

## Carfecillin にかんする研究

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久

小林千鶴子・柴 孝也・山路武久・三枝幹文

東京慈恵会医科大学第三内科

## I はじめに

Carfecillin は英国ビーチャム社研究所において Carbenicillin (CBPC) の経口用剤として開発された CBPC phenyl ester である。本剤は腸管から吸収され、ただちに加水分解をうけ、CBPC を生成し、体内では CBPC として作用する。

われわれは本剤の吸収・排泄、臓器内濃度ならびに臨床効果について検討したので、その成績を報告する。

## II 研究方法

## 1. 吸収・排泄、臓器内濃度

## 1) 血中濃度

健康成人 5 名を対象に、Carfecillin 0.5g および 1.0g を早朝空腹時経口使用し、cross over によって CBPC の血中濃度の推移を比較検討した。本剤を 12 時間絶食後、早朝空腹時に水約 150cc とともに使用し、30分、1、1.5、2、4、6 時間後に採血した。被験者には本剤使用後 2 時間に一定の食事を摂らせ、それ以後の飲食は自由とした。測定は *Ps. aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とした Cup 法で行ない、標準液は pH 7.0 のリン酸緩衝液により作製した。なお、wash out 期間は 1 週間とした。

## 2) 尿中排泄

血中濃度測定と同時に本剤使用後 2 時間、4 時間および 6 時間に採尿してそれぞれの尿中濃度を測定し、得られた値に尿量を乗じて尿中排泄量を算定した。なお、本剤の尿中回収率は CBPC 換算で求めた。測定方法は血中濃度と同様であるが、被検尿を pH 7.0 のリン酸緩衝液で 50 倍に希釈し測定に供した。

## 3) 臓器内濃度

1 夜絶食後の Wistar 系ラット (体重 200~300g) を対象に、1 群 9 匹として本剤を 1 回 50、100、200 mg/kg 経口投与し、血清、肺、肝、腎、脾内濃度を経時的に測定した。本剤投与 30 分、1 および 2 時間後に各群 3 匹として腹部切開によって腹部大動脈を露出し、全採血した後、肺、肝、腎、脾を摘出した。摘出臓器は 4 倍量の

pH 7.0 リン酸緩衝液を用いて homogenizer で乳化し、その遠心上清を測定の試料とした。測定は血中、尿中濃度と同様、*Ps. aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌として Cup 法によって行なった。

## 4) 臨床成績

尿路感染症 13 例を対象に本剤の臨床効果と副作用について検討した。使用量は 1 日 2~3g で、1 日 3~4 回に分服使用した。なお、使用期間は最長 2 週間であり、期間中は他剤の併用をさけた。

臨床効果は細菌尿、尿沈渣所見の正常化、自他覚症状の改善、消失をもって有効と判定し、1 週間以内に尿沈渣所見の正常化を認めた場合には著効とした。

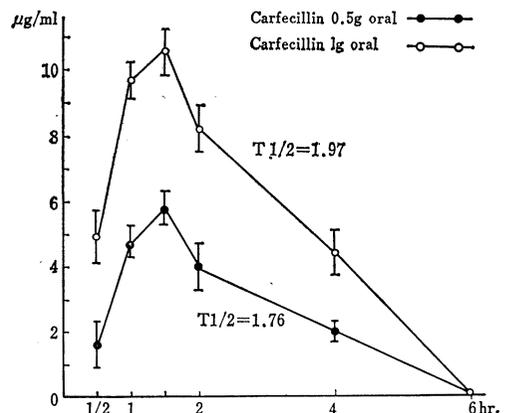
## III 成績

## 1. 吸収・排泄、臓器内濃度

## 1) 血中濃度

健康成人 5 名における血中濃度は Fig. 1 のとおりである。すなわち、Carfecillin 0.5g および 1.0g 使用時の血中 CBPC 濃度の平均値の Peak はともに 1 時間 30 分に認められ、各測定時間での平均濃度はそれぞれ 30 分値 1.58、4.94  $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間値 4.78、9.68  $\mu\text{g/ml}$ 、1 時

Fig. 1 Average ( $\pm$ SE) serum levels of CBPC after oral administration of carfecillin in a cross-over experiment (n=5)



間30分値 5.80, 10.54  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 2時間値 3.98, 8.22  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 4時間値 2.04, 4.42  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり, 明瞭な dose response が認められた。また, 平均値によって求めた half life は 0.5g 使用時 1.76 時間, 1.0g のそれは 1.97 時間であった。

