

## Carfecillin に関する基礎的・臨床的研究 ——尿路感染症を中心として——

松本慶蔵・今岡 誠・宇塚良夫

長崎大学医学部熱帯医学研究所臨床部門

木村久男・野口行雄・西岡キヨ・本田一陽

東北大学医学部第一内科学教室

島貫敬一・中村マサ・佐藤 匡

仙台赤十字病院内科

中野修道

東北労災病院泌尿器科

山中雅夫

国立仙台病院泌尿器科

菅原奎二

古川市立病院泌尿器科

斎藤親弘

宮城第二病院内科

前田敏行

光ヶ丘スベルマン病院内科

### 緒 言

このたび英国 Beecham 社が経口用 CBPC として Carfecillin sodium を開発したが、本剤は消化管から吸収されると ester 分解され Carbenicillin と Phenol になり尿中にも CBPC として排泄されると報告されている。

今回、私どもはビーチャム薬品株式会社から本剤の提供を受け、健康成人を対象とする本剤経口投与時の吸収排泄に関する基礎的検討を行ない、さらに尿路感染症を中心とした臨床治験による臨床的検討を行なったので、その成績を報告する。

#### A 基礎的検討

##### 1. 経口投与による血清中濃度ならびに尿中排泄率

###### i) 試験対象および試験方法

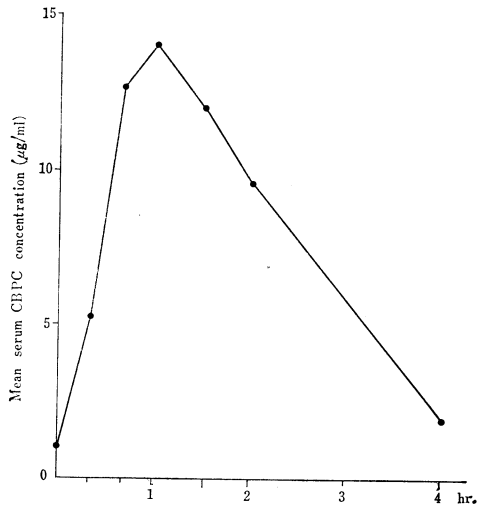
23~39才の健康成人男子20名(平均年齢26.5才)を対象とした。被試験者には事前に本剤の構造、抗菌作用および試験目的を十分に説明し承諾を得たのち十分な問診と診察を行ない scratch test による過敏症の有無を検討し、いずれにも異常のないことを確認した上、投与前9時間絶食し、Carfecillin sodium として1,000 mg (CB-

PCに換算して794 mg (力価))を150 mlの水とともに内服させ、2時間後に約300 ml 飲水させ採血は20, 40, 60, 90分, 2, 4時間目に行ない採尿は2, 4, 6時間目に行なった。経時的に採取した血液は3,000 r. p. m. 15分間遠心分離して得た血清を検体とし、標準液濃度は1.0~20.0  $\mu\text{g}$  (力価)/ml でヒト血清で希釈し血清中 Carbenicillin 濃度を *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を用いた Paper disc 法で測定した。尿中濃度測定には尿をそのまま1%リン酸緩衝液(pH 6.0)で希釈して検体とし標準液濃度は1.0~50.0  $\mu\text{g}$  (力価)/ml で、1%リン酸緩衝液(pH 6.0)で希釈し、尿中 Carbenicillin 濃度を同様 Paper disc 法で測定した。

###### ii) 試験成績

a) 血清中濃度：経時的に採取した血清中 Carbenicillin 濃度は内服後同一時間でも各検体によりかなりのバラツキが認められたが、各測定時間における20検体の平均値および標準偏差を求めた。その成績を Fig. 1 に示す。すなわち、血清中濃度は内服後1時間で急速に上昇し、その Peak は1時間目にあり平均値13.98  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。2時間値では10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上を示したものが20例中7例あり平均値でも Peak 値のほぼ2/3であったが

Fig.1 Mean serum CBPC concentration after oral administration of 1,000mg carfecillin before meal (20 volunteers)



Time	0	20 min.	40 min.	60 min.	90 min.	2 hr.	4 hr.
Average	<1.0	5.24	12.56	13.98	11.97	9.53	1.90
(S. D)	—	3.13	3.79	4.13	3.60	2.64	1.13

