

Carfecillin に関する研究

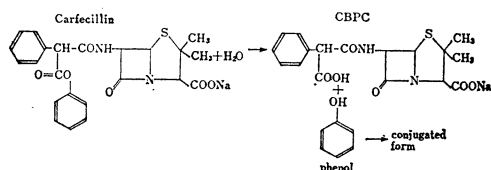
真下啓明・深谷一太・国井乙彦・鈴木 誠

東京大学医科学研究所内科

まえがき

Carfecillin は Carbenicillin (CBPC) の phenyl ester で, Indanyl CBPC (I-CBPC) と同様に経口投与により腸粘膜から吸収され, 直ちにそこに存在するエステラーゼの作用をうけ, 加水分解して, Fig. 1 のように CBPC

Fig. 1 Structure of carfecillin and its transformation



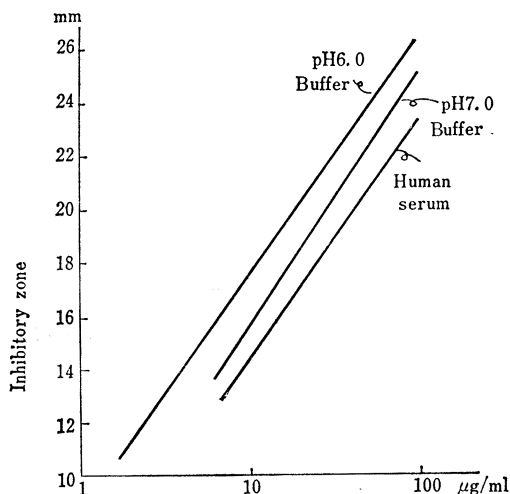
と Phenol とを生じ, CBPC として門脈から肝を経て大循環に入り抗菌力を発揮する。すなわち, 本物質は I-CBPC¹⁾ と同一構想の下に緑膿菌・プロテウスなどによる主として尿路感染症に対する経口用製剤として英国 Beecham 社にて開発された。同時に遊離される Phenol についても体内運命が検討され, 肝到達以前においてすでに抱合体となり, 肝を経由したのちには遊離型を検出せず, すべて腎から速やかに排泄されるためその毒性は問題とならないことが知られた。重症の緑膿菌感染症を CBPC の注射療法で制圧したあとの維持療法として使用することも試みられた。私どもは本物質について主としてエステル体からの CBPC の生成にかんして関心を抱き検討を行ない, また臨床的にも使用したのでその成績を報告する。

I 実験方法ならびに成績

1. 血中濃度, 尿中排泄

Bioassay 用標準曲線は Fig. 2 に示すように, 検定菌は緑膿菌 NCTC 10490, 培地は H. I. 寒天 (栄研) を用いる薄層カップ法によった。標準液を pH 6.0 1/15 M 磷酸緩衝液, pH 7.0 1/15 M 磷酸緩衝液, ヒト血清でそ

Fig. 2 CBPC standard curves by various dilutions



れぞれ希釈したときの標準曲線はいくぶんの差異を示した。以下の Bioassay における読取りはすべて pH 7.0 磷酸緩衝液希釈のものを基準として行なった。

健康成人男子 volunteer 10 例に Carfecillin 1g を早朝空腹時に水 150ml とともに服用させ, 2 時間後まで摂食を禁じ, 2 時間後水 300ml 飲用, さらに 4 時間後に水 150ml を飲用させ, 血中濃度, 尿中排泄を検討した。その成績は Table 1 のとおりである。測定不能のさい

Table 1 Serum levels and urinary excretion of CBPC following 1g of carfecillin administration (n=10)

	20	40 min.	1	1.5	2	4	6hr.
Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	2.6 ± 2.1	6.2 ± 3.1	8.1 ± 2.8	6.6 ± 2.5	5.6 ± 2.0	0.3 ± 0.6	trace
		0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6hr.	0 ~ 6hr.		
Urinary recovery(%)*		27.1 ± 10.3	13.2 ± 5.8	4.1 ± 1.5	44.4 ± 14.4		
Urinary level ($\mu\text{g/ml}$)		2,517 $\pm 1,309$	855 ± 852	352 ± 124			

Mean±SD

* The urinary recovery expressed as % of CBPC

には0として平均値を算出した。尿中排泄率は投与された Carfecillin の当量の Carbenicillin に対する%で示す。

健康成人 volunteer 5例について Carfecillin と I-CBPC とを各1gずつ空腹時に cross over 法で投与して血中濃度、尿中排泄を比較した。摂水・摂食の制限は前実験と同様である。血中濃度の成績は Fig.3 のとおりで、ピーク値は Carfecillin でわずかに高く、消失速度がわずかに早い傾向を示したが、ほぼ大差のないものと考えられた。Table 2 はこれを標準偏差値とともに示したものである。

Fig.3 Serum levels of CBPC following 1g of carfecillin or I-CBPC administration in cross over test

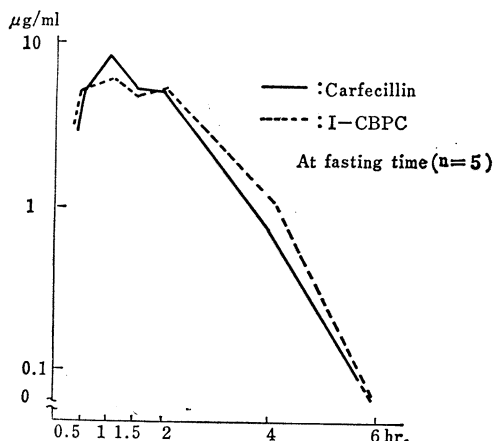


Table 2 Serum levels of CBPC following 1g of carfecillin or I-CBPC administration in cross over test (n=5)

