

Indanyl-carbenicillin の泌尿器科領域における応用

名出 頼男・鈴木 恵三・麻生 五月

名古屋保健衛生大学医学部泌尿器科

長久保一朗・青木 清一

立川共済病院泌尿器科

稲富 丈人・井沢 明

横浜警友病院泌尿器科

Carbenicillin は既に広く用いられているが、非経口使用薬剤であるため、急性期または急性寛解期にある疾患に対しては用い易くとも長期間慢性感染症患者を対象として投与するには不向きな薬剤であった。泌尿器科領域における慢性尿路感染症の多くは、医原性要因を多く含む、いわゆる、合併症のある（複雑性）尿路感染症である。これらに薬剤を投与して菌を駆逐することは時として困難であり、時として無意味に見ることも少なくない。しかし、時には、軽度の尿路通過障害のため遷延治療となり、感染あるための種々の症状を示す場合もまた少なからず、再感染の起き難い状態では、経口薬剤を用いてやや長期に亘る感染管理を行う意味のある場合も少なくない。

この carbenicillin の indanyl-ester 製剤はほぼこの目的にそって開発されたものと考えられるが、これが実際に臨床の場で、どれほど有用であるか、非経口投与との感染症治療上の適応の差、等につき検討対象として好個のものと考えられる。

〔Ⅰ〕 試験管内抗菌力試験

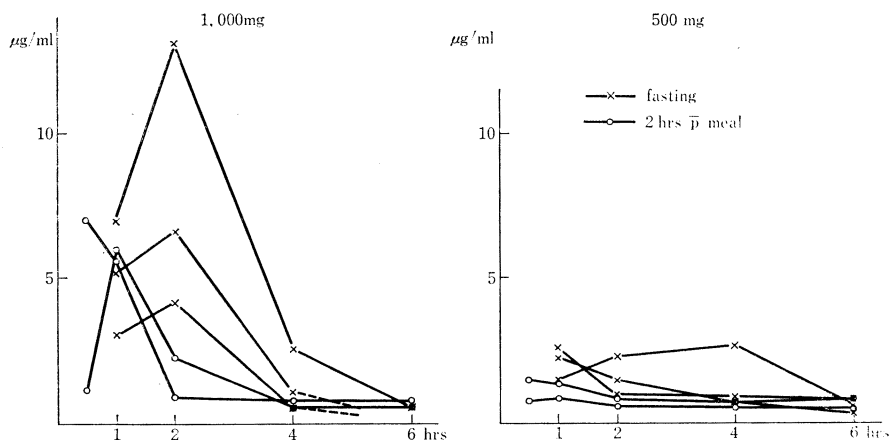
Indanyl-carbenicillin は、消化管から吸収後、水解され indanol と free-carbenicillin になることが判っている。したがってこの薬剤の抗菌力は注射製剤の抗菌力と変わらないこととなる。故に今回の試験では専ら投与対象となった患者における試験管内抗菌力だけについて検討を加えた。なお緑膿菌以外のものは disc による感受性だけに止め、緑膿菌については MIC を測定した。

MIC 測定に用いた培地は Nutrient agar (Difco) で、1 平板当り 10 株を白金線を用いて streak し、colony が或る程度分離して認められ、MIC と同時に平均耐性も測定し得るわれわれの定法で行なっている。結果は総て臨床試験例の部分に記載した。

〔Ⅱ〕 吸収・排泄試験

指示菌としては *Bac. subtilis* ATCC 6633 を用い、培地は Difco 栄養寒天を用いた。

Fig. 1 Serum concentrations of carbenicillin after oral intake of indanyl-carbenicillin, cross-over study



Volunteer 5名中, 3名は専ら早朝空腹時投与, 2名は食間投与とした。投与量は1回 500 mg と 1,000 mg の2種とし cross over で行なった。 *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 と heart infusion agar difco の組合せと両方 preliminary に行ってみたが, 尿中濃度では殆んど差なく, 血中濃度では約半分の濃度に出たので, *Bacillus* を用いた。なお標準液は buffer 希釈系列を用いた。

