

尿路感染症における Carfecillin の治療成績

峰山浩忠・姉崎 衛・阿部礼男

新潟県立がんセンター病院泌尿器科

はじめに

BRL 3475 (一般名 Carfecillin) は英国ビーチャム社で開発された Carbenicillin の経口用製剤で Carbenicillin の phenyl ester である。今回子どもは藤沢薬品から本剤の提供を受け、種々の尿路感染症に対し使用する機会を得たので、その治療成績につき述べる。

対象および方法

症例: 昭和49年10月から50年2月までに新潟県立がんセンター病院泌尿器科を訪れた外来患者および入院患者36名(男18名, 女18名)を対象とした。ただし, 1例(症例22)は新潟大学第2内科 山作房之輔助教授の扱われた症例をお借りした。患者の年齢は26~79才である。疾患としては急性尿路感染症15例, 慢性尿路感染症(その多くは複雑性)21例である。慢性感染症のほうが多かったのは, この薬剤が慢性尿路感染症に対しどの程度利用価値があるか興味深かったからである。

投与方法: 1錠 500mg の Carfecillin を1日4~6錠, 分4~3で投与した。投与期間は急性尿路感染症で4~14日(平均7.3日), 慢性尿路感染症で7~28日(平均12.1日)であった。原則として単独投与を行なったが, 強い疼痛を訴えるものには消炎鎮痛剤類を投与したのものもある。

臨床効果の判定基準: 著効……尿中細菌, 膿尿および臨床所見のすべてが消失したもの, 有効……尿中細菌または膿尿のいずれかが消失し, かつ臨床所見の改善をみたもの, やや有効……上記3所見のいずれかの改善をみたもの, 無効……上記3所見ともなら改善をみないもの, とした。

治療成績ならびに検討

1. 臨床効果

(1) 急性尿路感染症

急性尿路感染症15例の主な検査成績, 臨床効果は Table 1 のとおりである。合併症として No. 3 の症例が尿管膀胱逆流現象を, No. 5 の症例が尿管瘤を有していただけであり, 大部分は単純性であった。

疾患別の臨床効果を Table 2 に示した。急性膀胱炎13

Table 2 Clinical results classified by disease

	No. of cases	Effectiveness			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Acute cystitis	13	7	4	1	1
Acute pyelonephritis	1	1	0	0	0
Acute epididymitis with cystitis	1	0	1	0	0
Chronic pyelonephritis	11	2	4	3	2
Chronic cystitis	10	2	2	2	4
Total	36	12	11	6	7

例は著効7例, 有効4例, やや有効1例, 無効1例であった。急性腎盂腎炎の1例は著効, 急性副睾丸炎兼膀胱炎の1例は有効であった。そして全体としてみた場合, やや有効以上が93.3%を占めた。

次に分離菌別にみると, Table 3 のとおり, *E. coli* は全部で13例で著効6例, 有効5例, やや有効1例, 無効1例であった。*Staph. epidermidis* は1例で著効, *Enterococcus* の1例も著効であった。

Table 3 Clinical results classified by organisms isolated from urine (Acute urinary tract infection)

Organisms	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
<i>E. coli</i>	13	6	5	1	1
<i>Staph. epidermidis</i>	1	1	0	0	0
<i>Enterococcus</i>	1	1	0	0	0

Carfecillin 投与終了時の尿培養で細菌が分離同定されたものは3例あり, No. 8 は *E. coli* から *Klebsiella* へ菌交代を示し, No. 9 および No. 14 は *E. coli* が消失しなかったものであり, いずれの菌株も CBPC 耐性株であった。尿所見, 臨床症状から No. 8 は有効, No. 9 はやや有効, No. 14 は無効と判定された。

Carfecillin 無効症例についてみると, これはすでに他医で薬物を投与されて無効だったもので, 当院で Carfecillin を投与したがこれも無効 (CBPC 感受性なし) で