	µg/ml					
	0.5	1	1.5	2	4	6 hr.
Carfecillin	5.0 ±3.4	8.2 ±2.2	5.3 ±2.1	5.2 ±2.4	0.7 ±1.1	trace
I-CBPC	5.2 ±3.0	6.3 ±2.9	4.8 ±2.3	5.5 ±2.1	1.1 ±0.5	trace

Mean±SD

尿中排泄率は Table 3 に示すとおりで、同じく投与された Carfecillin または I-CBPC の当量の CBPC に対する%で示す。Carfecillin のほうが I-CBPC よりやや大きい値を示した。尿中濃度は Table 4 に示すとおりで、Carfecillin のほうがかなり高い濃度であった。尿量との関係もあるが、排泄率に相応している成績とみなされる。

2. 臓器内濃度

Table 3 Urinary recovery of CBPC following 1g of carfecillin or I-CBPC administration in cross over test (n=5)

	0~2	2~4	4~6 hr.	0~6 hr.
Carfecillin*	25.7 ±7.5	19.4 ±9.0	3.3 ±1.3	48.4 ±5.7
I-CBPC*	20.3 ±10.0	11.0 ±3.9	3.8 ±0.6	35.1 ±13.5

Mean±SD

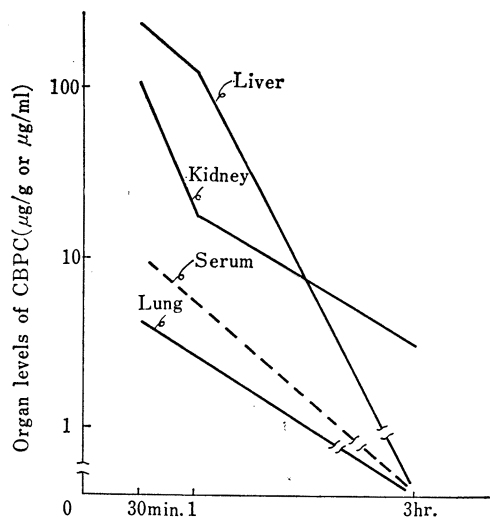
* The urinary recovery expressed as % of CBPC

Table 4 Urinary levels of CBPC following 1g of carfecillin or I-CBPC administration in cross over test (n=5)

	µg/ml		
	0~2	2~4	4~6 hr.
Carfecillin	3,060	2,150	287
I-CBPC	1,728	1,146	342

ddD 系4週♂マウスに 0.4g/ml 濃度の Carfecillin 水溶液 0.5ml/kg (200mg/kg) を経口投与し、1群3匹ずつを30分、1、3時間後にエーテル麻酔後放血致死させて臓器をとり出し、pH 7.0 磷酸緩衝液で5倍希釈の下にホモジナイズし、遠沈上清を検体とした。その成績は Fig.4 のとおりで、投与後1時間の時点での濃度値の順序は肝、腎、血清、肺であった。

Fig.4 Organ levels of CBPC following oral administration of carfecillin to mice in dose of 200 mg per kg



