

慢性尿路感染症に対する Carfecillin の基礎的、臨床的検討

高本 均・近藤捷嘉・新島端夫

岡山大学医学部泌尿器科学教室

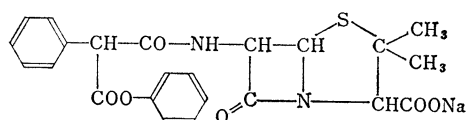
(主任：新島端夫教授)

Carfecillin は半合成ペニシリン Carbenicillin (以下 CBPC と略す) の経口用製剤として新しく開発されたものであるが、本剤を成人の慢性尿路感染症に使用したので、若干の基礎的実験成績とともにその臨床成績を報告する。また、これらの成績を先に報告した CBPC の経口剤である Carbenicillin indanyl sodium(以下 Indanyl-CBPC と略す) の成績¹⁾と比較検討した。

I 薬 剤

Carfecillin は下記のような構造式 (Fig. 1) を有し、分子式 $C_{23}H_{21}N_2O_6SNa$ 、分子量 476.5、白色粉末、水溶性で、酸性側では比較的加水分解を受け難く、アルカリ側で容易に分解される。本剤は経口投与により腸管から吸収されて、速やかに加水分解を受け、CBPC として血清中および尿中に出現する。今回の検討に使用した錠剤は 1 錠中 Carfecillin 500mg (CBPC として 397mg) を含有する²⁾。

Fig. 1 Structure of carfecillin



すでに検討した CBPC のグラム陰性桿菌に対する抗菌力³⁾をみると、*E. coli* 18株では11株が $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ にあり、*Proteus mirabilis* 27株では25株が $1.65 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布しており、これらの菌株には強い抗菌力を示している。*Proteus vulgaris*, *Pseudomonas* では、*Proteus vulgaris* の2株が $50 \mu\text{g/ml}$ を示す以外はすべて $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であった。

II 血清中濃度

腎機能正常な健康成人1名に Carfecillin 1.0g を空腹時に内服させ、内服後30分、1時間、1時間30分、2、4、6時間までの血清中濃度を CBPC として測定した (Fig. 2)。測定方法は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を指示菌とした薄層カップ法で、標準曲線は CBPC を pH 7.2 phosphate buffer により希釈、作成した。血清中濃度の Peak は内服後1時間にあり $5.9 \mu\text{g/ml}$ で

Fig. 2 Serum level of CBPC after oral administration of carfecillin 1.0g to a fasting healthy volunteer

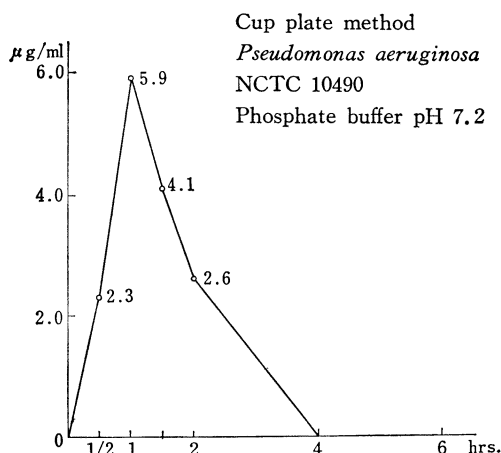
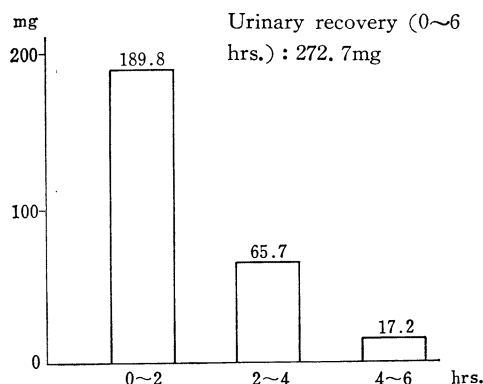


Fig. 3 Urinary recovery of CBPC after oral administration of carfecillin 1.0g to a fasting healthy volunteer



