

尿路感染症における I-CBPC の臨床学的検討

藤井俊宥・権田信之・島田佐仲・藤森一平・勝 正孝

川崎市立川崎病院内科

〔I〕はじめに

Carbenicillin indanyl sodium (I-CBPC) は 1968 年 Pfizer 社で作られ、米国ではすでに FDA で認可され発売されている。本剤は carbenicillin (CBPC) の経口剤であり、I-CBPC は生体内において水解され CBPC として作用する¹⁾。しかし血中濃度はあまり高くなく、尿中濃度が高いため尿路感染症の治療剤として適当であると思われる²⁾。特に CBPC は *Pseudomonas* にも有効で³⁾、その経口剤として I-CBPC の出現は極めて意義あるものである。

このような特徴を有する I-CBPC を尿路感染症およびその他の疾患について検討したので、以下その結果につき報告する。

〔II〕対象ならびに方法

対象は川崎市立病院内科に入院、または外来通院患者であり、尿路感染症 31 例、その他の疾患 9 例、計 40 例である。

性別では女性 33 例、男性 7 例で、年齢は 22 才から 80 才に及んでいる。

投与方法は、毎食直後 3 回または毎食直後と就寝前の 4 回に分服せしめた。

投与量は 1 日 2.0~4.0 g であり、投与日数は 4 日~21 日である。投与総量は 10 g~60 g であった。起炎菌は尿中 1 ml 中 10 万個以上証明したものとし、効果判定は尿中菌の消失ならびに臨床症状と検査成績の改善を指標とし、有効は細菌学的に尿中菌が完全に消失し、臨床的に

Table 1 Clinical results of I-CBPC in urinary tract infection (1)

Cases	Sex	Age	Causative organism	CBPC disc	Administration dose	Clinical duration	effect	Basic disease	Side effects
1 Y. O.	♀	38	<i>E. coli</i>	+	4g	5days	Good	SLE	Anorexia
2 K. H.	♂	40	<i>E. coli</i>	+	3	7	Good	Apoplexy	—
3 K. Y.	♀	48	<i>E. coli</i>	+	3	5	Good		—
4 T. N.	♀	37	<i>E. coli</i>	+	2	20	Good	SLE	—
5 F. Y.	♀	63	<i>E. coli</i>	+	2	10	Good	MSI	—
6 H. N.	♀	22	<i>E. coli</i>	+	2	10	Good	Nephrosis	—
7 T. U.	♀	28	<i>E. coli</i>	+	2	7	Good		—
8 H. S.	♀	63	<i>E. coli</i>	+	2	7	Good		—
9 S. K.	♀	65	<i>E. coli</i>	+	2	5	Good	RA	—
10 T. O.	♀	57	<i>E. coli</i>	+	2	5	Good	RA	—
11 M. S.	♀	71	<i>E. coli</i>	+	2	5	Good	Hypertension	—
12 T. T.	♀	72	<i>E. coli</i>	+	2	5	Good	DM	—
13 M. Y.	♀	68	<i>E. coli</i>	+	2	5	Good		—
14 Y. U.	♀	70	<i>E. coli</i>	—	2	5	Good		—
15 M. K.	♂	67	<i>E. coli</i>	—	3	4	None	Softening of the brain	—
16 K. M.	♀	55	<i>E. coli</i>	+	2	9	None		—

Table 2 Clinical results of I-CBPC in urinary tract infection (2)