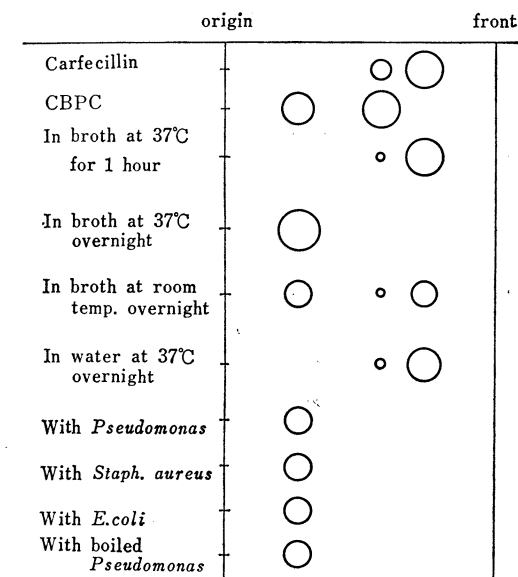
3. 各種溶液中の Carfecillin の加水分解

展開溶媒系は Methylisobutylketone : 酢酸 : 水=6 : 1:1 のものを用い、Merck シリカゲル薄層ガラス平板

No. 5715 を使用した。また、検定菌は *B. subtilis* ATCC 6633 を使用した。

Fig. 5 はブイオン、蒸留水中に Carfecillin を溶解しておいたときの Bioautogram を示す。最上列は Carfe-

Fig. 5 Bioautograms of carfecillin in broth or distilled water

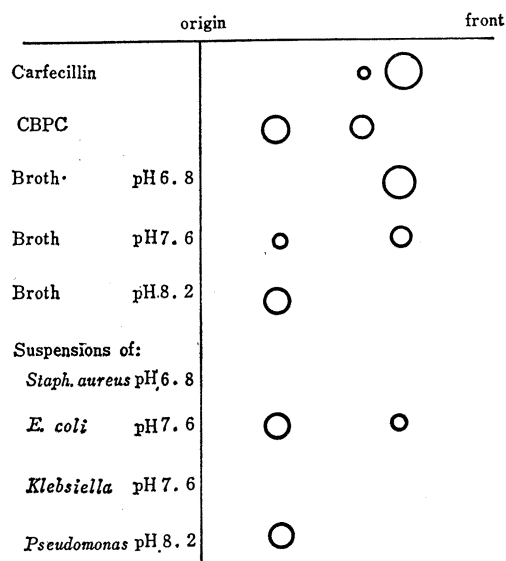


cillin 標準液をスポットしたもので、向って左側の Rf 値の小さいものは含有される PC G の示す阻止円であり、右側のものが Carfecillin そのものを示す。次列は CBPC 標準液をスポットしたもので、含有される PC G の阻止円は比較的大きい。Carfecillin 200 µg/ml 含有ブイオンを 37°C に 1 時間置くと PC G スポットの減少だけを見とめたが、37°C に 1 夜置いたものでは Carfecillin のスポットは消失し、CBPC だけとなった。しかし、室温に 1 夜置いたものでは中間の段階で Carfecillin および PC G の減少、CBPC の出現を同時に示した。また、Carfecillin を蒸留水に溶解して 37°C に 1 夜置いたときには PC G の阻止円の縮小だけを見とめ、CBPC を見とめなかった。また、Carfecillin 溶液中へ緑膿菌、黄色ブドウ球菌、大腸菌の臨床分離株の寒天斜面培養をかきとって 1 白金耳接種したもの、さらに緑膿菌菌液 10 分間煮沸菌体を加えたものを 1 夜 37°C に置いたのも同様に検討したが、すべての場合において CBPC のスポットだけを検出した。

菌を接種して 1 夜培養したのちにブイオンの pH を試験紙で検討すると、黄色ブドウ球菌では pH 6.8、大腸菌 7.6、クレブシエラ 7.6、緑膿菌 8.2 と種々であったので、それぞれの pH に合わせたブイオンを作製し、対照

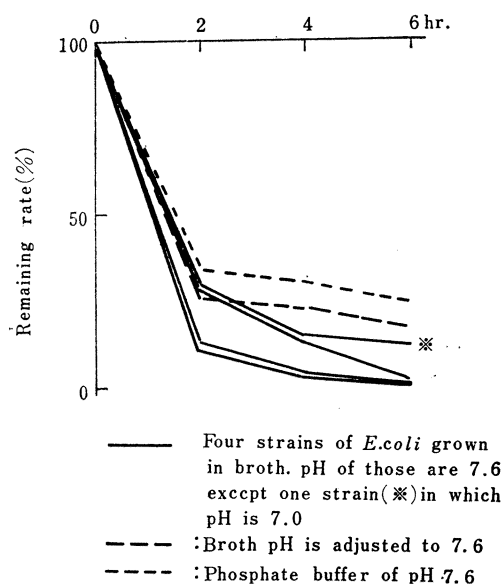
とした。すなわち、Carfecillin 1,000 µg/ml 1 容と菌 1 夜培養ないし対照ブイオン 9 容を加えたものについて、混和直後と 37°C 2 時間後とに薄層平板上にスポットし Bioautogram を作製した。その成績は Fig. 6 のとおりで、pH の影響が大きく、pH 6.8 では 37°C 2 時間後

Fig. 6 Bioautograms of carfecillin incubated with broth or bacterial suspensions for 2 hours



PC G の消失以外あまり変動はなかったが、pH 7.6 のブイオンでは少量の CBPC の出現を見とめ、pH 8.2 のブイオンでは CBPC だけとなり、速やかな転換がみとめられた。黄色ブドウ球菌とクレブシエラ接種ブイオンでは Carfecillin などがすべて酵素により不活化されたためまったく阻止円を見とめなかった。大腸菌の場合は対応する同じ pH の対照ブイオンからいくぶん CBPC への転換が進行した状態を示し、緑膿菌では対応するブイオンと等しく CBPC だけを見とめた。

Fig. 7 は大腸菌臨床分離株 4 株についての Carfecillin 転換の様相を示す。このうち 3 株は 1 夜ブイオン培養液の pH が 7.6 であったが、1 株だけ 7.0 であった。したがって pH 7.6 のブイオンと磷酸緩衝液を対照とし、同様の実験を行ない、2, 4, 6 時間後にそれぞれ Bioautogram を作製して Carfecillin の減少を観察した。その成績は Fig. 7 のように、いずれの溶液中においても減少が速やかにみられるが、4 ないし 6 時間目の残存率は、磷酸緩衝液、ブイオン、pH 7.0 の株のブイオン培養、pH 7.6 の株のブイオン培養の順に小となり、ブイオン

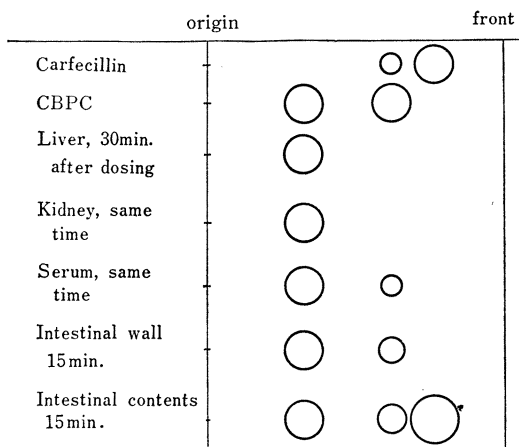
Fig. 7 Decrease of carfecillin following incubation with *E. coli* strains

および細菌の影響が pH とともに存在することが知られた。

4. マウスに投与時の各臓器・血清の Bioautogram

Carfecillin 4,000 mg/kg をマウス 2 匹に経口投与し、30 分後肝・腎をとり出し直ちに沸騰水浴中に 2 分間置いたのち、pH 7.0 磷酸緩衝液で 5 倍希釈の下にホモジナイズした。その遠沈上清と、血清を同じく 5 倍希釈したもの、ならびに腸壁および腸内容を 15 分後にとり出しよく