4時間値では3µg/mlを超えるのは3例に過ぎず平均値も2µg/ml以下を示した。すなわち、吸収は良好で half life は1時間18分である。

b) 尿中排泄率: 各時間における尿中 Carbenicillin 排泄値も血清中濃度同様に各検体によりかなりバラツキが認められたが、本剤の尿中排泄は Fig.2 に示すとおり、6時間までに平均値で32.9%排泄され、しかもそのほとんど(平均値で30.7%)が4時間以内に排泄され、本剤の血中濃度持続における前記結果を裏づけた。

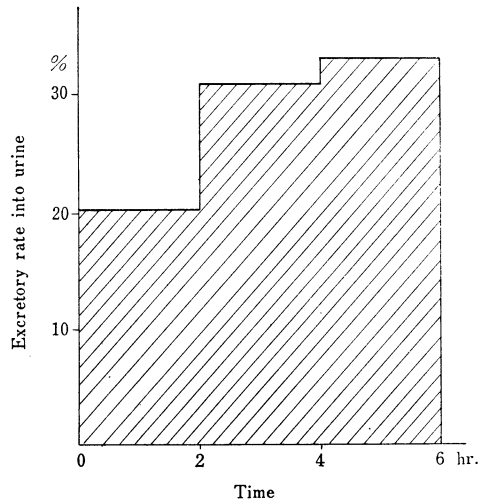
**B 臨床成績**

**1. 臨床効果**

臨床効果検討の対象は、1974年6月から11月までに標記病院に来院または入院した、18~84才までの58症例で各疾患別に Table 1~5 に分割して示した。58症例の内わけは急性膀胱炎15例、慢性膀胱炎21例、急性腎盂腎炎11例、慢性腎盂腎炎7例、前立腺炎4例である。

効果判定は細菌学的効果と臨床的效果に分け前者は有意に起炎菌消失したもの: 著効(++)、有意に減少したもの: 有効(+), 菌数不変あるいは菌交代を示したもの: 無効(-) と分類し、後者は自他覚所見のすべてが著明に改善したもの: 著効(++), 一部が改善したもの: 有効(+), 改善のほとんど見られないもの: 無効(-) と分類し、さらに両者を加味した総合判定を著効(++), 有効(++), やや有効(+), 無効(-) と表わした。Table

Fig.2 Excretory rate into urine after oral administration of 1,000 mg carfecillin before meal (20 volunteers)



Time	0~2 hr.	2~4 hr.	4~6 hr.	0~6 hr.
Excretory amount				
Average	160.84mg (20.26%)	82.99 (10.45)	17.37 (2.19)	261.2 (32.90)
(S. D)	52.33 (6.59)	31.74 (4.00)	8.38 (1.06)	68.63 (8.64)

1の Case 7 だけは3日目から来院しなかったため判定できなかった。その効果不明例1例を除く残り全57例の総合効果は著効25例(43.9%), 有効14例(24.6%), やや有効8例(14.0%), 無効10例(17.5%)であった。