## 2) 尿中濃度

健康成人 5 例における Carfecillin 0.5g および 1.0g 経口使用した時の CBPC の尿中排泄を Fig. 2, 3 に示したが, 本剤使用後の尿中排泄はきわめて良好で, 0~2 時間の尿中濃度は 0.5g 使用では 1,020  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 1.0g 使用では 2,080  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に達した。また, 6時間までの CBPC 平均尿中回収率は 0.5g 使用で 38.9%, 1.0g 使用で 43.2% と両使用量の間に差は認められなかった。

Fig. 2 Average ( $\pm$ SE) urinary levels of CBPC after oral administration of carfecillin in a cross-over experiment (n=5)

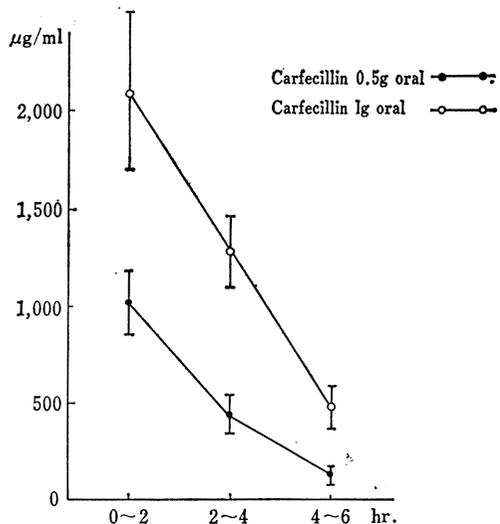


Fig. 4 Tissue levels of CBPC after oral administration of carfecillin to rats

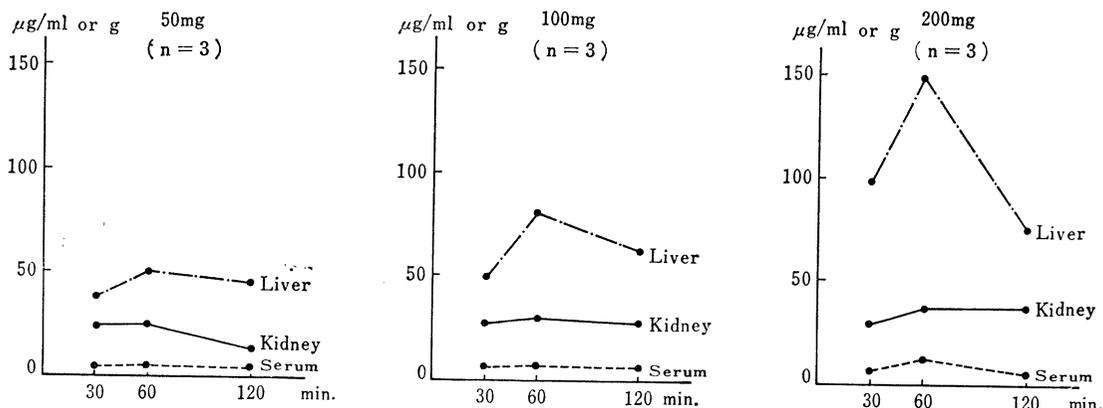
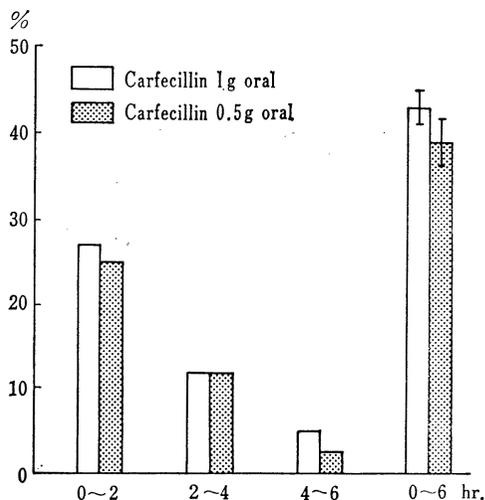


Fig. 3 Urinary recovery of CBPC after oral administration in a cross-over experiment (n=5)



## 3) 臓器内濃度

ラットにおける Carfecillin 経口投与時の CBPC の臓器内濃度は Fig. 4 のとおりである。各投与量群とも CBPC 濃度は肝がもっとも高く, ついで腎, 血清の順で, 肺では 200 mg/kg 投与群において 1 時間後 0.7  $\mu\text{g}/\text{g}$  の濃度がえられたにすぎなかった。また, 本剤の臓器内移行度を投与 1 時間後の臓器内濃度と血中濃度との比によってあらわすと, Table 1 に示すとおり, 50 mg/kg 投与群では肝が 10.9, 腎が 5.0, 100 mg/kg 投与群では肝が 11.5, 腎が 4.3 であり, 200 mg/kg 投与群ではそれぞれ 11.8, 3.0 で投与量による本剤の臓器内移行度 (対血清比) には大きな差は認められなかった。

