

## 尿路感染症に対する Carbenicillin indanyl sodium の基礎と臨床

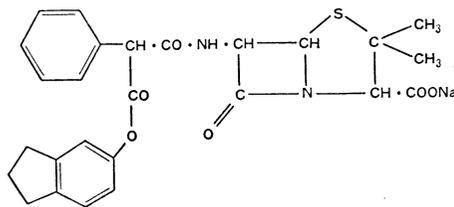
三田俊彦・吉田実央・石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

(主任：石神襄次教授)

1968年 Pfizer 社で開発された carbenicillin indanyl sodium (以下、I-CBPC と略す) (Fig. 1) は経口投与後腸管から吸収された後、ただちに加水分解されて carbenicillin を生じ、carbenicillin として尿中に排泄される<sup>1)</sup>。また、遊離した indanol は人では20時間以内に大部分 glucuronide となり、その他 sulfate および遊離型として尿中に排泄される<sup>2)</sup>。つまり本剤は経口用 carbenicillin で、1972年来すでに米国では市販されているが、私達も今回、本剤について若干の基礎的検討を加えるとともに、尿路感染症に使用したので、その成績を報告する。

Fig. 1



Carbenicillin indanyl sodium

(Carindacillin)

### 基礎的検討

#### 1. 血中濃度

健康成人2例に空腹時 I-CBPC 1g 経口投与し血中濃度を測定した。測定方法は薄層カップ法を用い、検定菌として *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を用い pH 7.0 の phosphate buffer を標準曲線として測定した。

結果は Table 1, Fig. 2 に示す。

内服後30分で平均 2.0  $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後には 3.6  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後には 6.1  $\mu\text{g/ml}$  でピークに達し、さらに4時間後には 2.8  $\mu\text{g/ml}$  に達し、6時間後では痕跡程度にしか測定出来なかった。

#### 2. 尿中排泄率

血中濃度測定症例で同時に上記1と同様の方法で測定

Table 1 Serum levels of I-CBPC after 1 g single oral administration

( $\mu\text{g/ml}$ )

Hour	1/2	1	2	4	6
Case					
No.1	2.3	3.8	6.4	3.1	trace
No.2	1.6	3.4	5.8	2.5	trace
Average	2.0	3.6	6.1	2.8	trace

Fig. 2 Serum levels of I-CBPC after 1 g single oral administration

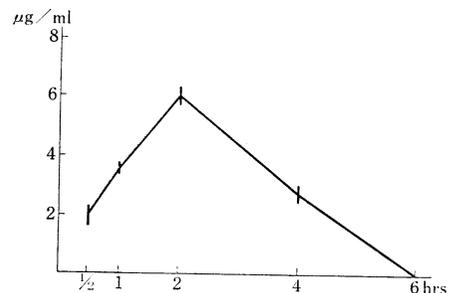


Table 2 Urinary excretion of I-CBPC after 1 g single oral administration

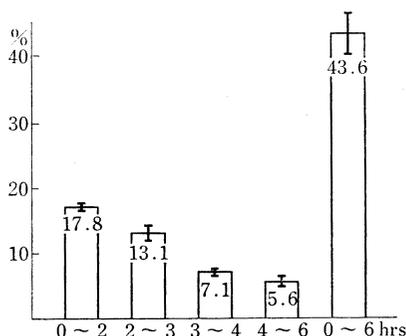
(%)

Hour	0 ~ 2	2 ~ 3	3 ~ 4	4 ~ 6	0 ~ 6
Case					
No.1	18.5	14.3	7.6	6.4	46.7
No.2	17.0	11.9	6.5	4.8	40.3
Average	17.8	13.1	7.1	5.6	43.6

Table 3 Antibacterial activity against *Serratia m.* (82 strains)

MIC Drug	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CBPC					1	1	5	9	10	1	55
I-CBPC		1	10	5	4	1	9	9	13	25	5

Fig. 3 Urinary excretion of I-CBPC after 1 g single oral administration



した尿中排泄率は Table 2, Fig. 3 に示すとおり、内服後 2 時間内に平均 17.8%、2 ~ 3 時間に 13.1%、3 ~ 4 時間に 7.1%、4 ~ 6 時間に 5.6% で、6 時間内に計 43.6% の排泄率を示した。

