

尿路感染症に対する Carbenicillin の応用

石神襄次・原 信二・福田泰久・速見晴朗

神戸大学泌尿器科

Carbenicillin (以下 CB-PC) は Aminobenzylpenicillin の amino 基が carboxyl 基で置きかえられた新しい合成 Penicillin である。

従来の合成 Penicillin に比し、次のような特徴を有している。

1. 変形菌、緑膿菌に有効である。
2. グラム陰・陽性菌に広範囲スペクトラムを有するが、耐性ブ球菌には無効である。
3. 構造類似の Ampicillin との交叉性は低い。
4. 筋注、静注投与が可能である。
5. 副作用が少ない。

私達はこの新しい抗生物質である CB-PC を諸種の尿路感染症に使用し、その臨床効果を観察するとともに、筋注投与時の血中濃度、尿中濃度を測定し、またあわせて尿路から分離した各種分離菌に対する抗菌力をも検索したので報告する。

I. 血中濃度

腎機能に異常を認めない健康成人 5 例に、1 回 1g の

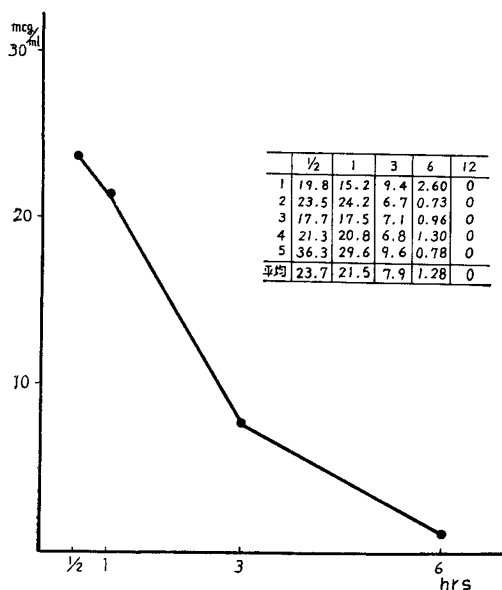


表1 図1 CB-PC 1,000mg 筋肉内投与後の血中濃度 (mcg/ml)

CB-PC を筋注投与し、経時的に血中濃度を測定した。

測定方法は鳥居・川上氏による重層法を用い、検定菌として sub. PCI-219 株を使用した。測定結果は表 1、図 1 に示す。

投与後の peak は 30 分後にあり、その後急速に減少し、6 時間まで有効血中濃度が認められた。すなわち、30 分値 23.7 mcg/ml, 1 時間値 21.5 mcg/ml, 3 時間値 7.9 mcg/ml, 6 時間値 1.28 mcg/ml であった。