Table 1 Clinical results in acute urinary tract infection

No.	Sex	Age	Diagnosis	Organisms isolated from urine	Sensitivity to CBPC disc	Organisms after medication	Sensitivity	Urinary findings			Dosage g × times/day	Dosing days	Combined drug	Effectiveness	Side effect
								E	W	Bac					
1	F	48	Cystitis	<i>E. coli</i> 5 × 10 ⁵	##	—	—	+	##	+	0.5 × 4	Serratio-peptidase	Good	—	
2	F	43	Cystitis	<i>E. coli</i> > 10 ⁵	##	—	—	+	+	+	0.5 × 4	Diclofenac	Good	Nausea	
3	F	26	Cystitis	<i>E. coli</i> 8 × 10 ⁵	##	—	—	##	+	+	0.5 × 4	—	Excellent	—	
4	M	56	Cystitis	<i>E. coli</i> > 10 ⁶	##	—	—	+	##	+	1.0 × 3	—	Excellent	—	
5	F	42	Cystitis	<i>E. coli</i> > 10 ⁶	##	—	—	+	+	+	0.5 × 4	—	Excellent	—	
6	F	39	Cystitis	<i>E. coli</i> > 10 ⁶	##	—	—	+	##	+	0.5 × 4	Proctase P	Excellent	—	
7	F	76	Cystitis	<i>E. coli</i> > 10 ⁶	##	—	—	+	##	##	1.0 × 3	Proctase P	Good	Nausea	
8	F	36	Cystitis	<i>E. coli</i> 3 × 10 ⁵	##	<i>Klebsiella</i> > 10 ⁶	—	+	+	+	0.5 × 4	Diclofenac	Good	—	
9	F	53	Cystitis	<i>E. coli</i> 10 ⁶	##	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	+	+	+	0.5 × 4	—	Fair	—	
10	F	44	Cystitis	<i>Staph. epidermidis</i> > 10 ⁵	##	—	—	##	##	##	0.5 × 4	—	Excellent	—	
11	F	62	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> 10 ⁶	##	—	—	+	##	—	0.5 × 4	Proctase P	Excellent	—	
12	M	63	Epididymitis + Cystitis	<i>E. coli</i> > 10 ⁶	##	—	—	##	##	##	1.0 × 3	—	Good	—	
13	F	46	Cystitis	<i>Enterococcus</i> 10 ⁵	##	—	—	+	##	+	0.5 × 4	—	Excellent	—	
14	F	44	Cystitis	<i>E. coli</i> 10 ⁸	—	<i>E. coli</i> 8 × 10 ⁶	—	+	##	+	0.5 × 4	trans-AMCHA	Poor	—	
15	F	41	Cystitis	<i>E. coli</i> > 10 ⁵	##	—	—	—	##	##	0.5 × 4	—	Excellent	—	

あった。

(2) 慢性尿路感染症

慢性尿路感染症21例の主な検査成績，臨床効果は Table 4 のとおりである。合併症としてはほとんど全部がなんらかの基礎疾患を有しており，そのうちわけは前立腺肥大症4例，神経因性膀胱4例，腎結石4例，前立腺癌2例，膀胱腫瘍2例，その他3例である。すなわち，なにも合併症を有しなかったものはわずか2例にすぎなかった。

疾患別の臨床効果は Table 2 に示されている。慢性腎盂腎炎11例は著効2例，有効4例，やや有効3例，無効2例であった。慢性膀胱炎10例は著効2例，有効2例，やや有効2例，無効4例であった。やや有効以上の症例は全体の71.4%であったことになる。

次に分離菌別にみると，Table 5 のとおりで菌種は多種に及んでいる。*E. coli* は5例あり，著効1例，有効2例，やや有効2例であった。*Pseudomonas* 2例のうち1例は著効，1例は無効であった。著効の1例は合併症として膀胱腫瘍を有する60才男性の慢性膀胱炎で，尿中から *Pseudomonas* $>10^6$ ㎖/ml を検出した。検出菌のCBPC感受性は感受性(+)で，尿中に白血球，円柱細胞を多数認めた。Carfecillin 500mg を1日4回18日間投与することにより尿中の細菌，白血球は消失し，著効を得た。従来このような症例を経口用抗生物質で治療することはなにかと困難で，CBPC，SBPC あるいはGMなどの注射で治療を行なうが，非経口投与を長期続けることはなにかと支障が多く，*Pseudomonas* 感染に使える経口用抗生剤が待たれるところである。無効の1例は前立腺肥大を伴う膀胱炎(75才，男性)で，検出された *Pseudomonas* はCBPC耐性であり Carfecillin

