

泌尿器科領域における Carfecillin の基礎的ならびに臨床的検討

伊藤文雄・塩味陽子・河田幸道・西浦常雄

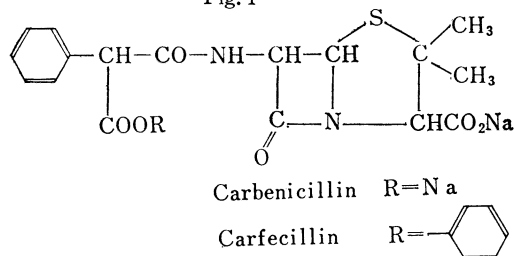
岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(主任：西浦常雄教授)

はじめに

Carfecillin (BRL 3475, sodium α -phenoxy-carbonyl-benzylpenicillin) は、1966年英国ビーチャム社研究所で開発された経口用合成ペニシリン製剤である。Carfecillin は Fig. 1 に示す化学構造式を有する Carbenicillin (以下 CBPC と略す) の phenyl ester で経口投与が可能となった。Carfecillin は腸管から吸収されて、そのほとんどが腸管粘膜内の esterase によりすみやかに加水分解され、CBPC と Phenol 抱合体として門脈血中に認められるとされている。また、大量投与時には一部 ester 型のまま吸収されるが、血中および肝の esterase により

Fig. 1



分解されて、大静脈血および末梢血においてはすべて CBPC として存在する。遊離した free Phenol は腸管粘膜あるいは肝でそのほとんどが conjugate されて24時間以内に尿中に排泄されるが、その抱合体の大部分は sulphate (68.2%) および glucuronide (16.7%) で、残りは quinol conjugate とされている¹⁾²⁾。以上により Carfecillin は血中に吸収されてからは、CBPC とまったく同様の排泄および抗菌作用を示すものと考えてよく、その抗菌スペクトラムから、グラム陽性菌、グラム陰性菌、とくに *Ps. aeruginosa* や *Proteus* sp. に対してもすぐれた抗菌力を有する。また、CBPC の尿中排泄率が高いことから、尿路感染症に有効であり、とくに慢性難治性の尿路感染症の治療および再発防止に本剤の価値が期待されている。

われわれは、Carfecillin の open trial を行なう機会を得たので若干の基礎的検討を加えて、その成績を報告する。

基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験材料および実験方法

供試菌株として、急性単純性膀胱炎(184症例)由来の191株 (Table 1) を用い、CBPC, ABPC(Ampicillin), CEX (Cephalexin) の抗菌力を日本化学療法学会標準法(旧法)に従い平板希釈法によって最小発育阻止濃度, MIC ($\mu\text{g/ml}$) として測定した。

供試菌株の内訳は、Table 1 のように91.6%がグラム陰性桿菌で、8.4%がグラム陽性球菌である。菌種別には、*E. coli* が85.9%を占め、*Staph. epidermidis* 6.8%, *Pr. mirabilis* 3.7%と続いている。

Table 1 Infecting organism of 184 cases of acute simple cystitis

Organism		No. of strains	Percentage
Gram neg. rods	<i>E. coli</i>	164	85.9
	<i>Paracolon</i>	1	0.5
	<i>Klebsiella</i>	3	1.6
	<i>Pr. mirabilis</i>	7	3.7
	Subtotal	175	91.6
Gram pos. cocci	<i>Staph. aureus</i>	1	0.5
	<i>Staph. epidermidis</i>	13	6.8
	non-hemol. <i>Str. c.</i>	1	0.5
	<i>Enterococcus</i>	1	0.5
	Subtotal	16	8.4
Total		191	

2) 実験成績

供試菌の菌種のほとんどが *E. coli* であるので、その成績を一括して Fig. 2, Fig. 3 に示した。CBPC と ABPC は、ほぼ同一のパターンを示し、その MIC は、6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示すものが両剤とも13%ほど認められた。また、0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下では ABPC に約6%みられたが、そのほとんどは *Staph. epidermidis* であった。CEX では 25 $\mu\text{g/ml}$ にピーク

Fig. 2 Sensitivity distribution of 191 consecutive organisms causing acute simple cystitis

