

Carfecillin に関する臨床的研究

関根 理・薄田芳丸・樋口興三

信楽園病院

Carfecillin は英国ビーチャム社により開発された Carbenicillin (以下 CBPC) のフェニールエステルで、経口投与により腸管から吸収され、速やかに加水分解を受け、CBPC として作用する新抗生剤である¹⁾。

本剤の体内動態および CBPC の抗菌スペクトル、抗菌力から変形菌、緑膿菌によるものを含む尿路感染症が適応と考えられている。

尿路で変形菌、緑膿菌が関与する場合の多くは複雑性尿路感染症であり、腎機能低下を伴うことがしばしばある。腎機能低下時には正常時とは異なった体内動態を示すものと考え、血液透析例を含む腎機能障害者の血中濃度および尿中回収率を測定した。

また、血液透析例を含む11例の尿路感染症例に Carfecillin を使用したので、その臨床成績を報告する。

I 腎機能低下時の血中濃度と尿中回収率 (Table 1)

1. 方法

患者は血液透析をうけている慢性腎不全例4例(表中 A~D, GFR 0, <5, 3, 7 ml/min.), 亜慢性腎炎1例 (E, GFR 154 ml/min.), 慢性腎炎1例 (F, 97 ml/min.)

である。

早朝空腹時に 1g (CBPC として 794mg) を水とともに内服させ、原則として1時間以内は摂食を禁じた。腎不全例では内服後 1, 2, 4, 6, 8, 24時間の血中 CBPC 濃度と 0~24時間の尿中 CBPC 濃度を測定した (A~D)。また、透析日についても同様に測定した (A'~D')。血液透析は内服2時間後に開始、8時間後に終了した。

腎機能ほぼ正常の症例 E, F は内服後 1, 2, 4, 6時間の血中 CBPC 濃度、0~6時間の尿中 CBPC 濃度を測定した。測定はいずれも *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 株を検定菌とする、宮村、金沢²⁾の薄層カップ法により、標準曲線は pH 7 の磷酸緩衝液希釈標準液により作成した。

2. 結果

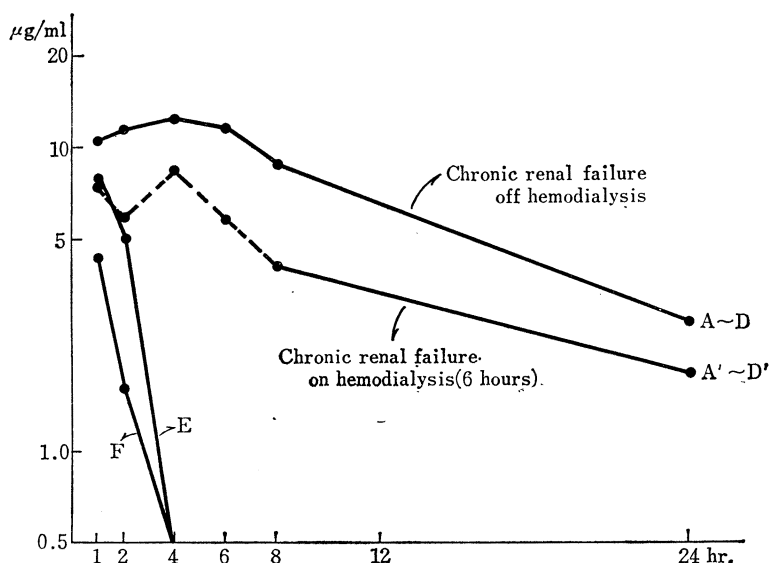
1) 血中濃度 (Fig. 1)

腎機能ほぼ正常の症例 E, F では内服1時間後が最高で 7.9, 4.4 μ g/ml を示し、以後急速に低下して4時間後にはともに 0.5 μ g/ml 以下となった。腎不全例の非透析日は症例差がみられるが、平均すると4時間後が最高

Table 1 Serum and urine levels of carbenicillin following 1 g of carfecillin administration to patients with renal impairment