Fig. 8 Bioautograms of supernatants of organ homogenates and serum of mice orally administered carfecillin

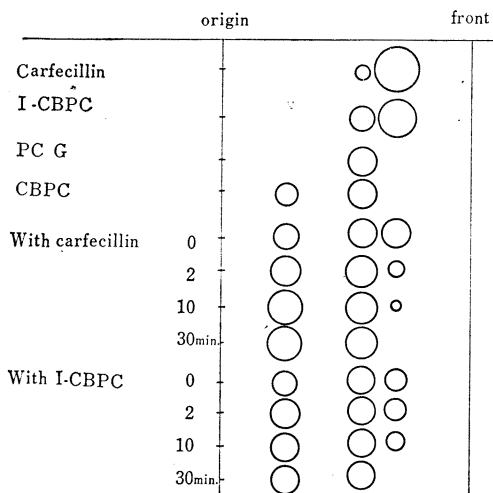


洗滌したのち同様の処理をしたものについて、Bioautogram を作製した。その成績は Fig. 8 のとおりで、肝・腎では CBPC だけを、血清・腸壁では PC G と CBPC を、腸内容では原物質の残存と CBPC への転換とを同時にみとめた。

5. 臓器ホモジネートによる Carfecillin の CBPC への転換

ラット臓器ホモジネートを 5 倍容の pH 7.0 磷酸緩衝液を加えて作製し、凍結保存しておき、使用時さらに 10 倍に希釈したものと、400 μ g/ml の Carfecillin 磷酸緩衝液溶液を 0.2 ml ずつ等量混合し、37°C で incubate した。経時的に 1 分間沸騰水浴中に静置したのち遠沈上清を薄層平板にスポットした。I-CBPC との比較においては、同時に同じ由来のホモジネートを用いて実験を施行した。

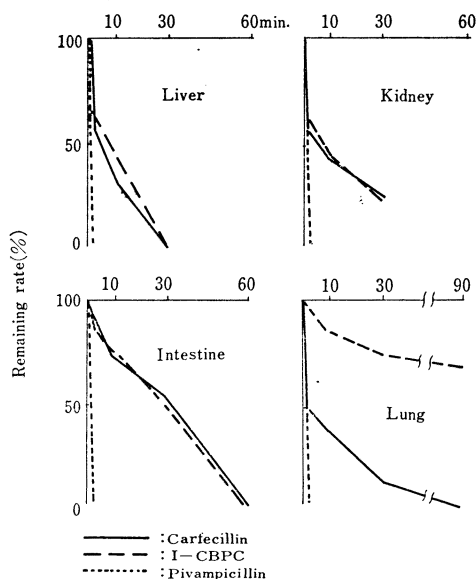
Fig. 9 は Carfecillin, I-CBPC についてラット肝ホモジネートを用いたときの Bioautogram の模式図で、混和して直ちに反応を止めたものを 0 分とし、2, 10, 30 分後の経過を図示した。原物質の示す阻止円は時間の経

Fig. 9 Bioautograms of esterified penicillins in incubation with liver homogenates of rats
Solvents; Methyl isobutyl ketone :
Acetic acid : Water = 6 : 1 : 1

過につれて次第に縮小し、CBPC の阻止円の増大がみとめられた。同時に PC G の阻止円も増大しているのがみられた。この PC G が原物質から直接生成されたのか CBPC を経て生じたのかは不明である。なお、両物質の比較では Carfecillin のほうが I-CBPC よりいくぶん速やかに加水分解をうけるようであった。

Fig. 10 はこのような条件下の実験を、ラットの肝・腎・腸・肺ホモジネートについて PVPC²⁾ をふくめて

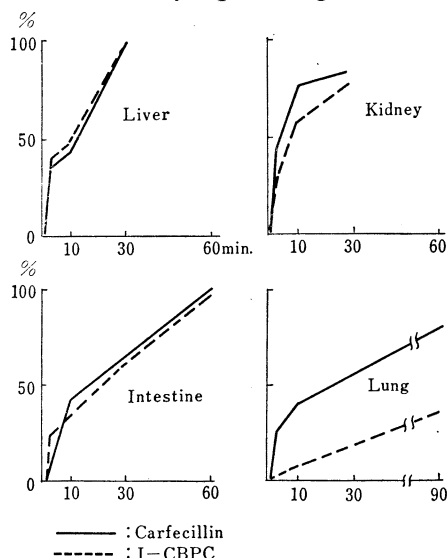
Fig. 10 Transformation of esterified penicillins by organ homogenates of rats



同一濃度の下に行なって比較したときの原物質の残存率を示す。Carfecillin と I-CBPC との差は肺で著しく、次いで肝にみられ、Carfecillin のほうが速やかに転換をうけるようであったが、腎・腸ではほとんど同じ速度を示した。PVPC では全臓器において著しく速やかな加水分解をうけることが示された。

Fig. 11 は前回の実験において生成された CBPC を、Bioautogram 上の定量から比較したもので、Fig. 10 と表裏の関係を有するものである。ただし、検定菌の感度

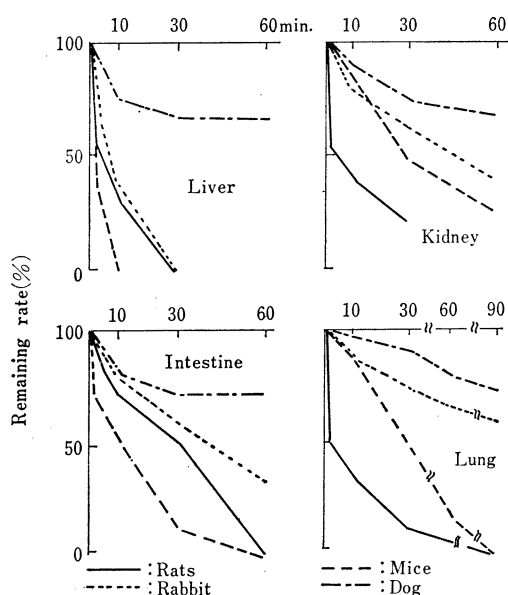
Fig. 11 Production of CBPC from carfecillin or I-CBPC by organ homogenates of rats