### 3. 抗菌力

Table 3 に示す如く、尿路感染症分離 *Serratia m.* 82 株の I-CBPC に対する MIC は 0.39 ~ >100  $\mu\text{g/ml}$  に幅広く分布し、CBPC に対する MIC は 3.12 ~ >100  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、大部分 >100  $\mu\text{g/ml}$  の耐性株であった。

## 臨床的検討

### 1. 対象患者

昭和 48 年 4 月から昭和 49 年 3 月までに神戸大学医学部附属病院泌尿器科を受診した外来患者および入院患者中、合併症をとまわらない単純な尿路感染症患者 21 例、および合併症をとまわった複雑な尿路感染症患者 14 例の計 35 例について検討した。

年齢は 21 才から 74 才で男 18 例、女 17 例であった。

### 2. 投与方法

1 日 2 ~ 3 g を 4 ~ 3 回に分割し経口投与した。投与日数は 3 ~ 21 日で総投与量は 6 ~ 63 g であった。

### 3. 臨床成績

効果判定基準は従来当教室で使用している次のような基準に従った。

著効(++) : 自覚症状および尿中細菌が、ともに消失

したもの。

有効(+) : 自覚症状あるいは尿中細菌のいずれかに改善を認めたもの。

無効(-) : 自覚症状および他覚的所見が、ともに改善を認めなかったもの。

臨床使用成績は Table 4 に示す。

35 例中著効 21 例、有効 7 例、無効 7 例で有効率 80.0% であった。そのうち単純な尿路感染症 21 例では著効 15 例、有効 2 例で無効 4 例で有効率 81.0%、また複雑な尿路感染症 14 例では著効 6 例、有効 5 例、無効 3 例で有効率 78.6% の結果を得た。

### 4. 副作用

35 例に使用し、1 例に軽度の GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ値の上昇を認めた。すなわち、投与前 GOT 19, GPT 14, アルカリフォスファターゼ 3.0, ビリルビン 0.56, BUN 21 であったのが、1 日 2 g 4 回分割投与にて 5 日間投与後 GOT 160, GPT 115, アルカリフォスファターゼ 8.3, ビリルビン 0.56, BUN 12 となり、投与終了 3 日目には GOT 40, GPT 54, アルカリフォスファターゼ 6.8, ビリルビン 0.38 と下降、さらに投与終了後 11 日目には GOT 23, GPT 18, アルカリフォスファターゼ 3.7, ビリルビン 0.46, BUN 9 となった。

## 考 案

1967 年国際化学療法学会で初めて紹介された carbenicillin はグラム陽性菌に対しては、他の penicillin より劣るため、主にグラム陰性菌による感染症に本剤の使用目的があるとされており、すでに BRUMFITT *et al.*<sup>3)</sup>, MALMBORG 等、その他数多くの報告で、特に緑膿菌に対し有効であることが明らかとなっている。私達もすでに carbenicillin の筋注および静注による臨床成績を 2, 3 の基礎実験とともに報告し、その後副作用も少なく、大量投与可能な点から、生命の危険を感じさせられるような重症尿路感染症に 1 日 10 ~ 20 g の大量投与療法も試み、すでに報告した。しかし、これら重症感染症が改善され、或いは緩解後の治療にも carbenicillin は注射用しかなかった。今回開発された内服用 carbenicillin であ





る I-CBPC は、このような症例の再発防止、ないしは管理治療上、臨床家にとっては極めて有用な薬剤と思われる。

第22回日本化学療法学会総会シンポジウムにてとり上げられ<sup>2)6)</sup>、全国各機関からのデータを取りまとめ、吸収、排泄に関しては深谷、抗菌力は五島、また臨床成績については勝等の諸氏によって報告された。

深谷の報告では I-CBPC 1,000 mg 経口投与時の血中濃度のピークは内服後2時間にあり、平均 6.6  $\mu\text{g/ml}$  で、私達の測定成績も、30分後に 2.0  $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後 3.6  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後には 6.1  $\mu\text{g/ml}$  でピークを示し、4時間後 2.8  $\mu\text{g/ml}$  とほぼ同じような成績を得ている。これは carbenicillin 1,000 mg 筋注時の当教室での測定成績と比較すると、ピーク時の濃度で約 $\frac{1}{4}$ とやや低い値であった。

一方、尿中排泄率は I-CBPC 1,000 mg 内服後6時間までに平均43.6%と深谷の集計成績とほぼ一致する。これを carbenicillin 1,000 mg 筋注時と比較すると、6時間までに約50~60%の排泄率を示す筋注時の $\frac{1}{2}$ 強の排泄率で、血中濃度のピークが $\frac{1}{4}$ の割には高い排泄率を示している。

