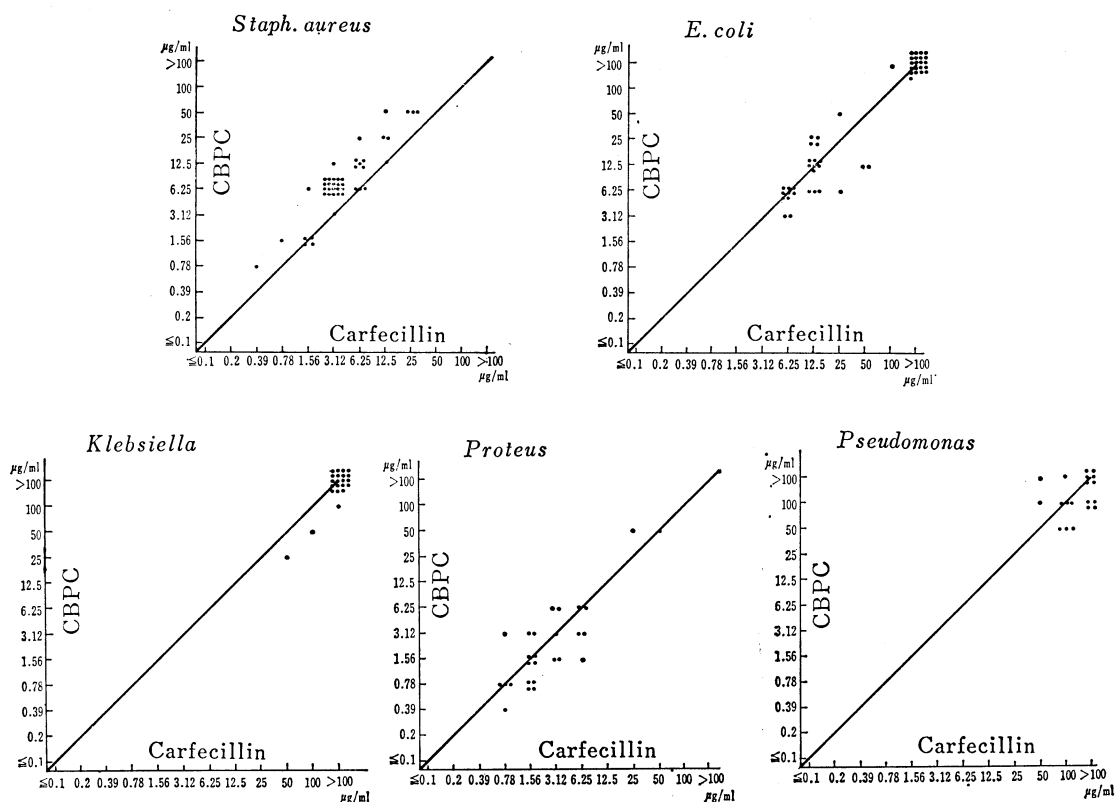


[illegible]

Fig. 1 Comparison of antimicrobial activity of carbenicillin and carfecillin against clinically isolated bacteria



Proteus 28 株中 25 株は、CBPC に対しては 0.39~6.25 µg/ml, Carfecillin に対しては 0.78~6.25 µg/ml の感受性を示し、両薬剤間に、とくに差は認められない。

Pseudomonas 19 株の CBPC に対する感受性は、50 µg/ml 3 株、100 µg/ml 8 株、100 µg/ml 以上 8 株であり、いっぽう、Carfecillin に対する感受性は 50 µg/ml 2 株、100 µg/ml 7 株、100 µg/ml 以上 10 株で、両薬剤に対する感受性には大差が認められなかった。

以上のとおり、Carfecillin の *in vitro* の抗菌力は、*Staph. aureus* に対しては CBPC の抗菌力の 2~4 倍を示したが、グラム陰性桿菌に対する Carfecillin の抗菌力と CBPC の抗菌力には大差を認めなかった。

