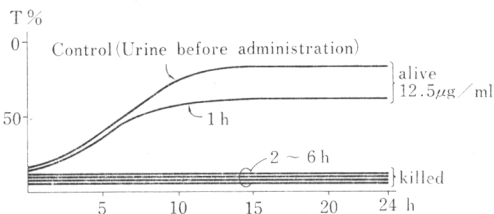
Fig. 6 Growth rate of *E. coli* in the urine excreted after oral administration of indanyl-carbenicillin

Biophotometer (BIO-LOGII)

Dosage: 500 mg

Urine: 1,2,3,4 and 6 h.

after administration

Organism: *E. coli*(JC-2), 31×10^5 /mlMIC:12.5 μ g/ml

は24時間以内にすべて死滅することがわかる。

d) TLC および bioautography Fig. 7 に示すように1時間尿で阻止円は認められなかったが、2および4時間後の尿では penicillin G および CBPC に一致した阻止がみられた。しかし、I-CBPC に相当する阻止円は認められなかった。1時間後の尿は CBPC の阻止円だけとなった。各時間尿とも penicillin G に比して CBPC が多く排泄されその面積比は2時間尿で約 1 : 2.8, 4時間尿で 1 : 5.6であった。

臨床的検討

以上の結果から、I-CBPC は内服によって体内でほとんど CBPC となり、生体内で抗菌活性を発揮しうることが判明したので、次に実際の尿路感染症における臨床

Fig. 7 Bioautogram of urine excreted after oral administration 1.0 g of I-CBPC in a healthy man

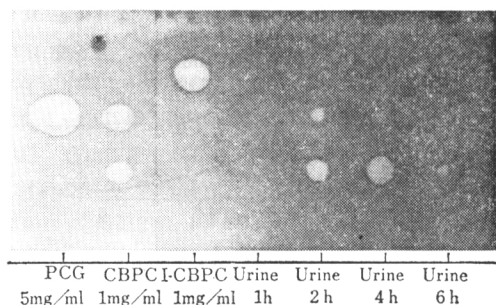
Chromatography: Kieselgel F 254 (Merck)

Methyl isobutyl ketone: 6

Acetic acid: 1

H₂O: 1

Bioautography: Heart infusion agar (agar 1.0%)

Test organism: *B. subtilis* (PCI 219)

効果を検討してみた。合せて肝機能、血球等に対する副作用についても検討した。

1. 実験方法

尿路に感染を有する患者23例に I-CBPC を1日2 g 朝、昼、夕食後および就寝前の4回に分けて3日ないし4日間投与しその時点で効果を判定した。効果判定の可能であったものは20例で男10例、女10例、急性症4例、慢性症16例で、慢性症が圧倒的に多かった。年齢は25才か

Table 1 Criteria for evaluation of clinical response

Excellent	Both urinary findings and symptoms were disappeared completely.
Good	Urinary findings were clearly improved.
Poor	There were no remarkable changes in urinary findings.