Fig.3 Fluctuations of laboratory values before and after treatment

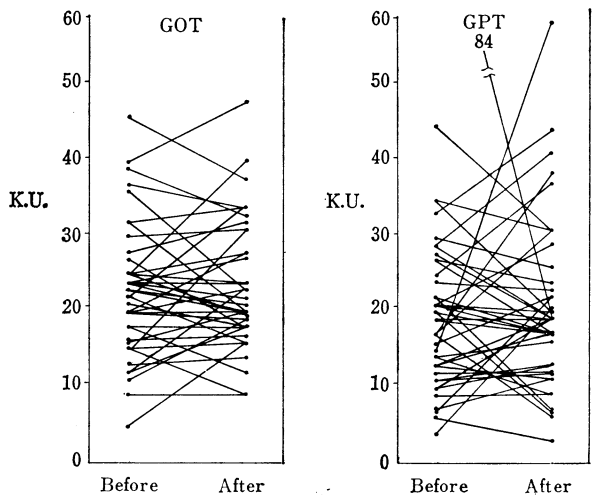


Table 1 Acute cystitis

No.	Case	Weight (kg)	Bacteriology (CBPC disc)		Daily dose (g)	Duration (day)	Effect		Side effect (Occurring day)	Complication (Combined drug)
			Before	After			Bac.	Clin.		
1	Y. A. 55 ♀	49	G(-)rod 10 <sup>4</sup> (+)	—	0.5×3	11	## (#) (#)	—	—	
2	T. T. 54 ♀	57	G(-)rod 10 <sup>6</sup> (-)	G(-)rod 10 <sup>8</sup> (-)	0.5×3	19	— (-) (-)	Constipation (16)	Diabetes mellitus	
3	T. K. 31 ♀	54	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> (+)	—	0.5×3	7	## (#) (#)	—	—	
4	A. Y. 53 ♀	50	GNB 10 <sup>6</sup> (#)	GNB 10 <sup>2</sup> (-)	1.0×3	7	## (+) (#)	—	—	
5	T. H. 24 ♂	60	<i>Providencia</i> (#)	—	1.0×2	7	## (#) (#)	—	Tonsillitis	
6	H. A. 56 ♀	50	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup> (#)	—	1.0×3	7	## (#) (#)	Anorexia (3)	—	
7	F. S. 27 ♀	56	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup> (-)	—	1.0×3	2	Unknown	—	—	
8	K. N. 61 ♂	54	<i>β-Str. hemolyticus</i> 10 <sup>7</sup> (##)	—	1.0×4	6	## (#) (#)	—	Neurogenic bladder, Dysuria	
9	T. S. 35 ♂	65	—	—	0.5×4	3	+ (?) (+)	—	—	
10	K. N. 39 ♀	45	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup> (-)	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup> (-)	0.5×4	8	— (-) (-)	—	—	
11	H. M. 24 ♀	50	<i>Staph. aureus</i> 10 <sup>6</sup> (#)	—	0.5×4	8	## (#) (#)	Abdominal pain Diarrhea (2)	—	
12	M. T. 65 ♀	55	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> (-)	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> (-)	0.5×3	7	— (-) (-)	Pyrosis (5)	—	
13	Y. S. 71 ♂	41	—	—	0.5×4	10	+ (?) (+)	—	Hypertensive heart failure	
14	K. I. 80 ♂	65	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> (?)	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> (?)	0.5×4	7	## (+) (+)	—	Prostatic hypertrophy, Diabetes mellitus	
15	E. N. 70 ♂	64	<i>Str. faecalis</i> 10 <sup>5</sup> (+)	<i>Str. faecalis</i> 10 <sup>8</sup> (?)	0.5×4	7	## (+) (+)	—	—	

各疾患別総合効果は Fig. 4 に示したとおりで、とくに腎盂腎炎において効果が著しく、急性の場合11例中著効9例 (81.8%)、やや有効1例 (9.1%)、慢性の場合7例中著効3例 (42.9%)、有効4例 (57.1%)、両者あわせて著効66.7%、有効22.2%、やや有効5.6%、無効は18例中1例 (5.6%) だけであった。

細菌学的効果に関しては、比較的多くの症例で分離された *E. coli*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Proteus* の4菌に対する分析的効果を明らかにするため、その個々の菌に対する効果を Fig. 5 に示した。 *Pseudomonas* は、2例に分離されたが1例では本菌だけ消失、1例は感受性なく不変であった。全症例では著効28例 (52.8%)、有効11例 (20.8%)、無効14例 (26.4%) であった。

## 2. 無効例の検討

総合判定において効果不明1例を除く57例中10例(17.5

%)に無効であったが急性膀胱炎の Case 2, 10, 12, 慢性膀胱炎の Case 13, 急性腎盂腎炎の Case 4 の5例では起炎菌が本剤に対し感受性を有せず (G(-) rod 1, *E. coli* 2, *Pseudo.* 1, *Kleb.* 1), 慢性膀胱炎の Case 1, 4, 8 の3例では投与後耐性化が見られ、慢性膀胱炎の Case 12では投与後起炎菌が耐性の *Pseudomonas* に交代した。

## 3. 投与量と有効性

1日投与量および総投与量と総合効果の関係を Table 6 に示した。各1日投与量における有効率は、1.5g 投与群72.8%、2.0g 投与群68.5%、3.0g 以上投与群66.6%であり、1日投与量と有効率との間に有意の相関性は認められなかった。総投与量と有効率の間においても同様であった。すなわち、尿路感染症に対する常用量は1.5~2.0g で充分と考えられる。

