

Carfecillin による尿路感染症の治療経験

熊沢浄一・中牟田誠一・伊藤秀明・稗田 定・百瀬俊郎

九州大学医学部泌尿器科

(主任：百瀬俊郎教授)

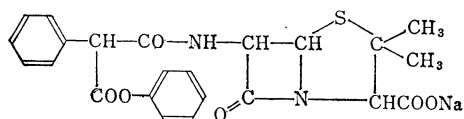
ペニシリン製剤で広域性スペクトラムを有するものとして最初に登場したのは Ampicillin であった。その後多くの広域性ペニシリン剤が登場してきたが、Carbenicillin はきわめてユニークな製品として広く用いられている。すなわち抗菌活性は広域性であり、MIC をみるとあまり低くはないが大量投与が可能であるので、かなりの高度耐性菌感染症にも有用とされている。ただし投与方法としては注射によらざるを得ない点が問題であった。注射剤は外来症例や軽快して退院する症例には使用困難である。

経口投与可能な Carbenicillin 製剤、Carfecillin が英国ビーチャム社により開発され、われわれも藤沢薬品工業株式会社を通じて本剤の供与をうけた。各種尿路感染症に使用してみたので、その成績を報告する。

組 成

Carfecillin の構造式は Fig. 1 のとおり、Carbenicillin のフェニールエステルであり、経口投与により腸管から吸収され加水分解を受け、Carbenicillin として血清中、尿中に認められることが判明している¹⁾。使用した製剤はフィルムコーティング錠であり 1 錠中に Carfecillin として 500 mg (Carbenicillin 換算力価 397 mg) を含有している。

Fig. 1 Structure of carfecillin

Molecular formula: $C_{23}H_{21}N_2O_6SNa$ (M. W. 476.5)

Chemical name: 6-(2-phenoxy-carbonyl-2-phenyl-acetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]-heptane-2-carboxylic acid sodium salt

対 象 と 方 法

昭和49年7月～50年2月の九大泌尿器科外来、入院症例のうち各種尿路感染症を有するものを対象とし、1日2 g 投与のものは毎食後と就寝前に4回分服とし、1日3

g 投与のものは毎食後に3回分服とした。小児1例だけは1日1 g、朝夕食後の2回分服としている。なお全例とも本剤の単独投与である。投与日数は3～7日間であり、内訳はTable 1に示すとおりである。年齢は23才から85才(ただし、1例は9才の小児)、性別は男性11例、女性9例であった。

観 察 項 目

下部尿路感染症では自覚症として、頻尿、排尿痛、残尿感の有無と程度、他覚症として尿混濁、尿蛋白、膿尿反応(ドンネ反応)の有無と程度、尿中細菌は塗抹と培養の結果を必須観察項目とした。上部尿路感染症では上記の項目の他に自覚症として腰痛、他覚症として発熱の有無を加えたものを必須観察項目とした。

臨床効果および副作用の判定

九大泌尿器科で従来から用いてきた効果判定基準により行なった。すなわち自覚症、他覚症、尿中細菌のすべてが正常化したものを著効、いずれか1つ以上の項目が改善あるいは消失したものを有効、すべて無変化のものを無効と判定した。

副作用にかんしては本剤投与開始から終了までにみられた症状と程度を観察した。

成 績

Table 2 のとおり、総合臨床効果は著効8例、有効5例、無効7例で有効率65%であるが、単純性の8例はすべて著効、複雑性の12例は5例有効、無効7例、有効率42%である。

尿分離菌の推移をみると Table 3 のとおりであり、*E. coli* 10株は9株消失し他の1株は *Enterobacter* へ菌交代していた。*Proteus vulgaris* 1株と、*Klebsiella* 2株のうち1株、*Serratia* 2株のうち1株、*Pseudomonas aeruginosa* 3株のうち1株は存続していた。*Staphylococcus aureus* 1株と *Pseudomonas aeruginosa* 3株のうち1株が消失していた。

