

産婦人科領域における Carbenicillin indanyl sodium の基礎的、臨床的検討

高瀬善次郎・白藤博子・内田昌宏・金光みどり

川崎医科大学産婦人科学教室

経口用 carbenicillin である carbenicillin indanyl sodium (以下、I-CBPC) は経口投与後の吸収率がよく、生体内において水解され、CBPC として作用する¹⁾。遊離された indanol は20時間以内にそのほとんどが 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。そしてこれらのものの毒性は動物実験では無いといわれている²⁾。

われわれは I-CBPC について、2, 3の実験を行ない、また、産婦人科領域の感染症にも応用したので、その成績を報告する。

〔I〕 各種移行濃度

Standard curve は pH 7.0 buffer 希釈を行ない、test strain に、初めは *Pseudomonas* を使用したが、臍帯血、羊水、乳汁などへの移行濃度が測定出来ないの、*B. subtilis* ATCC 6633 を用いた。また培地は heart infusion agar を使用し、disc 法にて測定した。

1. 母体血清中濃度

I-CBPC 500 mg を母体に経口投与後、2時間で peak に達し 6.06 $\mu\text{g/ml}$ の値をしめし、以後順次減少して、5時間で 0.43 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお、採取時間の下に () で示した数字は、各症例数であり、表中の各濃度は、その平均値である (Table 1)。

2. 臍帯血清中濃度

経口投与後1時間30分で臍帯血清中の濃度が測定可能となり 0.37 $\mu\text{g/ml}$ であったが、peak は母体血清中濃度

より遅れて、3時間で 1.06 $\mu\text{g/ml}$ であった。また7時間では、母体血清中濃度は trace であったが、臍帯血清中濃度は 0.21 $\mu\text{g/ml}$ であった。一般に従来の抗生物質では、臍帯血への移行は母体血の約3分の1から8分の1程度みられるものであるが³⁾、本剤も同様に約6分の1強の移行がみられた (Table 1)。

3. 羊水移行濃度

羊水中への移行は、1時間30分から測定可能となり、その濃度は 0.30 $\mu\text{g/ml}$ で、peak は4時間45分で 2.6 $\mu\text{g/ml}$ を示し、12時間30分でも、なお 0.58 $\mu\text{g/ml}$ であった。従来の抗生物質の羊水中への移行は、一般に低いのであるが⁴⁾、本剤は経口投与剤としては、羊水中移行は良いものと思われる (Table 1)。

4. 乳汁中移行濃度

産褥1週間以内の授乳中の褥婦に I-CBPC を1回500 mg, 1,000 mg を経口投与し、投与後1時間毎に経時的に乳汁を採取し、移行濃度を測定した。なおその成績は各3例の平均値である (Table 2)。

一般に抗生物質の乳汁移行は低く⁴⁾、特に合成PC系は低いのであるが、本剤は比較的移行が良好であり、500 mg, 1,000 mg 投与群ともに、2時間で peak に達し、それぞれ 1.31 $\mu\text{g/ml}$, 2.63 $\mu\text{g/ml}$ であり、6時間でも 0.62 $\mu\text{g/ml}$, 0.86 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。

以上の各種濃度を図に示すと Fig.1 のとおりである。

なお、臍帯血、羊水などはその性質上1つの症例について時間を追って測定することは不可能であり、便宜上

Table 1 Navel cord blood and amniotic fluid levels following administration of I-CBPC 500 mg

	30' (4)	45' (2)	1° (4)	1°30' (4)	2° (4)	2°30' (4)	3° (3)	4° (1)	4°45' (2)	5° (2)	7° (2)	12°30' (2)
Serum in mother's body	trace	0.36	0.43	2.61	6.06	4.65	2.60	0.43	0.48	0.43	trace	trace
Navel cord blood	trace	trace	trace	0.37	0.78	0.88	1.06	0.43	0.53	0.36	0.21	trace
Amniotic fluid	trace	trace	trace	0.30	0.43	0.66	0.73	0.78	2.6	1.1	0.43	0.58

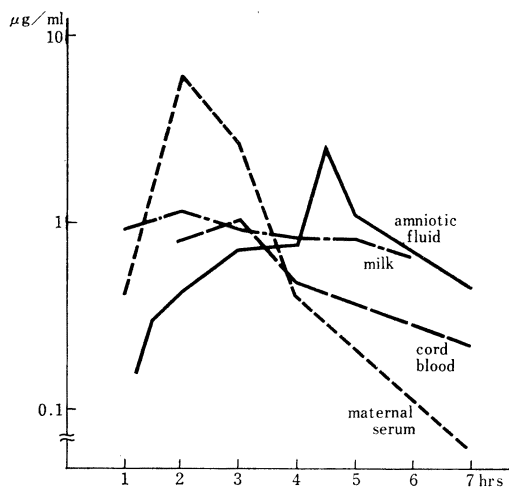
($\mu\text{g/ml}$)