Cases	Sex	Age	Causative organism	CBPC disc	Administration dose	duration	Clinical effect	Basic disease	Side effect
17. S. M.	♀	55	<i>Klebsiella</i>	+	3g	5days	None		—
18. "					4	5	Good		—
19. Y. F.	♀	75	<i>Klebsiella</i>	+	2	5	Good	Renal insufficiency	—
20. K. O.	♀	58	<i>Klebsielle</i>	+	4	5	None	Postoperative gastric cancer DM	Anorexia
21. S. O.	♀	60	<i>Klebsiella</i>	—	4	5	None		—
22. T. K.	♀	25	<i>Klebsiella</i>	—	2	7	None		—
23. Y. Y.	♂	41	<i>Pseudomonas</i>	+	3	20	Good		—
24. T. K.	♂	75	<i>Pseudomonas</i>	—	4	5	None	Softening of the brain	Unknown
25. T. B.	♀	72	<i>Proteus</i>	+	4	5	None	DM	Anorexia
26. Y. H.	♀	31	<i>Enterococcus</i>	+	4	5	Good		—
27. Y. O.	♀	60	<i>Enterococcus</i>	+	2	6	Good	AML	—
28. S. O.	♀	47	<i>Enterococcus</i>	+	2	5	Good	Renal insufficiency	—
29. K. F.	♀	42	<i>Enterococcus</i>	+	2	5	Good	Peritonitis(Tbc)	—
30. T. A.	♀	49	<i>Enterococcus</i>	+	2	5	Good		—
31. K. K.	♀	80	<i>Enterococcus</i>	+	2	5	None	Cancer of the liver	—

は自覚症状の消失ならびに血沈、白血球、検尿が改善した例とした。それ以外の症例は無効とした。

なお、感受性試験は CBPC に対するデスク法で測定した。

[III] 成 績

尿路感染症は Table 1, Table 2 に示したとおりであり、症例25は慢性単純性腎盂腎炎であるがその他は全例急性腎盂腎炎である。しかしこれら大部分は基礎疾患有しており、単なる単純性とはいせず、複雑性の中間型とでもいうべき症例である。

起炎菌別にみると、*E. coli* 16例、*Klebsiella* 6例、*Pseudomonas* 2例、*Proteus* 1例、*Enterococcus* 6例である。

大腸菌性腎盂腎炎では大腸菌に対する感受性は未施行の3例のほか1例を除きいずれも感受性であった。その結果16例中14例に有効であり、有効率は87.5%であった。症例15は尿培養後直ちに本剤を投与したが、非感受性のため再度尿培養を施行した。しかしながら全く菌の消失

はみられず他剤に変更した症例である。

症例16は外来通院の患者であり、発熱および腰痛で来院し、検尿で尿蛋白(++)、白血球数多数のため I-CBPC 2.0 g 投与を開始し、5日目に来院した。来院時にはすでに下熱し、自覚症状も改善して来ていたので、尿中菌の消失をみなかつたが、さらに4日間継続してみた。しかし尿中菌の消失がないため無効と判定した。

Klebsiella による腎盂腎炎は6例で2例に有効であったにすぎなかった。この成績は本剤の抗菌力からしても当然のことと思われる。

興味あることに症例17は初め3.0 g 投与を5日間行ったが菌の消失をみないため、さらに4.0 g に增量し5日間使用したところ、尿中菌の消失をみた例である。本例の *Klebsiella* は I-CBPC に対して感受性であったのでいちおう增量してみたところ、効果のあった例である。

症例20は胃癌術後の患者であり、本例の *Klebsiella* は I-CBPC に対して感受性であったので4.0 g を投与したところ、食思不振が生じ、5日目で投与を中止した。その時点では尿中菌の消失は認められず無効と判定した。

症例21, 22の *Klebsiella* は I-CBPC に対して非感受性であったので、無効は当然であろう。

Pseudomonas による腎盂腎炎は 2 例だけであるが、症例23は本剤に対し感受性であったので、3.0 g を投与開始した。初めの 1 週間目では下熱し、尿蛋白(±), 沈渣でも白血球数の減少を認め、尿中菌の改善を認めたので、さらに 1 週間投与を続けたところ、尿中菌もほとんど消失に近い状態となった。さらに再発防止のため 6 日間本剤を投与し、尿中菌の消失をみた例である。

症例24は本剤に対し非感受性であり無効であった。

Proteus は 1 例であり、本例だけが慢性単純性腎盂腎炎である。4.0 g 使用したが、食思不振のため 5 日間で中止し、尿中菌の消失は認められなかった。

Enterococcus による腎盂腎炎は 6 例であり、5 例に有効であった。このことは I-CBPC も ABPC と同様に本菌に対して有効であり、本菌の尿路感染症にも充分使用し得るものと思われた。