Table 2 Therapeutic results of I-CBPC

No.	Age	Sex	Daily dose g × day	Diagnosis	Isolated organism			Effect		Clinical effect	Side effect
					Strains	Counts	MIC μg/ml	Pyuria	Bacteria		
1	36	F	2.0 × 4	A.S.C.	<i>E. coli</i>	75 × 10 ⁵	6.25	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
2	52	F	2.0 × 3	A.S.C.	<i>E. coli</i>	> 10 ⁷	6.25	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
3	25	F	2.0 × 4	A.S.C.	<i>E. coli</i>	> 10 ⁷	6.25	Disappeared	Eliminated*	Excellent	(-)
4	62	F	2.0 × 4	A.S.C.	<i>E. coli</i>	50 × 10 ⁵	12.5	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
5	50	F	2.0 × 4	C.R.C.	<i>E. coli</i>	> 10 ⁷	6.25	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
6	64	F	2.0 × 3	C.C.P.	<i>E. coli</i>	> 10 ⁷	12.5	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
7	45	F	2.0 × 4	C.C.P.	<i>P. aeruginosa</i>	8 × 10 ⁵	> 100	No response	<i>P. aeruginosa</i> > 100 μg/ml	Poor	(-)
8	78	M	2.0 × 3	C.C.C.	<i>P. mirabilis</i>	> 10 ⁷	3.12	Improved	Eliminated	Good	(-)
9	28	F	2.0 × 3	C.C.C.	<i>E. coli</i>	> 10 ⁷	3.12	Improved	Eliminated	Good	(-)
10	68	M	2.0 × 4	C.C.C.	<i>S. faecalis</i>	31 × 10 ⁵	50	Improved	Eliminated	Good	(-)
11	75	M	2.0 × 3	C.C.C.	<i>S. faecalis</i>	> 10 ⁷	25	Improved	Eliminated	Good	(-)
12	75	M	2.0 × 4	C.C.C.	<i>S. epidermidis</i>	> 10 ⁷		Improved	Eliminated*	Good	(-)
13	46	F	2.0 × 4	C.C.C.	Rod			Improved	Eliminated	Good	(-)
14	69	M	2.0 × 3	C.C.C.	Rod			Improved	Eliminated	Good	(-)
15	76	M	2.0 × 4	C.C.C.	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	5 × 10 ⁴ < 10 ³	> 100 25	No response	<i>E. coli</i> > 100 μg/ml	Poor	(-)
16	72	M	2.0 × 4	C.C.C.	<i>Klebsiella</i> <i>S. faecalis</i>	11 × 10 ⁵ < 10 ³	> 100 25	Improved	<i>Klebsiella</i> > 100 μg/ml	Poor	(-)
17	46	F	2.0 × 4	C.C.C.	<i>Enterobacter</i>	> 10 ⁷	> 100	Disappeared	<i>Enterobacter</i> > 100 μg/ml	Poor	(-)
18	80	M	2.0 × 4	C.C.C.	<i>E. coli</i>	13 × 10 ⁶	6.25	No response	<i>Enterobacter</i> > 100 μg/ml	Poor	(-)
19	80	M	2.0 × 4	C.C.C.	<i>Enterobacter</i>	12 × 10 ⁶	> 100	Improved	<i>E. coli</i> > 100 μg/ml	Poor	(-)
20	79	M	2.0 × 4	C.C.C.	<i>E. coli</i>	> 10 ⁷	6.25	No response	<i>Enterobacter</i> <i>S. epid.</i> > 100 μg/ml	Poor	(-)

*; Urine culture was not performed but the organism was eliminated microscopically

A.S.C. ; Acute simple cystitis

C.C.P. ; Chronic complicated pyelonephritis

C.R.C. ; Chronic recurrent cystitis

C.C.C. ; Chronic complicated cystitis

Table 3 Clinical response

Diagnosis		Excellent	Good	Poor	No. of cases
Acute	Simple cystitis	4	0	0	4
Chronic	Recurrent cystitis	1	0	0	1
	Complicated cystitis	0	7	6	13
	Complicated pyelonephritis	1	0	1	2
Total		6	7	7	20
		13 (65%)			

ら80才であった。

a) 効果判定規準 Table 1 に示すとおりであるが、対象となる疾患に急性症は4例と少なく慢性症が大半でしかも複雑性のものが多いため今回は自覚的症状は参考程度にとどめ、尿所見と尿培養上の細菌の変化を主として判定した。なお判定は原則として I-CBPC を3～4日間投与後の時点で行なった。したがって臨床効果は薬効判定を主旨として行っているが、著効例は治療したものである。

b) 副作用 I-CBPC 投与前後も血液検査の可能であった症例については赤血球、白血球、赤沈、Hb、血小板等の血球成分や GOT, GPT, ZTT, TTT, Al-P の肝機能および total protein, LDH, Urea-N, 電解質, CRP, RA についても検討した。また全例について胃腸障害や皮膚症状等に関する問診を行った。

2. 成績および考察

a) 疾患別効果 臨床効果の一覧を Table 2 に示したが、疾患別に効果をみたものを Table 3 に示した。急性症の4例はすべて単純性膀胱炎で I-CBPC 投与後、症状、膿尿、細菌尿ともに消失し治癒したため著効とした。慢性再発性膀胱炎の1例に対してもすぐれた効果が認められた。しかし複雑性の膀胱炎13例に対しては著効例はなく有効と認められたものが7例、効果の認められなかったものが6例と約54%の有効率であった。しかし、この有効例の内容を検討してみると7例とも細菌の消失は認められるが、膿尿が完全には消失しなかったために著効と認められなかったものである。慢性複雑性疾患においては3～4日間の抗生剤の投与では、たとえ細菌は消失せしめても膿尿の改善あるいは消失を望むには期間が短かすぎる。したがって純粋に薬効だけをみるならば、すなわち抗生剤の殺菌効果だけをみるならば、これら7例はきわめて効果のあった症例とみなすことができ

