

I-CBPC の基礎的, 臨床的検討

川島尚志・永田進一・大井好忠・岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 岡元健一郎教授)

〔I〕 はじめに

グラム陰性桿菌とくに緑膿菌による尿路感染症は難治性のことが多く, 既存の抗緑膿菌性抗生物質は注射薬が主体であり, 内服薬剤が少なく, 慢性感染症の管理に困難な症例に遭遇することが多い。したがって変形菌や緑膿菌にもスペクトラムを持つ内服薬剤の開発が待たれていた。Carbenicillin indanyl sodium (以下, I-CBPC と略す) は CBPC が酸に弱く, 胃液によって破壊されるという欠点をカバーするため, α -carboxylic acid group に indanol でエステル化した製剤である。今回本剤の基礎的検討をおこない, 尿路感染症患者に試用する機会を得たのでその成績を報告する。

〔II〕 基礎的検討

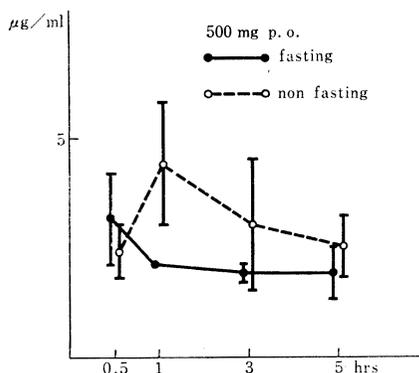
(1) 抗菌力

尿路感染症患者から分離し教室に保存した初代培養の緑膿菌49株について, 本剤と CBPC の MIC を日本化学療法学会標準法で測定した。CBPC の MIC は47株につき測定した。その成績を Table 1 に示す。緑膿菌にたいする I-CBPC の MIC は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ を示した1株を除くと, 48株は25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し, CBPCは47株全株 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し, 2剤間に感受性の差はみとめられなかった。

(2) 血中濃度ならびに尿中排泄

4名の健康成人を対象として, 空腹時と食直後の2群に分けて本剤 500 mg を1回内服せしめ, 血中濃度および尿中排泄を CBPC として測定した。Ps. aeruginosa

Fig. 1 Serum level of I-CBPC



NCTC 10490を検定菌とする cup 法を用いた。使用培地は heart infusion agar (pH 7.0), ニッサンである。その結果は Fig.1 に示すとおり, 血中濃度は空腹時投与例では2例平均で30分後に 3.2 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し, 1時間後 2.0 $\mu\text{g/ml}$, 3時間後 1.9 $\mu\text{g/ml}$, 5時間後 1.9 $\mu\text{g/ml}$ と漸減した。食直後投与例では2例平均で30分後 2.4 $\mu\text{g/ml}$, 1時間後 4.4 $\mu\text{g/ml}$ と空腹時投与に比しピークが遅延し, 3時間後 3.0 $\mu\text{g/ml}$, 5時間後 2.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄は空腹時投与例では服用後から2時間までに 8.0 mg, 2~4時間後に 38.7 mg, 4~6時間後に 23.6 mg であり, 2~4時間内に排泄量が最大であり, 6時間までの総排泄量は 70.3 mg であり, 6時間までの回収率は 14.1% (CBPC として 18.4%) であった。食直後

Table 1 MIC of I-CBPC and CBPC

Organism	No. of strains	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
			3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
Pseudomonas	49	I-CBPC	1	0	0	2	13	17	16
	47	CBPC	0	0	0	1	11	16	19