II. 尿中排泄

血中濃度測定症例の No. 1, No. 2, No. 3 について、尿中排泄を検討した。測定結果は図 2 に示す。1g 筋注投

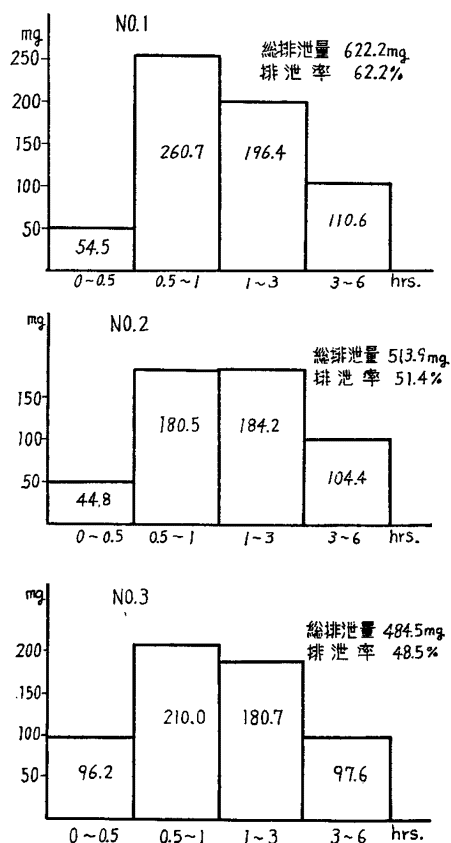


図2 CB-PC 1,000mg 筋肉内投与後の尿中排泄

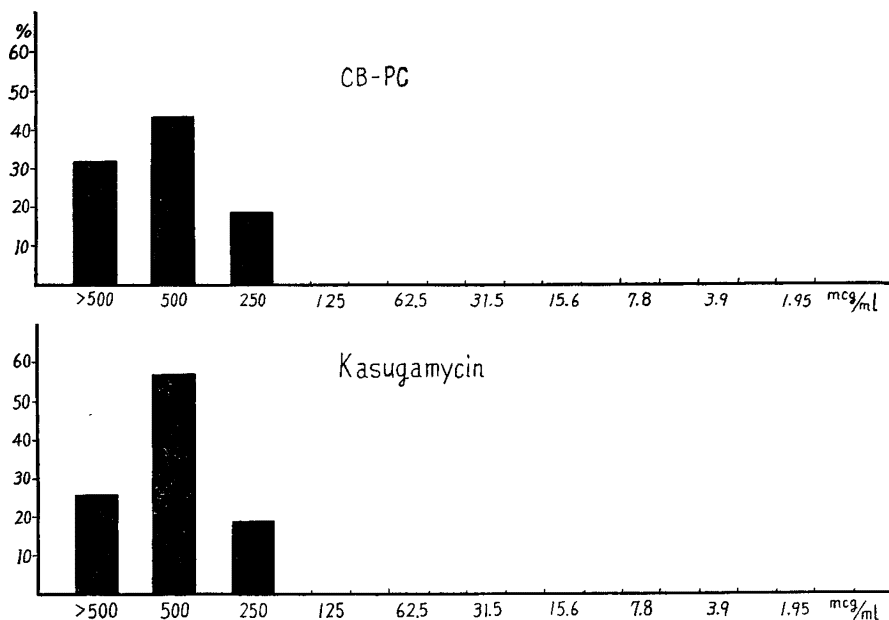


図3 緑膿菌に対するCB-PC, Kasugamycinの感受性 16株

与群の総排泄量は6時間までで、No.1は622.2mg, No.2は513.9mg, No.3は484.5mgで、総排泄率はNo.1は62.2%, No.2は51.4%, No.3は48.5%であった。上記の結果から、1g筋注投与した場合、recoveryはほぼ50~60%を示した。

III. 抗 菌 力

CB-PCのグラム陰性菌に対する抗菌力を *Pseudomonas aeruginosa* 16株, *Proteus mirabilis, vulgaris* 18株, *E. coli* 30株について寒天平板希釈法にて検討した。測定方法は化学療法学会標準法にしたがった。

1. *Pseudomonas* に対するCB-PCの抗菌力

CB-PCの感受性分布は図3に示す。*Pseudomonas*に対するCB-PCの感受性はきわめて悪く、そのすべてが100mcg/ml以上で、そのpeakは500mcg/mlにあった。

同時に検索したKasugamycinの感受性と比較すると、その感受性はほぼ類似している結果を得た。

2. *Proteus* に対するCB-PCの抗菌力

CB-PCに対する感受性分布は表2, 図4に示す。66.6%が5mcg/ml~1.25mcg/mlの部分に分布しているのを認めたと、27.7%が50mcg/ml以上の耐性株をもつものが認められた。