など測定法上の条件からやや相違する経過を示すものもみられた。

Fig. 12 は動物種による差異をみるため、ラット・マウス・ウサギ・イヌについてはほぼ同時期に作製して凍結保存した 5 倍希釈の各臓器ホモジネートを前実験と同じ条件下で Carfecillin 溶液と等量混合して実験を行なった成績を示す。

Fig. 12 Transformation of carfecillin by homogenates of organs



イヌでは被検全臓器において加水分解の速度がもっともおそく、ウサギがこれに次いだ。ラットとマウスでは臓器によりいくぶんの差はみられたが速やかで、肝・腸ではマウス、腎・肺ではラットのほうがやや速く Carfecillin の CBPC への転換を起こすようであった。

Fig. 13 はこの実験において生成される CBPC を Bioautogram 上の定量から比較したもので、Fig. 12 と表裏の関係が示されている。Fig. 13 に記入されていないイヌの肝・腸では、CBPC の生成を観察時間内にみとめなかった。

Fig. 14 はこの 4 種の動物の血清についての比較を示す。同様にイヌ・ウサギで遅く、ラットがこれに次ぎ、マウス血清でもっとも速やかな転換がみられた。

Fig. 15 はラットに CCl_4 1 ml/kg を 3 日間筋注したのちに肝と腸をとり出し、無処置ラット臓器を対照として、同一条件で比較した成績である。前処置した肝では転換速度がおくれたが、腸ホモジネートでは両者の差はみとめられなかった。

Fig. 13 Production of CBPC from carfecillin by homogenates of organs

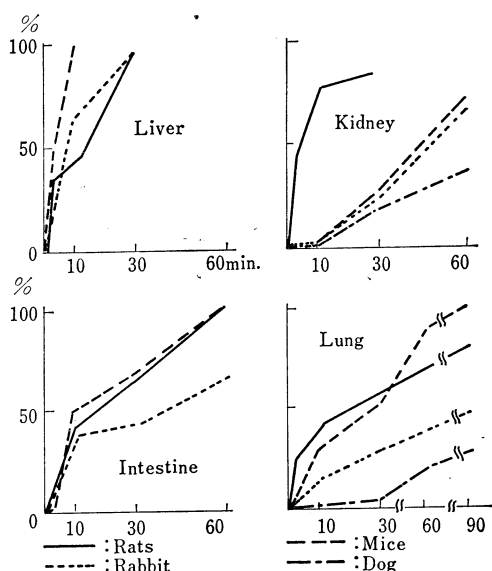


Fig. 14 Transformation of carfecillin by serum

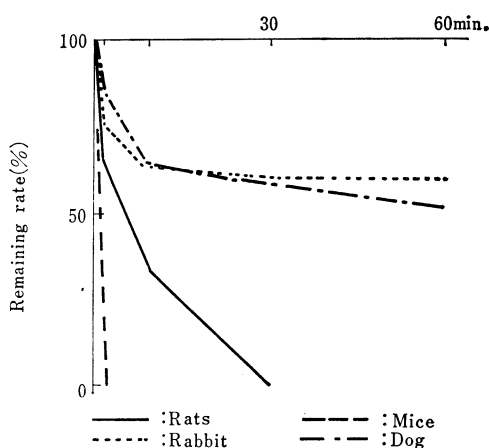


Fig. 16 はマウスにコルヒチン $200 \mu\text{g}/100 \text{g}$ を2日間経口投与したのちにとり出した腸と無処置マウスの腸とを比較した成績を示す。前処置したマウスの腸では加水分解の速度がはるかにおくれ、したがって CBPC の生成もおそいことが示された。

Carfecillin を加水分解して CBPC と Phenol を生成する反応を触媒するエステラーゼとアスピリンを加水分解してサリチル酸と酢酸を生成する反応に預かるエステラーゼとの間に相互作用の存在する可能性を探るために、マウス肝ホモジネートと Carfecillin を前述の実験

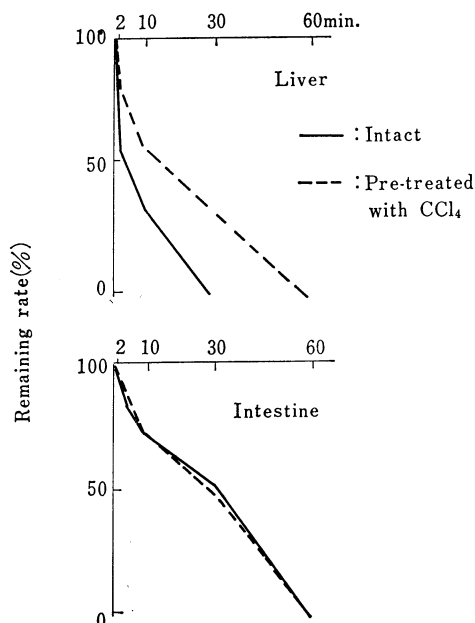
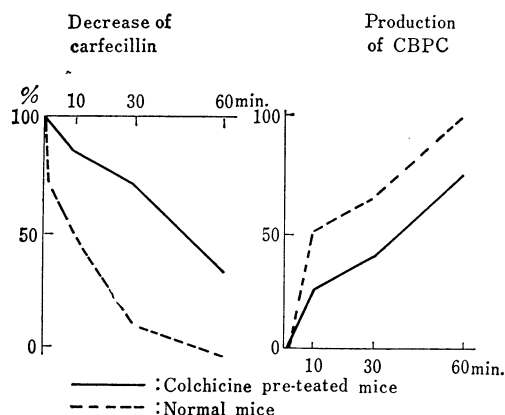
Fig. 15 Transformation of carfecillin by intestinal homogenates of rats pre-treated with CCl_4 