次に抗菌力についてであるが、I-CBPC は生体内にては加水分解され carbenicillin を生じる。したがって生体内での I-CBPC の抗菌作用は carbenicillin の抗菌作用と同じと考えられる。すでに私達は *Pseudomonas*, *Proteus*, *E. coli* に対する carbenicillin の MIC を報告

したので<sup>4)</sup>、今回は、従来弱毒菌として取り扱われていたが、最近増加傾向の著しい *Serratia m.* の抗菌力について検討した。臨床分離 *Serratia m.* 82株の I-CBPC に対する MIC は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  ~ >100  $\mu\text{g/ml}$  に幅広く分布し、比較的感受性株も認められるかと思われるが、生体内では carbenicillin となる点から、carbenicillin に対する MIC も測定したところ 3.12  $\mu\text{g/ml}$  ~ >100  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、25  $\mu\text{g/ml}$  ~ 50  $\mu\text{g/ml}$  および >100  $\mu\text{g/ml}$  にピークを認め、特に >100  $\mu\text{g/ml}$  が82株中55株と約70%以上も占め本剤の *Serratia* 感染症に対する適応は困難なように思えた。

臨床成績については勝の報告では尿路感染症 480 例で著効155例、有効167例、無効141例、不明17例で有効率 67.1%であった。そのうち単純性尿路感染症 266 例では有効率89.6%、一方、複雑な尿路感染症ではカテーテルの留置のないもの163例で 45.8%、また留置群では 38.0%であった<sup>2)</sup>。

私達の治験例35例では著効21例、有効7例、無効7例で有効率80%、そのうち単純性尿路感染症21例では有効率81.0%、一方、複雑性尿路感染症14例では78.6%と勝の報告と比較して、当教室の成績のほうが複雑な尿路感染症の有効率が高い値を示している。これはカテーテル留置中の症例が14例中3例と少なかったことや、既に述べたように本剤の特徴を再発防止ないし管理治療上有用な点を考慮し、急性期には注射用 carbenicillin や、或いは他の薬剤使用后、病状の緩解後使用したためかと思

Table 5 Therapeutic effectiveness classified by diagnosis

Diagnosis		No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effectiveness (%)	Excellent (%)
Simple urinary tract infections	Cystitis	14	11	1	2	85.7	
	Pyelonephritis	1	1	0	0	100	
	Urethritis	4	2	1	1	75	
	Prostatitis	2	1	0	1	50	
	Subtotal	21	15	2	4	81.0	71.4
Complicated urinary tract infections	Cystitis	9	5	1	3	66.7	
	Pyelonephritis	5	1	4	0	100	
	Subtotal	14	6	5	3	78.6	42.9
Total		35	21	7	7	80.0	60.0

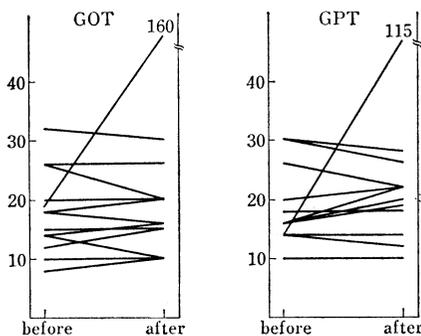
Table 6 Therapeutic effectiveness classified by causative organism

Causative organism	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effectiveness(%)	Eradication (%)
<i>E. coli</i>	15	11	2	2	86.7	86.7
<i>Klebsiella</i>	3	1	1	1	66.7	33.3
<i>Staph. epidermidis</i>	2	2			100	100
<i>N. gonorrhoeae</i>	2	1	1		100	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	3	1		100	75
<i>Providencia</i>	1			1	0	0
Mixed infection	3	1	2		100	66.7
Not detected	5	2		3	40	
Total	35	21	7	7	80.0	76.7

われる。しかし、やはり尿流の通過障害をともなった症例ばかりのためか著効率は42.9%で、単純な尿路感染症の著効率71.4%との間にはかなりの差を認めている。

起炎菌別治療効果では、*E. coli* では15例で有効率、菌消失率ともに86.7%であった。*Klebsiella*では3例と少なかったが有効率66.7%、菌消失率33.3%と今一つの感がした。*Pseudomonas*も4例と症例が少なかったが有効率100%、菌消失率75%とかなり満足出来る結果であった。