## 4. 副作用について

Table 2 Chronic cystitis

No.	Case	Weight (kg)	Bacteriology (CBPC disc)		Daily dose (g)	Duration (day)	Effect		Side effect (Occurring day)	Complication (Combined drug)
			Before	After			Bac.	Clin.		
1	T. N. 67 ♀	44	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup> (+) (Catheterized-urine)	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup> (-)	1.0×4	6	(-) (-)	-	Rheumatoid arthritis	
2	K. T. 58 ♂	54	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup> (##) (Catheterized-urine)	-	1.0×3	14	(##) (##)	-	Ménière synd.	
3	H. G. 71 ♂	68	G(-)rod 10 <sup>6</sup> (##)	G(-)rod 10 <sup>8</sup> (-)	1.0×4	21	(+) (##)	-	-	
4	S. S. 62 ♀	62	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup> (##)	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> (-)	1.0×4	7	(-) (-)	-	Hypertension	
5	T. K. 47 ♂	51	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup> (-)	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> (-)	0.5×4	5	(-) (+)	-	Spinal injury	
6	K. K. 78 ♂	56	<i>E. coli</i> >10 <sup>4</sup> (##)	-	0.5×4	5	(##) (##)	-	-	
7	T. A. 31 ♀	55	{ <i>Staph.</i> 40~50(##) <i>Klebsiella</i> 10 <sup>5</sup> (##)	<i>Klebsiella</i> 20(+)	1.0×3	7	(+) (##)	Diarrhea (3)	R. floating kidney [GIII] Dysuria	
8	N. S. 33 ♂	48	<i>Proteus</i> >10 <sup>5</sup> (+)	<i>Proteus</i> >10 <sup>8</sup> (-)	0.5×4	7	(-) (-)	-	Vesical stone	
9	Y. S. 32 ♀	63	{ <i>Citro.</i> (-) <i>Staph.</i> (##)	<i>Citro.</i> (-)	1.0×4	7	(+) (##)	Constipation (3)	-	
10	Y. T. 19 ♂	51	G(-)dipl. 7(##)	-	0.5×4	7	(##) (##)	Nausea (2)	Prostatitis	
11	R. F. 26 ♀	43	{ <i>E. coli</i> (##) <i>Staph.</i> (##)	<i>Staph.</i> (##)	0.5×4	6	(+) (##)	-	Hypertension	
12	K. S. 70 ♂	74	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup> (+)	<i>Pseudomonas</i> >10 <sup>5</sup> (-)	1.5×3	7	(-) (-)	-	Urethral tumor	
13	H. S. 84 ♂	57	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>5</sup> (-)	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>7</sup> (-)	1.0×3	10	(-) (+)	-	Urethral stenosis	
14	Z. O. 77 ♂	47	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>8</sup> (+)	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>8</sup> (-)	1.0×3	7	(-) (+)	-	Dysuria Prostatitis	
15	K. M. 48 ♀	58	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> (##)	-	1.0×3	7	(##) (+)	-	-	
16	K. K. 54 ♂	56	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> (##)	-	1.0×3	7	(##) (##)	-	-	
17	M. K. 34 ♀	56	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> (##)	-	1.0×3	6	(##) (##)	-	-	
18	S. I. 66 ♂	54	{ <i>Pseudomonas</i> <i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter</i> 3.2×10 <sup>8</sup> (-)	{ <i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter</i> 1.4×10 <sup>8</sup>	1.0×3	7	(-) (+)	-	Urethral fistula (Onoprose SA)	
19	S. S. 70 ♂	52	{ <i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella</i> 10 <sup>8</sup> (-)	<i>Enterobacter</i> 10 <sup>8</sup> (-)	1.0×3	7	(+) (+)	Anorexia (3)	Urethral stenosis (Onoprose SA)	
20	M. N. 57 ♂	50	<i>Staph.</i> 10 <sup>7</sup> (##)	-	1.0×3	7	(##) (##)	-	Neurogenic bladder Dysuria	
21	K. O. 18 ♀	48	<i>E. cloacae</i> 10 <sup>5</sup> (+)	<i>E. cloacae</i> 10 <sup>8</sup> (?)	0.5×4	7	(+) (##)	-	-	