CBPCに対する各分離菌別の3濃度ディスク法による感受性検査成績はTable 4に示すとおりで、本剤投与に

Table 1 Summary of carfecillin clinical investigation

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Basic disease	Obstruction	Daily dose (g)	Duration (days)	Pathogens	Sensitivity (CBPC)	Urine findings	Symptom	Side effect	Response
1	N. A.	♀	25	Acute cystitis		-	2	3	<i>E. coli</i> →(-)	++	++→-	++→-	-	Excellent
2	K. K.	♀	36	"		-	2	3	<i>E. coli</i> →(-)	++	++→-	++→-	-	"
3	S. M.	♀	24	"		-	2	3	<i>E. coli</i> →(-)	++	++→-	++→-	-	"
4	M. I.	♀	30	"		-	2	3	<i>Staph. aureus</i> →(-)	++	++→-	++→-	-	"
5	K. Y.	♀	23	"		-	2	3	<i>E. coli</i> →(-)	++	++→-	++→-	-	"
6	I. S.	♂	9	"		-	1	4	<i>E. coli</i> →(-)	+	++→-	++→-	-	"
7	T. M.	♀	32	Acute pyelonephritis		-	2	7	<i>E. coli</i> →(-)	++	++→-	++→-	-	"
8	M. T.	♀	28	Chronic cystitis		-	2	4	<i>E. coli</i> →(-)	+	++→-	++→-	-	"
9	O. T.	♂	60	"	Post op. bladder tumor Indwelling urethral catheter	+	2	7	<i>E. coli</i> → <i>Enterobacter</i>	++→-	++→+	++→-	-	Good
10	F. H.	♂	85	"	Post op. prostatic hypertrophy, Indwelling urethral catheter	+	2	7	<i>Ps. aeruginosa</i> → <i>Morganella</i>	→→	++→++	++→++	-	Failure
11	M. N.	♂	58	"	Post op. prostatic hypertrophy, Indwelling urethral catheter	+	2	5	<i>Serratia</i> → <i>Ps. aeruginosa</i>	→→	++→++	++→++	-	"
12	H. E.	♂	67	"	Prostatic hypertrophy	+	3	7	<i>E. coli</i> →(-)	++	++→-	++→++	-	Good
13	Y. Y.	♂	67	"	Prostatic hypertrophy	+	3	7	<i>Proteus vulgaris</i> → <i>Proteus vulgaris</i>	→→	++→++	++→+	-	Failure
14	N. S.	♀	24	"	Neurogenic bladder	+	3	7	<i>Klebsiella</i> → <i>Klebsiella</i>	→→	++→++	++→++	Nausea	"
15	T. S.	♂	65	Chronic pyelonephritis	Hydronephrosis	+	3	7	<i>Morganella</i> → <i>Serratia</i>	→→	++→++	++→+	-	"
16	M. K.	♂	69	"	Ileal conduit	+	3	7	<i>Serratia</i> → <i>Serratia</i>	→→	++→++	++→+	-	"
17	N. M.	♂	58	"	Rt. ureterocutaneous-tomy	+	3	7	<i>Ps. aeruginosa</i> → <i>Ps. aeruginosa</i>	→→	++→++	++→++	-	"
18	H. S.	♂	45	"	Rt. kidney stone	+	3	7	<i>Ps. aeruginosa</i> →(-)	-	++→+	++→-	-	Good
19	Y. M.	♀	69	"	Rt. kidney stone	+	3	7	<i>Klebsiella</i> → <i>Morganella</i>	→→	++→-	++→-	-	"
20	M. K.	♂	73	"	Prostatic hypertrophy	+	3	7	<i>E. coli</i> →(-)	++	++→-	++→+	-	"

Table 2 Clinical response

Infections		Excellent	Good	Failure	Total
Uncomplicated	Acute cystitis	6			6
	Acute pyelonephritis	1			1
	Chronic cystitis	1			1
Complicated	Chronic cystitis		2	4	6
	Chronic pyelonephritis		3	3	6
Total		8	5	7	20

Table 3 Bacteriological results

Organisms	Persisted	Replaced	Disappeared
<i>E. coli</i>		1	9
<i>Proteus vulgaris</i>	1		
<i>Morganella</i>		1	
<i>Klebsiella</i>	1	1	
<i>Serratia</i>	1	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	1
<i>Staphylococcus aureus</i>			1
Total	4	5	11

より尿中からほとんどが消失していた *E. coli* は (卅) が3株, (++) が4株, (+) が3株であり, (−) のものは認められなかった。その他の細菌では (++) であっ

Table 4 Disc sensitivity of causal organisms

Organisms	Sensitivity			
	卅	++	+	−
<i>E. coli</i>	3	4	3	
<i>Proteus vulgaris</i>				1
<i>Morganella</i>				1
<i>Klebsiella</i>				2
<i>Serratia</i>				2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				3
<i>Staphylococcus aureus</i>		1		

た *Staphylococcus aureus* (1株) を除き, すべて (−) であった。

副作用は1例 (症例14) に軽度の悪心を投与中継続して認めたが投与は中止していない。症例 6, 9, 10, 15, 17, 18, 19の7例については本剤投与前後の末梢血の赤血球数, 白血球数, BUN, GOT, GPT の検索を行なっ