あった。その後、血清中濃度は速やかに低下し、内服後4時間では血中から検出しえなかった。

III 尿中排泄

血清中濃度を測定した同一人において、内服後6時間までの尿中排泄量をCBPCとして測定した。測定方法は血清中濃度測定と同様の方法で行ない、検体の希釈はpH7.2 phosphate bufferにより行なった(Fig. 3, Table 1)。排泄量は内服後2時間までに189.8mg, 2時間から4時間までに65.7mg, 4時間から6時間までに17.2mgで計272.7mgの排泄を認めた。尿中濃度は2時間までに3,650 μ g/ml, 2時間から4時間までに2,190 μ g/mlと高値を示した。内服後6時間までの尿中回収率はCBPCに換算して34.3%であった。

Table 1 Urinary recovery of CBPC after oral administration of carfecillin 1.0g to a fasting healthy volunteer

Hours	0~2	2~4	4~6	0~6
CBPC concentration in urine (μ g/ml)	3,650	2,190	430	
Urine volume (ml)	52	30	40	122
Urinary recovery (mg)	189.8	65.7	17.2	272.7

IV 臨床成績

1. 投与対象および投与方法

Carfecillinを投与した対象は昭和49年2月~50年1月の岡大泌尿器科外来および入院患者20名で、男8名、女12名、年齢は23才から77才、平均53才である。対象とした疾患の内訳は慢性膀胱炎14例、慢性腎盂腎炎6例で、慢性膀胱炎のうち9例と慢性腎盂腎炎6例はいずれも()内に示す基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症である。症例はTable 2に示す。

Carfecillinの投与は1日2.0~4.0g, 毎食後および就寝前に内服させたが、いずれも本剤単独投与である。投与期間は7~14日、平均11.2日であり、連日投与で行なった。

2. 効果判定

臨床効果の判定は下記の基準にしたがって行なった。

著効: ①尿所見、とくに尿中白血球の消失, ②尿培養成績の陰転化, ③臨床症状の消失, 以上すべてを満たしたものの。

有効: 上記のうち2条件を満たすか、すべてに改善を認めたものの。

無効: 上記以外のもの。

3. 臨床成績

前述の効果判定基準にしたがうと、慢性膀胱炎14例で

は著効3例、有効9例、無効2例である。慢性腎盂腎炎6例では著効2例、有効1例、無効3例である。全症例20例では著効5例、有効10例、無効5例である。基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症でみると15例中、著効4例、有効6例、無効5例である(Table 3)。

Table 3 Clinical results

Diagnosis \ Response	Excellent	Good	Poor	Total
Chronic simple cystitis	1	4		5
Chronic complicated cystitis	2	5	2	9
Chronic complicated pyelonephritis	2	1	3	6
Total	5	10	5	20

4. 細菌学的効果

Carfecillin投与前尿中から分離された菌は22株であり、その内訳は*Pseudomonas*と*E. coli*が最も多く、それぞれ8株ずつである。ついで*Proteus*属3株、*Klebsiella*2株、*Enterococcus*1株である(Table 4)。

Table 4 Correlation of isolated organisms and clinical results

Organisms \ Response	Excellent	Good	Poor	Total
<i>Pseudomonas</i>	1	3	4	8
<i>E. coli</i>	2	5	1	8
<i>Proteus</i> sp.	1		2	3
<i>Klebsiella</i>		2		2
<i>Enterococcus</i>	1			1
Total	5	10	7	22

なお、投与前分離菌のうち10⁴以下菌株については起炎菌と断定するには問題があるが、本剤投与前の化学療法の影響が考えられ、また尿沈渣に細菌を認めており、起炎菌としてとり扱った。分離菌別の臨床効果をみると、*Pseudomonas*8株中著効1株、有効3株、無効4株、ただし無効4株中1株はCarfecillin投与により消失、*E. coli*8株では著効2株、有効5株、無効1株、*Proteus*属3株では著効1株、無効2株、ただし無効の2株でも*Proteus*は消失、*Klebsiella*2株はいずれも有効、*Enterococcus*1株は著効であった。