AB-PCのそれと比較すると、ほぼ感受性分布は同じであるが、しいて言うならば、低濃度の部分で1管程度

表2 CB-PCの変形菌に対する感受性

Strain No.	(mcg/ml)				
	CB-PC	AB-PC	Gentamicin	CET	CER
5419	1.25	2.5	5	25	6.25
5443	5	2.5	5	12.5	25
5463	2.5	5	1.25	12.5	25
5536	1.25	2.5	2.5	6.25	25
5551	1.25	5	12.5	25	25
5597	2.5	1.25	5	12.5	25
5606	2.5	5	5	25	25
5612	1.25	2.5	2.5	12.5	25
5630	50	100	5	>100	100
5769	2.5	2.5	2.5	25	6.25
5772	1.25	1.25	2.5	3.12	6.25
5895	>100	>100	1.25	12.5	12.5
5999	50	10	5	25	50
6049	25	5	5	6.25	25
6067	100	>100	10	>100	>100
6146	1.25	2.5	5	25	25
6158	1.25	2.5	10	12.5	25
6196	50	>100	5	>100	>100

抗菌力がすぐれているものが多数に認められた。しかし、No.5443, 5597, 5999, 6049の株では、かえつてAB-PCのMICがCB-PCのMICより低い結果を得たものも認められた。

Gentamicinの*Proteus*に対する抗菌力を比較検討して見ると、低濃度のもものでは、1~2管程度CB-PCのほうが良好であるが、高濃度のもものでは、かえつてGentamicinのほうがMICが低い結果を得た。CET, CERと比較すると2,3の株を除いて、CB-PCのほう

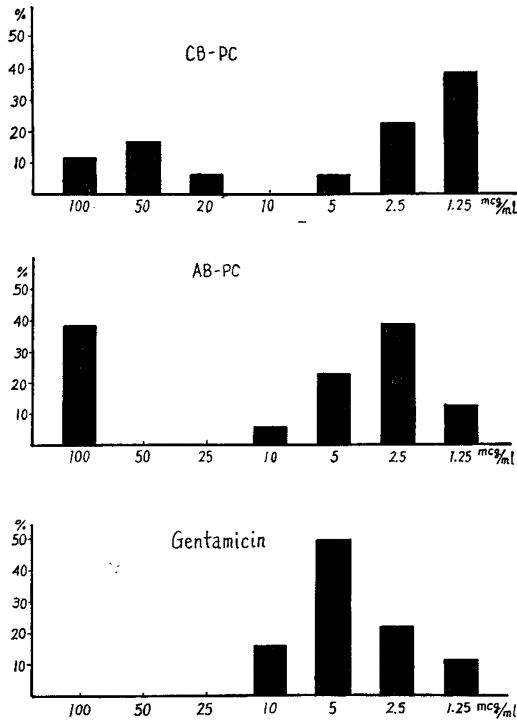


図4 CB-PCの変形菌に対する感受性

が抗菌力は良好である結果を得た。

3. *E. coli* に対する CB-PC の抗菌力

大腸菌に対する CB-PC の感受性分布は図5に示す。大腸菌に対する CB-PC の感受性 peak は、 ≥ 100 mcg/ml と 12.5~1.56 mcg/ml に2つ認められた。

CER のそれと比較すると、そのほとんどが 1.56~0.78 mcg/ml に分布しており、大腸菌に対しては、CB-PC のほうが抗菌力は不良であった。

IV. 臨床使用成績

本学泌尿器科を訪れた外来患者、および、入院患者を対象とした。

対象は慢性腎盂炎、慢性腎盂腎炎、慢性膀胱炎の慢性尿路感染症と、術後感染症であり、これらの症例は、すでになんらかの抗生剤の投与を受け、無効であったものである。

また、25症例のうちで、術後であるが膀胱腫瘍、膀胱結石、前立腺肥大症の基疾患のある複雑な尿路感染症が16例を占め、基疾患のない単純な慢性尿路感染症は6例であった。投与方法は22症例では、1日2ないし4回筋注投与、3症例は1日4回静注投与を行なった。静注投与は、CB-PC 2g を生食水 40cc にとかし、3分間緩徐に投与した。