2. 吸収ならびに排泄

健康成人 6 名を対象として、Carfecillin 1g, CBPC として 794mg 力価の経口投与後の血清中 CBPC 濃度の推移と尿中 CBPC 排泄量を測定した。Carfecillin の服用は、本剤の吸収に対する食事摂取の影響を同時に検討する目的で、3 例は早朝空腹時に、他の 3 例は朝食後 30

分~1 時間に行ない、いずれも約 200ml の冷水とともに服用させた。

CBPC の測定は、Carfecillin 中に微量に混在する Benzylpenicillin の影響を除外するために、検定菌として *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を用い、使用培地は Heart infusion agar, 接種菌量 10⁶/ml の薄層カップ法によった。本法による標準曲線は、pH 7.0 の磷酸緩衝液希釈の場合に比較して、血清希釈の場合に阻止円直径の縮小を認めたので、血清中 CBPC 濃度の測定に際しては、血清を希釈せず濃度測定に供し、血清希釈の CBPC の標準曲線から濃度を算出し、尿中 CBPC 濃度の測定に際しては、尿を pH 7.0 の磷酸緩衝液で 50 倍および 100 倍に希釈して濃度の測定を行ない、pH 7.0 磷酸緩衝液希釈の標準曲線を用いて、濃度の算出を行なった。

血清中濃度の推移は、Table 2 に示すとおり、食前投与群、食後投与群いずれも個人差がきわめて大きい、血清中濃度のピークは、投与 1 時間後に認められ、食前投与群では 9.2~24.0 µg/ml、平均 16.6 µg/ml、食後投与群では 4.7~18.0 µg/ml、平均 11.2 µg/ml を示した。

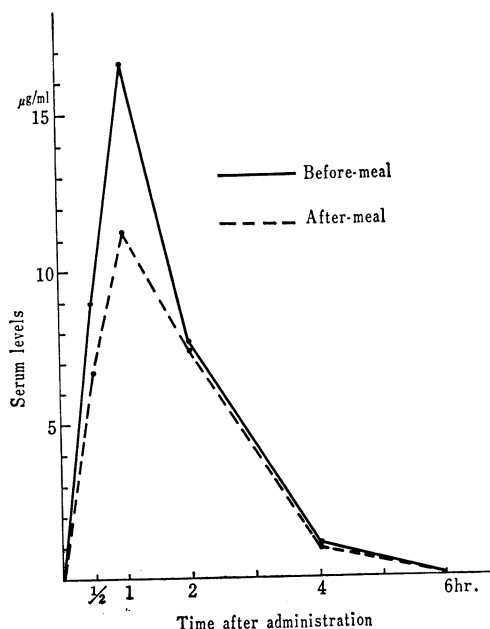
Table 2 Serum levels of carbenicillin after oral administration of 1g of carfecillin in healthy volunteers

	Volunteer No.	Age	Sex	Body weight (kg)	1/2	1	2	4	6 hr.
Before-meal	1	39	M	70	8.7	24.0	9.3	1.2	N. D.
	2	29	M	65	—	—	—	—	—
	3	45	M	62	9.3	9.2	6.1	0.8	N. D.
	Average				9.0	16.6	7.7	1.0	N. D.
After-meal	4	30	M	70	3.5	4.7	4.1	N. D.	N. D.
	5	32	M	67	7.0	18.0	12.3	1.9	N. D.
	6	30	M	75	9.7	11.0	5.7	0.6	N. D.
	Average				6.7	11.2	7.4	0.8	N. D.

