

## Carfecillin の吸収, 排泄に関する研究

山作房之輔・武田 元・川島士郎・土谷知子・木下康民

新潟大学医学部第2内科

経口用 Carbenicillin (CBPC) である Carfecillin (P-CBPC) ならびに Carindacillin (I-CBPC) はそれぞれ Carbenicillin の phenyl および indanyl ester で, 内服時の吸収性が向上し, 体内では CBPC となって作用するので緑膿菌, 変形菌による尿路感染症の治療や, 注射用 CBPC で治療後の再燃防止のための維持療法に期待されている。私どもは健康成人志願者6名について cross over して P-CBPC の吸収, 排泄を I-CBPC と比較し, 腎不全者1名についても P-CBPC の吸収, 排泄を検討した。

## I 方法

i) 対象: 健康成人志願者は, 26才から46才の男性6名である。腎不全者は慢性腎炎による慢性腎不全患者で, 慢性血液透析療法に入る直前のもので, クリアチン・クリアランスは, 2.4 ml/min. である (Table 1)。

Table 1 Background of volunteers of healthy adults

Case	Name	Age	Height	Weight
A	J. W.	26	174 cm	57.5 kg
B	T. M.	26	170	60.5
C	S. A.	25	177.5	60.0
D	S. K.	31	163	55.0
E	H. T.	38	168	62.5
F	F. Y.	46	171	57.0

Patient with chronic renal failure

Case	Name	Age	Height	Weight	Ccr.
G	S. K.	52	162.5 cm	49.0 kg	2.4 ml/min.

ii) 抗生剤投与方法: 健康成人志願者を2群に分け, 被検者 E, F からなる平均年齢42才の群は P-CBPC の1g と 0.5g 内服時の比較試験を行ない, 被検者 A~D からなる平均年齢28才の群は, P-CBPC と I-CBPC のそれぞれ1g 内服時の比較試験を行なった。内服前12時間にわたり飲食を禁じ, 200 ml の水とともに内服させ, 2時間を経て食事を与えた。腎不全者は早朝空腹時に, 適量の水とともに1g の P-CBPC を内服させた。

iii) 採血, 採尿時間: 健康成人群は内服前, 内服後 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6 時間に採血し, 採尿は内服直前, 内服後 2, 4, 6 時間に全量を自然採尿させた。腎不全者は内服前, 内服後 2, 3, 6, 9, 24 時間に採血, 内服直前, 2, 4, 6, 9, 24 時間後に採尿した。

iv) 体液内濃度測定法: *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とする薄層 cup 法を用い, 血中濃度測定時の標準液はヒト血清希釈により作成した。なお, P-CBPC, I-CBPC それぞれ 500 mg 中の CBPC 量は 397 mg および 382 mg であるから, 尿中回収率は CBPC に対する割合として計算した。

## II 成績

i) P-CBPC 1g と 0.5g 内服時の血中濃度と尿中排泄

1g 内服時の最高血中濃度は1~1.5時間後にみられ, 13.0 および 8.1  $\mu\text{g/ml}$  で, 6時間後にはおよそ1  $\mu\text{g/ml}$  となり, 血中濃度半減期は1.24 および 1.56 時間, 平均 1.40 時間であった。

0.5g 内服時の最高血中濃度は30分~1時間後にみられ, 7.6 および 7.2  $\mu\text{g/ml}$  で, 4時間後には1  $\mu\text{g/ml}$  以下となり, 6時間後には血中から消失した。血中濃度半減期は平均 1.56 時間で, 1g 内服時とほぼ同様であった (Fig. 1, Table 2)。

最高尿中濃度は1g 内服時には1,520 および 1,450  $\mu\text{g/ml}$ , 0.5g 内服時には 800 および 920  $\mu\text{g/ml}$  であった。6時間後までの累積尿中回収率は1g 内服時には47.7% および 37.0%, 平均 42.4%, 0.5g 内服時には 58.2% および 48.7%, 平均 53.5% であった (Fig. 2, Table 3)。

ii) P-CBPC および I-CBPC 1g 内服時の血中濃度と尿中排泄

P-CBPC の最高血中濃度は1~1.5時間後にみられ, 12.5~6.9  $\mu\text{g/ml}$  で, 6時間後には4例中3例が血中から消失した。血中濃度半減期は1.08~1.49時間, 平均 1.32時間であった。

