

産婦人科領域における Carfecillin に関する臨床的検討

張 南薫・斉藤静雄・松崎 浩・藤山武久・千坂正毅・小森山義弘

昭和大学医学部産婦人科学教室

ま え が き

Carfecillin は、英国 Beecham 社で開発された経口用ペニシリン製剤で、Carbenicillin のフェニールエステルである。本剤は Carbenicillin が腸管から吸収されないのとは異なり、経口投与により腸管から吸収されると同時に加水分解を受け、Carbenicillin として血清中出现し抗菌力を発揮するとされている。従って本剤の適応症は、Carbenicillin と同様の感染症と考えられる。本剤は、Carbenicillin として吸収、排泄されるので、主な適応はグラム陰性桿菌類による尿路感染症と考えられる。

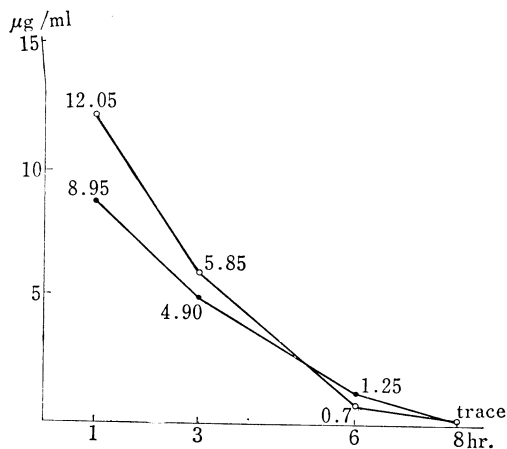
Carbenicillin については1967年に開発されて以来、現在では各科領域で汎用されており、産婦人科領域においても尿路感染症を中心として汎用され、効果が認められている。

われわれは、Carfecillin について産婦人科領域で検討を加えたので報告する。

実 験 方 法

体内濃度測定は、溶連菌 Cook 株を検定菌とする重層法により測定し、標準曲線は血清希釈により行な

Fig.1 Serum concentration of CBPC after 1,000 mg administration of carfecillin in women



た。臨床成績は産婦人科領域の急性膀胱炎を対象とし、昭和大学産婦人科および張産婦人科において行なった。

血 中 濃 度

Fig. 1 に示す成績は、2名の産婦人科入院患者（腎機能正常）に Carfecillin 1回 1,000 mg を投与した場合の血清中濃度である。その吸収は速く、Peak は1時間内にあり 12.05~8.95 µg/ml で平均 10.5 µg/ml であった。その消長も速く急なカーブで減少し、3時間で 4.9~5.85 µg/ml (平均 5.375 µg/ml), 6時間で 0.7~1.25 µg/ml (平均 0.975 µg/ml), 8時間で痕跡程度となる。血中濃度の Half life は1.5時間である。

尿 中 排 泄

血中濃度と同時に測定した同対象における Carfecillin 1,000 mg 経口投与後の尿中排泄は、Table 1 のとおりである。尿中排泄動態はほぼ血中濃度の消長と一致しており、0~3時間内が最も多く、漸次少なくなる。その排泄は速やかである。平均排泄率は8時間内に35.7~37.5%であった。

臨床治験方法

1) 治験対象：産婦人科領域における昭和49年7月から50年3月までの急性単純性膀胱炎39例を対象とした。

2) 薬剤の投与方法：Carfecillin 1錠 (500 mg) を6時間ごとに、1日4回 (1日投与量合計 2,000 mg) 経口投与し、投与期間は副作用のため中止した1例を除き2~7日間とした。

3) 調査方法：調査は治療前、治療中、治療後に行ない、自覚症状としては頻尿、排尿痛を主症状として調査し、残尿感、血尿、下腹痛などは参考とした。頻尿、排尿痛の程度は患者の訴えの程度に応じ(++)、(+)と記載し、まったく自覚しないものを(-)としたが、症状の有無に重点をおいた。他覚所見としては、尿の白血球、細菌を調査した。尿はカテーテル採尿後なるべく速やかに遠沈し、沈渣を検鏡して白血球が数えきれないものを多数と表現、以下は1視野に何コと表現し、1視野に3コ以上のものを尿中白血球が存在すると判定した。