投与量は1日最低2g、最高8g、投与総量は最低8g、最高40g使用した。

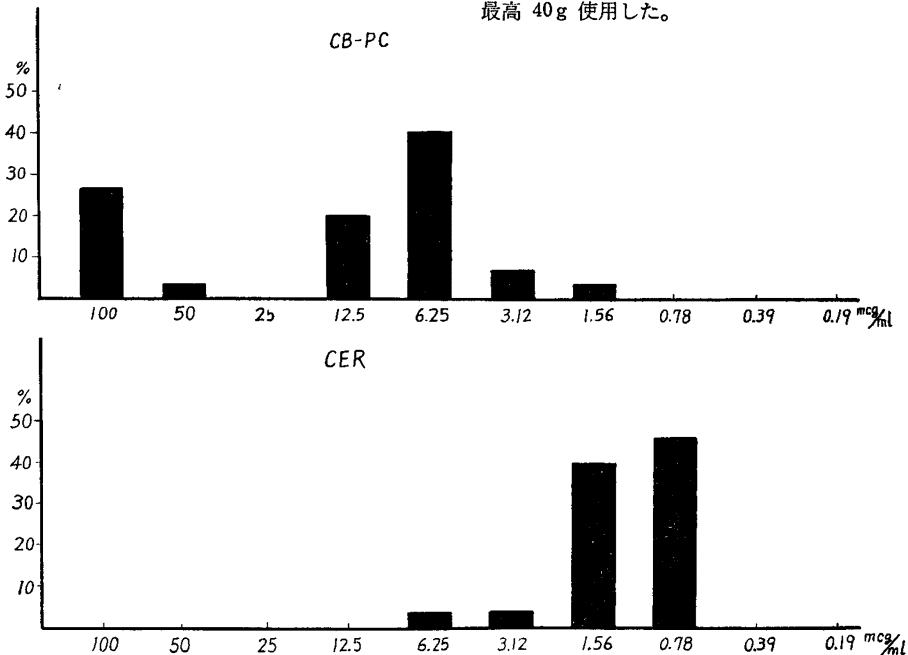


図5 大腸菌に対する CB-PC の感受性 30株

表3 尿路感染症・術後感染症におけるCB-PCの臨床効果(筋注)

No.	症例	年齢・性	疾患名	起 因 菌	投 与 量 g×日	効 果	副 作 用
1	T.T.	46 ♂	慢性腎盂炎	<i>Pseud.</i> <i>Staphylo.</i>	3.0×5 3.0×5	+	-
2	T.T.	74 ♂	慢性腎盂腎炎	<i>Pseud.</i>	3.0×5	++	-
3	T.M.	24 ♀	慢性腎盂腎炎	<i>Proteus</i>	3.0×5	++	全身倦怠感
4	M.I.	54 ♂	慢性腎盂腎炎	<i>Pseud.</i>	3.0×5	++	
5	Y.O.	45 ♀	右腎結石・腎盂炎	<i>Pseud.</i>	3.0×10	-	-
6	R.N.	25 ♂	右腎結石・腎盂炎	<i>Pseud.</i> <i>E. coli</i>	2.0×4	-	-
7	K.T.	32 ♀	右腎腫瘍・腎盂腎炎	<i>Proteus</i>	3.0×5	++	-
8	K.I.	19 ♀	右腎腫瘍・腎盂腎炎	<i>Pseud.</i>	3.0×5	++	-
9	F.M.	64 ♀	腎盂炎(尿管皮膚吻合術)	<i>Pseud.</i>	3.0×5	-	-
10	T.I.	38 ♀	右腎結石・腎盂腎炎	<i>Proteus</i>	3.0×6	++	-
11	T.M.	66 ♂	膀胱炎(前立腺切除後)	<i>Pseud.</i> <i>E. coli</i>	3.0×5	+	-
12	T.H.	74 ♂	膀胱炎(前立腺切除後)	<i>Pseud.</i>	3.0×5	++	-
13	M.I.	59 ♂	膀胱炎(前立腺切除後)	<i>Pseud.</i> <i>Klebsiella</i>	3.0×6	+	-
14	T.U.	56 ♂	膀胱腫瘍・膀胱炎	<i>Proteus</i>	3.0×9	++	-
15	R.H.	67 ♂	膀胱腫瘍・膀胱炎	<i>Pseud.</i>	4.0×10	-	-
16	T.I.	42 ♂	膀胱腫瘍・膀胱炎	<i>Klebsiella</i>	4.0×7	-	-
17	Y.O.	53 ♀	膀胱腫瘍・膀胱炎	<i>Klebsiella</i>	4.0×7	-	-
18	S.F.	50 ♀	膀胱結石・膀胱炎	<i>Pseud.</i>	3.0×7	-	-
19	I.H.	49 ♀	慢性膀胱炎	<i>Pseud.</i>	3.0×7	+	-
20	S.R.	14 ♂	後部尿道直腸瘻(外傷性) 後部尿道皮膚瘻	<i>Klebsiella</i>	2.0×5	-	-
21	K.Y.	74 ♀	創2次感染(人工肛門閉鎖術後)	<i>Pseud.</i>	2.0×4	++	-
22	I.O.	58 ♂	創2次感染(右腎摘除後)	<i>Pseud.</i>	3.0×5	++	-