Patient	Age (year)	Sex	B. W. (kg)	GFR (ml/min.)	Serum (μ g/ml)						Urine (μ g/ml (Vol., ml))	
					1 hr.	2	4	6	8	24	0~6 hr.	0~24 hr.
A	W. M.	66	F	50	0	8.0	15.5	19.8	10.3	10.3	2.3	(0)
B	G. A.	42	F	40	<5	22.0	23.0	16.5	22.5	15.2		<0.5(65)
C	T. Y.	29	M	62	3	11.0	5.8	8.3	9.5	5.3	4.8	5.7(700)
D	H. T.	43	F	39	7	0.8	1.6	4.9	5.2	4.3	1.1	16.2(300)
Mean					10.5	11.5	12.4	11.9	8.8	2.7		
E	S. N.	14	F	41	154	7.9	5.1	<0.5	<0.5			290(180)
F	G. T.	45	M	70	97	4.4	1.6	<0.5	<0.5			260(270)
Dialyser					Hemodialysis							
A'	W. M.	GB-L				2.8	4.0	12.0	12.5	4.1	3.4	(0)
B'	G. A.	HFK				6.3	7.5	7.4	4.3	1.4	1.1	<0.5(20)
C'	T. Y.	HFK				10.5	7.0	5.6	1.7	3.2	0.6	13.0(480)
D'	H. T.	RP-1D				10.5	4.5	8.1	4.8	7.6	1.9	<0.5(400)
Mean						7.5	5.8	8.3	5.8	4.1	1.8	

Fig.1 Serum levels of carbenicillin following 1 g of carfecillin to patients with renal impairment



で 12.4 $\mu\text{g/ml}$, 以後緩徐に低下して24時間後も平均2.7 $\mu\text{g/ml}$ を示した。血液透析日は非透析日よりも全般に低く, 透析終了時(内服8時間後)は平均4.1, 24時間後1.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 尿中回収率 (Table 1)

症例 E, F では0~6時間の尿中濃度はそれぞれ290, 260 $\mu\text{g/ml}$ で, この間の尿中回収率は約7%, 9%であった。慢性腎不全例では血液透析日, 非透析日も尿中CBPC濃度は低く, <0.5~16.2 $\mu\text{g/ml}$ で24時間の尿中回収率は最高でも0.8%に過ぎなかった。なお, GFR 0の無尿例Aは当然のことながら, 尿中回収率は測定不能であった。

II 臨床成績 (Table 2, 3)

1. 対象

昭和49年3月から同年9月までの間に当院を受診した尿路感染症11例で男性3例, 女性8例, 年齢は22才から79才までである。

9症例で何らかの菌が分離された。大腸菌4, 大腸菌と他の菌が同時に分離されたもの2, *Klebsiella* 1, *Pr. mirabilis* 1, 黄色ブドウ球菌1である。

8例が本治療前に何らかの治療を受けていたが, うち4例がペニシリン系, 2例がアミノ配糖体系抗生剤によるものであった。

なお, 血液透析療法を受けている慢性腎不全例が2例含まれている(症例1, 6)。

2. 投与量, 方法

1回500mg ないし1gを, 1日2回ないし4回内服させた。食前, 食後についてはとくに指示しなかったので多くは食後の服用である。

1日量の最高は4g, 総投与量の最高は42gであった。

慢性腎不全例でも1日2gを投与した。なお, 症例No.2に投与5日後よりLCMを併用した以外に併用薬は投与しなかった。

3. 効果判定基準

他の薬剤による治療が先行していたものもあるので, それを勘案して下記のようにした。

著効+: ①本剤だけによって臨床的效果と細菌学的効果をあげたもの

②先行の薬剤が無効で, 本剤が臨床的, 細菌学的に効果を示したもの

有効+: ①本剤によって臨床的效果と, 細菌学的効果のいずれかが認められたもの

②先行薬剤の効果を持続させ, 症状の改善に関与したと考えられるもの

無効-: 先行薬剤に係わりなく, 効果のみられなかったもの

4. 副作用に関する検索

投与前, 投与中, 投与後の腎, 肝, 骨髓機能などに関する検査を行なった。

腎機能については血清クレアチニン (Cr.), 血清尿素

窒素 (BUN), 肝機能の指標としてアルカリフォスファターゼ (Al-P), GOT, GPT, 骨髓機能はヘマトクリット (Ht), 白血球数 (WBC), 好酸球百分比 (Eosin.) をみた。

5. 結果

1) 臨床効果

著効 2, 有効 7, 無効 2 の成績を得た。

無効の症例 6 は血液透析をうけている慢性腎不全例で

1 日の尿量が 50~150 ml, 尿路感染を起こし, 発熱, 膿尿が持続した。初め大腸菌が分離され, 感受性試験成績により ABPC 1 日 0.5 g を投与したが無効のため, 本剤を 1 g ずつ 1 日 2 回投与した。開始日が休日のため細菌検査が行えなかった。投与 4 日目に *Klebsiella*, 7 日目に大腸菌が分離されたが, まったく効果はみられなかった。