Table 3 Acute pyelonephritis

No.	Case	Weight (kg)	Bacteriology (CBPC disc)		Daily dose (g)	Duration (day)	Effect		Side effect (Occurring day)	Complication (Combined drug)
			Before	After			Bac.	Clin.		
1	K. M. 23 ♀	60	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> (+)	—	0.5×3	20	(++) <sup>##</sup>	(++)	—	—
2	T. E. 60 ♀	46	<i>Klebsiella</i> . 10 <sup>5</sup> (+)	—	1.0×4	16	(++) <sup>##</sup>	(++)	—	Dysuria
3	H. K. 20 ♂	53	<i>Proteus</i> 10 <sup>5</sup> (+)	—	0.5×3	7	(++) <sup>##</sup>	(++)	—	—
4	T. S. 19 ♀	55	<i>Staph.</i> <i>Pseudomonas</i> (++) } >10 <sup>5</sup> (-) }	<i>Pseudo-</i> <i>monas</i> (-) >10 <sup>5</sup>	1.0×3	7	(-)	(-)	Abdominal pain (3)	Dysuria Renal failure
5	E. S. 24 ♀	51	<i>Proteus</i> ?(-)	—	0.5×3 1.0×4	1 14	(++) <sup>##</sup>	(++)	—	R. double pelvis
6	F. T. 39 ♀	46	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> (+)	—	0.5×4	7	(++) <sup>##</sup>	(++)	Diarrhea (1) Headache(4)	—
7	E. T. 51 ♀	48	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup> (+)	—	1.0×4 1.0×3	8 4	(++) <sup>##</sup>	(++)	—	—
8	T. M. 47 ♀	47	<i>Proteus</i> ?(-)	—	0.5×4	14	(++) <sup>##</sup>	(++)	—	L. urethral stenosis Dysuria
9	S. I. 81 ♂	62	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>7</sup> (?)	<i>Proteus</i> 10 <sup>7</sup> (?)	0.5×3	10	(?) <sup>+</sup>	(+)	—	Dysuria
10	K. S. 63 ♀	58	<i>E. coli</i> 10 <sup>10</sup> (?)	—	0.5×4	7	(++) <sup>##</sup>	(++)	—	L. double pelvis
11	N. N. 22 ♀	54	<i>E. coli</i> ?(?)	—	0.5×4	10	(++) <sup>##</sup>	(++)	—	—

Table 4 Chronic pyelonephritis

No.	Case	Weight (kg)	Bacteriology (CBPC disc)		Daily dose (g)	Duration (day)	Effect		Side effect (Occurring day)	Complication (Combined drug)
			Before	After			Bac.	Clin.		
1	H. K. 45 ♀	57	G(-)rod 10 <sup>8</sup> (+)	—	0.5×4	9	(++) <sup>##</sup>	(++)	—	Dysuria
2	T. S. 78 ♀	44	—	—	0.5×3	7	(?) <sup>##</sup>	(++)	—	Gastric cancer
3	K. Y. 60 ♂	51	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup> (+)	—	0.5×3	9	(++) <sup>##</sup>	(+)	—	—
4	K. T. 20 ♀	45	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup> (+)	—	0.5×3	9	(++) <sup>##</sup>	(+)	—	Renal failure
5	K. K. 77 ♀	37	<i>Proteus</i> 10 <sup>6</sup> (+)	—	0.5×3	7	(++) <sup>##</sup>	(++)	—	—
6	U. I. 59 ♀	58	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> (###)	<i>E. coli</i> 10 <sup>3</sup> (-)	1.0×3	14	(+) <sup>##</sup>	(++)	—	Diabetes mellitus Cerebral thrombosis
7	Y. W. 75 ♀	45	G(-)rod 10 <sup>8</sup> (###)	—	1.0×3	7	(++) <sup>##</sup>	(++)	—	Diabetic nephropathy Renal failure

全58例中副作用は11例 (19%) に出現したが投与中

止を必要とした症例はなかった。11例の内わけは便秘、

Table 5 Prostatitis (1~3: chronic, 4: acute)