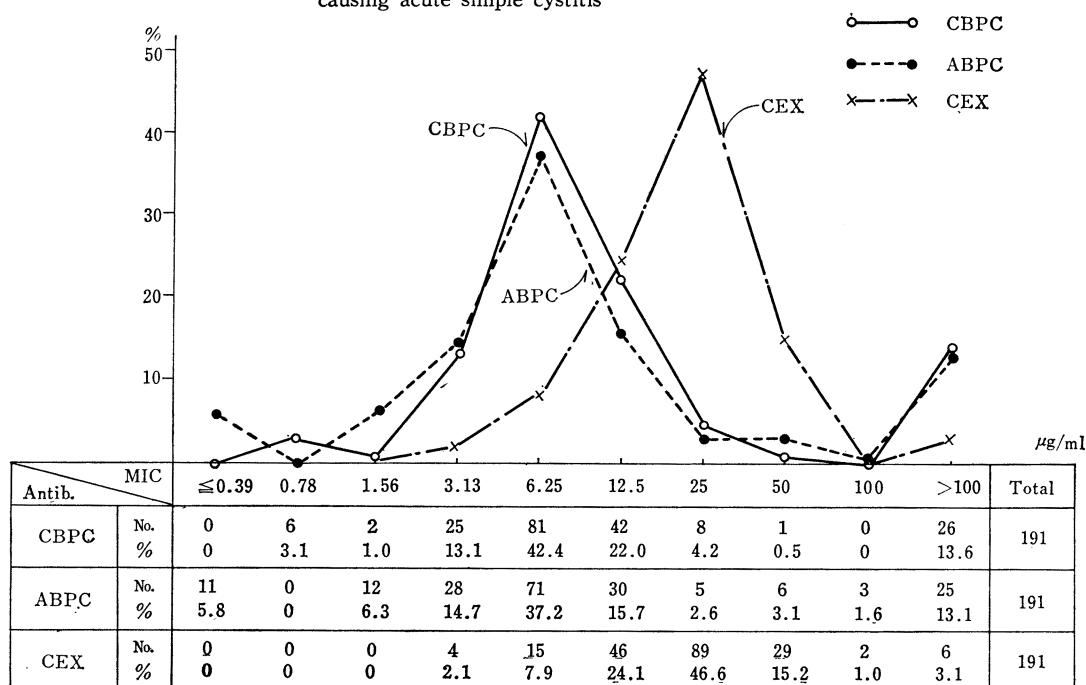
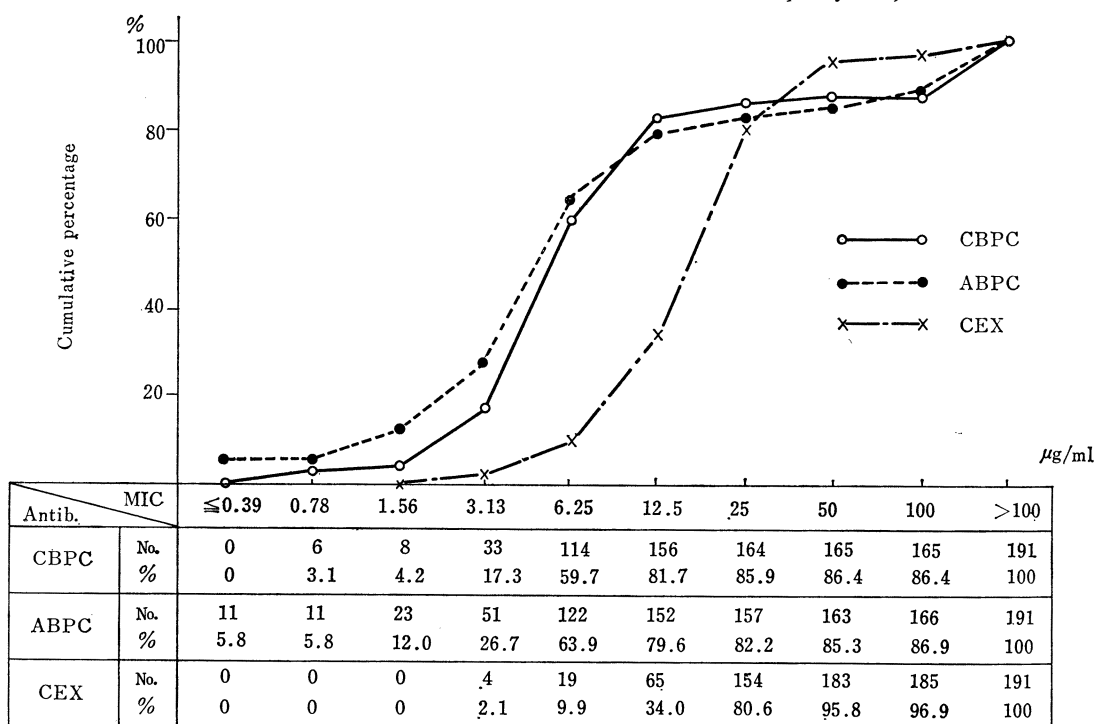


Fig. 3 Cumulative percentage of susceptibility (191 strains from 184 cases of acute simple cystitis)



を示したが、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上は約4%にとどまり、また1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものは1株もなかった。

2. 尿中濃度および尿中回収率

1) 実験材料および実験方法

Carfecillin と ABPC の各 500 mg (Carfecillin は 500 mg $\times$ 1 錠, ABPC は 250 mg $\times$ 2 カプセル) 1 回内服後

の尿中濃度および尿中回収率を, cross over 法で, 健康成人男子 2 例について Cup 法を用いて測定した。

検定菌としては, ABPC では *B. subtilis* ATCC 6633 株を用いたが, Carfecillin では PC G を含むため, PC-G による検量線の変動を防ぐ目的で, *Ps. aeruginosa* NCTC 10490 株を用いた。