500mg を1日4回14日間の治療にもかかわらず無効であった。*Proteus mirabilis* を検出した2例中1例は尿道狭窄を合併する慢性腎盂腎炎で53才の女性であるが，尿中から *Proteus mirabilis* 2×10^6 ㎖/ml と *Klebsiella* 5×10^6 ㎖/ml を検出，いずれもCBPC耐性であった。Carfecillin 500mg 4回7日間の使用により *Proteus mirabilis* は消失したが，*Klebsiella* は不変で無効と判定した。副作用として口内炎をみている。他の1例は神経因性膀胱を有する慢性膀胱炎で71才の女性である。尿中から *Proteus mirabilis* $>10^6$ ㎖/ml を検出し，この菌はCBPCに感受性(++)であった。Carfecillin 500mg を1日4回7日間の投与にもかかわらず *Proteus mirabilis* は消失せず，膿尿も不変であったため無効と判定した。*Klebsiella* 2例は無効であったが，これら2例の検出株はCBPCに対し耐性(-)の株である。

Carfecillin 投与終了時の尿培養で細菌が培養されたものは10例ある。うち菌交代を示したものは3例あり，そのうちで *Klebsiella* が2例あった。最初尿中に分離された *Klebsiella* 2例も無効であったことから考えて，Carfecillin は *Klebsiella* に対して有効性はあまりないのではなからうか。

Carfecillin 無効症例についてみると，慢性尿路感染症の場合6例あった。No. 19 および24は前立腺肥大症術後の症例，No. 23は前立腺肥大症でカテーテル留置中のもの，No. 30は尿道狭窄があり *Klebsiella* と *Proteus* の混合感染例，No. 32は神経因性膀胱で残尿のあるもの，No. 33は神経因性膀胱でカテーテル留置中のものであった。以上の例はいずれも Carfecillin 投与前に種々の薬剤を投与されていた。CBPC感受性との関係では，

Table 5 Clinical results classified by organisms isolated from urine
(Chronic urinary tract infection)

Organisms	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
<i>E. coli</i>	5	1	2	2	0
<i>Morganella</i>	2	0	1	1	0
<i>Enterococcus</i>	2	0	1	0	1
<i>Pseudomonas</i>	2	1	0	0	1
<i>Klebsiella</i>	2	0	0	0	2
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0	0	0	2
<i>Micrococcus</i>	1	0	1	0	0
<i>Staph. epidermidis</i>	1	0	0	1	0
<i>Staph. aureus</i>	1	0	0	1	0
<i>Enterobacter</i>	1	1	0	0	0
Gram negative bacillus	1	0	0	1	0
Unknown	3	1	1	0	1