Table 1 Ratio of tissue levels to serum levels of CBPC after oral administration of carfecillin to rats

Dose (mg/kg)	Tissue	Tissue levels/Serum levels		
		30 min.	60 min.	120 min.
50	Liver	9.52	10.94	11.08
	Kidney	5.86	4.99	3.00
100	Liver	8.10	11.47	11.89
	Kidney	4.45	4.27	4.45
200	Liver	12.68	11.76	12.18
	Kidney	3.98	3.00	6.00

## 4) 臨床成績

本剤の臨床効果の検討は急性膀胱炎7例, 急性腎盂腎炎5例, 慢性腎盂腎炎1例, 計13例(男3例, 女10例)を対象に昭和49年7月から昭和49年12月にかけて実施したが, 対象例はすべて非尿路障害例であり, その原因菌はすべて大腸菌であった。本剤の臨床成績は Table 2 に示したとおり, 著効2例, 有効10例, 無効1例であった。副作用としては13例中1例において本剤使用4日目に食欲不振をみとめたが, 使用を中止するまでには到ら

なかった。本剤使用前後における GOT, GPT および BUN の測定値は Fig.5 のとおりで, 本剤の使用により異常値を呈した症例は認められなかった。

## IV 考按ならびに結語

Carfecillin の吸収・排泄, 臓器内濃度および臨床成績について検討したところ, 以下のような成績をえた。

## 1. 吸収・排泄

本剤は腸管壁, 門脈および肝の非特異的 esterase によって加水分解され, Carbenicillin に変換するが, 本剤 0.5 g, 1.0 g 経口使用したときの血中濃度の Peak はそれぞれ 5.80 ないし 10.54  $\mu\text{g/ml}$  であって, 明瞭な dose response がみとめられた。この成績は本剤の腸管からの良好な吸収性を示唆するものと考えられる。

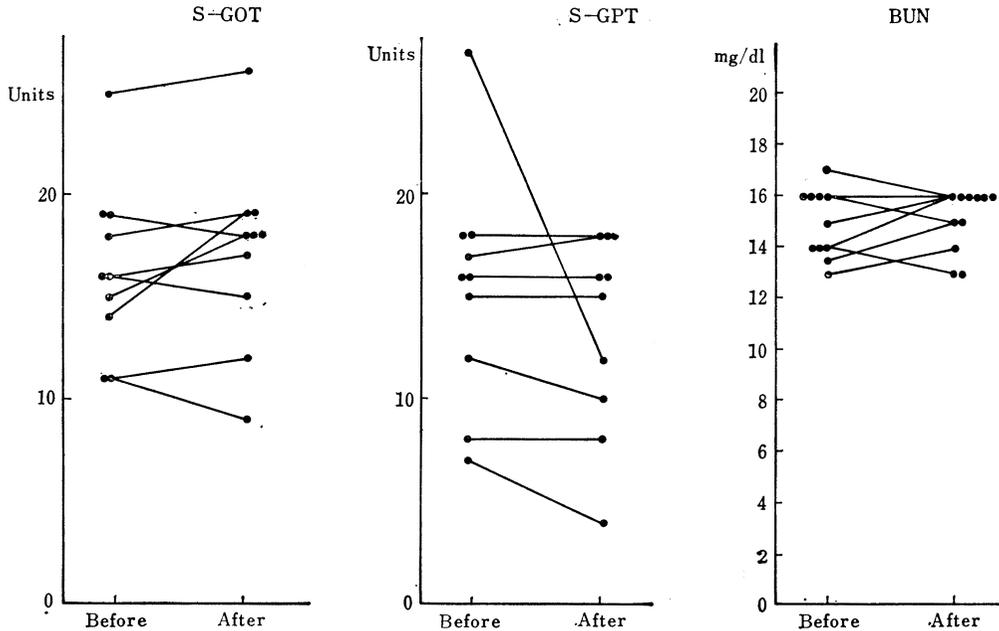
## 2. 尿中排泄

本剤の尿中排泄は Carbenicillin 換算で検討すると, 6時間までの尿中回収率は 0.5 g 使用で 38.9%, 1.0 g 使用で 43.2% であり, 使用量による差はみとめられなかった。この成績は本剤の良好な吸収・排泄を示す一見