もう 1 例の H.N. 例 (症例 7) は腎機能正常の女性

Table 2 Clinical results of carfecillin

Case	Sex	Age	Diagnosis	Causative organism	Dose			Drugs before carfecillin	Result	Side effect
					daily	days	total			
1. H. K.	F	45	Acute cystitis	<i>Staph. epiderm. E. coli</i>	1.0×2	4	8.0		+	—
2. N. H.	F	79	Recurrent cystitis	(<i>Klebsiella</i>)*	0.5×4	8	16.0	BB-K8 (effective)	+	—
3. K. K.	M	39	Recurrent cystitis		1.0×3	7	21.0	ABPC (effective)	+	—
4. K. N.	F	69	Chr. pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1.0×2 1.0×3 1.0×4	1 8 4	42.0		+	—
5. T. I.	M	47	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	0.5×4	7	14.0		++	—
6. K. T.	M	63	Urinary tract infection	<i>E. coli, Klebsiella</i>	1.0×2	14	28.0	ABPC	—	—
7. H. N.	F	22	Recurrent cystitis	<i>E. coli</i>	1.0×3	7	21.0	ABPC	—	—
8. Y. A.	F	48	Chr. cystitis	<i>E. coli</i>	1.0×2	14	28.0	CBPC (i. m.)	+	—
9. N. T.	F	78	Chr. cystitis	(<i>E. coli</i>)*, <i>Klebsiella</i>	1.0×3	14	42.0	VSM (effective)	+	—
10. T. F.	F	60	Asymptomatic bacteriuria	<i>Pr. mirabilis</i>	1.0×3	14	42.0	ABPC→CEX→S. F.	+	—
11. K. Y.	F	28	Chr. pyelonephritis	<i>Staph. aureus</i>	1.0×3	14	42.0	NA	++	—

()*: Organism eradicated by drugs before carfecillin therapy

Table 3 Laboratory findings before and after carfecillin therapy

B: before therapy, A: after therapy

Case	Total dose(g)		BUN	Cr.	Al-P(K. A.)	GOT	GPT	Ht(%)	WBC	Eosin. (%)
1. H. K.	8	B A	Uremia		4.5 6.5	1 13	10 9			
2. N. H.	16	B A	5 10	0.6 0.3	9.5 9.0	19 26	15 15	37 39	6,200 6,700	1 2
4. K. N.	42	B A	16 12	1.0 0.9	9.0 7.0	28 22	22 17	38 36	8,300 11,100	0 5
5. T. I.	14	B A	27	1.9	6.0	23	20			
6. K. T.	28	B A	Uremia		21.5 24.0	27 35	28 41	22 19	6,500 7,500	7 5
7. H. N.	21	B A	18 13	1.0 1.1	4.5 2.5	19 22	28 15	35 34	7,500 5,500	1 5
8. Y. A.	28	B A	15 11	0.9 0.7	4.0 3.5	18 16	17 9		6,200 6,800	6 8
9. N. T.	42	B A	9 10	1.2 0.6	8.0 4.0	22 19	18 19	36 35	4,900 4,800	1 4
10. T. F.	42	B A	26	1.3	6.0	26	21			
11. K. Y.	42	B A	20 10	1.0 0.7	11.5 7.5	33 27	53 25		5,300 5,400	0 4

で、発症後3ヵ月、不規則な治療をうけていたため再発をくり返していた。1日3gを7日間使用したが、分離大腸菌はディスク法でCBPC耐性であり、尿所見はむしろ増悪した。

他は、一部菌交代をみたものもあるが、それぞれ何らかの意味で効果が認められた。

2) 副作用

慢性腎不全例では腎機能と骨髄機能については血液透析などによって左右されるため、表では省略した。また、症例によっては投与前、投与後の検査が行なわれなかったものもある。検査の行なわれた範囲では本治療によって腎、肝、骨髄機能に異常値を呈したものはみられなかった。症例6で肝機能の悪化がみられるが、本治療開始以前に肝機能障害があり、本治療前後の数値の変動程度はその前から常時みられたので、本剤による増悪とは考えていない。ただ慢性腎不全例であるので、のちに述べる体内で Carfecillin から遊離したフェノールの影響をまったく無視してよいとはいえないであろう。