尿路感染症におけるCB-PCの臨床効果(静注)

1	O.Y.	74 ♂	膀胱炎(前立腺切除後)	<i>Klebsiella</i>	8.0×4	-	-
2	A.T.	62 ♂	膀胱腫瘍・膀胱炎	<i>Pseud.</i>	8.0×4	+	-
3	O.Y.	49 ♀	膀胱腫瘍・膀胱炎	<i>Pseud.</i>	8.0×5	-	-

効果判定は次の基準に従った。

著効: 自覚および尿所見の消失したもの

有効: 自覚症状あるいは尿所見のいずれかいつぼうの消失したもの

無効: 自覚症状および尿所見の消失がみられなかったもの

臨床使用成績は、表3に示す。

その結果、25例に使用し、著効10例、有効5例、無効10例、有効率60%で、慢性疾患の治療の成績としてはかなりの好結果を得た。

疾患別治療成績は、表4に示す。

複雑な尿路感染症に対するCB-PCの治療効果は、16例に使用し、著効5例、有効3例、無効8例、有効率50%と、基疾患のない尿路感染症6例では著効2例、有効3

表4 CB-PCの疾患別治療効果

疾患別	基疾患のあるもの				基疾患のないもの			
	症例数	著効	有効	無効	症例数	著効	有効	無効
慢性腎盂炎	5	3	0	2	5	2	2	1
慢性腎盂腎炎	11	2	3	6	1	0	1	0
慢性膀胱炎	16	5	3	8	6	2	3	1
計								

術後感染	瘻孔形成	創2次感染	3	2	0	1
------	------	-------	---	---	---	---

例、無効1例、有効率83%と、やはり複雑な尿路感染症に対しては、その治療効果は満足すべきものではなかった。

疾患別に見ると、慢性腎盂炎、慢性腎盂腎炎10例に使用し、著効5例、有効2例、無効3例、有効率70%、慢性膀胱炎12例に使用し、著効2例、有効4例、無効6

例、有効率50%の成績を得た。

起因菌別治療効果は表5に示すごとくであるが、これを菌消失の有無から見れば、表6のとおり、*Proteus* に

表5 CB-PC の起因菌別治療効果

起 因 菌	症例数	著効	有効	無効
<i>Pseudomonas</i>	13	6	2	5
<i>Proteus</i>	4	4	0	0
<i>Klebsiella</i>	4	0	0	4
<i>Pseudomonas</i> + <i>E. coli</i>	2	0	1	1
<i>Pseudomonas</i> + <i>Staphylo.</i>	1	0	1	0
<i>Pseudomonas</i> + <i>Klebsiella</i>	1	0	1	0
計	25	10	5	10