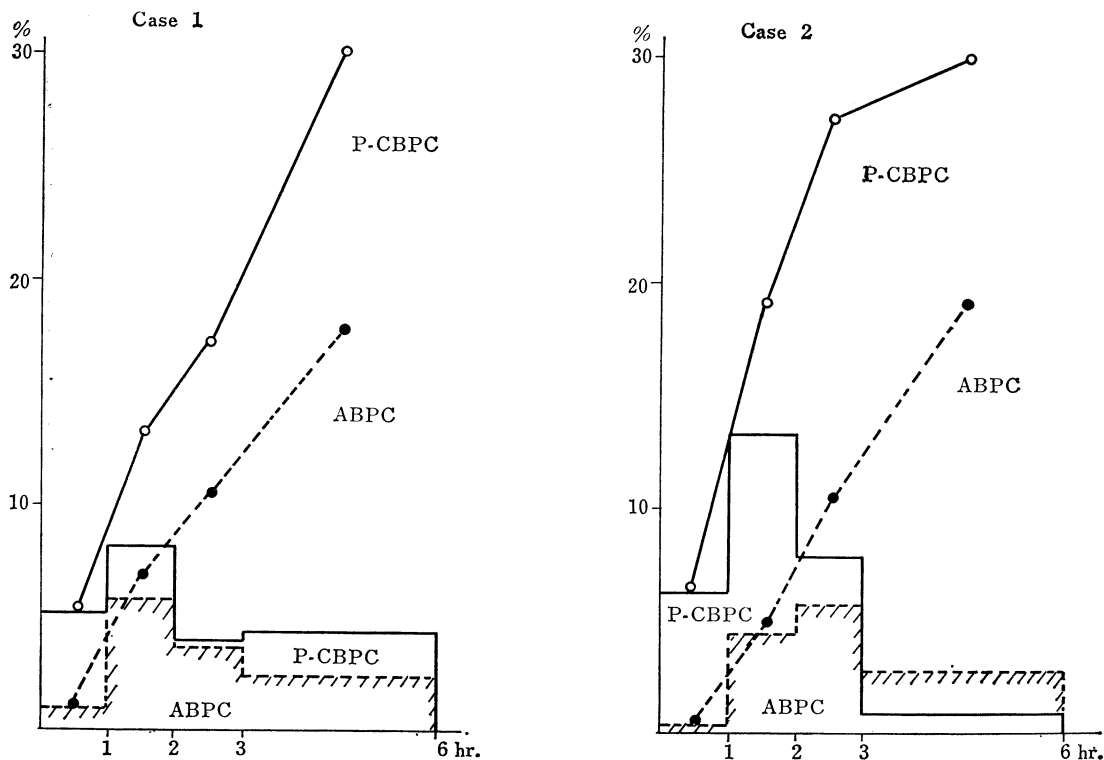
Table 2 Urinary excretion of ampicillin and carfecillin (Oral administration, 500 mg)

Healthy adults, Cross over, Cylinder plate method

Test org. (ABPC : *B. subtilis* ATCC 6633
P-CBPC : *Ps. aeruginosa* NCTC 10490

		Ampicillin					Carfecillin				
		0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 3	3 ~ 6	0 ~ 6hr.	0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 3	3 ~ 6	0 ~ 6hr.
Case 1 39 y. M. 60 kg	U. vol. ml	35	58	40	124	257	42	44	32	143	261
	U. conc. $\mu\text{g/ml}$	140	500	450	290		620	920	600	460	
	U. excr. mg	4.9	29.0	18.0	36.0	87.9	26.0	40.5	19.2	65.8	151.5
	Recov. %	1.0	5.8	3.6	7.2	17.6	5.2	8.1	3.8	13.2	30.3
Case 2 29 y. M. 62 kg	U. vol. ml	30	31	30	142	233	296	56	208	273	833
	U. conc. $\mu\text{g/ml}$	47	720	960	290		106	1,200	188	50	
	U. excr. mg	1.4	22.3	28.8	42.2	94.7	31.4	67.2	39.1	13.7	151.4
	Recov. %	0.3	4.5	5.8	8.4	18.9	6.3	13.4	7.8	2.7	30.3

Fig. 4 Urinary recovery of ampicillin and carfecillin (Oral administration, 500 mg)



薬剤および尿の希釈には、1/15 M Phosphate buffer (pH 7.0) を用い、培地には H.I. 寒天 (栄研) を用いた。

尿回収時間は、内服後 1, 2, 3, 6 時間の 4 回採取し、各尿中濃度を測定し、各尿量を乗じ回収量とした。また、6 時間までの回収量をそれぞれ加えて、6 時間尿中回収率として算定した。

Carfecillin の検定薬剤は CBPC を用い、尿中回収率は CBPC 500 mg 投与したものとして計算した。

2) 実験成績

各時間ごとの尿量 (U. vol., ml), 尿中濃度 (U. conc., $\mu\text{g/ml}$), 回収量 (U. excr., mg), 回収率 (Recov., %) を Table 2 に示した。

Case 1, Case 2 とも、6 時間回収率は、Carfecillin 約 30% に対して、ABPC 約 18% と明らかな差を認めた。尿中濃度のピークは、それぞれ 1~3 時間の間であるが、この場合でも Carfecillin のほうが高かった。Carfecillin は、1 錠中に CBPC として 397 mg 力価を含有するので、CBPC としての回収率はさらに高くなり約 38% となる。回収率を Fig. 4 に示す。