I-CBPC の最高血中濃度は1時間後にみられ, 10.5~5.8  $\mu\text{g/ml}$  で, 6時間後にも全例に 0.4~1.1  $\mu\text{g/ml}$  認められた。血中濃度半減期は1.05~2.16時間, 平均 1.58 時間であった (Fig. 3, Table 4)。

Fig.1 Blood levels of CBPC after carfecillin administration  
 Carfecillin 1.0 g                      Carfecillin 0.5 g

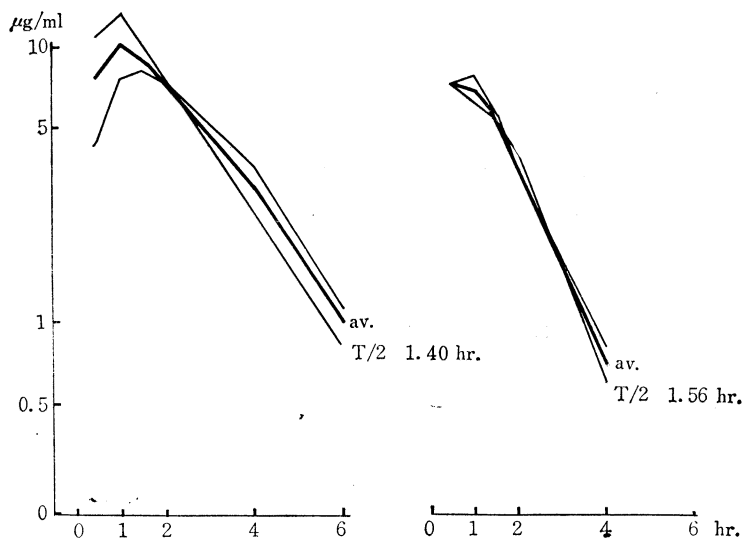


Table 2 Blood levels of CBPC after carfecillin administration

(µg/ml)

Dose	Case	0.5	1	1.5	2	4	6 hr.	T/2 (hr.)
1.0 g	E	11.0	13.0	10.0	7.5	2.4	0.8	1.24
	F	4.4	7.5	8.1	7.4	3.6	1.1	1.56
	mean	7.7	10.25	9.05	7.45	3.0	0.95	1.40
0.5 g	E	7.2	7.6	5.7	3.5	0.8	0	1.56
	F	7.2	6.2	5.6	3.8	0.6	0	1.55
	mean	7.2	6.9	5.65	3.65	0.7	0	1.56

Fig.2 Urinary recovery of CBPC after carfecillin administration

Carfecillin 1.0 g                      Carfecillin 0.5 g

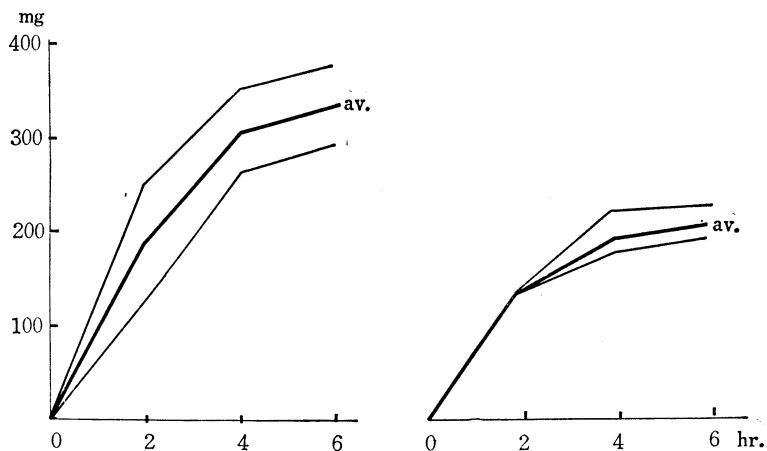


Table 3 Urinary recovery of CBPC after carfecillin administration

Dose	Case	0~2	2~4	4~6 hr.	Total (mg)	Recovery rate (%)
1.0 g	E	250.8	101	27.3	379.1	47.7
	F	128.1	137.8	28	293.9	37.0
	mean	189.5	119.4	27.7	336.5	42.4
0.5 g	E	140	72	18.9	230.9	58.2
	F	138	41.8	13.6	193.4	48.7
	mean	139	56.9	16.3	212.2	53.5