細菌数は定量培養により判定し、尿 1 ml 中 10^5 コ以

Table 1 Urinary excretion of carbenicillin after oral administration of carfecillin 1,000mg in women

Subject	Hours after dosing	Urine volume (ml)	Urinary excretion		Excretion rate (%)	Total
			Carbenicillin (μ g/ml)	Carbenicillin (mg)		
No. 1	0 ~ 3	186	1,380	256.68	25.668	
No. 2		220	1,200	264.0	26.400	
No. 1	3 ~ 6	180	580	104.4	10.44	36.108
No. 2		183	460	84.18	8.418	34.81
No. 1	6 ~ 8	145	98	14.21	1.421	37.529
No. 2		180	48	8.64	0.864	35.682

Table 2 Criterion for judging effects

Symptoms		Before treatment	Improved after treatment	Eradicated after treatment
Subjective symptoms	Pollakiuria	2	1	0
	Miction pain	2	1	0
Urinary findings 1	WBC	8	4	0
Urinary findings 2	Culture	4		0

(by Dr. YOSHIO IKI)

上のものは(卅), 10^4 (卅), 10^8 (卅), 10^2 以下のものを(+), 培養陰性は(-)と記載し, 10^4 以上あるものを細菌尿と判定した。菌を同定し, CBPC に対する感受性は CBPC ディスクにより検査した。尿の蛋白, 混濁, 赤血球, 上皮細胞なども調査したが, 効果判定には用いず参考とした。

4) 効果判定: 効果の判定には自然治癒, 自覚症状, 菌の感受性など多くの問題があるので, これを客観的に把握判定できるものとして, 生亀⁷⁾の点数化による判定基準を採用した。すなわち, Table 2 のように, 治療前の頻尿 2 点, 排尿痛 2 点, 細菌 4 点, 白血球 8 点, 改善した場合は半減, 消失・陰性化した場合は 0 点とする方法である。この場合, 治療前の 16 点が不変あるいは 12 点までの減少を無効, 8 点から 11 点までを不明, 4 点から 7 点までを有効, 0 点から 3 点までを著効とした。成績は治療中の成績を参考とし, 治療終了後のものを採用した。

5) 脱落: 副作用その他の理由で服用を中止したものの, 治療後の成績が不備のもの, また治療前の点数が 16 点以下のもの, すなわち, 判定項目の 4 症状のうち 1 症状でも欠除しているものは, 中止または脱落とした。

臨床成績

1) 症例数: 総計 39 例に投与したが, 前述のように副作用のために中止した症例と, 点数が治療前 16 点に達し

ないものを脱落としたので, 中止 1 例, 脱落 5 例あり, 33 例を成績判定の対象例とした (Table 3)。

2) 年齢: 39 症例の平均年齢は 30.5 才であった。

3) 重症度: 症例は結果的にすべて 16 点の症例を採択しているので, 症例内容, 施設による偏りはない。

4) 病原菌: 治療前に検出された菌は *E. coli* 27 株, *Klebsiella* 3 株, ブドウ球菌 6 株, 緑連鎖菌 1 株, 合計 37 株であり, うち混合感染は 4 例である。治療後に検出された菌は *E. coli* 2 株, *Klebsiella* 2 株である。

5) 感受性成績: *E. coli* 27 株中感受性 (卅, 卅) と判定されたのは 16 株, 耐性 (+, -) と判定されたのは 11 株, *Klebsiella* 3 株中感受性 1 株, 耐性 2 株, ブドウ球菌 6 株中感受性 3 株, 耐性 3 株, 緑連鎖菌 1 株感受性である。すなわち, 総計 37 株中, 感受性株 21 株, 耐性 16 株であった。

6) 総合判定: 前述の著効, 有効, 不明, 無効という点数による効果判定では, 著効 19 例, 有効 9 例, 不明 2 例, 無効 3 例となり, 著効と有効を併せた有効率は 33 例中 28 例, 84.8% である (Table 4)。

7) 感受性菌および耐性菌に対する効果: 有効例 28 例中, 感受性菌による感染症例は 19 例であり, 耐性菌によるものは 9 例である。すなわち, 28 例中 19 例は治療効果と感受性とが一致しているが, 残る 9 例は耐性菌に対して効果が認められたものである (Table 5)。