る。なお複雑性膀胱炎13例における無効例6例中には菌交代の起ったものが3例ある。この3例では少なくとも原因菌が消失せしめられたという観点では有効と判定することもできる。複雑性の腎盂腎炎は1例が著効で他の1例は MIC>100 $\mu\text{g/ml}$ の *P. aeruginosa* が投与後にも存続して無効であった。

すなわち急性単純性膀胱炎では4例中4例、慢性症では16例中9例(56%)が有効であった。ちなみに TAYLOR⁹⁾ による尿路感染症治療成績をみると、急性症31例、慢性症32例に1日2gを10日～14日投与して63例中42例(67%)に満足できる成績を得ており、我われの成績より多少良い結果であるが、これは投与対象に急性症の占める割合が多い結果と思われる。

b) 分離菌種の MIC とその消長 菌種とその消長を Table 4 に示した。なお分離菌の感受性は CBPC に対する MIC を測定した。*E. coli* の分離された症例は10例で急性単純性膀胱炎の4例、慢性再発性膀胱炎1例、慢性複雑性腎盂腎炎1例および慢性複雑性膀胱炎4例であった。Table 2 の著効6例の起炎菌はすべて *E. coli* でその MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ が4株で他の2株は12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。菌が存続した症例はいずれも慢性症で、複雑性膀胱炎3例、複雑性腎盂腎炎1例で、それらはすべて >100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であった。菌交代を示した3株はいずれも複雑性膀胱炎から分離されたもので *E. coli* の2株は MIC がともに 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、1例は >100 $\mu\text{g/ml}$ の *Enterobacter* と *S. epidermidis* に、1例は >100 $\mu\text{g/ml}$ の *Enterobacter* に交代した。また他の1例は投与前 >100 $\mu\text{g/ml}$ の *Enterobacter* であったものがやはり >100 $\mu\text{g/ml}$ の *E. coli* に交代していた。I-CBPC 投与後にもみられた菌のうち、投与前と同一菌種で耐性を獲得したために高い MIC になったものは1例もみられなかった。起炎菌の MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ や 25 $\mu\text{g/ml}$ さらに

Table 4 Clinically isolated bacteria and its fate after I-CBPC therapy

	Eliminated	Replaced	Persisted	Total
<i>E. coli</i>	7	2	1	10
<i>Klebsiella</i>	0	0	1	1
<i>Enterobacter</i>	0	1	1	2
<i>P. mirabilis</i>	1	0	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	1	1
<i>S. epidermidis</i>	1	0	0	1
<i>S. faecalis</i>	4	0	0	4
Total	13	3	4	20

50 $\mu\text{g/ml}$ のものも I-CBPC 投与後菌が消失しているが血中濃度はこの MIC を上回っていないと考えられる。しかし、biophotometry の実験結果からわかるように、抗生剤濃度が必ずしも MIC を上回らなくても、MIC の $\frac{1}{4}$ あるいは $\frac{1}{8}$ 濃度でも抗菌作用を認めており、さらに生体の感染防御能と合まって菌の消失をみたものとも考えられる。また一方では尿中の高濃度の抗生剤の作用が大きく影響したものとも考えられる。

c) 副作用 自覚症状を主とした副作用を訴えたものは1例も認められなかった(Table 2)。また血液化学的検査の結果を Fig. 8, Fig. 9 に示した。赤沈値に投与後高値となったものを1例認めるが、投与終了1週間後には33 mm/h と投与前の52 mm/hより改善した。血小板については2例にやや上昇が認められるが、1例は $21 \times 10^4/\text{ml}$ から $50 \times 10^4/\text{ml}$ となり、投与終了1週間後には $34 \times 10^4/\text{ml}$ と改善している。他の1例もほぼ同様の上昇を認めた。肝機能検査で GOT と ZTT にわずかの上昇をきたしたものが各1例にみられたが、この2例の他

