

尿路感染症にたいする Indanyl carbenicillin の検討

石部知行・佐々木健一郎・中野 博

広島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：仁平寛巳教授)

溝口 勝・田中求平

県立広島病院泌尿器科

(医長：溝口勝博士)

近年抗菌物質の発達にともなって敗血症を含む重症感染症例の予後は著しく改善されたが、なお尿路感染症患者の泌尿器科臨床における頻度は過去30年間殆んど減少せず、その治療には生体側の要因、副作用を含め多くの困難を伴うのが現状である。

Carbenicillin (CBPC) が副作用の少ない合成 penicillin として1967年開発され、その臨床効果が実証されてきた。その後米国 Pfizer 社において開発された carbenicillin indanyl sodium (I-CBPC) が酸に安定で、腸管からの吸収のよいことから経口剤として臨床に用いることができるようになった¹⁾²⁾。

今回このような特性をもった I-CBPC を臨床に用いる機会を得たので、その成績をここに報告する。

研究対象ならびに方法

対象は広島大学医学部附属病院泌尿器科および県立広島病院泌尿器科において経験した19才から74才にいたる男子7例を含む40例の各種尿路感染症例で、いずれも中間尿の定量培養法によって細菌数が $10^5/\text{ml}$ 以上を示し、自・他覚所見が定型的な症例である。

これらの症例から得られた細菌の CBPC に対する感受性を3濃度ディスク法によって検するとともに2, 3のセファロスポリン系薬剤のそれとの比較を行なった。

ついでこれらの症例に対し I-CBPC 500mg を含む錠剤を、1日4回毎食直後および就寝前に1錠ずつ経口投与した。この場合、全例7日間(総量14.0g)の画一的投与方法とした。この間、他の抗菌性薬剤、消炎剤、解熱鎮痛剤の併用はもちろん、胃腸薬の併用も行なわなかった。

効果の判定は自覚症と他覚所見を参考として治療開始後3～4日目および8日目に行なった。すなわち(i)尿沈渣所見ならびに自覚症の何れにも効果のみられたものを有効、すべてが消失したものを著効とし、いずれに対しても明らかな改善のみられなかったものを無効とした。(ii)他覚的所見としては尿中細菌の同定と同時に定量培養法を行ない、起炎菌が $10^3/\text{ml}$ 以下に減少したものを有

効、 $10^2/\text{ml}$ 以下に減少したものを著効とし、 $10^3/\text{ml}$ 以下に減少しなかったものを無効とした。(iii)臨床効果の判定は上記所見(i)および(ii)の何れもが著効を示した場合著効(E)、何れか一方が著効を示したものであるいは何れもが有効であったものを有効(F)とし、(i), (ii)のいずれにも明らかな改善のみられなかった場合および不充分であったものを無効(P)とした。投薬中止後7日目、すなわち治療開始後15日目に再度来院させ、再発の有無を上記(i), (ii)および(iii)について検討した。

副作用については I-CBPC 使用にもとづくと思われるアレルギー様症状をあげるとともに、大半の症例に対して治療に伴う腎機能(尿沈渣, BUN, 血清クレアチニン)および胃腸障害への影響をみると同時に肝機能(GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ)および末梢血液像(RBC, WBC, Hb, thrombocyte)の変動を検した。なお末梢血液像では±10%, 肝機能および腎機能については±20%以上の変動をもって影響ありと判定した。

成 績

1. 起炎菌の薬剤感受性 (Table 2)

2, 3のセファロスポリン系剤に対する臨床分離菌の薬剤感受性を比較すると CBPC は *E. coli* に対し79%と CER と大略同一の感受性を示したが、*Proteus*, *Ps. aeruginosa* の CBPC に対する感受性は低かった。

2. 自覚症に対する効果 (Table 3)

頻尿の改善に比して排尿痛、残尿感の改善がややおくれたが、治療開始後8日目にはその大半でなんらかの効果がみられた。

3. 尿所見に対する効果 (Table 4)

自覚症状に比しややおくれてその効果がみられたが、治療開始後8日目には自覚症状と大略平行した成績が得られた。

4. 起炎菌に対する効果 (Table 5, 6)