表6 CB-PC 投与前後の尿培養所見

No.	投 与 前	投 与 後	症例数
1	<i>Pseudomonas</i>	(-)	6
2	<i>Pseudomonas</i>	<i>Pseudomonas</i>	7
3	<i>Proteus</i>	(-)	4
4	<i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i>	<i>Enterobacter</i>	1
5	<i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i>	<i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i>	1
6	<i>Pseudomonas</i> <i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella</i>	1
7	<i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella</i>	4
8	<i>Pseudomonas</i> <i>Staphylo.</i>	<i>Pseudomonas</i>	1

表7 CB-PC 投与前後の血液、腎機能、肝機能の変動

症 例	血 液 検 査						腎 機 能 検 査			
	赤 血 球 数			白 血 球 数			尿素窒素 mg/dl		PSP test (2時間値)	
	投 与 前	投 与 中	投 与 後	投 与 前	投 与 中	投 与 後	投 与 前	投 与 後	投 与 前	投 与 後
1 筋注 1.0g×4	460×10 ⁴	410×10 ⁴	440×10 ⁴	7,300	7,100	7,400	14.7	16.3	58.3	60.4
2 筋注 1.0g×4	410×10 ⁴		420×10 ⁴	6,500	4,900	6,200	7.2	7.0	87.6	86.5
3 静注 2.0g×4	395×10 ⁴		410×10 ⁴	6,200	6,200	6,400	14.5	10.6	75.4	73.6
4 静注 2.0g×4	490×10 ⁴		480×10 ⁴	5,200		5,600	21.6	20.5	80.3	81.5

症 例	肝 機 能 検 査					
	GOT			GPT		
	投 与 前	投 与 中	投 与 後	投 与 前	投 与 中	投 与 後
1 筋注 1.0g×4	23		25	26	27	31
2 筋注 1.0g×4	28	28	28	20		16
3 静注 2.0g×4	30		22	16		16
4 静注 2.0g×4	22		24	18	18	18

対しては4例全例に菌消失を、*Pseudomonas* によるものでは約半数に有効例を認めた。

Klebsiella に対しては全例無効の結果を得た。

V. 副 作 用

1例に投与中全身倦怠感を訴えたものがあつた。しかし他覚的、(GOT, GPT, 肝機能, NPN) には変化を認めなかつた。

その他は、自覚症状としては特記すべきものを認めなかつた。他覚的には施行できるものに肝機能、腎機能を施行したが、表7に示すとおり、変化を認めなかつた。

VI. 考 按

CB-PC は、1967年ウィーンにおける第5回国際化学

療法学会で、初めて紹介された新しい合成 Penicillin である。

CB-PC は、グラム陽性菌に対しては、他の Penicillin より劣るため、本剤の使用目的は、グラム陰性菌による感染症にあるとされており、すでに、外国において、特に緑膿菌感染症に対し有効であると報告されている。

尿路感染症、特にグラム陰性菌による尿路感染症のCB-PC の効果については、BRUMFITT *et al.*, MALMBORG らの報告がある。

BRUMFITT *et al.* は26例の緑膿菌尿路感染症に使用し、10例38%に、13例の大腸菌尿路感染症に使用し、10例77%に、12例の変形菌尿路感染症に使用し、全例に効果を認めたと報告している。

また、MALMBORG は、18例の緑膿菌尿路感染症に使用し、2例の菌消失を、6例に菌交代を、6例において一時的に菌消失を、4例に菌消失を認めなかつたと報告している。