No.	Case	Weight (kg)	Bacteriology (CBPC disc)		Daily dose (g)	Duration (day)	Effect		Side effect (Occurring day)	Complication (Combined drug)
			Before	After			Bac.	Clin.		
1	K. M. 60 ♂	51	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> (++)	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup> (+)	1.0×3	14	(-) (-)	-	Dysuria Urethritis	
2	M. S. 24 ♂	65	<i>Streptococcus</i> <10 <sup>5</sup> (++) <i>Providencia</i> <10 <sup>6</sup> (+)	<i>Staph. albus</i> 50(++)	0.5×4	7	(-) + (+) (+)	-	(Eviprostat)	
3	I. O. 60 ♂	60	<i>Staph.</i> ? (++)	-	1.0×3	15	(++) <sup>++</sup> (++)	-	Dysuria	
4	I. N. 22 ♂	60	<i>Staph.</i> 70(++)	<i>Staph.</i> 6(++)	1.0×3	17	(+) (++) <sup>++</sup>	Nausea (2)	-	

Fig. 4 Clinical effects of carfecillin (integrated effects)

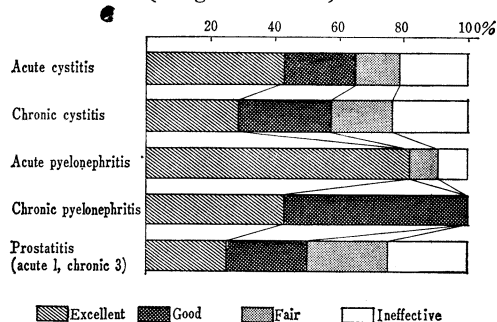
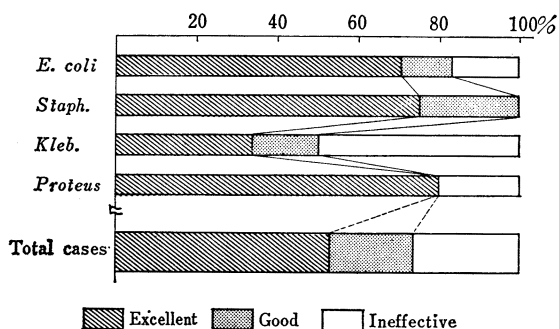


Fig. 5 Bacteriological effect



Disorders	Effect			
	Excellent	Good	Fair	Ineffective
Acute cystitis	6 (42.9%)	3 (21.4%)	2 (14.3%)	3 (21.4%)
Chronic cystitis	6 (28.6%)	6 (28.6%)	4 (19.0%)	5 (23.8%)
Acute pyelonephritis	9 (81.8%)	-	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Chronic pyelonephritis	3 (42.9%)	4 (57.1%)	-	-
Prostatitis	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)
Total	25 (43.9%)	14 (24.6%)	8 (14.0%)	10 (17.5%)

Bac.	Effect		
	Excellent	Good	Ineffective
<i>E. coli</i>	15 (62.5%)	2 (8.3%)	7 (29.2%)
<i>Staph.</i>	6 (75.0%)	2 (25.0%)	-
<i>Kleb.</i>	2 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)
<i>Proteus</i>	4 (80.0%)	-	1 (20.0%)
Total	28 (52.8%)	11 (20.8%)	14 (26.4%)

Table 6 Relation between dosage and efficacy

Daily dose	Effect				Effective rate
	Excellent	Good	Fair	Ineffective	
1.5 g/day	5 (45.5%)	3 (27.3%)	1 (9.1%)	2 (18.2%)	72.8%
2.0 "	9 (47.4%)	4 (21.1%)	4 (21.1%)	2 (10.5%)	68.5%
≥3.0 "	11 (40.7%)	7 (25.9%)	3 (11.1%)	6 (22.2%)	66.6%

Total dose	Effect				Effective rate
	Excellent	Good	Fair	Ineffective	
<15 g	8 (40.0%)	7 (35.0%)	3 (15.0%)	2 (10.0%)	75.0%
15~25 g	10 (47.6%)	3 (14.3%)	5 (23.8%)	3 (14.3%)	61.9%
>25 g	7 (43.8%)	4 (25.0%)	-	5 (31.2%)	68.8%