Table 4 Clinical results in chronic

No.	Sex	Age	Diagnosis	Complications	Organisms isolated from urine	Sensitivity to CBPC disc
16	M	60	Pyelonephritis	D. M.	<i>E. coli</i> 10 ⁶	##
17	M	47	Pyelonephritis	—	<i>E. coli</i> >10 ⁶	##
18	M	79	Cystitis	Prostatic carcinoma	<i>Morganella</i> >10 ⁶	##
19	M	67	Cystitis	Prostatic hypertrophy	<i>Enterococcus</i> >10 ⁶	##
20	M	60	Cystitis	Bladder tumor	<i>Pseudomonas</i> >10 ⁶	+
21	M	58	Cystitis	Bladder tumor	<i>Enterococcus</i> 2×10 ⁶	##
22	F	66	Pyelonephritis	Neurogenic bladder	<i>Morganella</i> >10 ⁵	##
23	M	75	Cystitis	Prostatic hypertrophy	<i>Pseudomonas</i> >10 ⁶	—
24	M	69	Cystitis	Prostatic hypertrophy	—	?
25	M	46	Pyelonephritis	Renal calculus	<i>E. coli</i> >10 ⁶ <i>Staph. epidermidis</i> 10 ⁵	— ##
26	M	62	Cystitis	Neurogenic bladder	<i>E. coli</i> 2×10 ⁵	##
27	M	79	Pyelonephritis	Renal calculus	<i>Staph. aureus</i> 10 ⁶	##
28	F	45	Pyelonephritis	Renal calculus	<i>E. coli</i> 5×10 ⁵	##
29	M	69	Cystitis	Prostatic carcinoma	—	?
30	F	53	Pyelonephritis	Urethral stricture	<i>Klebsiella</i> 5×10 ⁶ <i>Prot. mirabilis</i> 2×10 ⁵	— —
31	M	41	Pyelonephritis	Renal calculus	Gram negative bacillus 10 ⁶	—
32	M	65	Pyelonephritis	Neurogenic bladder	<i>Klebsiella</i> >10 ⁶	—
33	F	71	Cystitis	Neurogenic bladder	<i>Prot. mirabilis</i> >10 ⁶	##
34	M	75	Pyelonephritis	Prostatic hypertrophy	—	?
35	M	69	Pyelonephritis	Cutaneous ureterostomy	<i>Enterobacter</i> 8×10 ⁷	##
36	F	28	Cystitis	—	<i>Micrococcus</i> >10 ⁵	##

urinary tract infection

Organisms after medication	Sensitivity	Urinary findings			Dosage g × times/day	Dosing days	Combined drug	Effective- ness	Side effect
		E	W	Bac					
—		+	##	##	0.5×4	7	—	Excellent	—
<i>Klebsiella</i> 5×10 ⁵	—	+	##	##	0.5×4	14	Proctase P	Good	—
<i>Morganella</i> >10 ⁶	—	—	##	##	1.0×3	11	—	Fair	—
<i>Klebsiella</i> >10 ⁶	—	##	##	+	1.0×3	11	—	Poor	—
—		##	##	+	0.5×4	18	—	Excellent	—
<i>Enterococcus</i> 10 ⁵	##	+	##	+	1.0×3	12	—	Good	—
—		+	##	+	1.0×3	14	—	Good	—
<i>Pseudomonas</i> >10 ⁶	—	+	##	+	0.5×4	28	Serratio- peptidase	Poor	—
—		+	##	+	0.5×4	14	—	Poor	—
<i>Hafnia</i> 5×10 ⁶	##	##	##	##	1.0×3	7	—	Fair	—
—		+	##	##	1.0×3	7	—	Fair	—
—		##	##	##	0.5×4	14	—	Fair	—
—		+	##	+	1.0×3	14	—	Good	—
—		+	##	+	1.0×3	14	Stilbesterol diphosphate	Excellent	—
<i>Klebsiella</i> >10 ⁵	—	+	##	##	0.5×4	7	—	Poor	Stomatitis
Gram negative bacillus 10 ⁶	—	+	##	##	1.0×3	7	—	Fair	—
<i>Klebsiella</i> 10 ⁶	—	+	##	##	0.5×4	14	—	Poor	—
<i>Prot. mirabilis</i> >10 ⁶	##	+	##	##	0.5×4	14	—	Poor	—
—		+	##	+	0.5×4	7	Proctase P	Good	—
—		##	##	+	1.0×3	14	Mefenamic acid	Excellent	—
—		—	+	+	0.5×4	7	—	Good	—

11例中3例が(-)(*Pseudomonas* 1例, *Klebsiella* 1例, *Klebsiella*+*Proteus mirabilis* で *Klebsiella* が残ったもの1例), 2例が(++)(*Proteus mirabilis* 1例, *Enterococcus* で *Klebsiella* に菌交代1例), 1例が不明(起炎菌検出し得ず)であった。