Table 2 Concentration of I-CBPC in mother's milk

	1	2	3	4	5	6
500 mg (3)	0.95	1.31	0.94	0.83	0.80	0.62
1,000 mg (3)	1.50	2.63	1.90	1.70	1.17	0.84

(μg/ml)

Fig. 1 Milk, navel cord blood and amniotic fluid levels of CBPC following 500 mg of I-CBPC administration



個々の症例の平均値を線で結んでその消長を示した。また母体血清も臍帯血、羊水移行を調べる上の対照として、これらの同一患者から個々に採取したものであって、それぞれの症例の平均値である。

〔II〕臨床成績

効果判定基準は、著効(++)、有効(+), 無効(-)の3段階とし、その基準は次のとおりである。

著効：主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合。

有効：主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合。

無効：主要自覚症状が3日以上経過しても改善されない場合。

なお手術、切開などの外科的療法を併用して効果のあったものは著効とせず、すべて有効と判定した (Table

3)。

1) 前期破水

症例1~4は前期破水の患者に1日2gを使用したものであり、分娩後の子宮内感染および新生児の感染症もみられず、全例有効であった。

2) 乳腺炎、乳腺膿瘍

症例5, 6は乳腺炎、症例7, 8は乳腺膿瘍に1日2gを使用した症例である。

症例5, 6は菌の検出は不能であるが、ともに有効であった。

症例7は *Staph. aureus*, 症例8は *E. coli* による乳腺膿瘍であったが、ともに切開排膿を行なうことにより有効であった。

3) 子宮附属器炎

症例9, 10は子宮附属器炎に使用した例であるが、疾患の性質上菌の検出は不能であった。投与量は2例とも1日2gを使用し、1例無効、1例有効であった。

4) 急性膀胱炎

症例11~15は急性膀胱炎であり、全例とも1日2gを使用した。原因菌はすべて *E. coli* であった。

症例11, 13, 14は著効を示したが、症例12は症状の改善は全くみられず無効であり、症例15においては、菌数の減少はみられたが陰性にならず無効であった。

5) 子宮頸癌術後の腎盂腎炎

症例16の1例にすぎないが、1日4gを使用した。原因菌は *Pseudomonas* であり、感受性 disc による成績ではCBPCに耐性株であった。また *in vitro* によるMICは50 μg/mlであったが、1日4gの経口投与では菌数は不変であり無効であった。

しかし投与中止後、CBPC 1回4gを朝夕5%ブドウ糖液 500 ml に溶解し、点滴静注することにより治癒した症例であり、*Pseudomonas* 感染症に対する本経口剤の限界を感じさせる症例であった。

〔III〕副作用

食欲不振、胃部不快感などの消化器症状を認めたものが16例中2例にあった。

また、GOT, GPT, Al-P, BUN などについて、投与前後に検査し得た症例は、7, 8, 16の3例にすぎないが、Table 3 のとおり異常は認められなかった。

〔IV〕まとめ

1) Carbenicillin indanyl sodium (I-CBPC) 1回500 mg を経口投与し、産婦人科領域の各種移行濃度を測定した。

i) 母体血清中濃度は2時間で peak に達し、6.06

Table 3 Clinical results

Case	Age	Diagnosis	Organisms	Sensitivity	Dosage			Effectiveness	Side effects	Remarks
					Daily dose	Duration (day)	Total dose			
1	26	Rupture of bay	(-)		0.5g×4	3	6g	(+)	(-)	
2	29	"	(-)		0.5g×4	2	4g	(+)	(-)	
3	22	"	(-)		0.5g×4	4	7g	(+)	(-)	
4	20	"	(-)		0.5g×4	3	6g	(+)	(-)	
5	31	Mastitis	Not detectable		0.5g×4	5	10g	(+)	(-)	
6	31	"	Not detectable		0.5g×4	7	14g	(+)	(-)	
7	27	Mammary abscess	<i>St. aureus</i>	PCG (-), ABPC (+) CBPC (+), CER (+) EM (+++)	0.5g×4	7	14g	(+)	(-)	Incision GOT:14→18 GPT:18→20 A.P:30→35 BUN:10→12
8	33	"	<i>E. coli</i>	ABPC (+), CBPC (+) CER (+++), KM (+) GM (+++), CL (+++)	0.5g×4	7	14g	(+)	(-)	Incision GOT:11→12 GPT:12→10 A.P:40→36 BUN:14→8
9	37	Adnexitis	Not detectable		0.5g×4	5	10g	(-)	(-)	
10	35	"	Not detectable		0.5g×4	8	16g	(+)	(-)	
11	27	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	CBPC (+), ABPC (+) CER (+++), CL (+) GM (+++), KM (+++)	0.5g×4	5	10g	(++)	(-)	No. of bacteria 32,000→0
12	33	"	"	CBPC (+), ABPC (-) CER (+), CL (+) GM (+++), KM (+)	0.5g×4	4	8g	(-)	(-)	No. of bacteria 14,000→No change
13	39	"	"	CBPC (+++), ABPC (+) CER (+++), CL (+) GM (+++), KM (+++)	0.5g×4	5	9g	(++)	Anorexia	No. of bacteria 62,100→0
14	21	"	"	CBPC (+), ABPC (+) CER (+), CL (+) GM (+++), KM (+)	0.5g×4	5	10g	(++)	(-)	No. of bacteria 23,000→0
15	18	"	"	CBPC (+), ABPC (+) CER (+), CL (+) GM (+++), KM (+)	0.5g×4	5	10g	(-)	Gastric discomfort	No. of bacteria 31,000→10,000
16	51	Post-operative infection of uterus cancer Pyelonephritis	<i>Pseudomonas</i>	CBPC (-), GM (+++) PLB (+++), CL (+)	1 g×4	5	20g	(-)	(-)	No. of bac.; 10 ⁵ No change GOT:19→18 GPT:20→22 A.P:60→72 BUN:14→15