Fig. 3 Blood levels of CBPC after carfecillin or I-CBPC administration

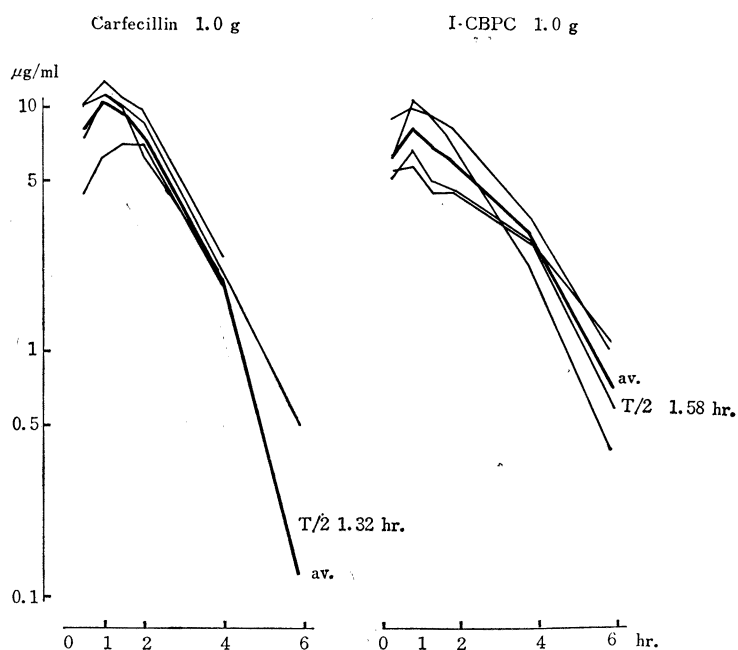


Table 4 Blood levels of CBPC after carfecillin or I-CBPC administration

Drug	Case	0.5	1	1.5	2	4	6 hr.	T/2 (hr.)
Carfecillin 1g	A	10.0	11.0	9.5	6.1	2.0	0	1.39
	B	4.2	6.1	6.9	6.8	1.8	0	1.49
	C	10.0	12.5	10.5	9.3	2.4	0	1.31
	D	7.4	11.0	10.0	8.4	2.1	0.5	1.08
	mean	7.9	10.15	9.23	7.65	2.08	0.13	1.32
I-CBPC 1g	A	5.6	5.8	4.5	4.5	2.7	0.6	1.64
	B	6.4	10.5	9.1	7.1	2.1	0.4	1.05
	C	9.0	10.0	9.3	8.4	3.4	1.0	1.46
	D	5.4	6.7	5.1	4.7	3.8	1.1	2.16
	mean	6.6	8.25	7.0	6.18	3.0	0.78	1.58