分離菌の消長をみると(Table 5)、*Pseudomonas*8株中、3株が消失しており、存続したもの4株、菌交代したもの1株(*Klebsiella*に交代したもの)である。*E. coli*8株中では、消失したもの3株、存続したもの4株、不明が1株、菌交代したものはなかった。その他の

Table 2 Clinical cases

No.	Age Sex	Diagnosis (Basic disease)	Clinical findings before treatment			Carfecillin Dose(g) × days	Clinical findings after treatment			Response	Side effects
			Symptom	Urinalysis	Organisms		Symp- tom	Urinalysis	Organisms		
1	53 F	Chronic cystitis	++	Pro.* WBC Bac.	<i>Proteus</i> 4×10 ⁸ CBPC(++)	2.0×14	-	Pro. WBC Bac.	(-)	Excellent	-
2	51 F	"	++	Pro. WBC Bac.	<i>E. coli</i> >10 ⁸ CBPC(-)	4.0×14	-	Pro. WBC Bac.	<i>E. coli</i> 10 ⁸	Good	-
3	46 F	"	+	Pro. WBC Bac.	<i>E. coli</i> >10 ⁸ CBPC(++)	4.0×14	-	Pro. WBC Bac.		Good	-
4	35 F	"	+	Pro. WBC Bac.	<i>E. coli</i> 10 ⁸ CBPC(-)	4.0×14	-	Pro. WBC Bac.	(-)	Good	-
5	23 F	"	++	Pro. WBC Bac.	<i>E. coli</i> 10 ⁸ CBPC(-)	4.0×14	-	Pro. WBC Bac.	<i>E. coli</i> 10 ⁸	Good	-
6	55 F	(Neurogenic bladder)	+	Pro. WBC Bac.	<i>Enterococcus</i> 10 ⁸ CBPC(++)	4.0× 9	-	Pro. WBC Bac.	(-)	Excellent	Gastric malaise (2nd day)
7	69 M	(BPH postope.)	++	Pro. WBC Bac.	<i>Pseudomonas</i> 5×10 ⁸ CBPC(-)	4.0×14	-	Pro. WBC Bac.	(-)	Excellent	-
8	39 F	(Neurogenic bladder)	+	Pro. WBC Bac.	<i>E. coli</i> >10 ⁸ CBPC(-)	4.0× 7	±	Pro. WBC Bac.	<i>E. coli</i> 10 ⁸	Good	-
9	57 F	(Neurogenic bladder)	++	Pro. WBC Bac.	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁸ CBPC(-)	4.0×14	-	Pro. WBC Bac.	<i>Klebsiella</i> 10 ⁸	Good	-
10	43 F	(R-hydronephrosis postope.)	+	Pro. WBC Bac.	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁸ CBPC(-)	4.0× 7	±	Pro. WBC Bac.	(-)	Good	-