Table 2 Acute simple cystitis

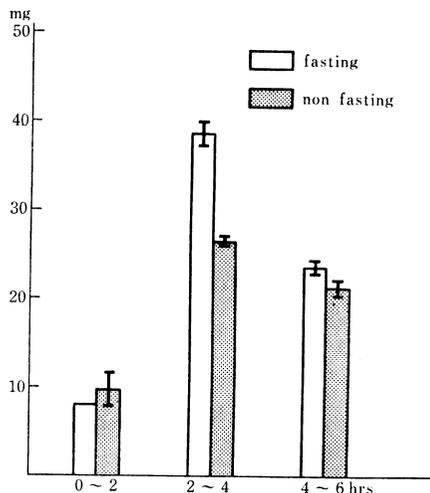
Dosage 2g/day p. o. for 7 days

No.	Case	Sex	Age	Urine culture cells/ml	Treatment day of disappearance			Efficacy	Side effect	Remarks
					of symptoms	of bacteria	of WBC			
1	H.K.	♀	61	<i>Paracolon</i> >10 ⁵	3	3	3	++	--	recurred 7 days after discontinuance of administration
2	M.I.	♀	25	<i>E. coli</i> >10 ⁵	4	4	4	+	--	
3	K.O.	♀	28	<i>E. coli</i> >10 ⁵	improved on day 4	7	4	+	general fatigue	
4	K.S.	♀	51	<i>E. coli</i> >10 ⁵	improved on day 6	6	not disappeared on day 6	--	--	
5	T.U.	♀	22	<i>E. coli</i> >10 ⁵	3	3	not disappeared on day 3	+	--	recurred 6 days after discontinuance of administration
6	N.T.	♀	32	<i>E. coli</i> 10 ⁶	2	3	3	++	--	administered for 3 days
7	T.O.	♀	53	<i>E. coli</i> 10 ⁷	10	3	3	+	--	administered for 3 days
8	I. T.	♀	41	<i>E. coli</i> 10 ³	3	3	3	++	--	administered for 3 days

Table 3 Chronic cystitis and pyelonephritis

No.	Case	Age	Diagnosis	Basic disease	Before treatment			After treatment			Response	Side effect
					Urine culture	ESR	CRP	Urine culture	ESR	CRP		
1	M.T.	67	chronic cystitis	cystostomy	<i>Prot. v.</i> >10 ⁵	25		--			+	--
2	T.S.	38	"	neurogenic bladder	<i>Rettgerella</i> >10 ⁵		--	<i>Ps. aeruginosa</i> >10 ⁵	2		--	--
3	Y.M.	12	"	"	<i>Prot. m.</i> >10 ⁵	5	--	<i>Prot. m.</i> >10 ⁵	6	--	--	--
4	K.K.	66	chronic pyelonephritis	cutaneostomy	<i>Enterobacter</i> >10 ⁵	73	+	<i>Ps. aeruginosa</i> >10 ⁵	68	--	--	constipation
5	Y.S.	52	"	"	<i>Providencia</i> >10 ⁵	16	--	<i>Citrobacter</i> >10 ⁵	28	--	--	--
6	T.M.	52	"	renal calculus	<i>Enterobacter</i> >10 ⁵	40	--	--	23	--	+	--
7	T.S.	42	"	"	<i>Ps. aeruginosa</i> >10 ⁴	13	+++	--	15	--	+	epigast- ralgia
8	Y.U.	52	"	"	<i>Prot. v.</i> >10 ⁵	28	--	<i>Prot. v.</i> >10 ⁵			--	--
9	T.H.	61	"	cutaneostomy	<i>Ps. aeruginosa</i> >10 ⁵	70		<i>Klebsiella</i> >10 ⁵ <i>Ps. aeruginosa</i> a few	70	--	--	--
10	K.H.	5	"	ureteric calculus	<i>Ps. aeruginosa</i> >10 ⁵	20		<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁴	4	--	--	--

Fig. 2 Urinary excretion of I-CBPC



	Dose	0~2	2~4	4~6	Recovery
fasting	500 mg	8.0 (800)	38.7 (670)	23.6 (360)	70.3 (18.4%)
non-fasting	500 mg	9.8 (440)	26.5 (150)	21.2 (370)	57.5 (15.1%)

(): urine level, $\mu\text{g/ml}$

投与例では服用後から2時間までに9.8 mg, 2~4時間後に26.5 mg, 4~6時間後に21.2 mgであり, 投与後2~4時間の排泄が最大であり, 6時間までの尿中回収率は11.5% (CBPCとして15.1%)であり, 空腹時投与例に比しやや低率であった (Fig. 2)。空腹時, 食直後投与例とも投与後2時間までの尿中濃度が高く, 2例平均で空腹時投与例では800 $\mu\text{g/ml}$, 食直後投与例では440 $\mu\text{g/ml}$ であった。

〔Ⅲ〕 臨床的検討

急性単純性膀胱炎8例と慢性複雑性尿路感染症10例にたいして本剤を使用した。投与量は原則として2 gを1日4回に分服, 1週間投与した。女子急性単純性膀胱炎8例の起炎菌は7例が *E. coli*, 1例が *Paracolon*であった。投与方法は5例に1日2 g 7日間, 3例に1日2 g 3日間投与した。効果判定基準は(1)自覚症状, (2)尿中白血球, (3)尿中細菌, の3項目について, すべての項目が72時間後に消失した場合を著効, いずれかの項目が72時間以後5日以内に消失または改善した場合を有効とし, それ以外を無効とした。その結果, 著効3例, 有効4例, 無効