その結果, Fig. 1 のとおり, 血中濃度のピークは 1,000 mg 投与では, 空腹時より食間のほうが早目に出る傾向を示し, その値も1例を除いてさしたる差は出なかった。500 mg 投与では両群とも極めて値が低く, 特別の傾向は見出せなかった。

尿中回収は Table 1 のとおりで, 経口投与の故もあるが個人差大きく, いずれの場合もほぼ30%が6時間までに回収されるという結果であった。

Table 1 Urinary recovery of carbenicillin after oral intake of indanyl carbenicillin, cross-over study

	Condition	Dose	2 hr	4 hr	6 hr
# 1	Fasting	500mg	14.4%	26.4%	30.2%*
		1,000mg	12.6	28.8	31.2
# 2	Fasting	500mg	7.1	14.9	22.8
		1,000mg	9.7	11.8	15.2
# 3	Fasting	500mg	24.1	37.7	40.6
		1,000mg	25.1	31.4	36.6
# 4	Post meal (2hrs)	500mg	15.2	30.1	45.5
		1,000mg	19.5	23.6	24.2
# 5	Post meal (2hrs)	500mg	3.4	12.3	19.9
		1,000mg	11.6	23.2	27.4

Indicator: *Bac. subtilis* ATCC 6633

Medium: Nutrient agar (Difco)

* % recoveries were shown in cumulative values.

〔Ⅲ〕臨床成績

臨床使用成績は非緑膿菌感染の第1群(急性症10例, 慢性症5例)と, 緑膿菌感染の第2群に分けて述べる。効果判定は急性症は, 著効 (Excellent): 3日以内

の菌の消失, 尿中白血球著減, 解熱, 有効 (Good): 3日目の反応やや不満足でも, 7日目に菌消失, 白血球著減を見たもの, 無効 (Failure): 菌消失せぬもの (白血球は参考所見) の3段階に分類し, 慢性症は投与期間不定故, 有効 (Good): 期間中比較的早期の菌消失, 白血球減少, やや有効 (Improved): 菌数減少 (白血球は参考所見), 無効 (Failure): 菌数の有意の減少を見ないもの (白血球は参考所見), に分類した。

Table 2 に非緑膿菌感染症における成績を Table 3 に緑膿菌感染症の成績を掲げた。総括は Table 4 に示した。

急性膀胱炎7例, 起因大腸菌中5株は感性であったが, その1例ではほぼ無効 (菌数 10^4 /ml は培地上での減少を考えたほうがよい) であった。一方, 耐性菌例2例中1例は有効と考えてよい成績であった。急性腎盂腎炎では3日後やや白血球残存がみられたが除菌効果および臨床症状からは有効と考えられた。急性副睾丸炎兼前立腺炎例では起因菌は得られなかったが臨床的には無効, 淋疾では有効ではあったが効果はかなり遅延した。以上, 4例急性症10例中無効3例, 有効7例 (3例は著効と習慣的に呼ばれるものに相当) であった。慢性症5例中膀胱炎は無効であったが3例が耐性菌感染, 1例は使用中耐性菌 (同菌種) の選択増殖を見たものであった。膀胱尿管逆流を基盤とする慢性腎盂腎炎では細菌学的にも有効 (著効) であった。

第2群は23例の緑膿菌感染である。この群の症例は総て種々の基礎疾患を有している。そのあるものは除去不能のものであったり術後徐々に改善されつつあるものだったりして, 感染準備状態としての程度は一定しない。投与量は1例を除いて1日4gであるが, 投与期間は反応の程度或いは原疾患の経過により長短様々で, 最低7日から最長91日に亘っている。

効果判定基準は, 主として細菌学的反応を観察し, 10^4 /ml 未満に菌数の減少を見たものを細菌学的有効 (菌数変化巾の大きさもこの上考慮はする。薬剤投与開始前の菌数の少ないもの, 投与期間中の生菌減少率が低く長期投与の止むなきに至ったもの等も同様考慮対象となる) とし, 尿中白血球減少率を加えて総合臨床効果を見ることとした。全症例の内容一覧は Table 3 に示した。Good (有効) は投与前 10^5 /ml 以上の菌数が使用中に無菌となり, 白血球も著明に減少していたものである。Improved (やや有効) としたのは, 菌数の減少率の低いものや, 尿中白血球減少に不満のあるものである。Super-infection は無効に, 再発は有効例に編入した。