3. 尿中抗菌力

1) 実験材料および実験方法

2. の実験で得たそれぞれの尿の一部に、薬剤投与前の尿を seitz で無菌化し、32 倍まで倍数系列希釈し、その各 1 ml に 1 夜培養した *E. coli* IX-3 (MIC ABPC 6.25 $\mu\text{g/ml}$, CBPC 6.25 $\mu\text{g/ml}$) を菌数が約 10^8 コ/ml になるように植菌した。さらに 37°C 24 時間培養を行ない細菌の増殖の有無を判定した。control として抗生剤を含まない尿に植菌したものと植菌しないものをおいた。

2) 実験成績

対照尿では、原液から 32 倍希釈まで細菌が増殖したが、薬剤内服後の尿では両剤とも、すべての尿で細菌の増殖の阻止が認められた (Table 3)。この結果から Carfecillin のほうがわずかであるが尿中抗菌力が強かったが、

尿中濃度は、Cup 法で求めた濃度よりそれぞれかなり低い値になっている。

4. 小括ならびに考按

抗菌力については、供試菌株が、急性単純性膀胱炎由来であるため、そのほとんどが *E. coli* であり、Carfecillin の主な目的である *Ps. aeruginosa*, *Proteus* sp. がほとんど脱落しているため ABPC と Carfecillin では抗菌力に差を認めない結果となった。

Carfecillin の尿中回収率については、空腹時内服のほうが食後内服よりも高い回収率が得られるとされ、K. H. JONES がビーチャム研究所で行なった結果²⁾、空腹時内服 6 時間平均回収率は 41% (Carfecillin 換算 33%) であるが、今回われわれは、食後 30 分~1 時間の間に内服し、2 例とも 30% とほぼ同等の回収率を得ている。ABPC では 2 例とも 18% 前後であり、一見低値であるように見うけられる。また、上田³⁾、大越⁴⁾ らによれば CBPC 1 g 筋注後 6 時間回収率は 60~73%, 1 g 静注では約 80% であり、Carfecillin の回収率を CBPC 量に換算すれば、内服では約 2 分の 1 程度といえることができる。

また、CEX に関して、われわれが行なった 6 時間までの尿中回収率は 10 例平均で、約 87% と高率であった⁵⁾。このことと、抗菌力における CBPC, ABPC との差を考えあわせると、尿路感染症、とくに単純性膀胱炎の場合は、優劣がつけ難いように思われる。

尿中抗菌力については、Carfecillin のほうが ABPC に比して、わずかではあるがすぐれているように思われる。

臨 床 的 検 討

1. 投与方法および臨床効果の判定

1) 投与対象

対象は昭和 49 年 6 月から昭和 49 年 10 月まで、当大学病院泌尿器科外来を訪れた尿路感染症の疑いのある 28 例を対象とした。

Table 3 Antibacterial activity of urine excreted after oral administration of 500 mg of ampicillin and carfecillin

Healthy adults, Cross over method

Inoc. size: 10^6 cells

ABPC CBPC

Test org.: *E. coli* IX-3

MIC: 6.25 6.25 $\mu\text{g/ml}$

	Ampicillin				Carfecillin			
	0~1	1~2	2~3	3~6 hr.	0~1	1~2	2~3	3~6 hr.
Case 1 39 y. M. 60 kg	2×	4×	8×	2×	16×	16×	16×	4×
Case 2 29 y. M. 60 kg	2×	16×	8×	8×	4×	>32×	4×	1×

2) 投与量および投与方法

Carfecillin 500mg 錠（フィルムコート錠）を急性単純性尿路感染症には1日量を1.5g（分3）、それ以外の尿路感染症には1日3.0g（分3）投与をそれぞれ原則とし、投与期間は7日間を目標とした。また、投与開始後3～4日目に尿沈渣、尿培養などの中間チェックを行ない、その時点で無効と思われた症例は他剤に変更した。なお、投与薬剤は単独を原則としたが2例（No.6：Medazepam 30mg/日、No.8：Methaphyllin 2.0g/日・SM-P 2.0g/日）のみに併用した。

3) 臨床効果の判定

臨床効果の判定基準をTable 4に示す。Carfecillinを投与した28例中6例は自覚症状と膿尿が認められたにもかかわらず、投与前の尿培養が陰性のため、効果判定に際して除外したが、Carfecillinを7日間内服しているので副作用の検討症例にはこれらを加えた。

Table 4 Criteria for evaluation of clinical response

Excellent : Both urinary findings and symptoms were disappeared completely.
Good : Urinary organisms were eliminated and other urinary findings were remarkably improved.
Poor : There were no remarkable changes in urinary findings.
Drop out : No urinary organisms were isolated before treatment.