治療開始後8日目には40株中29株に十分な効果がみら

Table 1 Clinical result of I-CBPC on patients with urinary infection

Dosage 2g/day $\times$ 7 days

Case	Age	Sex	WBC in urine			Microbe & colony count				Subjective symptom									Clinical effect	Side effect
										Alguria			Pollakiuria			Residual sensation				
			0	8	15	0	8	15	0	8	15	0	8	15						
Acute cystitis																				
1	48	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0	0	—	—	—	++	—	—	++	—	—	E	—
2	60	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0	0	+	—	—	+	—	—	+	—	—	E	—
3	32	F	+	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0	0	++	—	—	++	—	—	++	—	—	E	—
4	29	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0	0	++	—	—	++	—	—	++	—	—	E	+
5	41	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	10 ²	50	++	—	—	++	—	—	++	—	—	E	—
6	73	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	10 ²	70	++	—	—	++	—	—	++	—	—	E	—
7	72	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0	10 ²	++	—	—	++	—	—	++	—	—	E	—
8	41	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	10 ²	0	++	—	—	++	—	—	—	—	—	E	—
9	68	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	4	10	++	—	—	+	—	—	+	—	—	E	—
10	30	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0	0	++	—	—	++	—	—	++	—	—	E	—
11	21	F	+	—	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	10 ³	10 ⁵	+	—	—	++	—	—	+	—	—	E	—
12	22	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	10 ²	70	++	—	—	++	—	—	++	—	—	E	—
13	37	F	++	—	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	10 ²	10 ⁵	++	—	+	++	—	+	++	+	++	F	—
14	19	F	++	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	10 ³	10 ³	++	+	+	++	+	+	++	+	+	F	—
15	24	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0	0	++	—	—	++	—	—	++	—	—	E	—
16	69	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0	0	++	—	—	++	—	—	++	—	—	E	—
17	19	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0	0	+	—	—	++	—	—	++	—	—	E	+
18	40	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	10 ²	60	++	—	—	++	—	—	++	—	—	E	—
19	35	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	10 ²	80	++	—	—	++	—	—	++	—	—	E	—
20	69	F	+	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0	0	++	—	—	++	—	—	++	—	—	E	+
21	41	F	+	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	10 ²	400	++	—	—	++	—	—	++	—	—	E	—
22	29	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0	0	++	—	—	++	—	—	++	—	—	E	—
23	49	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0	0	++	—	—	++	—	—	++	—	—	E	—
24	70	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	40	0	+	—	—	+	—	—	—	—	—	E	+
25	38	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0	0	+	—	—	+	—	—	—	—	—	E	—

Acute pyelonephritis

26	24	F	++	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	++	+	+	++	++	++	+	+	+	P	—
27	63	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	25	10	++	—	—	++	—	—	++	—	—	E	—
28	23	F	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	70	0	++	—	—	+	—	—	+	—	—	E	—
29	21	F	++	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	70	10 ²	+	—	—	++	—	—	+	—	—	F	—
30	62	F	++	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	10 ³	10 ³	+	+	+	++	+	+	+	+	+	P	—
31	21	M	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	10 ²	60	++	—	—	++	—	—	++	—	—	E	—
32	34	M	++	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	10 ²	0	—	—	—	+	—	—	—	—	—	E	—

Chronic cystitis

33	74	M	++	++	++	<i>Proteus</i>	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	++	++	++	++	+	+	++	++	++	P	—
34	65	M	++	++	++	<i>Proteus</i>	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	++	++	+	++	+	+	++	+	+	P	—
35	48	F	+	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	10 ²	0	++	—	—	++	—	—	++	—	—	E	—
36	68	F	++	+	+	<i>Proteus</i>	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	+	+	+	+	+	+	+	+	+	P	—

Chronic pyelonephritis

37	64	M	++	++	++	<i>Proteus</i>	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	—	—	—	++	+	+	—	—	—	P	+
38	42	M	++	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	++	++	++	++	+	+	++	++	++	P	—
39	71	F	+	+	+	<i>Proteus</i>	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	+	+	+	+	+	+	+	+	+	P	—
40	36	M	+	+	+	<i>Pseudomonas</i>	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	+	+	+	+	+	+	+	+	+	P	—

* E: Excellent, F: Fair, P: Poor

Table 2 Drug sensitivity of microbes evaluated

Microbe	CBPC		CEX		CER		CEZ	
	+	-	+	-	+	-	+	-
<i>E. coli</i>	27	7	23	11	28	6	24	10
<i>Proteus</i>	0	5	0	5	0	5	0	5
<i>Pseudomonas</i>	0	1	0	1	0	1	0	1