1例であった。著効, 有効をあわせた有効率は87.5%であった。著効および有効の成績を得, 1週間投与した2例は投与中止後6~7日目に再燃した (Table 2)。

慢性複雑性尿路感染症は7例が腎盂腎炎, 3例が膀胱炎である。菌種別には *Enterobacter* 2例, *Proteus group* 4例, *Providencia* 1例, *Pseudomonas* 3例であった。投与方法は成人9例はすべて1日2 g分4で服用させ, うち8例は7日間, 1例は42日間使用した。小児の1例は1日量1 gとし分4で7日間投与した。効果判定は投与開始後8日目に起こない, 臨床効果は参考にとどめ, 尿中細菌の消失または細菌数が 10^3 以下に減少したものを細菌学的に有効としたが, 菌交代がおきたもの, 尿中細菌数が不変または増加したものを無効とした。その成績は Table 3 のとおり, 有効3例, 無効7例で有効率30.0%であった。菌種別には *Proteus vulgaris* と *Enterobacter* の各1例に菌消失をみた。 *Pseudomonas* 感染例3例中1例は消失, 1例は尿中細菌数の著減をみたが, *Klebsiella* の出現をみ, 他の1例は $10^4/\text{ml}$ 残存した。本剤投与8日目に *Pseudomonas* の消失をみた No. 7症例では投与開始16日目に再び $10^3/\text{ml}$ の尿中細菌数をみとめた。本症例は腎結石で保存的に治療中であり, 既存の抗緑膿菌性抗生物質の投与で過去に尿中細菌が全く無菌化したことはなく, 本剤投与で一時的にしる初めて菌陰性化をみたものである。治療前に他菌種であり治療後に *Pseudomonas* が出現したものが2例あった。

急性例, 慢性例あわせて18例中, 自覚的副作用としては全身倦怠感1例, 胃痛1例, 便秘1例であったが, そのために治療を中止した症例はなかった。血液生化学的に GOT, GPT, Al-P, BUN, Cr, Jaundice index (J.I) を本剤投与前後に測定したところ, 慢性腎炎を併発した

Fig. 3 Clinical laboratory test

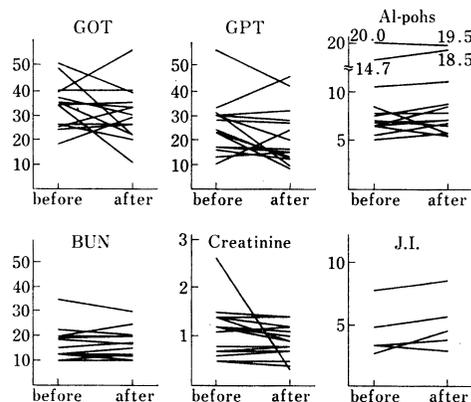


Table 4 Clinical laboratory test

No.	Name	GOT		GPT		Al-phos		BUN		Creatinine		J.I.		
		before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	
Acute	1	H.K.		32		28			17.5		0.7			
	2	M.I.	34	11	23	13	6.5	8.4	12.5	12.5	0.6	0.7	7.8	8.6
	3	K.O.	37	30	23	8	6.5	5.4	15.0	17.5	0.7	0.7		
	4	K.S.	39	56	33	46	6.8	7.1	12.5	10.0	0.8	0.8		
	5	T.U.	26	20	17	15			22.5	20.5	1.1	1.2		
	6	N.T.	25	33	30	28	5.6	6.7	19.5	20.0	1.5	1.4		
	7	T.O.	34	35	28	27	7.1	6.5	18.5	17.0	1.1	1.2		
	8	T.T.	35	33	30	32	6.5	7.1	12.5	12.0	1.2	1.1		
Chronic	1	M.T.	40	40	30	20	7.8	7.8	20.0	20.0	0.8	0.8	4.8	5.7
	2	T.S.	26	26	16	12	5.4		25.0		1.4	0.9		3.7
	3	Y.M.	35	22	24	12	14.7	18.5	10.0	10.0	0.5	0.4		
	4	K.K.		39		28		10.2		20.6	1.2	1.0	3.3	3.8
	5	Y.S.	26		11		8.4	5.8		15.0	1.2	0.9	2.6	4.5
	6	T.M.	24	26	13	15	10.4	11.1	35.0		2.6	0.3	3.4	2.9
	7	T.S.	51	39	57	42	7.8		12.5	15.0	0.7	0.8	7.3	
	8	Y.U.	49	22	31	9	7.5	8.7	20.0	25.0	1.4	1.4		
	9	T.H.	18	29	10	24	5.1	5.7	35.0	30.0	1.4	1.2		
	10	K.H.	37	30	17	16	20.0	19.5	10.0	12.5	0.5	0.5		