いっぽう, 不明・無効 5 例では 5 例とも耐性菌による

Table 3 Clinical effects in acute cystitis

No.	Patient	Age	Causative organisms						Daily dose (g)	Duration (day)	Effect	Side effects	Combined drug
			Before treatment		After treatment		Organisms	Sensitivity to CBPC disc					
			Organisms	count/ ml	count/ ml	Sensitivity to CBPC disc							
1	A. R.	30	<i>E. coli</i>	10 ⁴	++	—			2.0	4	Good	—	—
2	S. Y.	25	<i>E. coli</i> <i>Staph. aur.</i>	10 ⁶	++ +	—			2.0	4	Excellent	—	—
3	T. T.	38	<i>E. coli</i>	10 ⁴	—	—			2.0	6	Good	—	—
4	M. T.	22	<i>Staph. aur.</i>	10 ⁴	—	—			2.0	4	Undecided	Nausea* Anorexia	Brufen
5	S. K.	34	<i>Klebsiella</i> <i>Staph. aur.</i>	10 ⁴	— ##	<i>Klebsiella</i>			2.0	4	Poor	—	—
6	R. N.	26	<i>E. coli</i>	10 ⁴	—	—			2.0	4	Good	—	—
7	H. I.	27	<i>E. coli</i>	10 ⁶	##	—			2.0	4	Excellent	Nausea*	—
8	Y. Y.	22	<i>E. coli</i>	10 ⁴	—	—			2.0	6	Excellent	—	—
9	E. A.	34	<i>E. coli</i> <i>Staph. aur.</i>	10 ⁶	+ +	—			2.0	4	Good	—	—
10	S. S.	23	<i>E. coli</i>	10 ⁴	—	—			2.0	4	Good	—	—
11	S. Y.	22	<i>E. coli</i>	10 ⁶	—	—			2.0	7	Excellent	—	Ophthalm K
12	K. O.	28	<i>Klebstella</i>	>10 ⁶	—	<i>Klebsiella</i>	>10 ⁶	—	2.0	7	Poor	—	—
13	S. Y.	48	<i>E. coli</i>	10 ⁶	+	—			2.0	7	Excellent	—	Serenal
14	S. N.	42	<i>E. coli</i>	>10 ⁶	##	—			2.0	7	Good	—	Serenal
15	M. K.	23	<i>E. coli</i> sp.	>10 ⁶	##	—			2.0	7	Excellent	—	—
16	M. T.	26	<i>Strept. viridans</i>	>10 ⁶	##	—			2.0	7	Excellent	Diarrhoea**	Serenal
17	A. S.	19	<i>Klebsiella</i>	>10 ⁶	##	—			2.0	7	Excellent	—	—
18	T. A.	40	<i>E. coli</i>	10 ⁶	—	<i>E. coli</i>	10 ⁶		2.0	7	Undecided	—	—

(continued)

19	E. I.	38	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—				2.0	6	Excellent	—	—
20	M. S.	26	<i>E. coli</i>	10 ⁵	++				2.0	5	Excellent	—	—
21	M. I.	26	<i>E. coli</i>	10 ⁴	+				2.0	4	Excellent	—	—
22	T. K.	24	<i>E. coli</i>	10 ⁵	++				2.0	4	Good	—	—
23	K. K.	30	<i>E. coli</i>	10 ⁵	++				2.0	4	Excellent	—	—
24	K. H.	25	<i>E. coli</i>	10 ⁴	++				2.0	4	Excellent	—	—
25	T. M.	32	<i>E. coli</i>	10 ⁴	++				2.0	4	Excellent	—	—
26	Y. W.	38	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	—			>10 ⁵	2.0	7	Poor	—	—
27	S. S.	50	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	++				2.0	7	Excellent	—	—
28	T. K.	23	<i>Staph. aur.</i>	10 ⁴	++				2.0	4	Excellent	—	—
29	T. M.	51	<i>E. coli</i>	10 ⁴	++				2.0	4	Excellent	—	—
30	T. T.	24	<i>E. coli</i>	10 ⁵	++				2.0	4	Good	—	—
31	S. K.	25	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	++				2.0	4	Good	—	—
32	M. T.	28	<i>E. coli</i> <i>Staph. aur.</i>	10 ⁵	++ ++				2.0	4	Excellent	—	—
33	T. S.	57	<i>E. coli</i>	10 ⁵	++				2.0	4	Excellent	—	—
34	S. Y.	29	—	—					2.0	7	Undecided	—	—
35	J. M.	25	—	—					2.0	2	Undecided	—	—
36	M. K.	22	—	—					2.0	4	Undecided	—	—
37	K. M.	25	—	—					2.0	7	Undecided	—	—
38	Y. M.	36	—	—					2.0	7	Undecided	—	Serenal
39	T. S.	27	—	—					2.0	1	Undecided	Vomiting* Anorexia	—