Note: + ; Sensitive
 - ; Resistant

Table 3 Effectiveness of I-CBPC on subjective symptoms

Symptom	No.	During			On termination			7 days after		
		++	+	-	++	+	-	++	+	-
Pollakiuria	40	28	7	5	30	6	4	29	6	5
Painful urination	37	27	3	7	28	1	8	27	2	8
Residual sensation	35	22	5	8	25	3	7	25	2	8
Hematuria	7	6	1	0	7	0	0	7	0	0
Lumbago	7	3	1	3	6	0	1	6	0	1
Incontinence	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0

Note: ++ ; Effective - Excellent
 + ; Fair - Good
 - ; Poor - Unchanged

Table 4 Effectiveness of I-CBPC on urinary findings

Finding	No.	During			On termination			7 days after		
		++	+	-	++	+	-	++	+	-
Turbidity	40	28	4	8	31	0	9	31	0	9
Protein	27	15	3	9	21	0	6	21	0	6
Pus cell	40	16	11	13	29	5	6	27	4	9
RBC	21	11	6	4	15	3	3	14	3	4
Rod	30	22	2	6	24	1	5	23	2	5

Table 5 Effectiveness of I-CBPC on microbes obtained from patients

	No.	During			On termination			7 days after		
		++	+	-	++	+	-	++	+	-
<i>E. coli</i>	34	27	2	5	29	3	2	27	3	4
<i>Proteus</i>	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5
<i>Pseudomonas</i>	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1

Table 6 Clinical result and sensitivity of *E. coli* to CBPC

	No.	During			On termination			7 days after		
		++	+	-	++	+	-	++	+	-
Sensitive	27	20	5	2	25	1	1	24	1	2
Resistant	7	1	2	4	3	0	4	3	0	4

Table 7 Clinical result of I-CBPC in patients with urinary infection

Disease	No.	During			On termination			7 days after		
		++	+	-	++	+	-	++	+	-
Acute cystitis	25	21	4	0	22	3	0	21	2	1
Chronic cystitis	4	1	0	3	1	0	3	1	0	3
Acute pyelonephritis	7	4	1	2	4	1	2	4	1	2
Chronic pyelonephritis	4	0	0	4	0	0	4	0	0	4

Table 8 Recurrence following I-CBPC treatment

No.	With recurrence	Without recurrence
31	2	29

Table 9 Side effect of I-CBPC

Finding	No.	No. of cases complained side effect
Shibire sensation	40	0
GI-trouble	40	5
Rash	40	0

Table 10 Influence of I-CBPC on laboratory findings (I)

Finding	No.	No. of cases showing change		
		less than 10%	more than 10%	
			increased	decreased
RBC	37	37	0	0
WBC	38	17	0	21
Hb	38	38	0	0
Thrombocyte	9	9	0	0

Table 11 Influence of I-CBPC on laboratory findings (II)

Finding	No.	No. of cases showing change		
		less than 20%	more than 20%	
			increased	decreased
GOT	39	39	0	0
GPT	39	39	0	0
Al-P	34	34	0	0
BUN	37	37	0	0
Creatinine	31	31	0	0

れた。*E. coli* に比し *Proteus*, *Ps. aeruginosa* に対する効果は低かった。

E. coli 34株について CBPC に対する感受性の有無と臨床効果との関係をみると感受性を有した27株は1週間の治療によつて1株を除いていずれも $10^3/\text{ml}$ 以下に減少したのに対し、耐性であった7株では3株に効果がみられたにとどまった。

5. 臨床的総合所見に対する効果 (Table 7)

治療開始後4～5日目には40例中26例(65%), 8日目には40例中27例(68%)に著効を得た。

6. 再発について (Table 8)

治療開始後8日目に効果のあった31例についてみると2例, 6%で再燃がみられた。

7. 副作用について (Table 9)

アレルギー様症状は経験しなかったが、胃腸障害を訴えたものを5例, 13%に経験した。

8. 臨床検査成績に対する影響 (Table 10～12)

検討した31例の何れにおいても腎機能に対する明らかな影響はなく、肝機能を比較した36例でも同様にその変化は検査前値に対しいずれも $\pm 20\%$ 以下の変動にとどまった。また白血球数を除く血液指標に対する影響も検討した範囲では何れも10%以下の変動にとどまった。

考 按

I-CBPC は(i)半合成ペニシリン CBPC の誘導体で、*Ps. aeruginosa* およびある種の *Proteus* に対しすぐれた抗菌力を示す。(ii)酸安定で胃では分解されず、経口投与によって腸管からよく吸収される。(iii)経口投与の場合注射に比し血中濃度は劣るが、尿中濃度は高濃度に達する。(iv)腸管から吸収されると加水分解され CBPC としてその作用を示す、(v)殺菌的に作用するといった特長をもつ新しい広範囲スペクトラムの経口抗生物質である。