11	67	M	" (Vesico-perineal fistula)	+	Pro. WBC Bac.	- ++ +	<i>E. coli</i> (H) <i>Pseudo.</i> (-) 10 ⁴	4.0×14	+	Pro. WBC Bac.	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁸	Poor	-
12	52	M	" (Cystostomy)	+	Pro. WBC Bac.	++ ++ +	<i>Proteus</i> >10 ⁸	4.0×14	+	Pro. WBC Bac.	++ ++ +	+	<i>Pseudomonas</i> >10 ⁸	Poor	-
13	77	M	" (BPH postope.)	+	Pro. WBC Bac.	± ++ ++	<i>Klebsiella</i> 6×10 ² CBPC (-)	4.0×8	-	Pro. WBC Bac.	± ++ -	+	(-)	Good	-
14	60	M	" (BPH postope.)	+	Pro. WBC Bac.	± ++ +	<i>Pseudomonas</i> 10 ³ CBPC (-)	4.0×7	-	Pro. WBC Bac.	- ++ -	-	<i>Pseudomonas</i> 3×10 ¹	Good	Slight elevation of GOT, GPT
15	57	F	Chronic pyelonephritis (Bil. VUR)	-	Pro. WBC Bac.	++ ++ ++	<i>E. coli</i> 7×10 ² CBPC (-)	2.0×14	-	Pro. WBC Bac.	- ++ -	-	(-)	Excellent	Anorexia (2nd day)
16	57	F	" (Solitary kidney after nephrectomy)	-	Pro. WBC Bac.	- ++ +	<i>Klebsiella</i> >10 ⁵ CBPC (-)	2.0×7	-	Pro. WBC Bac.	- ++ ±	±	<i>E. coli</i> 10 ⁸	Good	-
17	61	M	" (Bladder tumor postope.)	+	Pro. WBC Bac.	± ++ +	<i>Pseudomonas</i> 10 ³ CBPC (-)	4.0×7	-	Pro. WBC Bac.	± ++ +	+	<i>Pseudomonas</i> 10 ³	Poor	-
18	76	M	" (Bladder tumor postope. Bil. ureterostomy)	+	Pro. WBC Bac.	R ++ ++	R : <i>Pseudo.</i> ** <i>Proteus</i> 10 ⁶ L : <i>Pseudom-</i> <i>onas</i> 10 ⁶	4.0×14	-	Pro. WBC Bac.	- ++ ++	+	R : <i>Pseudo.</i> 10 ⁶ L : <i>Pseudo.</i> 10 ⁶	Poor	-
19	27	M	" (L-renal calculi)	-	Pro. WBC Bac.	++ ++ +	(-)	4.0×7	-	Pro. WBC Bac.	++ ++ +	+	(-)	Poor	-
20	55	F	" (R-VUR, Bladder diverticulum)	+	Pro. WBC Bac.	- ++ +	<i>E. coli</i> >10 ⁵ CBPC (H)	2.0×10	-	Pro. WBC Bac.	- ++ -	-	(-)	Excellent	-

* Pro. : Protein, WBC : White blood cell, Bac. : Bacteria

** Sensitivity to CBPC Disc : (R) *Pseudo.* (+), *Proteus* (-), (L) *Pseudo.* (H)

Table 5 Bacteriological results

Organisms	Disappeared	Continued	Changed	Uncertain	Total
<i>Pseudomonas</i>	3	4	1		8
<i>E. coli</i>	3	4		1	8
<i>Proteus</i> sp.	2		1		3
<i>Klebsiella</i>	1		1		2
<i>Enterococcus</i>	1				1
Total	10	8	3	1	22

6株で消失したものは *Proteus* 属 2株, *Klebsiella* 1株, *Enterococcus* 1株であり, 菌交代したものは *Proteus* 属から *Pseudomonas* へ1株と, *Klebsiella* から *E. coli* へ交代したもの1株であった。

次に分離菌に対する CBPC の Disc 感受性と臨床効果との関係を見ると (Table 6), Disc 感受性 (++) を示した7株中, 著効あるいは有効であったものは4株, Disc 感受性 (−) の14株中無効であったものは3株であった。分離菌のうち CBPC の感受性を調べた21株中, Disc 感受性と臨床効果の一致したものは7株 (33.3%) である。Disc 感受性 (−) でありながら著効あるいは有効を示したものが11株もあり, その菌種は *E. coli* 5株, *Pseudomonas* 4株, *Klebsiella* 2株である。感受

Table 6 Correlation between disc sensitivity of organisms to CBPC and clinical results

Response	Excellent	Good	Poor	Total
Disc to CBPC				
+++				
++	3	1	3	7
+				
−	2	9	3	14
Total	5	10	6	21

性 (++) で無効であった3株についてみると, *E. coli* 1株は 10^4 コ/ml から 10^5 コ/ml 以上に増加している。しかし, *Pseudomonas* 2株は 10^6 コ/ml から 10^5 コ/ml へとわずかながら減少している。