Fig. 2 は、血清中 CBPC 濃度の平均値を図示したものであるが、この図からも明らかなとおり、投与後30分および1時間においては、食前投与のほうが食後投与より高い血清中 CBPC 濃度を示したが、投与2時間後および4時間後においては、食事摂取の影響は認められず、2時間後は食前投与、食後投与、それぞれ平均 7.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、7.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、4時間後はそれぞれ平均 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。なお投与6時間後は、全例が検出不可能であった。

Carfecillin 1g 経口投与後の尿中濃度および尿中回収率は Table 3 および Fig. 3 に示すとおりである。投与後6時間内に 300~498mg の CBPC が尿中に排泄され、Carfecillin としての回収率は 37.8~62.7%，平均 52.8% を示した。このうち、約半量は投与後2時間以内に尿中に排泄されることが認められ、とくに食前投与群では、投与後2時間内の尿中 CBPC 濃度は 420~3,130 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Fig. 2 Serum levels (before-and after-meal) of carbenicillin after oral administration of 1g of carfecillin in healthy volunteers



ml, 平均 2,140 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CBPC 排泄量は 97~344 mg, 平均 241 mg を示し、食後投与群の 1,400~2,330 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 平均 1,977 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 排泄量 115~308 mg, 平均 227 mg より、やや多く排泄されることが認められた。しかし、投与2時間目以後では、食前投与群より食後投与群のほうが、かえってやや大きい尿中排泄量を示し、その結

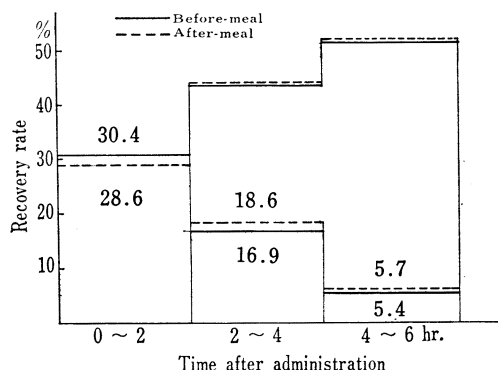
Table 3 Urinary excretion of carbenicillin after oral administration of 1g* of carfecillin in healthy volunteers

	Volunteer No.	0~2		2~4		4~6		0~6 hr.	
		$\mu\text{g}/\text{ml}$	mg	$\mu\text{g}/\text{ml}$	mg	$\mu\text{g}/\text{ml}$	mg	mg	%
Before-meal	1	3,130	282	1,433	100	270	18.9	401	50.5
	2	420	97	700	182	533	76.3	355	44.7
	3	2,870	344	1,730	121	327	32.7	498	62.7
	Average	2,140	241	1,288	134	377	42.6	418	52.6
After-meal	4	2,330	257	2,000	180	817	49	486	61.2
	5	1,400	115	1,730	135	667	50	300	37.8
	6	2,200	308	1,830	128	153	36	472	59.4
	Average	1,977	227	1,853	148	546	45	419	52.8

* Carfecillin 1g=CBPC 794 mg potency

果、6時間内の尿中回収率では、食事摂取の影響は認められなかった。

Fig. 3 Urinary recovery (before- and after-meal) of carbenicillin after oral administration of 1 g of carfecillin in healthy volunteers



3. 臨床成績

昭和49年3月から11月まで急性膀胱炎2例、急性腎盂炎1例、慢性腎盂炎1例、感染を伴った気管支拡張症1例、肺炎1例、計6例に Carfecillin の投与を行なった。

Table 4 に投与対象、原因菌、Carfecillin 投与量、効果ならびに副作用を一括表示した。

Carfecillin の投与は、いずれも1日量を4分割し、食事摂取とは無関係に6時間ごとに投与した。なお、本剤の効果判定に影響をおよぼす薬剤の併用投与は行っていない。

第1例は、急性膀胱炎症状を示し、尿から *E. coli* を分離したが、菌数は 10^4 /ml 以下であり、原因菌としての意義は疑問である。1日2g、8日間投与したが臨床症状、尿中白血球数の改善を認めず、無効と判定した。