4例で好酸球の増多傾向がみられたが、皮疹や肝機能異常を伴うものはなかった。

また、胃腸障害とか皮疹とかの臨床的副作用は全例に認められなかった。

III 考按

腎機能は正常の腎炎例の血中濃度は国内施設の健康成人のそれ³⁾とほぼ同じであるが、尿中回収率は低値であった。クレアチニン排泄能が正常に保たれていても、本剤の排泄には腎炎性変化がそれを低下させるのか、それとも個体差の範囲であるのか明らかでない。

濃度的には腎機能正常例、軽度障害例には1日2ないし4gの投与で尿中CBPC濃度は充分高くなり、CBPC適応の尿路感染症には効果が期待できよう。

血液透析をうけている慢性腎不全例では、GFR正常の腎炎例に比べ血中濃度は数倍の最高値が得られ、しかも持続を示した。尿中濃度は最高が10 μ g/ml台であり、尿中回収率も24時間で1%以下で、尿路感染症への適応は疑問であろう。むしろ、尿路以外の感染症に1日2gないし4gの投与で効果をあげる可能性が考えられる。

ただし、その場合のちにふれる遊離したフェノールの

問題が度外視できることが前提となる。

11例の尿路感染症例に本剤を1日2~4g投与して著効、有効9例の結果を得た。慢性腎不全例は2例中1例が有効であった。

副作用は明らかに本治療によると思われるものは、検査上認められなかったが、肝機能障害の先行していた慢性腎不全例では終了時にやや増悪がみられた。その程度はいわば生理的変動の範囲内ではあるが、慢性腎不全例に総量28gを使用したので、CBPCと遊離したフェノールとの問題は無視できない。

本剤は消化管からの吸収後、加水分解をうけてCBPCとフェノールに分れ、フェノールはそのほとんどがsulfateあるいはglucuronideとなって腎から排泄されるのであるが、腎機能障害時にはその排泄がCBPCともども低下するわけであるから、当然体内への蓄積が問題となってくる。

血液透析をうけている場合は、透析によりある程度除去されると考えられるが、少なくとも体内に生理的に存在するsulfateに関しては透析による除去は微量である。

クレアチニンクリアランス30ml/min.以下の高度腎障害例、あるいは血液透析を要する腎不全例は本剤治療の適応から除外されているが、軽度あるいは中等度障害者が尿路感染を起こした場合、一時的にせよ、障害度が増悪することがしばしばあり、そのような症例に本剤が使用された時のフェノールの動態は腎不全例に相応するものと考えねばならない。

以上のような観点から、各種腎機能障害者に本剤を使用した場合のフェノールの動態について、さらに検討を進める予定である。

文 献

- 1) JONES, K. H.: The clinical pharmacology of BRL 3475. (Personal communication)
- 2) 宮村定男, 金沢裕: Terramycin の Cup 検定について, 殊に体液中濃度測定法とその応用. Jap. J. Antibiotics 4: 470~474, 1951
- 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)

CLINICAL STUDIES ON CARFECILLIN

OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA and KOZO HIGUCHI

Shinrakuen Hospital

Serum concentration of carbenicillin was determined after carfecillin was administered orally once at a dose of 1 g in 4 patients of severe renal dysfunction (on or off hemodialysis) and 2 patients of pyelonephritis.

As to the former patients, peak concentration in serum was $8.3 \mu\text{g/ml}$ on an average in patients on hemodialysis and $12.4 \mu\text{g/ml}$ on an average in patients off hemodialysis respectively 4 hours after administration, and level decreased gradually to 1.8 and $2.7 \mu\text{g/ml}$ respectively after 24 hours. Urinary recovery rate in those patients was only less than 0.8% at maximum within 24 hours.

As to the latter patients, serum concentration reached a peak of 7.9 and $4.4 \mu\text{g/ml}$ respectively at 1 hour in patients of subchronic and chronic pyelonephritis in whom GFR was 154 and 97 ml/min. Urinary concentration showed 290 and 260 $\mu\text{g/ml}$, and recovery rate was 7 and 9% respectively within 6 hours.

In clinical trial of 11 cases with urinary tract infection, carfecillin treatment with a daily dose of 2~4 g resulted in remarkable effect in 2 cases, good in 7 cases and poor in 2 cases.

As for side effect, renal function, liver function and blood chemistry were examined, setting apart 2 patients with renal insufficiency in whom tests on renal function were omitted, as their values would have been fluctuated by hemodialysis. Eosinophil count was elevated slightly in 4 cases, and yet no skin rash nor liver dysfunction were noticed there. Other side effects, such as gastro-intestinal disorder and skin rash, were not observed throughout the clinical studies.