* : 1st day

** : 2nd day

感染症であり、無効例においては感受性と有効率とは完全な一致が認められた。治療終了後も菌が検出され無効または不明の4症例は、*Klebsiella* によるものが2例、*E. coli* によるものが2例で、いずれも耐性菌であった。

8) 症状消失率: 効果判定に採用した4項目では、治療終了後の症状消失率を検討すると、頻尿に対しては33例中30例(91%)に消失が認められ、3例に症状の残存、すなわち無効例がみられ、排尿痛に対しても33例中29例(88%)に有効例が認められた。尿中白血球に対しては33例中改善すなわち減少11例、消失19例、不変3例が認められ、消失は58%で完全消失までに時間のかかることを示している。尿中細菌に対しては、33例中29例88%に有効例が認められた。なお、参考として調査した項目では、尿混濁が28例中26例の消失をみて93%有効、

Table 4 Overall results

Cases before treatment	33 cases	Effective rate 28/33 (84.8%)
Excellent	19	
Good	9	
Undecided	2	
Poor	3	

Table 5 Effects on sensitive organisms and resistant organisms in 28 effective cases

Sensitive organisms 19 cases	Resistant organisms 9 cases
<i>E. coli</i> 14	<i>E. coli</i> 8
<i>E. coli</i> + <i>Staph. aur.</i> 2	<i>E. coli</i> + <i>Staph. aur.</i> 1
<i>Klebsiella</i> 1	
<i>Strep. viridans</i> 1	
<i>Staph. aur.</i> 1	

Table 6 Subsided rate of symptoms

Symptoms	Cured cases after treatment	Cure rate
Pollakiuria	30/33	91 %
Miction pain	29/33	88
WBC in urine sediment	19/33	58
Bacteriuria	29/33	88
Turbidity	26/28	93
Alubuminuria	13/17	76
RBC in urine sediment	21/27	78

尿蛋白に対しては17例中13例(76%)に有効、尿中赤血球に対しては27例中21例(78%)が消失、3例が改善、3例が不変で無効であった。

9) 自覚症状消失までの日数: 隔日に来院させて、症状の消長を詳しく追及できた24症例について自覚症状が完全に消失するまでの日数を調査したところ、投与開始後満2日目(すなわち投与開始日を入れると3日目)に消失したものが9例、満3日目10例、満4日目1例、満5日目3例で、消失しないもの(無効例)1例であった。これらの大部分は投与開始後、満1~2日で症状の軽快を認めている。

10) 脱落例: 脱落例は治療前に細菌培養陰性で点数に満たない症例5例(症例34~38)と、副作用(食欲不振+嘔吐)(症例39)のため中止した1例である。

11) 副作用: 自覚症状としては、悪心(症例7)、悪心+食欲不振(症例4)、下痢(症例16)、嘔吐+食欲不振(症例39)の各1例であった。このうち、嘔吐+食欲不振の1例は起因菌が *E. coli* (10⁴) で、2.0g/日投与を行なったが、1日目服用4回中3回嘔吐したために中止するに到ったが症例4、7および16では投与中止することなく続行した。血液像、肝機能検査の施行できた9例中、とくに病的変化のあるものは認められなかった(Table 7)。

考 按

Carbenicillin は広域スペクトルの合成ペニシリンで、注射によって投与しなければ効果が認められないが、Ampicillin や Cephalosporin C よりも多くのグラム陰性桿菌類に対して効果が認められており、とくに他剤では感受性の少ない *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* などに感受性を有することが特徴的であるとされている^{1)~6)}。Carfecillin は英国ビーチャム社で開発された経口用ペニシリン製剤で、Carbenicillin のフェニールエステルである。本剤は経口投与後、腸管から吸収されて加水分解を受け、Carbenicillin として血中、尿中に認められる。