第2例は尿失禁の持続している患者であるが、軽度の発熱、頻尿を来とし、Aminodeoxykanamycin を投与したが、かえって体温の上昇、尿蛋白の出現を認めて中止、本剤を投与し、下熱、尿蛋白の消失を認め、頻尿も軽快したが、尿中 *E. coli* は残存した。なお、本症例か

Table 4 Clinical results with carfecillin

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Complication or Underlying disease	Causative organism	Medication		Effect		Side effect
						Daily dose(g)	Duration (days)	Clinical	Bacterial	
1	23	F	Acute cystitis	—	<i>E. coli</i> (?)	2	8	—	?	—
2	83	F	Acute cystitis	Urine incontinence	<i>E. coli</i>	2	14	+	—	—
3	69	F	Acute pyelitis	Bronchial asthma	<i>E. coli</i> <i>Morganella</i>	2	13	++	+	—
4	51	F	Chronic pyelitis	—	<i>Prot. mirabilis</i> <i>Klebsiella</i>	2	21	+	—	—
5	30	M	Bronchiectasis with infection	—	<i>Hemophilus</i>	4	24	+	—	—
6	77	M	Pneumonia	Hemolytic anemia	?	4	19	—	?	Elevation of BUN

Fig. 4 Case 2 T.N. 83 yr. ♀ Acute cystitis (incontinence)

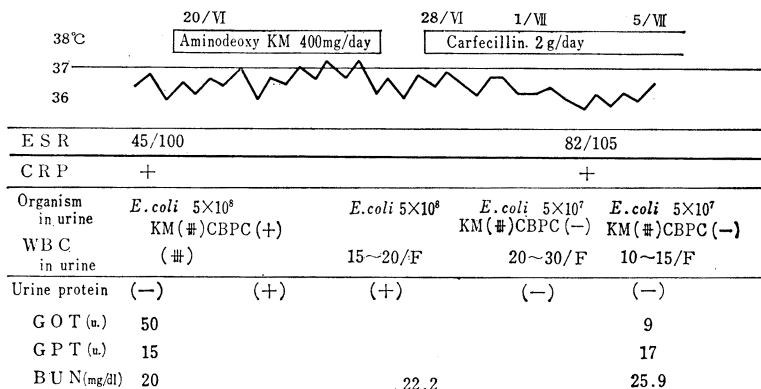
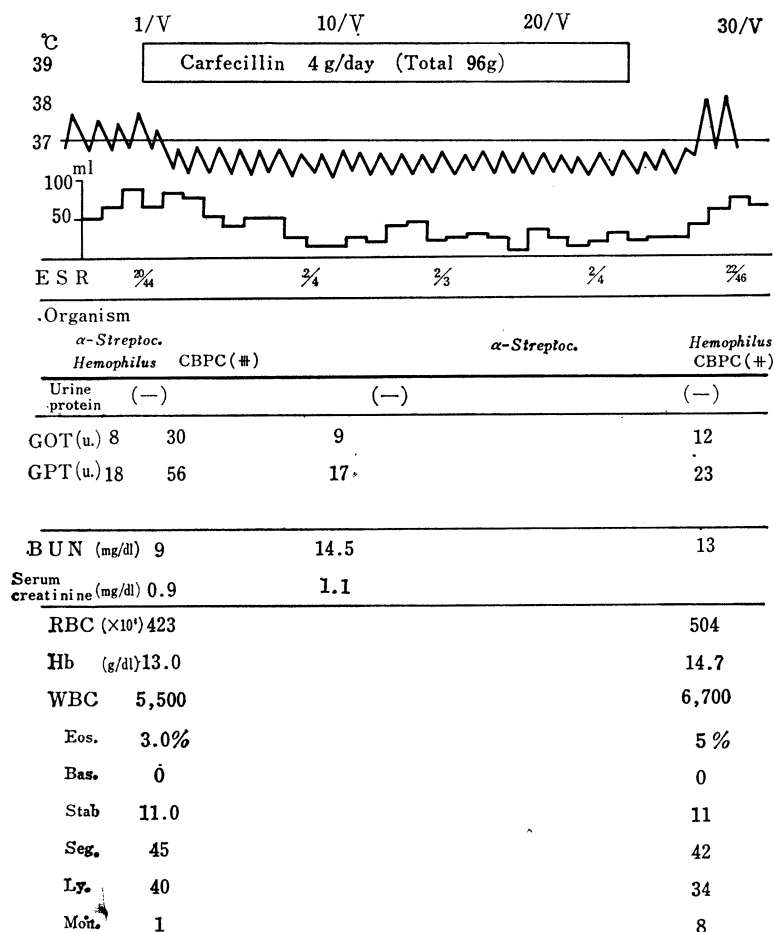