Fig. 16 Influence of colchicine on hydrolysis of carfecillin by intestinal homogenates of mice

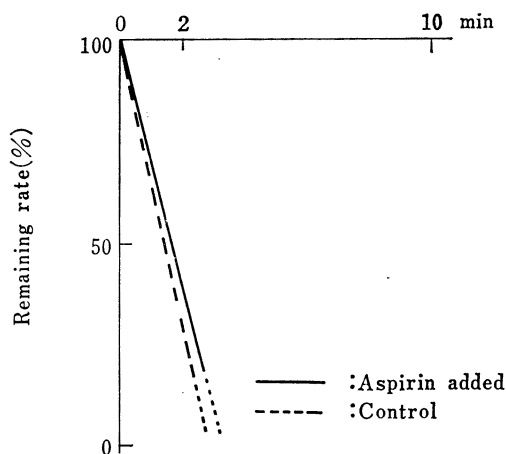


と同様に接触させたい、アスピリン $450 \mu\text{g}/\text{ml}$ を添加した群と、無添加対照群とについて Carfecillin の加水分解の経過を比較した。この成績を Fig. 17 に示す。両者の経過には差をみとめず、相互作用の存在は本実験条件からは想定しえなかった。

II 臨床成績

昭和49年7月から12月までの6か月間に Carfecillin を使用した臨床成績を Table 5 に示す。すなわち、7例の急性単純性尿路感染症と1例の慢性症の外來患者（全

Fig. 17 Effect of aspirin on carfecillin hydrolysis by liver homogenates of mice



例カテーテルを使用せず)に1日2(分4)~3g(分3)を5~14日間使用し, S. K. 例の Tobramycin による膀胱洗以外他の併用療法は行なわなかった。副作用として1例は投与3日目に腹部不快感を訴えたが, 投与量を1日2gから1gに減ずることによって軽減し, 1例は投与2,3日目頃から下痢を来したが13日間投与を続行した。また, 検討した範囲で, 諸種検査所見に異常値の出現をみなかった。

個々の例についてみると, H. O. 例は5日間の投与で菌消失し経過良好であった。C. M. 例では Fig. 18 のように, 病初 $>10^5$ /ml 分離された大腸菌の CBPC に対する MIC は $800 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示したが, 2 週後大腸菌は 10^3 /ml と減少し, 有効とした。F. Y. 例は Fig. 19 に示すように, 病初 *Enterobacter* を $>10^5$ /ml みると, CBPC に対する MIC も $>800 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。Carfecillin 投与1週間後臨床症状は軽快に赴き, 菌数もいくぶん減少を示したが尿沈渣所見は改善しなかった。2 週後菌交代

Table 5 Clinical results with carfecillin

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organisms isolated/ml		Dosage		Results	Side effects
				Before treatment	During (After) treatment	Daily	Days		
1. H.O.	56	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i> $>10^5$	Negative	2.0 g	5	Good	None
2. C.M.	53	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i> $>10^5$	<i>E. coli</i> 10^3 <i>Klebsiella</i> 10^2	2.0 1.0	7 7	Good	Abdominal discomfort
3. F.Y.	37	F	Acute cystitis	<i>Enterobacter</i> $>10^5$	<i>E. coli</i> $>10^5$	2.0	14	Poor	None
4. H.K.	68	F	Acute cystitis + D. M.	<i>E. coli</i> $>10^5$	<i>Klebsiella</i> 6×10^3	3.0	10	Good	None
5. M.U.	59	F	Acute cystitis	<i>S. faecalis</i> $>10^5$	Negative (Relapsed)	3.0 2.0	5 2	Good	None
6. S.H.	54	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i> $>10^5$	<i>E. coli</i> 10^4 <i>Klebsiella</i> 10^3	2.0	14	Fair	None
7. Z.K.	28	F	Acute cystitis	<i>Pseud. sp.</i> $>10^5$	<i>E. coli</i> 10^3	3.0	8	Good	None
8. S.K.	44	M	Chronic pyelonephritis	<i>Pseud. aerug.</i> $>10^5$	<i>Candida</i> ++ (Relapsed)	3.0	13	Poor	Diarrhea

Fig. 18

C.M. 53yr. ♀ U.T.I.

5/29 6/1 6/5 6/12

Carfecillin 2g×7d. + 1g×7d.

Midstream urine culture	<i>E. coli</i>	Negative	<i>E. coli</i>	<i>Kleb.</i>
	$>10^5$		1.8×10^3	5×10^2
MIC to CBPC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	800			
Proteinuria	(+)	(-)	(-)	
RBC in sed.	2/HPF	1/all	1/all	
WBC in sed.	30/HPF	1/3	1/6	
WBC	5,600		4,500	
ESR (mm/hr.)	44		18	
GPT	8		10	
GOT	18		20	

Fig. 19

F.Y. 37yr. ♀ U.T.I.