以上の尿路感染症を起炎菌別にまとめたのが Table 3 であり、31例中 22 例に有効で、有効率は 71.0 % であつ

た。*E. coli* および *Enterococcus* に対する効果は 83% 以上とかなりの成績であるが、*Klebsiella* では本剤の感受性からしても当然のことながら成績は悪く 33.3% であった。*Pseudomonas* および *Proteus* に対しては症例が少く何ともいえない。

次に尿路感染症以外の成績は Table 4 のとおりであり、気管支炎 8 例、胆のう炎 1 例、計 9 例である。気管支炎 8 例中 7 例は有効であり、胆のう炎の 1 例は *E. coli* と *Klebsiella* で、3.0 g を 14 日間投与したが菌の消失はみられなかった。

[IV] 副作用

副作用はまず自覚症状についてみると、Table 5 のとおり症例数40例中 3 例に食思不振をみている。これら 3 例はいずれも 1 日投与量が 4.0 g の症例であり、2 例は投与中止している。

1 例は胃腸薬を投与して継続可能であった。消化器症状は本剤が経口剤であることからしてうなづけるものであり、また投与量が多いほど消化器症状も多くなる傾向

Table 3 Correlation between clinical effects and causative organisms

	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Proteus</i>	Total
Good	14	2	5	1		22
None	2	4	1	1	1	9
Total	16	6	6	2	1	31
Efficacy (%)	87.5	33.3	83.3	50		71.0

Table 4 Clinical results of I-CBPC in bronchitis and cholecystitis

Cases	Sex	Age	Diagnosis	Causative organism	Administration dose	Clinical duration	effect	Basic disease	Side effect
1. F. I.	♀	68	Bronchitis	<i>Pneumonia</i>	2g	21days	Good		—
2. H. M.	♂	78	"	<i>Klebsiella</i>	2	15	Good	Hirn thrombose	—
3. T. S.	♂	37	"		2	14	Good		—
4. K. I.	♂	47	"		2	14	Good		—
5. K. O.	♀	51	"		2	7	Good		—
6. M. J.	♀	26	"		2	7	Good		—
7. M. B.	♀	33	"		2	7	Good		—
8. N. I.	♀	59	"		2	7	None		—
9. T. T.	♀	76	Cholecystitis	(<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>)	2	14	None		—

Table 5 Side effects of I-CBPC

No. of patients 40
 No. of side effects 3
 Rate 7.5%
 Frequency of side effects

	No.	daily dose		
		4.0 g	3.0 g	2.0 g
Anorexia	3	3	0	0

も当然と思われる。

次に臨床検査成績では、血算(赤血球数、白血球数、血色素量)、検尿、肝機能(GOT, GPT, Al-P)、血清クレアチニン、尿素窒素を本剤使用前後で測定した。40例中30例は投与前後で上記の検査を行った。赤血球、白血球、血色素量、BUN、血清クレアチニンは特に悪化したものはみられなかった。肝機能は Fig. 1 に示したとおりであり GOT, GPT ともに正常範囲から上昇したものは 2 例で、1 例は GPT はその後正常にもどっている。

この 2 例は胆のう炎患者と胃癌術後の患者で後者はその後の剖検で肝転移等を認めておりいずれも原疾患によるものと思われる。Al-P の上昇例 1 例は上記胆のう炎の症例で本剤によるものかどうか不明である。各症例についての検査成績は Table 6, 7 に示すとおりである。

Fig. 1 GOT, GPT, Alkaliphosphatase before and after I-CBPC administration

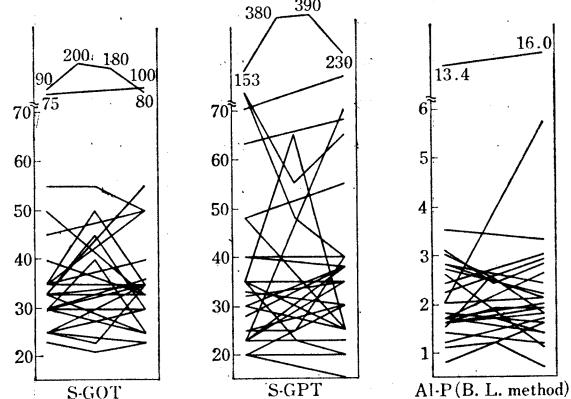


Table 6 Laboratory findings (1)