腎盂腎炎は14例あり, Table 4 に示したとおり, 有効4例, やや有効3例であった。長期観察の結果, 両群より

Table 2 Effect of indanyl-carbenicillin on non-*Pseudomonas* urinary tract infections

Acute cystitis

#	Age	Sex	Dose g × day	Bacteriol.(sensitiv.)	Prev. med.	3days med.		7days med.		Effect
					# Bact. WBC	# Bact.	WBC	# Bact.	WBC	
1)	21	F	2 × 7	<i>E. coli</i> resist.	>100,000 30-50	N. D.	N. D.	sterile	1~2	Good
2)	24	F	2 × 7	" sensit.	>100,000 ++	N. D.	N. D.	sterile	1~2	Good
3)	25	F	2 × 10	" sensit.	>100,000 ++	N. D.	N. D.	10,000	++	Failr.
4)	36	F	2 × 3	" sensit.	>100,000 ++	sterile	0~1	N. D.	N. D.	Good
5)	31	F	2 × 7	" sensit.	>100,000 ++	sterile	0~1	sterile	0~1	Excellt.
6)	22	F	2 × 3	" resist.	>100,000 +	100,000	0~1	Discontin.		Failr.
7)	38	F	2 × 7	" sensit.	>100,000 +++	sterile	+	sterile	0~1	Good

Acute pyelonephritis

8)	19	F	2 × 14	<i>E. coli</i> sensit.	>100,000 +++	sterile 20~30	sterile	4~5		Excellt.
----	----	---	--------	------------------------	--------------	---------------	---------	-----	--	----------

Acute epididymitis & prostatitis

9)	68	M	2 × 7	sterile	20~30	no clinical effect				Failr.
----	----	---	-------	---------	-------	--------------------	--	--	--	--------

Gonorrhea

10)	21	M	2 × 11	<i>Neisseria</i> (stain)	+++	+++	neg. stain 25~30	neg. stain 3~5		Good
-----	----	---	--------	--------------------------	-----	-----	------------------	----------------	--	------

Chronic cystitis with predisposing factor

at the end of med

11) 63 M pyelonephritis chr.

			2 × 14	<i>Klebsiella</i> resist.	>100,000 ++		>100,000	++		Failr.
--	--	--	--------	---------------------------	-------------	--	----------	----	--	--------

12) 70 M Neurogenic bladder dysfunction

			2 × 21	<i>Klebsiella</i> resist. <i>Prot.mir.</i> sensit. }	>100,000 +++		<i>Kleb.</i> >100,000	+++		Failr.
--	--	--	--------	---	--------------	--	-----------------------	-----	--	--------

13) 64 M Bladder stone

			2 × 14	<i>E. coli</i> sensit. <i>Klebsiella</i> resist. }	>100,000 +++		>100,000	+++		Failr.
--	--	--	--------	---	--------------	--	----------	-----	--	--------

14) 71 M Suprapubic prostatectomy

			2 × 14	<i>E. coli</i> sensit.	>100,000 +++	<i>E. coli</i> (res.)	>100,000	+++		Failr.
--	--	--	--------	------------------------	--------------	-----------------------	----------	-----	--	--------

Chronic pyelonephritis with predisposing factor

15) 34 F Vesicoureteral reflux

			2 × 14	<i>Prot.mir.</i> sensit.	>100,000 10~20	sterile	5~10	sterile	3~5	Good
--	--	--	--------	--------------------------	----------------	---------	------	---------	-----	------