Table 2 Clinical results of carfecillin

Case	Age	Sex	Clinical diagnosis	Administration		Urinary findings				Results	Side effect
				Dose/d.	Duration	WBC in sediment		Organisms			
						Bef.	Aft.	Bef.	Aft.		
S. Y.	47	F	Acute cystitis	2.0 g	5 days	++	4~5	<i>E. coli</i> (++) $10^4$	Negative	+	—
M. E.	22	F	Acute cystitis	3.0	5	++	0~1	<i>E. coli</i> (++) $10^4$	Negative	+	—
Y. I.	46	M	Acute cystitis	3.0	7	++	2~3	<i>E. coli</i> (++) $>10^5$	Negative	+	—
H. W.	41	F	Acute cystitis	3.0	5	10~20	2~3	<i>E. coli</i> (++) $10^4$	Negative	+	—
K. M.	34	F	Acute cystitis	2.0	5	15~20	3~4	<i>E. coli</i> (++) $10^4$	Negative	+	—
T. M.	62	M	Acute cystitis	3.0	5	10~15	1~2	<i>E. coli</i> (++) $10^4$	Negative	+	—
H. T.	31	F	Acute cystitis	3.0	7	++	3~5	<i>E. coli</i> (++) $10^5$	Negative	+	—
Y. Y.	46	F	Acute pyelonephritis	3.0	14	++	5~6	<i>E. coli</i> (++) $>10^5$	Negative	+	Loss of appetite
Y. M.	19	F	Acute pyelonephritis	3.0	9	++	—	<i>E. coli</i> (++) $>10^5$	Negative	+	—
M. S.	31	F	Acute pyelonephritis	3.0	7	++	4~5	<i>E. coli</i> (++) $>10^5$	Negative	+	—
T. S.	27	M	Acute pyelonephritis	3.0	10	++	—	<i>E. coli</i> (++) $>10^5$	Negative	++	—
M. T.	26	F	Acute pyelonephritis	3.0	7	++	—	<i>E. coli</i> (++) $>10^5$	Negative	++	—
K. K.	19	F	Recurrent pyelonephritis	2.0	6	++	++	<i>E. coli</i> (++) $>10^5$	Persisted	—	—

Fig. 5 Laboratory findings before and after carfecillin administration



と考えられる。

### 3. 臓器内濃度

本剤をラットに経口投与したときの臓器内濃度は肝・腎がもっとも高かったが、肺では 200 mg/kg の大量使用でも 0.7  $\mu$ g/g の濃度がえられたに過ぎなかった。また、臓器内濃度 (肝・腎)・血中濃度比は 50, 100, 200 mg/kg 投与群ともほぼ同等で差がなく、本剤の臓器内移行度は投与量の増量によっても著しい差がないことが示唆された。この成績は使用量を増量すればそれに平行して臓器内濃度も上昇することを意味するものであり、臓器内濃度にも dose response がみられることを示すものである。この傾向は Carbenicillin 静注時のそれとよく類似している<sup>2)</sup>。

### 3) 臨床成績

尿路感染症13例に本剤を使用し、著効2例、有効10例、無効1例の結果をえたが、対象症例が尿流障害を伴

わない、いわゆる単純性尿路感染症であったこと、全例が大腸菌を原因菌とする症例であったことが有効例の多い理由と考えられた。

本剤はその特性から緑膿菌、変形菌による尿路感染症について検討する価値があると考えられるが、今回はこの検討はできなかった。

副作用については重大なものは認められなかった。しかし、本剤は ester 剤であるので今後さらに多数例についての詳細な検討が必要であろう。

### 文 献

- 1) KNUDSEN, E. T.: Uticillin. Brit. Med. J. 4: 530, 1974
- 2) 上田泰: 実験的腎盂腎炎の化学療法にかんする研究, 発症と進展に関連して。Chemotherapy 22 (9): 1474~1478, 1974

## STUDIES ON CARFECILLIN

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO,  
JINGORO SHIMADA, MASAHISA OOMORI, CHIZUKO KOBAYASHI,  
TAKAYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI and MOTOFUMI SAIGUSA

The Third Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

A series of investigation has been carried out on carfecillin, the  $\alpha$ -phenyl ester of carbenicillin. The results obtained were as follows.

1. Absorption and excretion

Carfecillin was administered orally as single 500 mg- and 1 g- dose to 5 fasting healthy adults under the cross-over method. The peak serum levels of carbenicillin were approximately twice as high in the volunteers given 1 g (10.54  $\mu\text{g/ml}$ ) as those of a 500 mg dose (5.80  $\mu\text{g/ml}$ ).

In both groups, about 40% of carbenicillin was recovered in the urine during the first 6 hours.

2. Organ levels in animals

Organ levels after oral administration of carfecillin at dose of 50, 100 or 200 mg/kg to rats were the highest in liver, lowering in order in kidney, serum and lung.

3. Clinical results

Carfecillin was administered orally at a daily dose of 2 to 3 g to 13 patients with urinary tract infection. The results obtained were excellent in 2 cases, good in 10 and poor in 1. Any remarkable side effect was not observed except loss of appetite in 1 case.