Fig. 4 Urinary recovery of CBPC after carfecillin or I-CBPC administration

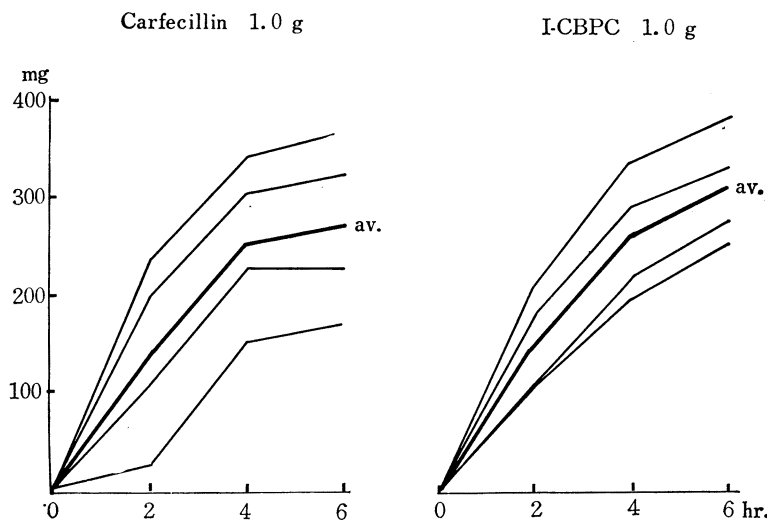


Table 5 Urinary recovery of CBPC after carfecillin or I-CBPC administration

Drug	Case	0~2	2~4	4~6 hr.	Total (mg)	Recovery rate (%)
Carfecillin 1 g	A	195.2	112	18.9	326.1	41.1
	B	119	110	3.0	232.0	29.2
	C	27	125.4	20.4	172.8	21.8
	D	234	109.3	27	370.3	46.6
	mean	143.8	114.2	17.3	275.3	34.7
I-CBPC 1 g	A	108.8	94.4	56.3	259.4	34.0
	B	180	117	42	339	44.4
	C	210	129.5	47.3	386.8	50.6
	D	111	113.9	56.7	281.6	36.9
	mean	152.5	113.7	50.6	316.7	41.5

最高尿中濃度は、P-CBPCは800~1,800  $\mu\text{g/ml}$ 、I-CBPCは990~1,850  $\mu\text{g/ml}$ であった。6時間後までの累積尿中回収率はP-CBPCでは21.8~46.6%、平均34.7%、I-CBPCでは34.0~50.6%、平均41.5%であった (Fig. 4, Table 5)。

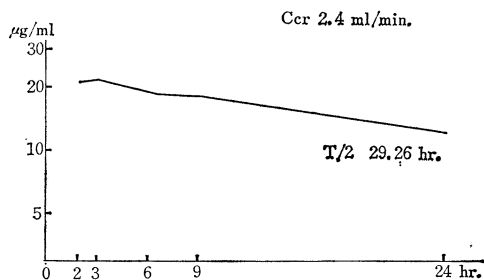
iii) 腎不全例に P-CBPC 1g 内服時の血中濃度と尿中排泄

クレアチニン・クリアランス 2.4 ml/min. の腎不全者の最高血中濃度は3時間後にみられ、22.0  $\mu\text{g/ml}$  に達し、24時間後にも13.0  $\mu\text{g/ml}$  で、血中濃度半減期は29.26時間に延長した。最高尿中濃度は110  $\mu\text{g/ml}$  で、尿中回収率は6時間後までに2.8%、24時間後までに7.4%に過ぎなかった (Fig. 5, Table 6, 7)。

### III 考 按

経口用 CBPC である P-CBPC と I-CBPC の血中濃度

Fig. 5 Blood levels of CBPC in a patient with chronic renal failure after 1g dose of carfecillin



推移は健康成人ではいくつかの共通点が見られた。すなわち、1g内服時の最高血中濃度は6~12  $\mu\text{g/ml}$  の間にあり、内服後4時間までは2  $\mu\text{g/ml}$  以上であるが、6時間後にはおおむね1  $\mu\text{g/ml}$  以下となり、血中濃度半減期

Table 6 Blood levels of CBPC in a patient with chronic renal failure after 1g dose of carfecillin

Time	2	3	6	9	24 hr.	T/2 (hr.)
Concentrations ( $\mu\text{g/ml}$ )	21.5	22.0	19.0	18.5	13.0	29.26

Table 7 Urinary recovery of CBPC in a patient with chronic renal failure after 1g dose of carfecillin

Time	0~2	2~4	4~6	6~9	9~24 hr.	Total	Recovery rate (%)
Recovery (mg)	6.6	8.4	7.4	13.9	22.1	58.4	7.4

は1.5時間前後であった。P-CBPC 0.5g 内服時の最高血中濃度は6~7 $\mu\text{g/ml}$ で、1g 内服時の吸収の遅い例に匹敵する値を得たが、4時間後には1 $\mu\text{g/ml}$ 以下の血中濃度に低下した。これらの成績から両剤とも最小発育阻止濃度が3 $\mu\text{g/ml}$ 以下の *Proteus mirabilis* による一般感染症に有効と考えられ、その際の使用法は1g ずつ、6~8時間間隔が適当と考えられる。