4/3 4/10 4/17

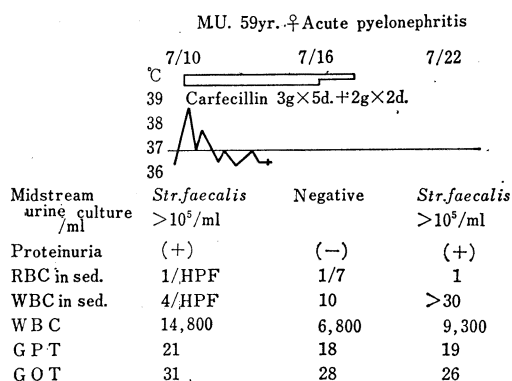
Carfecillin 2g×14d.

Midstream urine culture	<i>Enterobacter</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>E. coli</i>
/ml	$>10^5$	10^5	$>10^5$
MIC to CBPC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	>800		
Proteinuria	(+)	(±)	(±)
RBC in sed.	1/HPF	5	1
WBC in sed.	10/HPF	30	30
WBC	11,400		3,900
GPT	17		10
GOT	22		18

をみ、大腸菌 $>10^5/\text{ml}$ となり、沈渣所見も好転せず無効と判定された。

H. K. 例は基礎疾患に糖尿病の存在する例で、Carfecillin 3g 10日間投与後臨床症状は軽快したが菌交代をみ、*Klebsiella* $6 \times 10^8/\text{ml}$ となった。病初の起炎菌が消失したため、いちおう有効と判定した。M. U. 例は Fig. 20

Fig. 20



に示すように、病初に腸球菌を $>10^5/\text{ml}$ みとめ、本剤投与により尿中菌陰性となったが、1週間投与終了後5日目の中間尿培養で再び腸球菌を $>10^5/\text{ml}$ みとめ、沈渣所見の悪化を伴った。治療後早期に再発を起しているが、いちおう有効と判定した。

S. H. 例は病初大腸菌を $>10^5/\text{ml}$ みとめ、1週後には臨床症状は軽快し、沈渣所見も正常化した。2週後には再び大腸菌を $10^4/\text{ml}$ 証明した。しかし、臨床的増悪をみず、沈渣所見も正常であり、やや有効と判定された。

Z. K. 例は緑膿菌以外の *Pseudomonas* 属の1菌種が $>10^6/\text{ml}$ 分離された例で、投与終了後10日目にはこの菌は消失し、大腸菌 $10^3/\text{ml}$ となっていた。臨床症状は消退し有効とした。

S. K. 例は直腸切断術・右腎盂切開術をうけた症例で中間尿から緑膿菌 $>10^5/\text{ml}$ を長期間みとめている外来患者である。GM, CL, Pipemidic acid を使用して消失せず、Carfecillin 1日3g 13日間使用した。なお、週1~2回来院日に Tobramycin を膀胱洗滌後注入した。この併用療法中に緑膿菌は消失したが *Candida* (++) となり、中止後6日目には再び緑膿菌 $>10^5/\text{ml}$ となっていた。本剤服用によりまもなく下痢傾向を示し持続したことは前述した。この下痢は投与終了により軽快した。

効果判定基準としては、主に尿中細菌数の減少に注目し、病初 $>10^5/\text{ml}$ であった菌数が 10^3 のオーダーまで減少したときを有効、 10^4 のオーダーまで減少したときをやや有効とし、菌数の減少をみなかったか、投与中に菌交代を来たして $>10^5/\text{ml}$ の菌数を保ったものを無効とした。

Table 6 に Carfecillin 投与前後に諸検査が行なわれた4例についての数値を示す。とくに異常所見の出現をみた例はなかった。

III 考 察

Carfecillin はエステル型とされることにより、腸管からの吸収が良好となり、CBPC として体内に分布し、尿路に排泄されて抗菌力を発揮する物質である。体液・臓器内濃度と緑膿菌の CBPC に対する MIC 値から考えてもっぱら尿路感染症に適應を有する。本剤 1g 投与後4時間までの尿中濃度は $2,000 \mu\text{g}/\text{ml}$ を上まわることを認めているから、MIC 値 $400 \mu\text{g}/\text{ml}$ 程度までの起炎菌であるときには、奏効する可能性があると考えられる。私どもの経験した1例においては MIC $800 \mu\text{g}/\text{ml}$ の大腸菌による急性尿路感染症に対しても有効であった。

また、本剤は緑膿菌による尿路感染症などの重症例を CBPC の大量注射療法で乗り切ったあとに続けて、維持

Table 6 Laboratory findings

Cases	2		3		5		8	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
RBC ($\times 10^4$)	386	388	392	391	383	391	352	368
Hb	12.0	11.8	13.4	13.8	11.3	11.9	12.5	13.1
Ht	34.5	36	38.5	39	35.5	37	38	38.5
WBC	5,600	4,500	11,400	3,900	14,800	9,300	5,800	4,500
ESR (1 hr.)	44	18			120	54	17	26
GOT	18	20	22	18	31	26		
GPT	8	10	17	10	21	19		
Al-P(B-L)	1.6	1.8	3.1	2.7	2.4	2.7		
BUN	9.5	12.0	7	9	7.5	7.5		
Creatinine	1.2	1.1	0.6	0.8	0.9	0.8		

療法として比較的長期間経口投与を行なう目的に適うものと考えられ、このような意図の下に症例が集積されつつある。

Carfecillin が腸管に到り加水分解をうけるさいCBPCと同時に生成される Phenol については、その毒性が問題とされ種々の検討が行なわれた。その結果、遊離された Phenol は門脈血中にわずかにみとめられるが、末梢血中からは証明されず、尿中にはもっぱら硫酸抱合およびグルクロン酸抱合された型で排泄され、一部はさらに代謝されてキノール型となっていることが証明された。人体に対する産生 Phenol の毒性は一般的には問題にならないと考えられている。