効果の判定は原則として7日目の時点で行なったが、中間チェックの時点以後来院しなかった症例はその時点で効果判定を行なった。

4) 副作用

Carfecillin投与前後も血液検査の可能であった症例については、肝機能の簡単な検討を行なった。また、全例について胃腸障害や皮膚症状に関する問診を行なった。

2. 臨床成績

1) 臨床効果

6例の判定除外例を除く22例の臨床成績をTable 5に示した。急性尿路感染症の症例は10例、慢性尿路感染症は12例であった。

急性症は1日1.5gを7日間投与することを原則としたが、4例（No.5, 7, 9, 10）においては3g/日投与を行なった。そのうち2例（No.9, 10）は7日目には来院しなかったため3～4日目の中間チェックを最終判定とするより仕方がなかった。

最終検討時の成績は、急性単純性尿路感染症7例で

Table 6 Clinical responses

	Excellent	Good	Poor	No. of cases	Effectiveness
Acute simple cystitis	4	0	1	5	8/10 80%
Acute simple pyelonephritis	0	0	1	1	
Acute simple urethritis	1	0	0	1	
Acute complicated cystitis	2	0	0	2	
Acute complicated pyelonephritis	1	0	0	1	4/12 33%
Chronic complicated cystitis	2	0	7	9	
Chronic complicated pyelonephritis	1	1	1	3	
Total	11	1	10	22	

は、著効5例、無効2例、急性複雑性尿路感染症3例では全例著効となり、急性症全体では80%の有効率を示した（Table 6）。

急性単純性膀胱炎5例の経過は、3～4日目の中間チェックの段階で全例細菌が陰性となり、さらに2例は症状、膿尿ともに消失しているが、この中の1例（No.4）は5日目から症状が悪化し始め、6日目を来院時に膿尿と細菌を認め無効と判定した。急性単純性尿路感染症で無効と判定された残りの1例（No.6）は、単純性腎盂腎炎で、1.5g/日5日間投与で効果が認められず、他剤に変更した。

慢性症は3g/日7日間投与を原則としたが、1.5g/日投与が1例（No.14）あり、また投与期間が7日以内のもの3例ある。

慢性症はすべてが基礎疾患を有する複雑性尿路感染症で、全体としては12例中4例有効で33%の有効率を示した（Table 6）。

慢性複雑性膀胱炎は9例中2例有効、7例無効の成績であった。無効の中の3例（No.14, 15, 18）は中間チェックの段階で細菌は消失し、さらにその中の2例は膿尿も消失しているが、7日目には症状、膿尿ともに増悪し、細菌も陽性となり無効となっている。なお、これらの3例の投与前の細菌は、CBPC感受性であるが、投与後は同一菌種であるにもかかわらず、高度耐性菌となっていた（Table 5, 8）。

2) 尿中細菌の消長

投与前には22例から26株認められた（Table 7）。*E. coli*は16株で全体の62%を占めた。急性症は7株で、消

Table 5 Results of carfecillin therapy

No.	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose (g) × day	Isolated organism			Effect		Clinical effect	Side effect
					Strains	Counts	MIC (μg/ml)	Pyuria	Bacteria MIC (μg/ml)		
1	44	F	ASC	1.5 × 7	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	12.5	Disappeared	Eliminated	Excellent	Stomach pain
2	28	F	ASC	1.5 × 7	"	>10 ⁷	6.2	"	"	"	(-)
3	23	F	ASC	1.5 × 7	"	10 ⁶	>100	"	"	"	(-)
4	56	F	ASC	1.5 × 6	"	>10 ⁷	12.5	No response	<i>E. coli</i> >100	Poor	(-)
5	32	F	ASC	3.0 × 7	"	10 ⁶	12.5	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
6	46	F	ASP	1.5 × 5	"	10 ⁵	>100	No response	<i>E. coli</i> >100	Poor	(-)
7	18	M	ASU	3.0 × 7	<i>Gonococcus</i> (Urethral secret.)	—	—	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
8	71	F	ACC	1.5 × 7	<i>E. coli</i>	10 ⁴	3.1	"	"	"	(-)
9	38	F	ACC	3.0 × 4	<i>Enterococcus</i>	10 ⁶	50	"	"	"	(-)
10	33	F	ACP	3.0 × 3	"	10 ⁶	50	"	"	"	(-)
11	46	F	CCC	3.0 × 4	<i>E. coli</i>	10 ⁶	100	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
12	62	M	CCC	3.0 × 8	"	>10 ⁷	12.5	"	"	"	(-)
13	59	M	CCC	3.0 × 3	"	>10 ⁷	>100	No response	<i>E. coli</i> >100	Poor	(-)
14	74	F	CCC	1.5 × 7	"	10 ⁶	6.2	"	" >100	"	(-)
15	30	F	CCC	3.0 × 7	"	>10 ⁷	6.2	"	" >100	"	(-)
16	79	M	CCC	3.0 × 7	"	10 ⁵	12.5	"	" >100	"	(-)
17	70	M	CCC	3.0 × 7	<i>Enterococcus</i>	10 ⁶	100	"	<i>Enterococcus</i> 50	"	(-)
18	48	F	CCC	3.0 × 7	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	12.5	"	<i>E. coli</i> >100	"	(—)
					<i>Pr. mirabilis</i>	10 ⁵	0.8				
					<i>Enterococcus</i>	<10 ³	50				
19	75	F	CCC	3.0 × 7	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	0.8	"	<i>Citrobacter</i> >100	"	(—)
					<i>Ps. aeruginosa</i>	<10 ³	100				
					<i>Enterococcus</i>	<10 ³	50				
20	61	M	CCP	3.0 × 7	<i>Enterococcus</i>	10 ⁵	50	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
21	64	F	CCP	3.0 × 4	<i>E. coli</i>	10 ⁶	100	Improved	"	Good	(-)
22	47	F	CCP	3.0 × 7	<i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁶	>100	No response	<i>Ps. aeruginosa</i> >100	Poor	(-)
23	39	M	CCP	3.0 × 7	Negative	—	—	Unknown	Negative	Drop out	(-)
24	35	M	CCP	3.0 × 7	"	—	—	"	"	"	(-)
25	70	M	CCC	1.5 × 7	"	—	—	"	"	"	(-)
26	60	M	CCC	3.0 × 7	"	—	—	"	"	"	(-)
27	21	M	CCU	3.0 × 7	"	—	—	"	"	"	(-)
28	74	M	CCC	3.0 × 7	"	—	—	"	"	"	(-)