2. 副作用

副作用については、悪心を訴えたものが2例あり、投与開始2日目および3日目から出現し、それぞれ5日、7日間の投与を終了したのちに消失した。これは他に消炎剤を併用していた例であり、Carfecillin のためかどうかは明らかでない。口内炎が1例あったが、これはCarfecillin 単独投与例で、5日目から発現し、投薬中止により軽快した。発疹などはみられなかった。

また、末梢血の赤血球数、白血球数、BUN、Al-P、GOT、GPT について Carfecillin 投与前後で調べた

(Fig. 1, Fig. 2)。赤血球数ではさほど大きな変化はみられなかった。白血球数では、白血球増多症を示した症例が炎症の軽快とともに一時的に白血球数が減少した例もあったが、間もなく正常に復した。BUN 値が30 mg/dl をこえる例が1例あったが、Carfecillin 投与後はむしろ低下していた。Al-P はわずか8例でしか測定していないが、著明な変動はみられなかった。GOT、GPT についてもとくに変動は大きくなかったし、異常値を示したものもなかった。

ま と め

急性尿路感染症15例、慢性尿路感染症21例の計36例に対し Carfecillin を使用しその治療成績を検討し、次の結果を得た。

1. 急性症例15例では著効8例、有効5例、やや有効

Fig. 1 RBC, WBC and BUN before and after carfecillin treatment

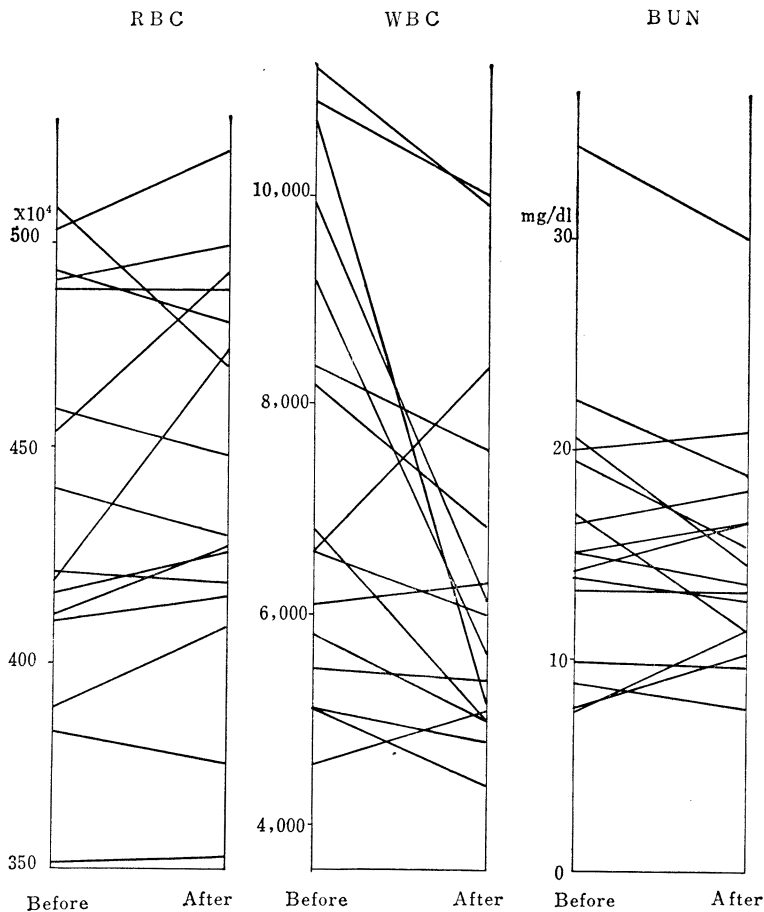
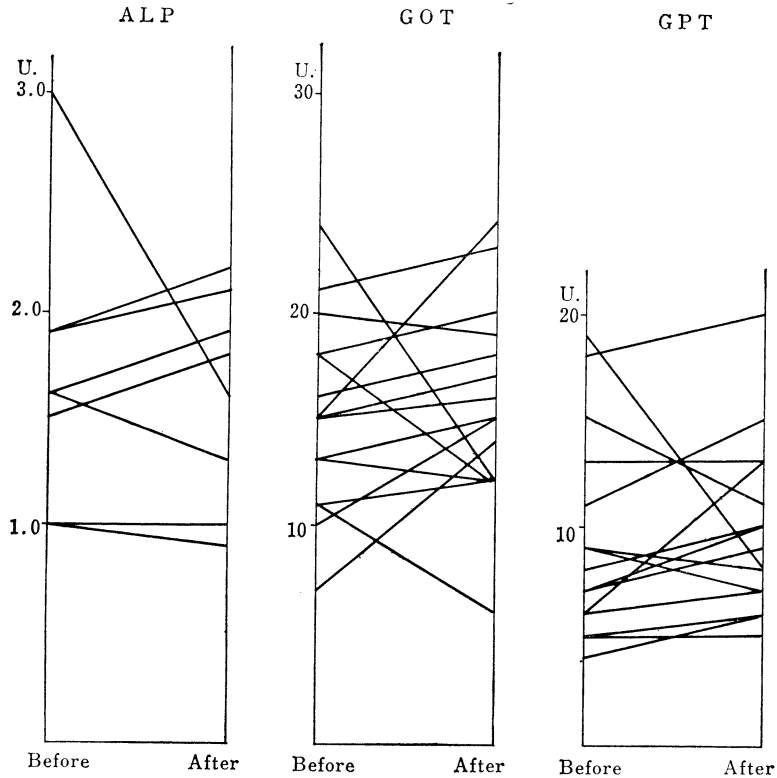