Fig. 4 Laboratory findings



副作用については、勝の報告<sup>2)</sup>では505例に使用し、65例12.9%で、そのうちわけは消化器症状56例(うち中止15例)、発疹2例(中止2例)、その他7例となっており、その他に、GOT、GPTの上昇が6例報告されている。私達の成績では35例中自覚症状を訴えた例は1例も

なかった。また複雑性尿路感染症14例について GOT、GPT を検査したところ1例ではあるが GOT、GPT の一過性の上昇を認めているが、その点も充分考慮の上使用する必要があると考える (Fig. 4)。

## 結 語

### 1. 血中濃度

健康成人2例にI-CBPC 1 g 経口投与後の血中濃度のピークは2時間後にあり、平均6.1  $\mu\text{g/ml}$  で、6時間後には痕跡程度にしか検出できなかった。

### 2. 尿中排泄率

血中濃度測定と同症例で1 g 経口投与後6時間までに平均43.6%の排泄率を得た。

### 3. 抗菌力

尿路感染症分離 *Serratia m.* 82株に対する I-CBPC の MIC は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  ~ >100  $\mu\text{g/ml}$  に幅広く分布していた。しかし、生体内では carbenicillin として抗菌作用を発揮するためその MIC も測定したところ 3.12  $\mu\text{g/ml}$  ~ >100  $\mu\text{g/ml}$  に分布し 25  $\mu\text{g/ml}$  ~ 50  $\mu\text{g/ml}$  および >100  $\mu\text{g/ml}$  にピークを認め >100  $\mu\text{g/ml}$  の株が約70%認められた。

### 4. 臨床使用成績

35例の尿路感染症に使用し、著効21例、有効7例、無効7例で有効率80.0%であった。

### 5. 副作用

35例中1例に GOT、GPT の一過性の上昇をみた以外、異常を認めなかった。

## 参 考 文 献

- 1) BRAN, J.L.; D.M. KARL & D. KAYE: Human pharmacology and clinical evaluation of an oral carbenicillin preparation. Clin. Pharm. Ther. 12(3): 525, 1971
- 2) 第22回日本化学療法学会 総会 シンポジウム "Carbenicillin indanyl sodium" 抄録集, 1974
- 3) BRUMFITT, W.; A. PERCIVAL & D.A. LEIGH: Lancet 17: 1289, June 1967
- 4) 石神襄次, 他: 尿路感染症に対する Carbenicillin の応用。Chemotherapy 17(7): 1238, 1969
- 5) 石神襄次: 抗生剤大量療法の適応と限界——Carbenicillin——。最新医学 29(5): 850~858, 1974
- 6) 石神襄次, 他: Carbenicillin indanyl sodium の二重盲検法による急性膀胱炎に対する臨床評価。Chemotherapy 23(2): 809~818, 1975

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CARBENICILLIN INDANYL SODIUM IN URINARY TRACT INFECTIONS

TOSHIHIKO MITA, JITSUO YOSHIDA and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, School of Medicine, Kobe University

(Director: Prof. JOJI ISHIGAMI)

One gram of I-CBPC was orally administered to two healthy volunteers. Peak concentrations in serum were obtained two hours after administration and the average concentration was  $6.1\mu\text{g/ml}$ , the concentrations after 6 hours administration were scarcely detectable. An average urinary recovery in the same subjects with 6 hours after oral administration of one gram of I-CBPC was 43.6%.

The MIC of 82 strains of *Serratia* isolated from the patients with urinary tract infection against I-CBPC was in the wide range from 0.39 to  $>100\mu\text{g/ml}$ . Since the antibacterial activity of I-CBPC in the body is due to its conversion to carbenicillin by hydrolysis, the MICs of the same isolated against carbenicillin were also determined. As shown in Table 3, the MIC values ranged from 3.12 to  $>100\mu\text{g/ml}$ . Many strains were inhibited at concentration levels between  $25\mu\text{g/ml}$  and  $50\mu\text{g/ml}$  but about 70% of strains had values of  $>100\mu\text{g/ml}$ .

A total of 35 patients with urinary tract infection was treated with I-CBPC. Excellent results were obtained in 21 cases, good results in 7 giving a rate of positive effect of 80.0%. There was no abnormal sign due to the drug observed except for a transient elevation of GOT and GPT in one patient.