Fig. 5 Case 5 I.M. 30 yr. ♂ Bronchiectasis



ら分離した *E. coli* は Disc 法による感受性検査で、CBPC 耐性であることが判明した (Fig. 4)。

第3例は、発熱、腰痛、頻尿を訴え、急性腎盂炎と診断したが、Carfecillin 1日2gの投与により臨床症状の消失、尿所見の改善、尿中 *E. coli* および *Morganella* の消失を認めた。

第4例は、数年前から腎盂腎炎が持続し、症状が出没している患者であるが、Carfecillin 投与により、自覚症状は消失したが、尿中白血球は減少せず、尿中 *Proteus* および *Klebsiella* も残存した。

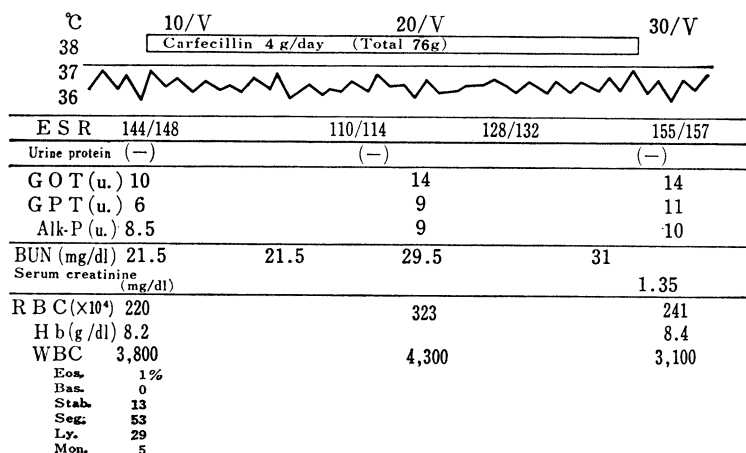
第5例は、両側肺下葉気管支の拡張を認め、十数年来感染を反復している患者であるが、発熱、肺野のびまん性陰影の増強、膿性痰の増量を来とし、喀痰から *Hemophilus* を分離した。Carfecillin 1日4g投与翌日から下熱し、喀痰量も徐々に減少し、喀痰中の *Hemophilus* も一時消失したが、24日間、全量96g投与で中止した

ところ、3日後から再び発熱、喀痰増量、*Hemophilus* の再出現をみた。なお、この症例は Carfecillin 投与の約1カ月前に、ABPC 1日2gの経口投与を行なっているが、ABPC投与時に比して、Carfecillin投与時は、喀痰量など臨床症状の改善にやや多くの日数を必要とした (Fig. 5)。

第6例は、溶血性貧血の患者であるが、右肺中野にびまん性陰影が出現したので、Carfecillinの投与を開始した。なお、喀痰から *Hemophilus*, *Enterobacter* および *Pseudomonas* を分離したが、原因菌を推定することは不可能であった。Carfecillin 1日4gの投与を継続したが胸部レ線像の改善は認められず、いっぽう Carfecillin投与開始後、しだいにBUNの上昇を来したため19日間で投与を中止した (Fig. 6)。