ラット臓器ホモジネートを用い Carfecillin の CBPC への転換速度を I-CBPC のそれと比較した実験では Carfecillin のほうがいくぶん速い場合があることを認めた。その差は、臨床問題となりうると考えられる腸・肝ではほとんどなく、肺だけであり、すでに肺に到達したときにはすべて CBPC だけとなっている筈であるため、臨床上の意義はないであろうと考えられる。

転換速度の比較において、PVPC の ABPC へのそれとの間には全臓器について大差があり、PVPC では著しく速やかであった。このようなエステル結合の加水分解の速度が速ければ腸粘膜との接触で直ちに抗菌力を有する形となる。Carfecillin などの6位の側鎖にエステル結合のあるCBPCと、PVPCのように3位にエステル結合を有するABPCとの間で、動物実験でみられた加水分解速度の差がヒトでも存在すると仮定したとき、いずれの速度がCBPCないしABPCの血中濃度上昇をもたらすのにより適切であるかについて検討することも意義があろう。ヒトに Carfecillin 500mg 1回経口投与後に緩衝液希釈標準曲線で読んだときの血中濃度が1時間後(ピーク値)平均 $5.2\mu\text{g/ml}^3$ であり、PVPC 500mg 経口投与後1時間の血中濃度(ピーク値)は $7.7\mu\text{g/ml}^2$ と報告されているが、比較は難しい。

臓器ホモジネートの Carfecillin 加水分解能力に動物種の間に差の存在することが明らかとされた。これはPVPCの検討のさい、すでにイヌでは腸粘膜・肝のエステラーゼ含量が少ないために加水分解の速度がおくれ、原物質のままで肝に到達して障害を起こす可能性のあることが知られているが、Carfecillin においても同様の傾向をみとめることができた。

肝障害を起こさせた動物では、その肝ホモジネートの Carfecillin 加水分解の速度が正常のものよりもやや遅延するのを認めたが、その腸ホモジネートではとくに差をみとめなかった。経口投与時に本剤の加水分解が起こる主な部位は腸であるから、肝障害例においても腸粘膜

における Carfecillin の加水分解能は不変ということであれば、投与にさいしてエステル型が大量に肝に達することはなさそうである。

腸粘膜に存在する酵素の活性を低下させることが知られ⁴⁾⁵⁾、ヒトに投与したときしばしば下痢を起こさせる痛風治療剤コルヒチンで前処置したマウスの腸ホモジネートでは加水分解の速度がおそいことが認められた。そのため、腸に類似の病変の存在するときには、エステル型のまま肝に達する割合が増加し障害を起こす可能性が生ずることが考えられるので、腸粘膜に病変を有するヒトについては充分検討が必要と考えられる。

IV 結 論

新しいエステル型CBPCであるCarfecillinについて基礎的臨床的検討を行ない、次の成績をえた。

1. I-CBPC との cross over 法による血中濃度の比較ではほぼ類似した数値をえた。尿中排泄はいくぶん Carfecillin のほうが多いようであった。
2. マウスに経口投与時の臓器内濃度は投与後1時間の時点で肝、腎、血清、肺の順であった。
3. Carfecillin を1夜ブイオン中に静置するとCBPCへ転換することを Bioautogram 上認めた。臓器ホモジネートとの混合により速やかに加水分解をうけ、その速度は臓器により I-CBPC と同じか、やや速やかであった。また、動物種により速度に差の存在することをみとめた。
4. 8例の尿路感染症患者に臨床使用し、有効5例、やや有効1例、無効2例という成績をえた。副作用として、2例に腹部不快感、下痢をそれぞれみとめた。

文 献

- 1) 真下啓明, 深谷一太, 国井乙彦, 鈴木誠: Carbenicillin indanyl sodium に関する研究. *Chemotherapy* 23: 617~628, 1975
- 2) 第21回日本化学療法学会: シンポジウム "Pivampicillin", 1973 (札幌)
- 3) 第21回日本化学療法学会東日本支部総会: Carfecillin 研究会報告, 1974 (東京)
- 4) CLARK, P. A. & W. A. HARLAND: Experimental malabsorption with jejunal atrophy induced by colchicine. *Brit. J. Exp. Path.* 44: 520~523, 1963
- 5) RACE, T. F.; I. C. PALS & W. W. FALOON: Intestinal malabsorption induced by oral colchicine. *Amer. J. Med. Sci.* 259(1): 32~41, 1970

STUDIES ON CARFECILLIN

KEIMEI MASHIMO, KAZUFUTO FUKAYA, OTOHIKO KUNII and MAKOTO SUZUKI

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

On a new esterified carbenicillin (CBPC), carfecillin, some studies were carried out and the following results were obtained.

1. The serum levels after oral dosing of carfecillin to volunteers by cross over method comparing with that of indanyl-CBPC were the approximately same values each other.
2. The organ levels 1 hour after oral administration of carfecillin to mice ranked in order of the liver, kidneys, serum and lungs.
3. Carfecillin was converted to CBPC completely on the bioautogram, being incubated in broth at 37°C overnight. Carfecillin was rapidly hydrolyzed in the mixture with organ homogenates. The speed of hydrolysis of carfecillin was the same as or slightly faster than that of indanyl-CBPC, depending upon each organ tested. There found also the difference among animal species in the speed of carfecillin hydrolysis by organ homogenates.
4. Clinically 8 patients with urinary tract infection were treated with carfecillin. The response of five cases was good, one was fair and two was poor. In two cases abdominal discomfort and diarrhea were complained respectively.