ASC; Acute simple cystitis

ASP; Acute simple pyelonephritis

ASU; Acute simple urethritis

ACC; Acute complicated cystitis

ACP; Acute complicated pyelonephritis

CCC; Chronic complicated cystitis

CCP; Chronic complicated pyelonephritis

CCU; Chronic complicated urethritis

Table 7 Clinically isolated bacteria and its fate after carfecillin therapy

	Eliminated	Replaced	Persisted	Recured	Total
<i>E. coli</i>	8	1	3	4	16
<i>Ps. aeruginosa</i>	0	1	1	0	2
<i>Pr. mirabilis</i>	1	0	0	0	1
<i>Enterococcus</i>	4	1	1	0	6
<i>Gonococcus</i>	1	0	0	0	1
Total	14 (12 cases)	3 (1 cases)	5 (5 cases)	4 (4 cases)	26 (22 cases)

Table 8 Change in drug sensitivity of recurrent organism during 7 days administration of carfecillin

Case No.	Daily dose		Isolated organism		MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
			Strains	Counts	CBPC	ABPC	SBPC	CET	CER	CEZ	TC	KM	NA	RFP
4	1.5	Before	<i>E. coli</i>	$>10^7$	12.5	12.5	12.5	25	12.5	≤ 3.1	≤ 3.1	6.2	6.2	12.5
		4 days after	Negative											
		7 days after	<i>E. coli</i>	$>10^7$	$>1,600$	$>1,600$	$>1,600$	200	12.5	100	200	1,600	6.2	25
14	1.5	Before	<i>E. coli</i>	10^6	6.2	6.2	6.2	6.2	12.5	≤ 3.1	≤ 3.1	6.2	≤ 3.1	25
		4 days after	Negative											
		7 days after	<i>E. coli</i>	$>10^7$	$>1,600$	1,600	$>1,600$	12.5	12.5	6.2	200	6.2	100	12.5
15	3.0	Before	<i>E. coli</i>	$>10^7$	6.2	6.2	6.2	25	12.5	≤ 3.1	200	6.2	800	12.5
		3 days after	Negative											
		7 days after	<i>E. coli</i>	$>10^7$	$>1,600$	1,600	$>1,600$	12.5	12.5	≤ 3.1	200	6.2	6.2	25
18	3.0	Before	<i>E. coli</i>	$>10^7$	6.2	12.5	12.5	12.5	12.5	6.2	200	≤ 3.1	≤ 3.1	12.5
			<i>Pr. mirabilis</i>	10^6	0.8	1.6								
			<i>Enterococcus</i>	$<10^8$	50	50								
		3 days after	Negative											
		7 days after	<i>E. coli</i>	$>10^7$	$>1,600$	$>1,600$	$>1,600$	50	12.5	12.5	≤ 3.1	400	200	25

失は5株、存続が1株、中間チェックで消失していたが7日目に再び認められたものが1例あった。また、慢性における *E. coli* は9株で、消失3株、存続2株、菌交症代1株、再発あるいは再感染によると思われる存続例3株であった。

Ps. aeruginosa は慢性症の2株で、菌交代、存続各1株ずつ (No. 19, 22)、消失したものは認めなかった。*Enterococcus* は、6株で消失は急性症で2株 (No. 9, 10)、慢性症で2株 (No. 18, 20)、菌交代 (No. 19)、存続 (No. 17) が慢性症に各1株ずつ認められた。

効果判定時における初診時尿中細菌の消失率は、急性症で80%、慢性症で38%であった。分離菌全体としては、消失54%、交代12%、存続19%で再発が15%に認められた (Table 7)。

3) MIC と尿中細菌の消長

CBPC の MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ 以上で、Carfecillin 投与後にその細菌が消失したものは、急性症では4株中3株 (75%)、慢性症では9株中6株 (67%) であるが、MIC $25 \mu\text{g/ml}$ 以下で投与後に存続したものは、急性症で5株中1株 (20%)、慢性症では7株中3株 (43%) であった。