μg/mlであった。

ii) 臍帯血清中濃度は従来の抗生物質と同様であり、peakは3時間値で1.06 μg/mlで、母体血清中濃度の約6分の1である。

iii) 羊水中への移行は、経口投与剤としては高く、4時間45分値で2.6 μg/mlとpeakになり、12時間を過ぎても0.58 μg/mlである。

iv) 乳汁中への移行は一般に低く、特に合成PCは移行が悪いのであるが、本剤では良好であり、500 mg投与では2時間においてpeak値1.31 μg/mlを示し、1,000 mg投与群では同じく2時間値で2.63 μg/mlのpeakに達した。

2) I-CBPCを産婦人科領域の感染症16例に使用し、1日量2 g 15例、4 g 1例を経験したが、その結果、著効3例、有効9例、無効4例であった。

なお原因菌が *Pseudomonas* の子宮癌術後の腎盂腎炎は、従来から難治性のものであるが、I-CBPC 1日4

gの投与では無効であり、CBPC 1日4 gの点滴静注を1日2回行なうことにより治療したものであって、経口剤の限界を感じさせる。

3) 副作用は食欲不振、胃部不快感の消化器症状が2例にみられただけである。

文 献

- 1) BUTLER, K.: Metabolism and laboratory studies with indanyl carbenicillin. *Del. Med. J.* 43: 366~375, 1971
- 2) 木村義尚, 他: Carbenicillin Indanyl Sodiumの吸収, 分布, 代謝および排泄。 *Chemotherapy* 23(2):591~601, 1975
- 3) 高瀬善次郎, 他: 産婦人科領域における Carbenicillinの基礎的, 臨床的検討。 *Chemotherapy* 17(7): 1249~1252, 1969
- 4) 古谷博, 他: 産婦人科領域における Pivampicillinの臨床的検討。 *Chemotherapy* 22(4): 654~658, 1974

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF CARBENICILLIN INDANYL SODIUM IN THE TREATMENT OF INFECTIONS IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, HIROKO SHIRAFUJI,

MASAHIRO UCHIDA and MIDORI KANEMITSU

Kawasaki Medical College, Obstetrics and Gynecology

From some basic studies and our clinical experience with carbenicillin indanyl sodium (I-CBPC) in the treatment of infections in the field of obstetrics and gynecology, the results are summarized as follows.

1. Concentrations of I-CBPC after a single oral dose of 500 mg in blood, amniotic fluid and milk were determined.

- i) The concentration in the mother's blood reached a peak 2 hours after administration with a level of 6.06 μg/ml.
- ii) The navel cord blood level was similar to that of other existing antibiotics and its peak level was obtained 3 hours after administration with a level of 1.06 μg/ml, one sixth of the mother's blood level.
- iii) The concentration amniotic fluid of I-CBPC was rather high for an oral dosage form and was 2.6 μg/ml at a peak level which was obtained 4 hours and 45 minutes after administration and was still 0.5 μg/ml even after 12 hours.
- iv) The concentration in mother's milk of I-CBPC was high in contrast with other antibiotics, particularly synthetic penicillins which are usually known to show low concentration in mother's milk.

The peak level obtained 2 hours after an oral administration of 500 mg of I-CBPC showed 1.31 μg/ml and that of 1000 mg was 2.63 μg/ml which was also after 2 hours.

2. I-CBPC was administered orally at a daily dose of 2 g in 15 patients and 4 g in one patient, a total of 16 patients with gynecological infections. Excellent result was obtained in 3 cases, good result in 9 and failure in 4. In the one case of intractable pyelonephritis due to *Pseudomonas*, which was infected following operation of uterus cancer, I-CBPC in daily dose of 4 g was unsuccessful and this particular case was cured with intravenous infusion of 8 g/day of CBPC given in two divided doses. Here seems to be somewhat limitation in the clinical applicability of the oral form of antibiotic.

3. Side effects were observed in 2 cases, anorexia in one case and gastric discomfort in the other case.