副作用として、上記のとおり、第6例において、Carfecillin 1日4gの投与により、BUNが21.5mg/dlか

Fig. 6 Case 6 R. A. 77 yr. ♂ Pneumonia, Hemolytic anemia



ら 31 mg/dl に上昇することが認められた。本症例は、溶血性貧血の基礎疾患を有し、Carfecillin 投与開始と相前後して、洗浄赤血球 1,000 ml の輸血を実施しているので、BUN の上昇は、あるいはこの輸血に起因しているかも知れないが、Carfecillin 投与中止後 12 日目には BUN が 23 mg/dl と低下したことから、Carfecillin の影響を否定することは出来ない。

今回、Carfecillin を投与した 6 例のうち、投与前後に臨床検査を詳細に実施したのは、第 2 例、第 5 例および第 6 例の 3 例だけであるが、上記の BUN の上昇を除き、Fig. 4, 5, 6 に示したとおり、とくに Carfecillin の副作用は認められず、経口投与に伴う消化管障害も全例において認められなかった。

4. 考 按

経口投与により、消化管から吸収される CBPC の誘導体として、CBPC indanyl sodium があり、そのものについての検討成績はすでに報告した³⁾。

今回、検討を加えた Carfecillin は、CBPC indanyl sodium と同様に CBPC の α -カルボン酸のエステルであり、1g の経口投与によって、10~15 μ g/ml 程度の血清中 CBPC 濃度を示すことが認められた。この Carfecillin 経口投与後の血清中 CBPC 濃度の推移は、CBPC indanyl sodium の同量投与の成績に比して、ピークに到達する時間が速く、かつ、ピークの値がやや高い成績であるが、血清中濃度の持続時間は Carfecillin のほうが、短い傾向が認められた。また、尿中回収率も、CBPC indanyl sodium に比して Carfecillin のほうが高い値が得られ、これらの成績から、Carfecillin は CBPC indanyl sodium より、消化管からの吸収性にすぐ

れていることがうかがえよう。しかしながら、CBPC 1g の筋注時の成績⁴⁾に比較すれば、CBPC indanyl sodium と同様にかなり低い濃度であり、Carfecillin の臨床適応の範囲については、CBPC indanyl sodium について考察を加えた³⁾と同様に、かなりの制約が考えられる。

CBPC の抗菌力は、*Proteus* や *Pseudomonas* に対しては ABPC より勝るが、他のほとんどすべての菌に対しては ABPC より劣る場合が多い⁵⁾ので、Carfecillin も *Pseudomonas* や *Proteus* による感染症が投与対象となろう。この点、今回、投与の対象とした症例は、いずれも CBPC により治療することが必ずしも適切ではない症例であった。事実、*Hemophilus* を分離した気管支拡張症では ABPC の投与に比較して、症状の改善がやや遅れることが認められた。

副作用として、1 例に BUN の上昇が認められたが、これは、前述のとおり、必ずしも本剤投与に関連があるとは断言し得ない症例である。この他、まったく副作用が認められず、ことに消化管障害を訴えた症例が存在しなかったことは注目し値しよう。

5. む す び

CBPC のフェニールエステル、Carfecillin について検討を加え、以下の成績を得た。

1) 病巣分離ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、変形菌および緑膿菌に対する Carfecillin の抗菌力を CBPC の抗菌力と比較検討した。*Staph. aureus* 45 株に対する Carfecillin の MIC は 0.39~25 μ g/ml に分布し、CBPC より 2~4 倍強い抗菌力を示す。*E. coli* 50 株中 24 株は 6.25~12.5 μ g/ml の Carfecillin により、*Pro-*

teus 28 株中25 株は 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の Carfecillin により、いずれも発育阻止されるが、*Klebsiella* 22 株中21 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。*Pseudomonas* 19 株中2 株は 50 $\mu\text{g/ml}$ 、7 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ の Carfecillin で発育が阻止されるが、10 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ の Carfecillin によっても発育阻止は認められない。これらのグラム陰性桿菌に対する Carfecillin の抗菌力は CBPC の抗菌力と大差が認められない。