臨床分離 *E. coli* に対する I-CBPC の MIC はその多

くが16 µg/ml以下を示し、大多数の *E. coli* に対し十分な抗菌力をもつといわれてきたが、自験例では disc 法で79%に感受性を示した。他方、本剤の特性として *Ps. aeruginosa*, *Proteus* などに対する抗菌力の強いことが報告されてきたが³⁾、自験例では病院の特殊性にも関係すると思われるが、いずれも CBPC に対し耐性を示した。

合成ペニシリン製剤による尿路感染症治療の臨床効果についてみると急性症例では80~90%とした報告が多く慢性の場合40~60%とする報告が多い。自験例では急性症の場合32例中30例、94%に効果がみられたのに対し、慢性症例ではその効果は劣った。この理由として自験例では慢性症の多くが CBPC 耐性の *Ps. aeruginosa*, *Proteus* であったことと、1日2gの画一的投与法をとったことにあると思われ、このような症例に対しては十分な血中濃度を維持できるだけの大量投与を考慮すべきであろう。

感染症の治療にあたって再燃が問題となるが、これに関する薬剤側の要因としては薬剤の選択とともに投与量、投与期間といったことが問題となる。自験例では治療終了時点で効果のみられた31例中2例、6%で再燃がみられた。このことは治療によく反応する急性膀胱炎の場合でも、症例に応じてその投与期間、投与量などを考慮する必要のあることを示すものである。

CBPC による治療においていわゆる菌交代症が時に報告されてきたが⁴⁾、自験例では短期間であったためかこのような現象を経験しなかった。

副作用に関しては自験例では胃部不快感を5例経験しただけで、アレルギー様症状を訴えたものはみられなかった。しかし他の合成ペニシリン製剤の場合と同様なものが考慮されるので、その投与にあたっては十分な注意が必要である。

各種検査指標に対する影響はかなりきつい条件で検討したが、白血球数の正常域への減少をみた以外、明らか

な変動はなく、1日2g 1週間の条件では末梢血液像、血液生化学値に対する大きな影響はないといえる。

結 語

急性膀胱炎を主とする尿路感染症40例に対し I-CBPC による治療を試み、次の成績を得た。

1. 臨床分離大腸菌に対する薬剤感受性は CER のそれと大略一致した。
2. 1日2g 4分のうえ7日間経口投与した結果、治療終了時点で全体として78%に臨床満足すべき効果を得た。
3. *Proteus*, *Ps. aeruginosa* にもとづく慢性尿路感染症に対しては1日2g 1週間という条件では十分な効果を得ることができなかった。
4. 再燃を2例、6%にみとめた。
5. 副作用として胃部不快感を5例に認めたが、これ以外に特記すべきものを経験しなかった。

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 & Chemoth. 1: 185~191, 1972
- 3) COX, C. E.: Indanyl carbenicillin (CP-15,464): Therapy of urinary tract infection. Eleventh Interscience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy, Atlantic City., Oct. 1971
- 4) 真下啓明, ら: 第22回日本化学療法学会総会シンポジウム。June 1974

CLINICAL EFFICACIES OF INDANYL CARBENICILLIN IN THE INFECTIONS OF THE FIELD OF UROLOGY

TOMOYUKI ISHIBE, KENICHIRO SASAKI and HIROSHI NAKANO

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Prof. H. NIHIRA)

MASARU MIZOGUCHI and KUHEI TANAKA

Urological Clinic, Hiroshima Prefectural Hospital, Hiroshima

(Chief: Dr. M. MIZOGUCHI)

The authors report on the experience with a new semisynthetic broad-spectrum penicillin, indanyl carbenicillin, at the treatment of 40 cases having various urinary infections.

1. In study with some synthetic penicillin preparations, the antibacterial activity of CBPC against *E. coli* was found to be approximately comparable to that of CER.
2. As treatment regimen, all cases were administered 500 mg by mouth every six-hour for seven days, overall effective rate was obtained in 78% of the cases, but less effective rate was obtained in cases with chronic urinary infection caused by *Ps. aeruginosa* and *Proteus*.
3. Recurrence was seen in 2 cases, 6%.
4. Except of 5 cases showing gastrointestinal troubles, no severe side effect has been encountered.