Fig. 2 ALP, GOT and GPT before and after carfecillin treatment



- 1 例, 無効 1 例で有効率 93.3% とすぐれた結果を得た。
2. 慢性症例 21 例では著効 4 例, 有効 6 例, やや有効 5 例, 無効 6 例で有効率 71.4% であった。
3. 尿路感染症 36 例を全体としてみると, やや有効以上の結果を得たのは 80.6% であった。
4. 副作用として, 軽度の胃腸障害 (悪心 2 例, 口内炎 1 例) がみられたものがある。腎機能, 肝機能, 血液検査上の変化はなかった。

文 献

- 1) BERRILL, W. T.; R. MASKELL, L. PEAD & A. POLAK: Treatment of *Pseudomonas* urinary infections with oral carbenicillin. Brit. J. Urol. 45: 563~567, 1973
- 2) 第 21 回日本化学療法学会東日本支部総会 Carfecillin 研究会報告, 1974 (東京)

THERAPEUTIC RESULTS WITH CARFECILLIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

HIROTADA MINEYAMA, MAMORU ANEZAKI and NORIO ABE

Clinic of Urology, Niigata Cancer Center Hospital

Thirty-six cases with urinary tract infections were treated with carfecillin (BRL 3475) at daily dose between 2.0 and 3.0g.

Of 15 cases with acute urinary tract infections (cystitis 13 cases, pyelonephritis 1 case and epididymitis with cystitis 1 case), excellent response was seen in 8 cases, good response in 5 cases, fair response in 1 case and poor response in 1 case.

Of 21 cases with chronic urinary tract infections (pyelonephritis 11 cases and cystitis 10 cases), excellent response was seen in 4 cases, good response in 6 cases, fair response in 5 cases and poor response in 6 cases.

As a result of bacteriological test with urine of chronic urinary tract infection cases, *E. coli* was found in 5, *Pseudomonas* in 2, *Prot. mirabilis* in 2, *Morganella* in 2 and other strains in 9. Clinical effects were found in all cases of *E. coli*, 1 out of 2 in *Pseudomonas*, 0 out of 2 in *Prot. mirabilis*, and all cases of *Morganella*.

As side effect with carfecillin, nausea was noticed in 2 cases and stomatitis in 1 case.