Case No.	RBC × 10 ⁴ /mm ³		WBC/mm ³		Hb (g/dl)		Days examined after administra- tion
	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	
1	344	363	2800	4700	10.0	10.2	9
2	259	286	11400	6800	8.0	9.7	2
	362			4300		11.6	8
4	247	294	3700	5400	7.9	9.9	4
	282			6600		8.0	9
5	288	356	4400	5100	9.8	11.0	1
	259			2700		8.2	17
6	375	341	5300	3600	10.7	10.2	5
	368			3500		11.2	17
7	380	369	9500	9400	13.3	11.8	7
9	311	359	5700	5800	10.4	11.2	5
10	334	363	4200	7800	9.8	9.8	16
11	438	481	6500	5500	14.4	14.8	11
12	359	356	8800	7300	10.9	12.4	4
13	406	392	8400	5600	11.6	13.2	6

No.	RBC × 10 ⁴ /mm ³		WBC/mm ³		Hb (g/dl)		Days examined after adminis- tration
	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	
15	353	345	12900	10600	11.1	11.4	4
16	411	370	4800	6000	12.3	11.9	1
		364		3600		11.0	10
19	261	174	2500	3800	5.7	5.6	6
20	329	347	4800	4600	11.5	11.8	5
21	395	402	3400	4400	10.6	11.5	13
23	384	376	7400	7000	12.1	12.1	19
24	304	303	4600	6200	10.4	10.2	12
27	194	218	1000	1300	7.6	7.5	1
		228		1900		7.8	5
30	380	351	3200	6100	11.4	11.2	5
31	282	331	3300	5700	9.2	10.4	12
 Extraurinary tract infection							
1	392	397	5500	6000	12.8	12.3	19
2	366	346	4800	5600	12.0	10.2	22
3	507	489	9000	8600	16.2	15.2	11
4	443	462	3800	4000	17.5	15.2	12
5	368	360	4000	5200	12.8	12.6	5
6	383	386	7400	6000	12.1	12.2	5
7	543	439	8300	4000	16.4	13.8	11
8	319		4200		10.3		
9	289	280	6500	5900	9.2	9.8	15

〔V〕 まとめ

(1) 腎盂腎炎31例に投与し, *E. coli* 16例中14例 (87.5%), *Enterococcus* 6例中5例 (83.3%), *Klebsiella* 6例中2例 (33.3%), *Pseudomonas* 2例中1例に有効であり, 全体としては31例中22例 (71.0%) に有効であった。

(2) 尿路以外の感染症は9例で, その中8例は気管支炎, 他の1例は胆のう炎であった。気管支炎では8例中7例に有効であったが, 胆のう炎の1例は無効であった。

(3) 副作用は本剤が経口剤のためか, 食思不振が40例中3例にみられ, 1日投与量は3例ともに4.0 g 投与例

であった。

(4) 本剤投与前後で血算 (RBC, WBC, Hb), 檢尿, 肝機能 (GOT, GPT, AL-P), BUN, 血清クレアチニンを40例中30例に測定し, RBC, WBC, Hb, 檢尿, BUN, Cr では特に異常を示したものは認められなかつたが, GOT, GPT の軽度の上昇例各2例を認めたことは, 肝機能障害患者に使用する場合には充分注意しなければならないと思われる。

また本剤は緑膿菌に対して抗菌力のある唯一の経口剤であり, われわれの例では緑膿菌の例数が少く, 結論は出せなかつたが2例中1例に有効であった。われわれは今後さらに緑膿菌を含めた尿路感染症に対して本剤の検討を進めたいと考える。

Table 7 Laboratory findings (2)