5. 副作用

Carfecillin を20例に投与し, 3例になんらかの副作用を認めた。Carfecillin の錠剤は大きいのが特に内服に際し困難を訴えた例はない。副作用の内訳は, 食欲不振・胃部不快感などを訴えるが軽度のため投与続行しえた2例 (症例6, 15) と, 投与終了時 GOT, GPT の軽度上昇を認めたもの1例 (症例14) である。他にショック・発

疹などのアレルギー症状と思われる症例はなかった。Carfecillin 投与前後に血液像, BUN, GOT, GPT について検討した (Table 7)。赤血球数, ヘマトクリット, 血色素量, 血小板数に異常値を示したものはない。投与後, 白血球数増加を認めた1例 (症例17) は腎盂腎炎の無効例である。BUN も上昇例はなかった。Transaminase 値では症例14で GOT が18から58 u, GPT が22から60 u へと軽度上昇を認めている。しかし, 投与前すでに軽度上昇していた2例 (症例1, 13) では, 投与後に正常値に下降しており, 症例14の GOT, GPT 上昇も本剤の影響とは断定できない。また症例6は投与前 GOT 114, GPT 85 とやや高値を示しており, 投与後 GOT 142 と上昇しているが, 本症例は10年前から慢性肝炎と診断されている。

V 考 察

Carfecillin の基礎および臨床成績を, 先に報告した Indanyl-CBPC の成績と比較してみた。

両剤の血清中最高濃度はほとんど差がないが, Carfecillin のほうが早く Peak に達し, 血清中からの消失も早い。また, 尿中排泄では Carfecillin のほうが Indanyl-CBPC に比べて良好な成績を示している。しかし, これらの成績は同一条件で測定していないので断定はできない。臨床成績について慢性複雑性尿路感染症に限定してみると, Carfecillin と Indanyl-CBPC の投与対象, 投与量, 投与期間がほぼ同一で症例数も15例ずつである。

Indanyl-CBPC 投与例で著効2例, 有効4例, 無効9例 (有効率40%) であるのに比べ, Carfecillin 投与例は著効4例, 有効6例, 無効5例 (有効率67%) とやや優れている。Carfecillin は体内で CBPC となり主として尿中に高濃度で排泄されるが, われわれの検討でも, Carfecillin 1.0 g 空腹時内服後2時間までの尿中濃度は $3,650 \mu\text{g/ml}$ と高値を示しており, 4時間から6時間では $430 \mu\text{g/ml}$ であった。したがって CBPC に $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示す *Pseudomonas*, *Proteus* 属による尿路感染症に対しても, 1日4.0 g 内服により有効例を得

Table 7 Laboratory tests before and after carfecillin administration

Case No.		Hb (g/dl)	Ht (%)	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Thr. ($\times 10^4$)	BUN (mg/dl)	GOT (u.)	GPT (u.)
1	Before	12.3	38.7	419	8,300	55.3	16	56	34
	After	13.0	39.1	427	6,400	34.1	14	25	10
2	Before	12.6	38.7	407	4,400	29.5	17	25	18
	After	12.4	37.1	407	4,300	16.2		23	21
3	Before	13.4	39.7	438	6,100	27.1	8	16	8
	After	13.1	38.4	415	6,300	37.3	10	23	20
4	Before	12.7	38.3	403	5,500	24.6	9	19	16
	After	12.7	38.1	395	4,700	32.8	11	19	23
5	Before	12.7	39.0	456	4,300	28.2	20	18	12
	After	12.4	37.7	437	5,900	26.5	14	15	10
6	Before	13.4	41.3	390	3,100	7.8	11	114	85
	After	13.7	41.3	402	3,600	10.5	12	142	81
7	Before	12.4	37.6	409	8,700		19	18	7
	After	13.3	41.1	457	4,600	18.7	11	25	7
8	Before	13.4	39.4	416	4,100	22.4	12	22	13
	After	14.1	41.6	446	3,700	15.6	19	28	16
9	Before	13.3	39.8	425	7,500	21.3	22	25	22
	After	12.5	39.1	415	4,700	15.7	19	37	30
10	Before	12.8	38.5	410	9,100		9	27	19
	After	13.2	40.1	425	5,400	35.7	13	23	17
11	Before	12.6	37.8	377	4,900	25.6	20	21	8
	After	12.3	35.4	351	6,100	28.8	21	20	11
12	Before	14.5	44.5	492	7,800	26.1	14	28	29
	After	14.8	45.4	496	5,300	20.8	16	38	36
13	Before	13.5	40.5	437	5,800		15	55	86
	After	13.5	40.9	445	6,000	31.1	16	32	33
14	Before	12.6	38.3	388	7,100		17	18	22
	After	13.3	40.1	407	6,000	36.6	14	58	60
15	Before	11.7	35.6	403	5,000	28.2	28	22	12
	After	11.3	35.3	397	4,000	9.9	20	18	13
16	Before	14.3	42.0	440	6,700	31.7	15	21	8
	After	12.6	38.0	401	5,700	25.6	16	21	9
17	Before	13.3		423	9,700	42.3	12	22	15
	After	14.6	43.8	470	13,800	47.0	14	41	29
18	Before	13.9	43.5	450	8,200		14	31	10
	After	13.0	39.7	408	6,700		15	21	27
19	Before	14.6	44.7	496	6,700	71.4	15	37	54
	After	13.7	40.3	449	6,200	30.5	16	21	22
20	Before	12.2	37.0	385	5,900	33.9	13		
	After	12.9	38.4	401	6,600	22.1	15	26	13