Carfecillin 投与後に分離された菌株は10株であるが、それらはすべて CBPC の MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ 以上で、9株は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。このうち投与前から耐性であったものが4株で菌交代が1株、同一菌種で投与前感性であったが投与後耐性となったものが5株 (No. 4, 14, 15, 16, 18) ある。この5株は、すべて *E. coli* であったが、その中の4株について各種薬剤に対する感受性を検討してみた (Table 8)。Carfecillin 投与後の菌株は、CBPC, ABPC, SBPC のペニシリン系薬

剤に対しては、すべて $1,600 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性であった。また、CET, TC, KM, NA などのペニシリン系以外の薬剤にも耐性となる傾向が認められた。

4) 副作用

効果判定対象例 22 例に判定除外例の 6 例を加えた 28 例について検討した。Carfecillin 投与に際し、通常から胃弱のため胃腸薬を強く所望した 1 例 (No. 8) を除く 27 例中、副作用の認められた症例は、4 日目に軽度の胃痛のあった 1 例 (No. 1) だけであった。この症例は 1 日 1.5g (分 3) を服用していたが、投与を中止するには到らず、7 日間投与の終了とともに症状は速やかに消失した。

また、肝機能の簡単なチェックを 7 日間投与した症例のうちの 18 例に投与前後行なったが、GOT, GPT, Al-Pase (Kind-King 法) とともにすべて正常範囲内の移動にとどまった (Table 9)。

Table 9 Influence of carfecillin on liver function

Case No.	GOT		GPT		Al-Pase	
	Before	After	Before	After	Before	After
1	20	20	14	14	3.4	4.0
2	30	30	20	18	4.2	3.8
3	25	32	18	25	4.9	4.3
4	30	22	23	17	7.4	6.4
5	24	32	25	20	4.9	4.0
7	27	20	20	19	5.7	4.9
14	98	98	89	96	10.6	9.0
15	23	28	19	21	6.1	4.4
16	25	38	24	33	5.8	7.2
17	30	36	34	26	6.6	5.8
18	25	31	16	26	4.8	5.6
19	34	16	16	21	6.6	7.6
22	43	43	26	27	6.9	8.3
23	23	27	14	18	5.6	5.0
24	30	19	21	17	6.4	6.2
26	39	22	25	18	5.8	5.6
27	35	40	24	25	4.0	4.6
28	30	28	20	17	5.0	4.3

3. 小括ならびに考按

当科外来患者の尿路感染症に Carfecillin を投与して経過を追うことのできた 22 例について、その臨床効果を疾患別に検討した。また、尿中検出菌に対して、菌種別の消長を検討し、CBPC に対する薬剤感受性と尿中細菌の消長の関係を検討した。

急性症の有効率は 80% と満足すべきものであった。こ

の中には、3 例の複雑性膀胱炎および複雑性腎盂腎炎が含まれている。有効例では、すべてに菌消失をみており、そのうち、投与前の CBPC に対する MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ のものが 2 例、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上のものが 1 例認められた。

また、Carfecillin の血中濃度は、 $50 \mu\text{g/ml}$ を上回っていないと考えられるが、当教室、坂らの実験結果⁶⁾によると、CBPC では、その抗生剤濃度が必ずしもその MIC を上回らなくても、 $1/4$ MIC あるいは $1/8$ MIC でも抗菌作用を認めており、さらに生体の感染防禦能とあわせて菌の消失をみたものと考えられる。また、Carfecillin が CBPC として尿中に $1,000 \mu\text{g/ml}$ 以上の高濃度で排泄される事実から菌の消失をみたものと考えられる。また、無効例は 2 例であり、1 例は投与前後も $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌であったが、他の 1 例の中間チェックでは症状、膿尿、細菌ともに完全に消失し、この時点の効果判定は、著効と判定できる症例である。さらに、Carfecillin 投与を続けたにもかかわらず 7 日目には、同菌種を検出し臨床的には再発と認められたが、最終判定では無効となった。この症例に対する考えは、慢性症にも同様な症例があるので後に一括して述べる。

慢性症の有効率は、33% ときわめて低かったが、有効例 4 例中 3 例の CBPC の MIC は $50 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ であり、これらの細菌消失は、急性症でも述べたように、感染防禦能や、高い尿中濃度により裏づけられると思われる。無効例中、菌存続例と再発例とを比較してみると、その薬剤感受性には大きな違いが認められた。すなわち、菌存続例には、投与前から CBPC 耐性であったものと投与後 3 日以内に耐性を獲得したものが大部分であり、再発例は投与前では、MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性菌であり、中間チェックで細菌が鏡検および培養上で消失したことは、けっして不自然なことではないと考えられる。しかしながら、7 日目に検出された菌はすべてペニシリン系薬剤に交叉耐性を認め、しかもその MIC が $1,600 \mu\text{g/ml}$ 以上あり、CBPC の尿中濃度をはるかに越えていたものと思われる。前述の急性膀胱炎の無効症例 1 例を加え、Carfecillin 投与中に再発を認めたと考えられる 4 例はすべて *E. coli* であるが、その個々について考えると、同一菌種の再発であるか、別個の菌種の再感染であるかの最終的な判断は、血清学的なタイピングを行なう以外にないが、他の薬剤にも耐性となっていることと考えあわせると、たいへん興味深いことである。いずれにしても、7 日間という短期間に耐性の認められた症例が無効例の半数を占め、さらに、Carfecillin 投与中に耐性菌が検出されたことは、問題である。Carfecillin の主な目的が、慢性難治性尿路感染症の治療および