Table 3 Effect of indanyl-carbenicillin against *Pseudomonas* infections

No.	Age	Sex	Diagnosis	Predispos. factor	Prev. medication		Dose g × days	Termn. medication		Effect	Side Effect
					Bacteriol.	MIC(μ g/ml) U-WBC		Bacteriol.	U-WBC		
1	42	M	Chr.pyeloneph- ritis	Bilat. pyelolithotomy	>10 ⁵ /ml	>100	+++	1,300/ml	++	Improved(Relapse)	None
2	31	F	"	Bilat. vesicoureteral reflux	>10 ⁵ /ml	50	10~20/hpf	sterile	0~1/hpf	Good	"
3	29	M	"	Hydronephrosis, bilateral pyeloplasty, unilateral	12,500/ml	25	15~40/hpf	sterile	3~5/hpf	Improved(Relapse)	"
4	72	F	"	Neurogenic bladder dysfunt.	>10 ⁵ /ml	>100	++	sterile	1~2/hpf	Good	"
5	42	F	"	Polycystic kidney	5×10 ⁴ /ml	100	++	sterile	3~5/hpf	Good	"
6	34	M	"	Bilateral renal stones	>10 ⁵ /ml	>100	++	sterile	++	Improved(Relapse)	Loss of appetite
7	69	F	"	Neurogenic bladder	>10 ⁵ /ml	25	++	sterile	3~9/hpf	Good(Relapse)	None
8	51	M	"	Rt. gross renal bleeding retrograde pyelography	>10 ⁵ /ml	>100	10~20/hpf	>10 ⁵ /ml	10~20/hpf	Failure	"
9	32	M	"	Rt. pyelolithotomy	>10 ⁵ /ml	>100	++	<i>Klebsiella</i> >10 ⁵ /ml	++	Failure(Super- infection)	"
10	72	F	"	Neurogenic bladder dys- funt.	>10 ⁵ /ml	>100	++	12,500/ml	++	Failure	"
11	41	F	"	Rt. uretero-ileo- cystostomy	>10 ⁵ /ml	25	+++	>10 ⁵ /ml	+++	Failure	"
12	59	F	"	Rt. renal dysfunction	>10 ⁵ /ml	>100	+++	>10 ⁵ /ml	+++	Failure	"
13	51	F	"	Vesicoureteral reflux	>10 ⁵ /ml	50	++	>10 ⁵ /ml	20~30/hpf	Failure	"
14	64	F	"	Rt. nephrolithotomy	>10 ⁵ /ml	25	++	>10 ⁵ /ml	++	Failure	"
15	65	M	Chr.prostato- cystitis	Indwelling catheter	46,000/ml	>100	25~35/hpf	sterile	10~15/hpf	Good	"
16	69	M	"	Retropubic prostatectomy	12,500/ml	>100	+++	sterile	15~40/hpf	Good	Elevation of GOT, GPT
17	43	M	"	Transurethral resection, prostate	>10 ⁵ /ml	N.D.	++	10 ³ /ml	10~20/hpf	Improved	None
18	65	M	"	Suprapubic prostatectomy	>10 ⁵ /ml	25	20~30/hpf	<i>Morganella</i> >10 ⁵ /ml	++	Failure(Super- infection)	"
19	81	M	"	Transurethral resection, prostate	>10 ⁵ /ml	25	+++	>10 ⁵ /ml	++	Failure	Epigastral- gia
20	67	M	"	"	>10 ⁵ /ml	>100	++	<i>Cloaca</i> >10 ⁵ /ml	++	Failure(Super- infection)	None
21	75	M	"	Suprapubic prostatectomy	>10 ⁵ /ml	>100	++	>10 ⁵ /ml	++	Failure	"
22	84	M	"	Transurethral resection, bladder tumor	>10 ⁵ /ml	>100	+++	>10 ⁵ /ml	+++	Failure	"
23	37	F	Chr.cystitis	Vesicovaginal fistule	>10 ⁵ /ml	25	+++	1,100/ml	5~6/hpf	Improved	"

Table 4 Summary of clinical effect of indanyl-carbenicillin against genitourinary infections
Acute simple cases

	Total	Excellent	Good	Failure
Cystitis	7	1	4	2
Pyelonephritis	1	1	0	0
Gonorrhea	1	0	1	0
Epididymitis	1	0	0	1
Total	10	2	5	3

Chronic cases with predisposing factors

1) Non-*Pseudomonas* infections

	Total	Good	Improved	Failure
Cystitis/Prostatitis	4	0	0	4
Pyelonephritis	1	1	0	0
Total	5	1	0	4

2) *Pseudomonas* infections

	Total	Good	Improved	Failure
Prostato-cystitis	8	2	1	5
Chr. cystitis	1	0	1	0
Pyelonephritis	14	4(1)*	3(3)	7
Total	23	6(1)	5(3)	12

* Number in parenthesis shows relapse.