2) 健康成人に Carfecillin 1g 経口投与後の血清中 CBPC 濃度のピークは、投与 1 時間後に認められ、食前投与 2 例の平均値は 16.6 $\mu\text{g/ml}$ 、食後投与 3 例の平均値は 11.2 $\mu\text{g/ml}$ を示した。その後の血清中濃度は速やかに減少し、かつ投与 2 時間以後は、食前投与と食後投与に差がなく、2 時間後は 7.5 $\mu\text{g/ml}$ 前後、4 時間後は 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 前後、6 時間後は検出不能となる。投与 6 時間内に、平均 53% が尿中に回収され、そのうちの 1/2 以上が、投与 2 時間内に尿中に排泄される。投与 2 時間内においては、食後投与より食前投与のほうが、尿中濃度、尿中排泄量ともに大である。

3) 尿路感染症 4 例、気道感染症 2 例に Carfecillin

1 日 2~4g を経口投与した。臨床効果は著効 1 例、有効 3 例、無効 2 例であるが、細菌学的効果は 1 例に認められたにすぎない。1 例に BUN の一過性上昇を認めた以外、副作用は認められなかった。

(本論文の要旨は第22回日本化学療法学会西日本支部総会において発表した。)

文 献

- 1) JONES, K. H.: The clinical pharmacology of BRL 3475. (Personal communication)
- 2) 最小発育阻止濃度測定法: Chemotherapy 16: 98~99, 1968
- 3) 三木文雄, 他: Carbenicillin indanyl sodium に関する基礎的ならびに臨床的研究. Chemotherapy 23: 658~663, 1975
- 4) 三木文雄, 他: Carbenicillin (α -Carboxybenzylpenicillin) に関する基礎的臨床的研究. Chemotherapy 17: 1175~1179, 1969
- 5) 西田実, 他: Carbenicillin に関する基礎的研究. Chemotherapy 17: 1095~1105, 1969

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CARFECILLIN

FUMIO MIKI, TATSUO OZAKI, TOMOKAZU ASAI,

MICHIHIDE KAWAI, KENJI KUBO and TADAYUKI TERADA

First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School

(Director: Prof. KENZO SHIOTA)

Investigation has been made on carfecillin, phenyl ester of carbenicillin (abbr. CBPC), and following results were obtained.

1) Antimicrobial activity of carfecillin against clinically isolated *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* and *Pseudomonas* was compared with that of CBPC. As a result, antimicrobial activity of carfecillin against *Staph. aureus* was 2~4 times stronger than that of CBPC, while no large difference was observed between antimicrobial activity of carfecillin against Gram-negative bacteria and that of CBPC.

2) Carfecillin was administered orally to healthy adults at a dose of 1g before or after meal. Peak of CBPC level in serum was noticed in both groups 1 hour after the administration, average value being 16.6 $\mu\text{g/ml}$ in 2 cases of before-meal group, and 11.2 $\mu\text{g/ml}$ in 3 cases of after-meal group. Values from 2 hours after the administration showed no difference between those of before-meal group and those of after-meal group, being around 7.5 $\mu\text{g/ml}$ in 2 hours, around 1.0 $\mu\text{g/ml}$ in 4 hours, and undetected in 6 hours. Average urinary recovery ratio within 6 hours was around 53% in both groups, and more than one half was excreted in urine within 2 hours after the administration. Inside of 2 hours after the administration, both urinary level and urinary recovery were higher in before-meal group than in after-meal group.

3) Carfecillin was administered orally at a daily dose of 2~4g for 8~24 days to 4 cases of urinary tract infection and 2 cases of respiratory tract infection. Clinical effect obtained was excellent in 1 case, good in 3 cases and failure in 2 cases, while bacteriological effect was noticed only in 1 case. No side effect was observed, except a temporary elevation of BUN in 1 case.