本剤はその血中、尿中濃度および抗菌スペクトル、抗菌力から考えて、グラム陰性桿菌類による尿路感染症が主な適応症とされている。

われわれは本剤を産婦人科領域において検討し、その吸収・排泄を測定して急性膀胱炎の治療に応用した。

婦人の尿路感染症は日常しばしばみられる疾患で、原発性に単独にあるいは合併症として現われる。婦人の尿道は短く、性器、腸管下部との密接関係などから、男性よりも感染が多いとされている。とくに妊娠に関連して、妊娠中、分娩、産褥期間中は尿路の妊娠子宮による

Table 7 Results of blood picture and liver function test

(Case No.)	M. K. (15)		S. N. (14)		S. Y. (13)		K. O. (12)		A. S. (17)		M. T. (16)		K. H. (24)		S. S. (27)		Y. W. (26)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	422	408	399	401	412	403	474	448	487	506	445	442	425	418	382	498	331	400
Hb (g/dl)	12.9	11.9	12.8	12.6	13.4	11.7	13.0	13.8	14.6	16.0	11.1	9.3	12.5	12.0	12.0	12.6	12.2	12.8
Haematocrit (%)	38	37	40	38	41	37	39	39	43	42	32	33	38	37	34	37	37	38
WBC (/mm ³)	5,500	5,600	6,700	8,000	11,000	5,400	4,500	4,200	4,800	5,900	5,900	5,000	5,800	5,600	5,900	8,800	5,200	6,500
S-GOT	26	10	10	15	14	14	20	32	15	18	16	16	14	10	15	14	83	69
S-GPT	21	46	10	8	10	10	10	17	12	10	10	10	10	26	15	<10	77	75
Al-Pase(B-L)	1.2	1.6	0.8	0.7	2.4	2.4	1.3	1.2	1.8	2.1	1.3	1.1	1.2	1.6	—	—	—	—
BUN (mg/dl)	14.0	17.3	14.3	14.4	12.4	12.8	18.9	14.0	12.0	12.2	10.6	10.6	12.4	14.4	11.2	11.3	18.7	15.5
S-Creatinine (mg/dl)	—	—	0.9	0.6	0.6	0.7	0.8	0.6	0.7	0.8	0.6	0.7	0.8	0.7	0.7	0.6	0.8	0.8

圧迫、尿管の拡張、充血などから尿の滞留を来しやすいし、帯下の増量や分娩時の操作などが原因して感染機会は増加する。また、悪性腫瘍、ことに子宮癌では術前術後、放射線治療時など下部尿路は著しい侵襲を受け、難治な尿路感染症になることが多い。起因菌はほとんどがグラム陰性桿菌、とくに *E. coli* であることは諸報告の一致して認めるところであり、その他 *Klebsiella*, *Pseudomonas* などがあげられる。この場合、外来でみられる急性単純性膀胱炎は比較的耐性菌が少ないが、子宮癌に合併する症例は耐性菌が多いことが知られている。

これらの尿路感染症に対する化学療法剤の選択であるが、感受性試験の結果に基づくことが原則であり尿中濃度の高いものが望ましい。このような見地から、合成ペニシリンやセファロスポリンC系の抗生物質が選択されているが、Carbenicillin はその抗菌スペクトル、吸収・排泄動態からみて、最も適応として選択されるべきものである。ただ、Carbenicillin は経口投与では吸収されず注射によってだけ投与されるので、外来症例の多い膀胱炎では制約を受けることがあったが、今回開発された Carfecillin は経口投与できる Carbenicillin として、尿路感染症には First choice ともいうべき性格を有していると言えよう。

本剤の血中濃度について、JONES⁸⁾ の測定した成績は 1,000 mg 投与で Peak 値が平均 14.50~18.17 $\mu\text{g/ml}$ と報じており、われわれの 10.5 $\mu\text{g/ml}$ より高いがこれは測定方法の違いによる差異と思われる。