悪心、食欲不振が各2例、下痢、腹痛、下痢を伴う腹痛、下痢と頭痛、胸やけが各1例で、胃腸症状がほとんどであるが、とくに投与量との深い関連は見られなかった (Table 7)。全例とも整腸剤の投与、または無処置のままでも消失した。肝機能に関しては投与前には全例において検査施行したが、投与後も検査し得た42例の主として Transaminase についてその前後の値を Fig. 3 に示し

Table 7 Relation between dosage and side effect

	Mean daily dose	Mean total
Cases of side effect	2.5 g/day	19.5 g
Total case	2.4 g/day	23.1 g

た。Table 2 の Case 14 で投与前 GOT 40, GPT 14, 投与後 GOT 48, GPT 59 と軽度異常値を示したが、本患者は、4年前胆石症で胆嚢摘除術を受けており、またいわゆる薬剤性黄疸の臨床像はまったく認められなかった。血液像で異常の見られた症例はまったくなかった。

### 考 察

病院内感染 (nosocomial infection) や重篤な基礎疾患を有する感染症の主要な起炎菌として、緑膿菌が大きな位置を占めていることは、すでに多くの報告からも明らかであり、抗緑膿菌製剤として CBPC, SBPC; GM, DKB などの Aminoglycoside 系抗生物質が開発され、現在これら重症感染症の主要な化学療法として2種薬剤の併用が行なわれ、いくつかの優れた成績が報じられている<sup>1)2)3)</sup>。しかし、CBPC, SBPC 両者ともに緑膿菌に対する抗菌力は MIC 50~250 µg/ml であり<sup>4)</sup>、本剤の投与量も大量とならざるを得ない。しかし、本剤は尿中排泄の成績から見て大量に排泄されるところから、いわゆる常用量で尿路感染症に対しては一般に高い有効性を有することが示されている。従来注射剤の欠点は外來例、中等症の尿路感染症に対して投与され難い点であったが、経口用 CBPC である Carfecillin は吸収後 ester 分解され、CBPC となり尿中にも活性のまま排泄される。すなわち、健康成人における本剤経口投与時の血中濃度、尿中排泄の成績から見て緑膿菌に対する本剤の MIC を考慮してもこれをはるかに上回る尿中濃度が得られた。私どもの行なった尿路感染症58例の治験成績では著効25例 (43.9%)、有効14例 (24.6%)、やや有効8例 (14.0%)、無効10例 (17.5%)、不明1例で、全症例における本剤の総合効果有効率は68.5%で、比較的良好的成績を得た。疾患別有効率は、急性膀胱炎64.3%、慢性膀胱炎57.2%、急性腎盂腎炎81.8%、慢性腎盂腎炎100%、前立腺炎50%でとくに腎盂腎炎において高い有効率

を示した。主要起炎菌別の有効率の検討では、*E. coli* 70%、*Staphylococcus* 100%、*Klebsiella* 50% であったが、緑膿菌を起炎菌とする症例は残念ながら今回の治験例では少なく、今後の検討が待たれる。投与量と有効率の関係は、1日量に関しては1.5g 投与群、2.0g 投与群、3.0g 以上投与群の間に相関性を認めず、総投与量に関しても同様で、常用量としては1.5~2.0g で充分であると考えられる。副作用は58例中11例 (19%) に発現したが、そのほとんどは胃腸症状であり投与中止を要するほど重篤な例はなく、全例対症療法で本剤投与中に消失しており、適当な併用薬剤を考慮すれば副作用防止は可能と思われる。肝機能に関しては1例においてだけ Transaminase の軽度上昇が見られたが、本例は既往に胆石症を有し投与前の生化学検査で、GOT 40, Al-Pase 20.2 と胆道疾患、潜在性肝機能障害があらかじめあった可能性もあり、本剤による副作用にすべてを負わせることは疑問と考えられる。他の例では肝機能、血液像にはまったく異常を認めなかった。なお、投与量と副作用の間に関連性は認めなかった。

現今の抗生物質と本剤を比較すると、抗グラム陰性桿菌製剤として繁用されているナリジキシン酸に比較すれば、本剤はグラム陰性桿菌に対し劣らず、大腸菌など一般腸内細菌に多用される CEX に比較すれば、本剤は緑膿菌、変形菌に対し、感受性がはるかに優れるが、肺炎桿菌に対しては劣る。