併せて4例に再発をみている。前立腺膀胱炎8例中有効は2例、やや有効1例であるが、再発を見た症例はない。1例の女子慢性膀胱炎ではやや有効の成績をみている。

腎盂腎炎群では、有効群は腎に対し直接手術操作を加えていないもの多く、一方、無効例には、切石術等腎または腎盂に手を加えたものが少くない。特に症例1は切石術後にも術前より感染が除去できぬもので、残存結石も尿流障害も共にみられていないにも拘らず91日の長期投与後再発をみている。このような症例は他剤を用いた場合にも屢々みられる所で、長期結石存在による周囲腎組織の瘢痕化と部分的機能低下が薬剤の病巣到達率低下を

齎らすことが、自然治癒過程の遷延化と共にその原因と考えられている。症例12の機能不全腎感染例でも同様と考えられよう。

一方、前立腺膀胱炎では有効率が低い。これは手術法によって原因が異なる。開放創による手術の場合、前立腺部尿道に壊死組織が残存したり、周囲組織との間に死腔が出来、局所的に感染準備状態が形成され易いと考えられる。一方、経尿道的手術の場合は20例に1例位しか術後感染はみられないが、その例では術前より難治感染の形で存在したり、或いはsystemicに感染抵抗性が減弱していたりするようである(経尿道手術では、カテーテルの術後留置期間が短かく減多には感染を起さないのが1

つの merit とされている)。しかし有効例中再発例がなく、これは術後の尿流改善が自然に感染準備状態を除いてくれるためと考えてよからう。

起炎菌の MIC と治療効果との対応をみると、有効群、無効群共に判然とした傾向はなく、結果菌側の因子より宿主側因子のほうがより感染症経過を左右すると思われるべき結果であった。

この薬剤の利点は、経口薬剤の中では最も抗菌 spectrum が広く、penicillin 剤の常としてまた副作用少いため、長期投与が可能な点である。外来通院で感染症治療を行なうに当っては注射薬剤では、よほどの排泄遅延のない限り、1日1回投与で慢性症を治療し得るものでなく、この種の薬剤の必要性が痛感されて来ていた。ただ吸収率はやはり投与量の40%前後位らしく、また今回用いた1日4g位が経口的に胃腸障害もなく投与し得る限界に近いと思われることから、これ以上の投与成績を期待するのは無理であろう。

またこの経口剤が注射剤に代って摂取可能な患者ですべて用い得ると思わせる程の有効率が今回得られたことは、考え様によっては、最近いささか過剰投与傾向がみられ始めたこの薬剤 (CBPC) の投与法に対する警告と考えられぬこともない。この点に関しては更に検討を重ねる必要がある。

なお副作用として19例中1例に GPT 230, GOT 110 と上昇の見られた症例があったが、術後血清肝炎と診断された。消化器症状をみたのは38例中2例であった。

〔IV〕 結 語

Indanyl-carbenicillin の吸収排泄試験および臨床使用試験を行なった。

吸収排泄試験は3人の健康人 volunteer では早朝空腹時に、2人では食後2時間 (食間) に各 500 mg および 1,000 mg の1回投与を行ない、爾後の血中濃度および尿中回収量を経時的に測定した。500 mg 投与時の血中濃度推移は両群で大した差を示さず、最高値は 3 $\mu\text{g/ml}$ を

越えなかった。一方、1,000 mg 投与時には、空腹時の1例で、13 $\mu\text{g/ml}$ の高値が見られたが、他の4例では4～7 $\mu\text{g/ml}$ 位の最高値が2時間までの間に見られ、空腹時投与のほうがやや遅れて最高に達する傾向が見られた。