症例でGOT, GPT が軽度上昇した1例以外, 異常値をしめすものはなかった。42日間投与した No. 7の慢性腎盂腎炎の症例でも特記すべき副作用はみられなかった (Fig. 3, Table 4)。

[IV] 考 按

Table 5 に教室における尿路感染菌分離頻度の年次的変遷 (1962~1972) をしめた。約10年間でグラム陰性桿菌の分離頻度が1962年の76%から1972年の81%に増加し, グラム陽性球菌は1962年の24%から1972年の19%へと減少した。グラム陰性桿菌の中で *Escherichia* と *Paracoli group* が年次変遷があまりみられない反面, *Proteus group* は漸減し, *Pseudomonas* は1962年10%から1972年17%と増加し, 10年平均して16.4%分離されている。*Pseudomonas* の薬剤感受性は既存薬剤では CL, PLBお

よびGM 以外にはほとんど耐性であるが, CL, PLB のようなポリペプチド系薬剤は腎毒性のため使用される機会は少ない。結局 *Pseudomonas* 感染症に使用する薬剤は GM, CBPC, SBPC に限定されてくる。

本剤は経口できる半合成ペニシリンであり, 体内で急速に水解されて CBPC とインダノール系物質になるため *in vivo* では CBPC としての抗菌作用を持つと考えられている³⁾。本剤 500 mg から 382 mg (76.4%) の C-BPC が遊離されると言われている²⁾。

本剤は *in vivo* で急速に CBPC とインダノールとに代謝される。また本剤に PCG が一部含まれており, bioassay にあたって検定菌に *Pseudomonas* を用いれば, PCG が除外されるので都合がよい。

われわれの成績では500 mg投与で最高血中濃度は4.4 µg/ml であり, KNIRSCH⁴⁾の成績と大差なかった。血

Table 5 Annual variation of clinical isolates in urinary tract infection

(%)

	1962	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	Total
<i>Escherichia</i>	49 (23.5)	20 (20.6)	37 (35.2)	35 (35.0)	35 (25.2)	40 (24.7)	79 (34.4)	36 (21.8)	42 (21.1)	373 (26.6)
<i>Paracoli Gr.</i>	41 (20.1)	12 (12.4)	9 (8.5)	6 (6.0)	33 (23.7)	28 (17.3)	42 (18.3)	29 (17.5)	42 (21.1)	242 (17.5)
<i>Proteus Gr.</i>	39 (19.1)	19 (19.6)	11 (10.4)	11 (11.0)	25 (18.0)	42 (25.9)	41 (17.8)	30 (18.1)	31 (15.5)	249 (17.7)
<i>Pseudomonas</i>	21 (10.3)	26 (26.8)	16 (15.2)	24 (24.0)	25 (18.0)	20 (12.3)	41 (17.8)	23 (13.9)	34 (17.0)	230 (16.4)
Other rods	5 (2.5)	4 (4.1)	4 (3.8)	8 (8.0)	6 (4.3)	7 (4.3)		17 (10.3)	12 (6.0)	63 (4.5)
<i>Staphylococcus</i>	46 (22.4)	15 (15.5)	20 (19.0)	10 (10.0)	7 (5.0)	18 (11.1)	21 (9.1)	19 (11.5)	19 (9.5)	175 (12.5)
Other Cocci	3 (1.5)	1 (1.0)	8 (7.6)	6 (6.0)	8 (5.8)	7 (4.3)	6 (2.6)	11 (6.6)	19 (9.5)	69 (4.9)
Total strains	204	97	105	100	139	162	230	165	199	1401

中濃度と食事との関係については、食後に内服する場合は空腹時よりもピークが30~45分遅延するが、濃度自体は変わらないという¹⁾。また投与量と血中濃度との関係については、ある程度までは dose response がえられるがそれ以上になると下痢をおこすため消化管からの吸収がわるくなり、比例関係がくずれる。26g/日の大量投与で血中濃度が40 µg/mlまで上昇したという報告がみられる。またより高い血中濃度を得るためには1回投与よりも分割投与のほうがよいともいわれている¹⁾。