No.	S-GOT		S-GPT		Al-P		BUN		Creatinine		Days examined after administr.
	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	
1	30	30	30	38	1.2	1.7	17.8	18.0	0.7	0.9	9
2	90	200	153	380	1.5	2.6	27.5	9.4	1.4	1.0	2
		180		390		2.4		14.1		0.9	8
		80		230							16
4	35	50	75	48	3.0	2.5	43.8	43.0	1.4	1.9	4
		35		40		1.8		40.6		1.3	9
5	30	40	23	23	3.1	2.4	53.0	75.0	3.0	3.5	1
		25		20		2.8		106		6.2	17
6	23	21	35	23	1.1	1.2	9.8	8.9	0.8	0.7	5
		23		23		0.7		8.7		0.8	17
7	25	30	20	20					0.8	1.0	7
9	25	23	20	15	2.8	2.1	57.5	61.0	2.7	2.3	5
10	33	33	35	35	2.2	2.9	24.5	23.1	0.5	0.8	16
11	33	45	30	65	1.6	1.9	24.0	31.0	1.0	1.6	11
		30		25		1.9					17
12	33	33	35	25	1.7	2.6	15.7	20.9	1.0	0.9	4
13	33	35	40	40	2.8	2.4	20.3	27.5	0.8	0.7	6
15	40	33	48	25	3.5	3.3	23.5	6.6	1.0	0.8	4
16	55	55	75	55	2.4				1.5	1.7	1
		50		65		3.0				1.2	10
19	33	33	40	38	2.3		55	60	7.8	8.8	6
20	35	50	48	55	2.7	2.2			1.7	1.4	5
21	30	35	23	38	1.7	1.4	16.2	13.0	0.5	0.5	13
23	35	35	28	38		2.4	15.4		0.8		19
24	50	33	33	30	0.8	1.6	53	20.0	1.3	0.7	12
27	25	23	25	25	1.7	1.7	21.3		0.7		1
		35		40		1.4		13.1		1.0	5
30	33	33	23	35	1.4	1.2	11.0	12.0	0.6	0.6	5
31	75	100	70	135	13.4	16.0	12.8	9.4	1.0	0.7	12
Extraurinary tract infection											
1	30	36	25	30	1.6	1.9	10.2	9.5	0.8	0.8	19
2	35	40	30	25	1.7	2.0			1.7	1.3	22
3	35	35	23	35	2.6	1.1	15.0		0.9	0.8	11
4	45	50	63	68	2.0	2.1			0.8	1.0	12
5	30	25	20	30	1.8	1.6	15.0		0.8	0.9	5
6	33	25	20	20	1.4	1.2	11.0	12.2	0.7	0.9	5
7	25	30	20			2.6					11
8	25	35	32	35	1.6	1.8			0.6	0.5	38
9	33	55	23	70	2.0	5.7	15.4	7.7	1.2	0.9	15

参考文献

- 1) BUTLER, K.: Metabolism and laboratory studies with indanyl carbenicillin. *Del. Med. J.* 43: 366~375, 1971
- 2) ENGLISH, A.R.; J.A. RETSEMA, V.A. RAY & J.E. LYNCH: Carbenicillin indanyl sodium, an orally active derivative of carbenicillin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1: 185~191, 1972
- 3) KNUDSEN, E.T.; G.N. ROLINSON & R. SUTHERLAND: Carbenicillin: A new synthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. *Brit. Med. J.* 3: 75~78, 1967

CLINICAL STUDY OF I-CBPC IN URINARY TRACT INFECTION

TOSHIHIRO FUJII, NOBUYUKI GONDA, SACHU SHIMADA,

IPPEI FUJIMORI and MASATAKA KATSU

Department of Internal Medicine, Kawasaki City Hospital

A new penicillin derivative, carbenicillin indanyl sodium (I-CBPC) was used in the treatment of the urinary tract infection and the following results were obtained.

- 1) The total number of clinical cases was 40 cases, and 31 of urinary tract infection and 9 of the others. Sixteen of 31 cases due to *Escherichia coli*, six to *Enterococcus*, six to *Klebsiella*, two to *Pseudomonas* as causative organisms and good effect in 22 cases, giving rate of positive effect of 71.0%.
- 2) The extra urinary infections were 9 cases and 8 of the respiratory infection, one of the cholecystitis. Seven of 8 cases with respiratory infection responded well to the treatment but cholecystitis not well.
- 3) As to the side effect of the drug, gastrointestinal disturbance was noticed in 3 patients and all cases admitted high dose (4.0 g/day) of I-CBPC.
- 4) Among various laboratory tests conducted before and after drug administration, GOT and GPT were found elevated in 2 cases, but no abnormalities were seen in other tests.