尿中回収率は両群各被検者毎にそれぞれ異なった排泄傾向を示し、また 500 mg と 1,000 mg の cross-over を通じての一定の排泄傾向も示さず、この薬剤の経口投与時の吸収は、ちょっとした条件の変化に微妙に影響されるようにみえた。それぞれの回収率は6時間までに投与量の15ないし40%位が標準と考えられる成績であった。

臨床成績は、急性症群では膀胱炎7例、腎盂腎炎1例、淋疾1例、副睾丸炎1例、合計10例であり、何れも1日2g投与であったが、3例無効例がみられた (1例は耐性菌感染、副睾丸炎の1例は起因菌不明)。非緑膿菌性慢性感染症では5例中有効は1例だけであった (無効4例中3例は *Klebsiella* 感染)。緑膿菌感染症は全部で23例あり、上部尿路感染症14例中有効4例 (1例再発)、やや有効3例 (いずれも中止後再発)、無効7例の成績で明らかな有効率は28.6%、やや有効も含めると50%であった。下部尿路感染症9例では有効2例、やや有効2例 (再発とみず)、有効率44.4%であった。

臨床試験の結果考えられる適応症は、(1)比較的軽い基礎疾患 (膀胱尿管逆流現象、比較的軽い排尿障害) に合併した変形菌および緑膿菌感染症、(2) CBPC 感受性菌感染が、他の薬剤で一旦コントロールされた後の再発防止のための長期投与位が中心となると考えられる。

文 献

- 1) BRAN, J.L.; D.M. KARL & D. KAYE: Human pharmacology and clinical evaluation of an oral carbenicillin preparation. Clin. Pharm. Ther. 12: 525, 1971
- 2) TAYLOR, W.A. & W.J. HOLLOWAY: Clinical experience with oral carbenicillin. Del. Med. J. 43: 381, 1971

PHARMACOLOGY AND CLINICAL EVALUATION OF INDANYL-
CARBENICILLIN IN THE TREATMENT OF URINARY
TRACT INFECTIONS

YORIO NAIDE, KEIZO SUZUKI and SATSUKI ASO

Department of Urology, School of Medicine,
Fujita Gakuen University, Toyoake

ICHIRO NAGAKUBO and SEIICHI AOKI

Department of Urology, Tachikawa-Kyosai Hospital, Tachikawa
TAKETO INATOMI and AKIRA IZAWA

Department of Urology, Keiyu General Hospital, Yokohama

Serum carbenicillin concentration and urinary recovery after oral administration of indanyl-carbenicillin were determined in five healthy volunteers. 500 mg and 1,000 mg of the drug were taken in three fasted and in two postmeal (2 hours) individuals in cross over fashion. Serum concentration in 500 mg dose study did not exceed 3 $\mu\text{g/ml}$, however, in 1,000 mg dose peak concentration between 4 and 7 $\mu\text{g/ml}$ was observed in four of them and 13 $\mu\text{g/ml}$ in one fasted. The cumulative six hour excretion of carbenicillin varied case by case irrespective of the condition at the intake, averaging 31.8% and 26.9% in 500 and 1,000 mg doses respectively.

Clinical evaluation was done in three separate groups, *i.e.* acute simple infections, non-*Pseudomonas* chronic infections and *Pseudomonas* infections. In 10 acute infections cure was obtained in 5 cystitis, one gonorrhea and one pyelonephritis. In 3 failures one was due to penicillin resistant strain, and in one epididymitis pathogen was unknown. In five chronic non-*Pseudomonas* infections only one cure was obtained, however three of them were infected by penicillin-resistant *Klebsiella* strains. In 23 *Pseudomonas* infections 14 were upper urinary tract infections and 9 were lower tract infections. In 14 complicated pyelonephritis four satisfactory responses were seen. In other 3 cases temporal and rather poorer response was observed resulting in prompt relapses. Only two satisfactory responses were obtained in the lower urinary tract infections, however in another poorer response case no relapse was seen suggesting favorable post-operative course in these cases.

Viewing the responses in these genitourinary infections this oral carbenicillin is thought to be indicated in (1) *Proteus* or *Pseudomonas* infections with or without moderate urinary flow disturbances (2) long-term control of chronic infections following temporal eradication of pathogen by parenteral medication.