の肝機能検査は全く正常であり、特に意義のあるものではなく、全体に肝機能に及ぼす影響は少ないと思われる。この他 total protein, LDH, 電解質, CRP, RA 等はいずれも異常値を示したものはみられなかった。TAYLOR ら⁹⁾は63例の尿路感染症例に1日2 gを10日～14日間投与し、副作用として嘔気、消化不良等の胃腸障害の認められたもの5例(うち1例は投薬中止)、dermatographia のみられたもの1例、血液化学で軽度の leukopenia (WBC 4000/ml 以下)を2例および10%以上の eosinophilia 2例の計6例(約10%)を認めている。これらは1例を除いて投薬を中止する程でもなくまたすべて投与終了後には正常に復したと報告している。我われの検討例では胃腸症状を訴えたものは1例もなく、また血液化学上の変化も軽度であった。

ま と め

一般に抗生剤の経口投与ではそれほど高い血中濃度は得られない場合が少なくないが、それでも臨床的にはか

Fig. 8 Influence on the blood counts and others

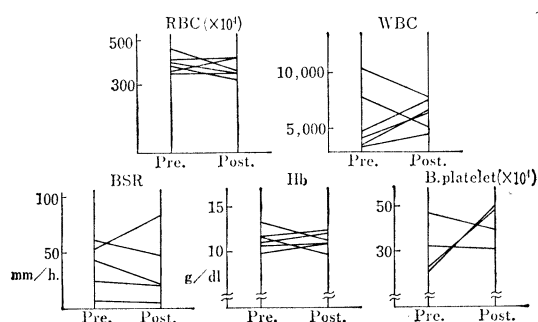
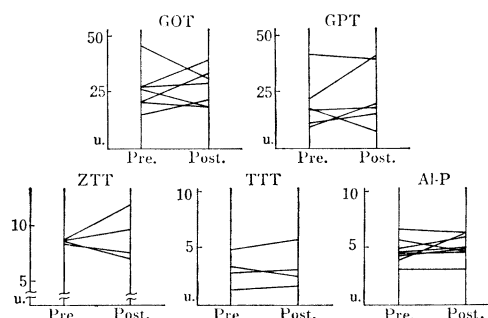


Fig. 9 Influence on the liver function



なりの治療効果が認められることが多い。また一方、尿中への抗生剤排泄はかなり高濃度になるが実際に尿中に排泄された抗生剤の抗菌効果についてはなお明かでない点が多い。このようなことと、実際に抗生剤を臨床に応用した場合の臨床効果との関連を I-CBPC について検討してみた。

I-CBPC は腸管で吸収された後直ちに indanol と CBPC に加水分解されて CBPC として抗菌力を発揮するといわれている。尿について TLC および bioautography でこの分解後の抗菌活性物質を調べてみたところ、I-CBPC としては存在せず、大半が CBPC に、一部が PCG になっていることがわかった。この CBPC が生体での抗菌活性の主役をなしている。

I-CBPC の 500 mg および 1,000 mg を食後に投与した場合の血中 CBPC 濃度のピークは2時間後にみられ、その値は $2.1 \mu\text{g/ml}$ および $4.2 \mu\text{g/ml}$ で dose response がみられた。これらの濃度は臨床で分離される多くの *E. coli* の MIC を上まわるものではないが、biophotometer による実験で MIC の $\frac{1}{2}$ 濃度はもとより $\frac{1}{4}$ MIC, $\frac{1}{8}$ MIC 濃度でも抗菌作用があることが観察された。さらに生体では各種の感染防御能が作用することを考え合わせると上記血中濃度でも一般に臨床で分離される *E. coli* に対する治療効果が充分期待されるものと思われる。

I-CBPC 500 mg を食後に投与した場合の尿中濃度は2時間後に $660 \mu\text{g/ml}$ とピークに達し、以後徐々に低下していく。尿中回収率は CBPC として6時間までに約18%であった。このような抗生剤濃度を示す尿中での *E. coli* (JC-2) (MIC: $12.5 \mu\text{g/ml}$) が24時間以内に殺菌されることがわかった。尿中抗菌力から計算される濃度は disc 法で求めた濃度とほぼ一致し、また尿中抗菌力測定時の菌の発育の有無は biophotogram のそれと一致した。

以上のことより I-CBPC は内服によって大半が CBPC となり、その体液内濃度で抗菌活性を発揮しうることが判明したので実際に臨床に用いて検討してみた。20例の尿路感染症患者に I-CBPC 1日2g (×4) を3～4日間投与して臨床効果を検討した結果、急性症の4例