本剤は6時間までの尿中回収率が約30%と比較的良好であるというが⁴⁾、われわれの成績では6時間までに空腹時投与で14.1%(CBPCとして18.4%)、食直後投与例で11.5%(CBPCとして15.1%)の成績であった。しかし、投与後2時間までは空腹群で800 µg/ml、食後群440 µg/mlの高い尿中濃度をえた。したがって、*Pseudomonas* やインドール陽性 *Proteus* などの高度耐性菌においても尿中濃度>MICという関係が充分成立すると考えられ、これらの菌種による尿路感染症にたいして有効であろうと思われる。

緑膿菌を起炎菌とする尿路感染症にたいして TURCK は5例中3例⁴⁾、BAKERらは4例中2例²⁾、HOLLOWAYらは18例中14例に効果を得たと報告している⁵⁾。緑膿菌感染症にたいするわれわれの成績は慢性症の3例中1例は本剤投与8日目に細菌消失、1例に減少をみとめたが、緑膿菌の再出現と他菌の出現をみた。急性膀胱炎8例では著効3例、有効4例(有効率87.5%)であり、慢

性腎盂腎炎、慢性膀胱炎10例では細菌学的に有効であったものは3例であった。

本剤の独特の臭気と苦味のために主に消化器系の副作用が多く、TURCK⁴⁾は26例中口内苦味感を訴えたもの11例、嘔気9例、下痢7例、放屁4例などをあげている。消化器以外にも、めまい、掻痒、皮疹なども報告されている^{2),4)}。欧米の報告では苦味を消すため、ミルクまたはジュースと一緒に内服させて成功したという²⁾。生化学的には欧米例でかなりの大量投与にGOTの上昇がみられた報告があるが¹⁾、今回本剤を使用した18例では、血液生化学的検査に異常をみとめたものはなかった。

[V] 結 語

I-CBPCの緑膿菌にたいする抗菌力、体内濃度の測定をおこない、尿路感染症患者18例に本剤を使用した成績と副作用についてのべた。

参 考 文 献

- 1) KNIRSCH, A.K. *et al.*: Pharmacokinetics, toleration, and safety of indanyl carbenicillin in man. *J. Inf. Dis.* 127: 105~110, 1973
- 2) BAKER, D.A. & V.T. ANDRIOLE: The treatment of difficult urinary tract infections with carbenicillin indanyl sodium. *J. Inf. Dis.* 127: 136~142, 1973
- 3) BULTER, K. *et al.*: Indanyl carbenicillin: Chemistry and laboratory studies with a new semi-synthetic penicillin. *J. Inf. Dis.* 127: 97~104, 1973

4) TURCK, M.: The treatment of urinary-tract infections with an oral carbenicillin. J. Inf. Dis. 127: 133~135, 1973

5) HOLLOWAY, W.J. & W.A. TAYLOR: Longterm oral carbenicillin therapy in complicated urinary tract infections. J. Inf. Dis. 127: 143~145, 1973

FUNDAMENTAL STUDIES AND CLINICAL EVALUATION OF CARBENICILLIN INDANYL SODIUM

TAKASHI KAWABATA, SHINICHI NAGATA, YOSHITADA OHI and KENICHIRO OKAMOTO
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Carbenicillin indanyl sodium (I-CBPC) is a semisynthetic penicillin developed at Pfizer incorporated. This ester is acid-stable and is hydrolyzed *in vivo* to produce carbenicillin.

MICs of I-CBPC and CBPC against 49 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections were measured. MICs of I-CBPC ranged more than 25 $\mu\text{g/ml}$ in 48 of 49 strains, while CBPC ranged more than 25 $\mu\text{g/ml}$ in all strains. Serum levels and urinary excretions were measured by cup method in 4 healthy adult volunteers with administration of 500 mg of I-CBPC p.o.; 2 were on fasting and the other 2 were on non fasting. Peak serum levels were obtained 30 minutes after the administration in fasting group recording 3.2 $\mu\text{g/ml}$, although peak level of 4.4 $\mu\text{g/ml}$ was marked one hour later in non fasting group.

Total recovery ratio in the urine up to 6 hour reached to 14.1% in fasting group and 11.5% in non fasting group. The highest urine level was recorded 800 $\mu\text{g/ml}$ in fasting group and 440 $\mu\text{g/ml}$ in non fasting group up to 2 hour after the administration. Two grams of I-CBPC were given to 18 patients of urinary tract infections for 7 days.

Excellent in 3 cases and fair in 4 cases were resulted in 8 cases of acute simple cystitis. Thirty percent of bacterial response was required in 10 cases of chronic complicated urinary infections.

General fatigue, upper abdominal pain and constipation were complained in 3 patients. No pathological finding was found in blood chemistry in all patients.