尿中排泄は1g 内服時には両剤とも最高尿中濃度は800 $\mu\text{g/ml}$ 以上となり、P-CBPC 0.5g 内服時にも800 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったので、腎機能障害が強くない症例では最小発育阻止濃度100 $\mu\text{g/ml}$ 程度の緑膿菌による尿路感染症に対する効果が期待され、この場合の使用法は0.5~1g を6時間ごとに用いるのが妥当と考えられる。

CBPC は、Penicillin 系抗生剤の中では腎不全時の血中停滞がもっとも顕著な薬剤の1つで、注射剤の場合には1日4g 以下、肝機能障害を合併した際には1日2g 以下にするよう勧められているが、経口剤であるP-CBPC の場合にも最高血中濃度は腎機能正常例の2倍に達し、血中濃度半減期は約20倍に延長した。1日量2~4g を用いれば最小発育阻止濃度が12.5 $\mu\text{g/ml}$ 程度の緑膿菌による一般感染症に対する効果も期待し得る。しかし、尿中濃度は低下し、1g 内服時には50~100 $\mu\text{g/ml}$ 程度となるので、腎不全例の尿路感染症の場合には1日量を2~4g 与えても、腎機能が正常の尿路感染症の際よりも最小発育阻止濃度の低い起炎菌、すなわち12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ 程度の変形菌および一部の緑膿菌を目標とするのが

適当と考えられる。

### 結 語

健康成人志願者6名に経口用CBPCであるP-CBPCとI-CBPCをcross overして内服させ、吸収、排泄を比較して、次の成績を得た。

1. P-CBPC 1g と0.5g をcross overした2例では平均最高血中濃度は10.25および7.2 $\mu\text{g/ml}$ 、平均血中濃度半減期は1.40および1.56時間であった。累積尿中回収率は42.4および53.5%であった。

2. P-CBPC とI-CBPC を1g ずつcross overした4例では平均最高血中濃度はP-CBPC 10.15 $\mu\text{g/ml}$ 、I-CBPC 8.25 $\mu\text{g/ml}$ で、平均血中濃度半減期はそれぞれ1.32および1.58時間であった。累積尿中回収率は34.7%と41.5%であった。

クレアチニン・クリアランス2.4ml/min.の腎不全者1名にP-CBPC 1g を内服時の最高血中濃度は22.0 $\mu\text{g/ml}$ 、血中濃度半減期は29.26時間であった。累積尿中回収率は6時間後までに2.8%、24時間後までに7.4%であった。

### 文 献

- 1) HOFFMAN, T. A.; *et al.*: Pharmacodynamics of carbenicillin in hepatic and renal failure. *Ann. Intern. Med.* 73: 173~178, 1970

STUDIES ON ABSORPTION AND EXCRETION OF  
CARBENICILLIN FOR ORAL USE

FUSANOSUKE YAMASAKU, HAJIME TAKEDA, SHIRO KAWASHIMA,  
TOMOKO TSUCHIYA and YASUTAMI KINOSHITA

The Second Department of Internal Medicine, University of Niigata, School of Medicine

P-CBPC and I-CBPC, CBPCs for oral use, were administered orally by cross over method to 6 volunteers of healthy adults, and their absorption and excretion were compared to obtain following results.

1. After 1 g and 0.5 g of P-CBPC were cross overed in 2 cases, average maximum blood level was 10.25  $\mu\text{g/ml}$  and 7.2  $\mu\text{g/ml}$ , and average half-life of blood level was 1.40 hours and 1.56 hours. Cumulative urinary recovery ratio was 42.4% and 53.5%.

2. After each 1 g of P-CBPC and I-CBPC was cross overed in 4 cases, average maximum blood level was 10.15  $\mu\text{g/ml}$  with P-CBPC and 8.25  $\mu\text{g/ml}$  with I-CBPC, and average half-life of blood level was 1.32 hours and 1.58 hours respectively. Cumulative urinary recovery ratio was 34.7% and 41.5%.

3. One g of P-CBPC was administered orally to a case of renal insufficiency with creatinine clearance of 2.4 ml/min., and maximum blood level was 22.0  $\mu\text{g/ml}$  and half-life of blood level was 29.26 hours. Cumulative urinary recovery ratio was 2.8% within 6 hours, and 7.4% within 24 hours.