尿中排泄についても JONES の成績では6時間内の排泄率は 43.9~50.07%であったと報じており、われわれの 35.7~37.5%より高いがこれも前述の理由によるものと考えられる。いずれにしても尿中濃度は最高 1,200~1,380 $\mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以上に達することが認められており、この濃度は *Pseudomonas* を含むグラム陰性桿菌類に対し十分な抗菌力を発揮するものと考えられ、尿路感染症に対する応用価値があると考えられる。

臨床成績については、われわれは急性単純性膀胱炎を対象として84.8%という良好な有効率を得た。これらの症例は検査も一致して行なわれており、しかも治療基準も一定し判定基準も客観性があるので、この成績は本物質の効果をよく表現しており肯定できると思われる。臨床効果は感受性成績と一致しているものが多かったが、耐性菌感染症に対しても効果があったのは尿中濃度が高かったためと考えられ肯定できる。ただ、無効例における検出菌は *Klebsiella* が多く耐性菌であったことは感受性成績と一致しているが、これらの菌による重症例に対しては注射などによる治療が必要であることを示唆するものであろう。症状の消失までの時間は比較的早く、

消失率も高いことは本剤の特徴といえるかと思う。

副作用としては、われわれの経験では少なく、胃腸障害が主で血液検査を行なった症例でも著変は少なかったが、本剤は体内で Phenol を遊離するがその量は少なく影響も少ないと報告されている。今後、さらに慎重な調査を要するものと思われる。

ま と め

新しい合成ペニシリン Carfecillin について産婦人科領域で検討を行ない、以下の結果を得た。吸収は良好で、1,000 mg 経口投与で 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の Peak 値を得た。尿中排泄率は30~40%で、尿路感染症治療に必要な尿中濃度は充分得られた。急性膀胱炎に対し、1回 500 mg、1日4回(1日量 2.0 g)の投与量で84.8%の有効率を認め、副作用は少なかった。本物質の抗菌スペクトル、抗菌力、体内分布特性などから、尿路感染症に対する臨床価値を認めた。

文 献

- 1) BRUMFITT, W.; A. PERCIVAL & D. A. LEIGH: Clinical and laboratory studies with carbenicillin: a new penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Lancet 1: 1289~1293, 1967
- 2) KNUDSEN, E. T.; G. N. ROLINSON & R. SUTHERLAND: Carbenicillin: a new semi-synthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Brit. Med. J. 3: 75~78, 1967
- 3) ACRED, P.; D. M. BROWN, E. T. KNUDSEN, G. N. ROLINSON & R. SUTHERLAND: Carbenicillin: New semi-synthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Nature 215: 25~30, 1967
- 4) BATCHELOR, F. R.; F. P. DOYLE, J. H. C. NAYLER & G. N. ROLINSON: Synthesis of penicillin. Nature 183: 257, 1959
- 5) DAN MICHAELI & LOUIS WEINSTEIN: Clinical and microbiologic studies of carbenicillin. J. of Infectious Diseases 122: Suppl. 90~95, 1970
- 6) 張南薫, 国井勝昭, 伊藤達也, 山口博敏, 斎藤忠明: 産婦人科領域における Carbenicillin の臨床的検討. Chemotherapy 17(7): 1260~1263, 1969
- 7) 生亀芳雄: 急性膀胱炎の治療効果の判定について. 臨床泌尿器科 24(5): 49~53, 1970
- 8) JONES, K. H.: The clinical pharmacology of BRL 3475. (Personal communication)

STUDIES ON CARFECILLIN IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NANKUN CHO, SHIZUO SAITO, HIROSHI MATSUZAKI, TAKEHISA FUJIYAMA,
MASATAKE CHISAKA and YOSHIHIRO KOMORIYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University, School of Medicine

Clinical pharmacology and evaluation were made on carfecillin, a new semisynthetic penicillin, in the field of obstetrics and gynecology.

Carfecillin was well absorbed and produced peak serum concentration over 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ after oral administration of 1,000mg.

The rate of urinary excretion was 30~40%, and urinary concentration obtained was sufficient to treat urinary tract infection.

Clinical response was 84.8% in acute cystitis at daily dose of 2.0g.

Side effects were recognized in 4 cases.

Carfecillin was judged clinically significant in urinary tract infection from antibacterial spectrum, activity, and distribution.