ることが可能と考えられる。実際、われわれの症例でも CBPC Disc 感受性 (-) を示した *Pseudomonas* 感染 4 例に有効例を見ている。以上から、Carfecillin は難治性の慢性複雑性尿路感染症にも有効な経口抗生剤として期待できると考える。

VI 結 語

1. 健康成人 1 名に Carfecillin 1.0g を空腹時内服させて血清中濃度を測定した。Peak は内服後 1 時間で 5.9 $\mu\text{g/ml}$ の濃度であった。

2. 同一人において内服後 6 時間までの尿中排泄量を測定した。6 時間までに 272.7 mg の排泄を認め、CBPC に換算して 34.3% の回収率である。

3. 慢性尿路感染症 20 例に Carfecillin を投与した。慢性膀胱炎 14 例中著効 3 例、有効 9 例、無効 2 例であった。慢性腎盂腎炎 6 例では著効 2 例、有効 1 例、無効 3 例であった。

4. 副作用は 20 例中、軽度の胃腸症状を訴えたものが 2 例あったが、いずれも投与を続行しえた。投与前後に行なった臨床検査 (血液像, BUN, GOT, GPT) では 1 例に GOT, GPT の軽度上昇を認めただけである。なお、ショック・発疹などのアレルギー症状を認めた例はない。

参 考 文 献

- 1) 近藤捷嘉, 高本 均, 新島端夫: 尿路感染症に対する Carbenicillin indanyl sodium の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 23(2): 750~756, 1975
- 2) JONES, K.H.: The clinical pharmacology of BRL 3475. (Personal communication)
- 3) 新島端夫, 近藤捷嘉: リラシリンの臨床応用——尿路感染症——。実験治療 488: 54~57, 1973

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CARFECILLIN IN CHRONIC URINARY TRACT INFECTIONS

HITOSHI TAKAMOTO, KATSUYOSHI KONDO and TADAO NIIJIMA

Department of Urology, Okayama University Medical School

(Director : Prof. T. NIIJIMA)

1) In one case with normal renal function, the serum level [of CBPC reached [to the maximum ($5.9 \mu\text{g}/\text{ml}$) at one hour after oral administration of carfecillin 1.0 g at fasting time. In the same case, the urinary recovery of CBPC was 272.7 mg during 6 hours after administration of carfecillin 1.0 g and its urinary recovery rate was 34.3% as CBPC.

2) Twenty cases with chronic urinary tract infections were treated with carfecillin 2.0~4.0 g per day, and excellent or good results were obtained in 15 of 20 cases.

3) Side effects were observed in 3 of 20 cases (2 slight gastro-intestinal disorder, 1 elevation of S-GOT and S-GPT).