“再発抑制”という2点にあることから考えると、今後の Carfecillin の投与方法に関してさらに考慮の余地を残していると考えない訳にはいかない。また、われわれの今回の経験からは、Carfecillin を長期間“再発抑制剤”として使用するには問題があり、逆に Carfecillin より菌が消失した場合はすぐに他剤に変更したほうが宜しいとも考えられる。

副作用については、他のペニシリン系薬剤に比しても極めて少ないと考えられる。また、Carfecillin には、Phenol を含むことから、その肝に及ぼす障害が検討されているが、GOT, GPT, Al-Pase などには、投与終了直後に異常を認めた症例はなかった。

ま と め

Carfecillin の基礎的検討として、急性単純性膀胱炎から検出された菌 191 株について、CBPC, ABPC, CEX に対する薬剤感受性を検討した。CBPC と ABPC の抗菌力は、ほぼ同等で、CEX よりわずかにすぐれていた。

また、尿中濃度および尿中回収率、尿中抗菌力を CBPC, ABPC について検討したが、それぞれ CBPC のほうがわずかにすぐれていた。

臨床成績では、岐阜大学泌尿器科外来患者の尿路感染症 28 例に Carfecillin を使用し、効果判定の可能であった 22 例の有効率は、急性症 80%、慢性症 33%であった。この中で、最大の問題点は無効例のうち半数に Carfecillin 投与期間中（7 日間）に再発の認められたことである。Carfecillin の目的が主として成人の尿路感染症の治療にあり、とくに、難治性感染症で CBPC 適応

がある場合に、注射用 CBPC による治療後の再発防止ないし、管理治療に本剤の価値が期待されているが、このような目的に使用する場合は、投与方法、投与期間についてさらに検討すべきものと思われる。

副作用については、27 例中 1 例に軽い胃痛を認めたが、肝機能には、とくに異常を認めなかった。

参 考 文 献

- 1) 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）
- 2) JONES, K. H. : The clinical pharmacology of BRL 3475. (Personal communication)
- 3) 上田泰，松本文夫，中村昇，齋藤篤，野田一雄，大森雅久，古屋千鶴子，中村喜典，宇都宮光明：Carbenicillin に関する研究。Chemotherapy 17 : 1140~1146, 1969
- 4) 大越正秋，名出頼男，川村猛，鈴木恵三，川上隆，長久保一朗，長谷川昭：尿路感染症における Carbenicillin (α -carboxylbenzyl penicillin) の応用。Chemotherapy 17 : 1231~1237, 1969
- 5) 伊藤文雄，塩味陽子，坂義人，河田幸道，西浦常雄：泌尿器科領域における Larixin の基礎的ならびに臨床的検討。診療と新薬 11 : 455~468, 1974
- 6) 坂義人，塩味陽子，河田幸道，西浦常雄：体液内濃度と抗菌効果との関係からみた Carbenicillin indanyl sodium の検討。Chemotherapy 23(2): 711~719, 1975

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CARFECILLIN IN THE UROLOGICAL FIELDS

FUMIO ITO, YOKO SHIOMI, YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

(Director : Prof. TSUNEO NISHIURA)

Carfecillin (Carbenicillin phenyl ester) is an oral derivative of carbenicillin (CBPC) with broad spectrum especially against *Ps. aeruginosa* and *Proteus* species.

After an oral administration of carfecillin, it was absorbed from the gastrointestinal tract and at the same time hydrolyzed to CBPC by esterase.

1. Susceptibilities to carbenicillin against 191 strains causing acute simple cystitis were almost the same as those to ampicillin.

2. Urinary excretion of carfecillin was compared in two healthy adults with that of ampicillin by a cross over method. Both higher concentrations of carfecillin and ampicillin were obtained more rapidly in urine.

After an oral administration of 500 mg after meal, total urinary excretion of carbenicillin was 30% of the dose in 6 hours, greater than 18% of ampicillin.

3. Antibacterial activities of urine obtained after an oral administration of 500 mg of carfecillin were compared with those of ampicillin. All excretion products were able to eliminate *E. coli* (IX-3) within at least 24 hours. Antibacterial activities of carfecillin were stronger than those of ampicillin.

4. Carfecillin was administered to 28 patients with urinary tract infections. Acute infections : Excellent results were observed in 8 cases and poor in 2 cases. Effective rate was 80%.

Chronic infections : Excellent results were observed in 3 cases, good in one, poor in 10, and 6 cases were dropped out. Effective rate was 33%.

5. Four cases of the 8 strains of *E. coli* in poor cases were recured during 7 days by administration of carfecillin.

6. As to side effects, one case with slight stomach pain was noticed. GOT, GPT, Al-Pase were investigated with regard to the hepatic functions. In all cases, no abnormal values were observed.