は全例に、また慢性症は16例中9例に有効の結果を得た。この臨床効果からもわかるように、必ずしも血中濃度が MIC を上まわらなくても相当の効果が期待できるものである。尿中へ排泄される高濃度抗生剤の影響をうけるのではないかと考えられるが、尿中に高濃度に排泄されているはずにもかかわらず無効例もあることから一概にそうとはいえない。

副作用としては特に意義のあるものはみられなかった。

引用文献

1. 木村義尚, 他: Indanyl-carbenicillin の吸収, 分布, 代謝および排泄. *Chemotherapy* 23(2): 591～601, 1975
2. BUTLER, K.: Metabolism and laboratory studies with indanyl carbenicillin. *Del. Med. J.* 43: 366～375, 1971
3. ENGLISH, A. R.; J. A. RETSEMA, V. A. RAY & J. E. LYNCH: Carbenicillin indanyl sodium, an orally derivative of cabernicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1: 185～191, 1972
4. BRAN, J. L.; D. M. KARL & D. KAY: Human pharmacology and clinical evaluation of an oral carbenicillin preparation. *Clin. Pharm. Ther.* 12: 525～530, 1971
5. FABRE, J.; C. BURG, M. RUDHARDT & A. HERRERA: The behaviour in man of C.P.15, 464.a carbenicillin absorbed following oral administration. *Chemotherapy* 17: 334～343, 1972
6. 中川圭一, 他: Carbenicillin の臨床的研究. *Chemotherapy* 17: 1147～1152, 1969
7. PERKINS, R. L.; H. N. CARLISLE & S. SASLAW: Cephalixin: *In vitro* bacterial susceptibility, absorption in volunteers, and antibacterial activity of sera and urine. *Amer. J. Med. Sci.* 256: 122～129, 1968
8. 青河寛次, 山路邦彦: Serial dilution method による抗生物質体内濃度の比較検討. *最新医学* 28: 2452～2458, 1973
9. TAYLOR, W. A. & W. J. HOLLOWAY: Clinical experience with oral carbenicillin. *Del. Med. J.* 43: 381～383, 1971

STUDIES ON CARBENICILLIN INDANYL SODIUM IN THE VIEW POINT OF BODY FLUID LEVELS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITIES

YOSHIHITO BAN, YOKO SHIOMI, YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

(Director: Prof. TSUNEO NISHIURA)

Carbenicillin indanyl sodium (I-CBPC) is an oral derivative of carbenicillin (CBPC) with broad spectrum especially *P. aeruginosa* and indol-positive *Proteus* species. After oral administration of I-CBPC, it was absorbed from the gastrointestinal tract and then rapidly hydrolyzed to CBPC by esterase.

Thin layer chromatography (TLC) and bioautography of urine obtained after I-CBPC administration revealed that it was hydrolyzed almost to CBPC and partially to PCG.

Peak blood levels two hours following 500 mg and 1,000 mg dose of I-CBPC after meal were 2.1 $\mu\text{g/ml}$ and 4.2 $\mu\text{g/ml}$ respectively by cross over method. These serum levels hardly exceed the average MIC of clinically isolated *E. coli*. According to biophotometric assay, on the other hand, it was observed that even 1/8 CBPC concentration of the MIC of *E. coli* (JC-2) (MIC: 12.5 $\mu\text{g/ml}$) have bacteriostatic or bactericidal activities. The fact suggests that even if serum levels hardly exceed the MIC, effective therapeutic response would be expected.

Peak urine level was 660 $\mu\text{g/ml}$ two hours following 500 mg dose of I-CBPC after meal and 17.9% was recovered within six hours. Antimicrobial activities of urine obtained 1, 2, 4 and 6 hours after administration were evaluated by two fold dilution method and biophotometric assay. The results were as follows, those urines were able to kill *E. coli* (JC-2) within at least 24 hours except for the urine obtained 1 hour after administration.

On account of those results, I-CBPC is expected to have sufficient therapeutic effect by oral administration.

Two g/day ($\times 4$) of I-CBPC were administered to 20 cases with urinary tract infections for 3 or 4 days, and excellent or good responses were observed in all 4 acute cases and 9 of 16 chronic cases.

As for the side effects, subjective symptoms and blood chemistries were investigated but no serious side effects were noted.