私達もグラム陰性菌による尿路感染症25例に使用し、著効10例、有効5例、無効10例、有効率60%の効果を得た。

これを起因菌別に見ると、変形菌による尿路感染症に対しては、全例に菌消失を、緑膿菌による尿路感染症に

対しては、17例（緑膿菌単独による尿路感染症は13例、緑膿菌と他の菌による尿路感染症4例）に使用し、菌消失を認めたもの8例、菌消失を認めなかつたもの9例、他の菌に交代したものの1例と、ほぼ半数に菌消失を認めている。

この治療成績および先人の報告から、CB-PCの治療意義を検討してみると、CB-PCはグラム陰性菌、特に変形菌、緑膿菌による尿路感染症に用いるべきと考える。

BRUMFITTらもこの点を大いに強調している。

ただ私達の検索した緑膿菌のMICが100 mcg/ml以上であるため、緑膿菌感染症に対しては変形菌、大腸菌感染症における場合よりも、大量に投与する必要があると考える。それには、1回1g4回以上静注投与する方法が好ましいと考えられる。幸いこのCB-PCは従来のGentamicin, Kasugamycinに見られた重篤な副作用がないため、安心して使用できると考える。

緑膿菌感染症の的確な抗生剤がない現在、CB-PCは緑膿菌感染症に有用な抗生剤である。

VII. 結 語

CB-PCに対し基礎的、臨床的検討を加え、次のような結果を得た。

1) 血中濃度、尿中排泄

CB-PC 1g 1回投与後の血中濃度の peak は30分後

にあり 23.7 mcg/ml を示した。その後急速に減少し、6時間まで有効血中濃度が認められた。CB-PC 1g 1回投与した場合 recovery はほぼ50~60%を示した。

2) 抗菌力

緑膿菌に対するCB-PCの最小発育阻止濃度は、すべてが100 mcg/ml以上であつた。

変形菌に対するCB-PCの感受性分布は、その大部分が6.25 mcg/ml~1.56 mcg/mlの部分にあつた。

大腸菌に対するCB-PCの感受性分布は、その大部分が12.5 mcg/ml~1.56 mcg/mlの部分にあつた。

3) 臨床使用成績

尿路感染症25例に使用し、著効10例、有効5例、無効10例、有効率60%の成績を得た。

4) 副作用

1例に全身倦怠感を認めたほかは、特記すべきものを認めなかつた。しかもこの症例においては腎機能、肝機能、血液化学になんら異常を認めなかつた。

文 献

- 1) JONES, R. A. & E. J. L. LOWBURY: Brit. Med. J. 3, 79. 1967
- 2) BRUMFITT, W., A. PERCIVAL & D. A. LEIGH: Lancet June 17, 1289. 1967
- 3) ANNA-STINA MALMBORG: (Beecham 社文献)

USE OF CARBENICILLIN IN URINARY INFECTIONS

JOJI ISHIGAMI, SHINJI HARA, YASUHISA FUKUDA & HARUO HAYAMI

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

(Director: Prof. J. ISHIGAMI, M. D.)

Carbenicillin was administered to patients with various urinary tract infections (especially caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus*) and observation of its clinical effect as well as basic experiment was performed.

(1) With an intramuscular dose of carbenicillin 1g, the blood level reached the maximum of 23.7 mcg/ml in 30 minutes after the administration, decreasing rapidly thereafter. The clinically effective blood level, however, was retained for 6 hours.

(2) The urinary excretion rate following a single intramuscular dose of CB-PC 1g ranged mostly from 50 to 60%.

(3) The M. I. C. s of carbenicillin against *Pseudomonas aeruginosa* were all distributed at more than 100 mcg/ml, and those of *Proteus* and *E. coli*, on the other hand, mostly ranged from 1.56 to 6.25 mcg/ml and from 1.56 to 12.5 mcg/ml, respectively.

(4) Remarkable and/or good responses were obtained in 60% of 25 patients infected chiefly with gram negative bacilli, such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *E. coli* and *Klebsiella*.

(5) No noticeable side effects were encountered but for tiredness in one patient.