このように本剤は常用量において副作用が少なく、緑膿菌も含めて尿路感染症に対し高い有用性を有すると考えられる。

### 結 論

1) Carfecillin Na の1,000 mg 経口投与時の健康成人男子における血中濃度、尿中排泄率を測定した。本剤は吸収が速く血中濃度は1時間で最高 (13.98 µg/ml) に達し、half life は比較的短かく、かつ尿中排泄は速やかで、しかも排泄率は4時間で30.7%、6時間で32.9%と比較的高かった。

2) 尿路感染症58例 (急性膀胱炎15例、慢性膀胱炎21例、急性腎盂腎炎11例、慢性腎盂腎炎7例、前立腺炎4例) に投与した (平均1日投与量2.4g、総投与量23.1g) が、薬剤評価に耐えうる57症例に対する総合効果は、著効25例 (43.9%)、有効14例 (24.6%)、やや有効8例 (14.0%)、無効10例 (17.5%) であり、各疾患別有効率は、急性膀胱炎64.3%、慢性膀胱炎57.2%、急性腎盂腎炎81.8%、慢性腎盂腎炎100%、前立腺炎50%であった。投与量と有効性との関係は、1.5g、2.0g、3.0g 以上の各投与群の間にとくに相関性は認めなかった。

3) 副作用は全58例中, 11例に認め, ほとんどは消化器症状であったが, 対症併用薬剤の投与で消失し, とくに投与中止を要するものはなかった。副作用と投与量との間にも深い関連は有しなかった。肝機能検査においては1例に Transaminase の軽度上昇が認められたが, 本剤との関係は明らかでなく, 他の例では血液像, 肝機能検査ともに特別の変化は認められなかった。

### 文 献

- 1) ACRED, P.; D.M. BROWN, E. T. KNUDSEN, G. N. ROLINSON & R. SUTHERLAND: New semisynthetic penicillin active against *Pseudo-*

*monas pyocyanea*. Nature 215(25): 25~30, 1967

- 2) PERCIVAL, A. & D. A. LEIGH: Clinical and laboratory study with carbenicillin. Lancet I: 1289~1293, 1967  
 3) KNUDSEN, E. T.; G. N. ROLINSON & R. SUTHERLAND: Carbenicillin: a new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Brit. Med. J. II: 75~78, 1967  
 4) 松本慶蔵・横山紘一・中村隆: Carbenicillin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 17(7): 1125~1129, 1969

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CARFECILLIN ESPECIALLY IN URINARY TRACT INFECTIONS

KEIZO MATSUMOTO, MAKOTO IMAOKA and YOSHIO UZUKA

The Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

HISAO KIMURA, YUKIO NOGUCHI, KIYO NISHIOKA and ICHIYO HONDA

The First Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine

YOSHIKAZU SHIMANUKI, MASA NAKAMURA and TADASHI SATO

Department of Internal Medicine, Sendai JRC Hospital

SHUDO NAKANO

Department of Urology, Tohoku Rosai Hospital

MASAO YAMANAKA

Department of Urology, Sendai National Hospital

KEIJI SUGAWARA

Department of Urology, Furukawa City Hospital

CHIKAHIRO SAITO

Department of Internal Medicine, Miyagi Daini Hospital

TOSHIYUKI MAEDA

Department of Internal Medicine, Hikarigaoka Spellman Hospital

1) Carfecillin sodium, a new carbenicillin derivative for oral administration was studied on its blood level and excretory rate into urine by using 20 volunteers after 1,000 mg oral administration. Blood level showed the peak at 1 hour (13.98  $\mu\text{g/ml}$ ), and half life was relatively short (1 hr. 18 min.). Excretory rate into urine was 30.7% during 4 hours.

2) Carfecillin was administered orally to 58 patients with urinary tract infections (acute cystitis: 15 cases, chronic cystitis: 21 cases, acute pyelonephritis: 11 cases, chronic pyelonephritis: 7 cases and prostatitis: 4 cases) at mean daily dose of 2.4 g. Carfecillin was remarkably or moderately effective in 39 cases out of 57 (67.2%).

3) Side effects were noticed in 11 cases out of 58. Most of them were mild gastro-intestinal disturbances, which were relieved by symptomatic treatment, without discontinuance of the drug.

On hepatic function tests and blood examinations, transaminase slightly elevated in only 1 patient with cholelithiasis, and no abnormality was detected in the other patients.