Table 5 Laboratory data

No.	Name	Carfecillin administration	RBC (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	BUN (mg/dl)	GOT (Unit)	GPT (Unit)
6	I. S.	Before	457	9,200	16	20	10
		After			11	25	10
9	O. T.	Before	446	7,000	21	90	110
		After	434	5,800	18	50	65
10	F. H.	Before	389	6,300	15	25	14
		After	392	5,500	15	25	20
15	T. S.	Before	297	4,700	8	25	15
		After	367	6,300	11	32	20
17	N. M.	Before	372	11,800	20	45	20
		After	378	9,200	24	40	55
18	H. S.	Before			15	35	35
		After			12	25	50
19	Y. M.	Before	385	8,700	23	35	10
		After	355	9,200			

ている。症例9のGOT, GPTが投与前後ともにやや高値を示した以外はすべて正常値範囲内の変動であった (Table 5)。

考 按

CBPCの最大の難点は注射による投与に限定されることであった。CarfecillinはCarbenicillinに比べると投与経路が異なるのであるから血中濃度が低いのは当然だが、尿中排泄率はかなり高いことが基礎的研究により確かめられている。このことを考えると尿路感染症治療薬として有用ではないかと推察される。

自然治癒力が大いに関与する急性単純性の尿路感染症6例を含めて、単純性尿路感染症の8例は1日1～2g投与で3～7日目には全例著効と判定された。

再発、再燃を考慮に入れないければ3日間投与で充分と考えられる。

われわれが治療に困惑しているのはこのような単純性のものではなく、いわゆる複雑性尿路感染症である。今回も尿路に侵襲を加えた術後症例、尿道留置カテーテル中の症例、尿路変更を施行している症例、結石を尿路に有する症例、下部尿路通過障害の代表とも言うべき前立腺肥大症例、神経因性膀胱症例と基疾患は種々雑多であり短時日で菌の除去が不可能なものが多く認められた。このような症例には感染の増悪を防止し、腎機能の障害を招来しないようになんらかの抗菌剤を使用している。このような場合に使用する抗菌剤としては副作用ができるだけ少なくして臨床的に有用なものが理想である。

CarfecillinはPC製剤であるので、ショックとアレルギー反応を除くと副作用は少ないはずであり、このような使用目的にかなり適した薬剤と思われる。

すでに英国においては、尿路感染症にかなり有効であったとの報告が行なわれている²⁾。

Carfecillinの吸収、代謝には興味があるが抗菌作用はCarbenicillinと同程度である。

3濃度ディスク法では*E. coli*は(卅)が3株、(++)が4株、(+)が3株であった。(+)のうちの1株は本剤投与によりCBPCに(－)の感受性の*Enterobacter*に菌交代していた(症例9)が、(+)の他の2株は消失していた(症例6, 8)。(++)以上の感受性を示す*E. coli*のうち消失したにもかかわらず有効とされた2例中1例は症例20であるが、これは自覚症の中の腰痛が存続したためである。他の1例は症例12であるが、これは尿混濁、残尿感が高度に持続したためである。

複雑性のものの大半は1日3gを投与しているが3例

だけは1日2g投与となっている(症例9, 10, 11)。症例数が少ないので速断は差し控えたいが複雑性のものには3g以上投与したほうが血中濃度、尿中排泄率から考えて妥当ではないかと思われる。ただし現在の剤型はかなり大き目であるので、症例の中には嘔下が困難と訴えたり、粉末にして服用したと報告したものもあった(症例6)。剤型をやや小さくすれば服用が容易になると考えられ3～4g投与も却って行ない易くなるとと思われる。

本剤は経口用CBPC製剤であるので、*Pseudomonas aeruginosa*感染症例にも有用性が期待される。われわれは*Pseudomonas aeruginosa*感染症例は3例しか経験しなかったが、そのうち1例は臨床症状、尿中起炎菌、尿所見にも改善がみられて有効と判定した。1例では*Pseudomonas aeruginosa*は消失したが*Morganella*が出現し、症状・尿所見も不変、他の1例は菌も不変で無効と判定した。従来このような症例に有効な経口用抗生剤がみられなかっただけに有効症例がどのくらいみられるか症例を増して検討する価値があると思われる。

副作用は症例14の1例にだけ悪心を認めたがその他には認めなかった。また、末梢血の赤血球、白血球、BUNに対しても本剤投与による影響は認められなかった。症例9はGOTが本剤投与前90, GPTが110であったが、投与後にはGOT 50, GPT 65となり、退院時にはまったく正常値となっていた。

総 括

- 1) 九州大学泌尿器科外来、入院患者で尿路感染症と診断された20例にCarfecillinを投与した。
- 2) 著効8例、有効5例、無効7例、有効率65%であった。
- 3) 単純性尿路感染症8例はすべて著効であった。複雑性尿路感染症12例は有効5例、無効7例、有効率42%であった。
- 4) 細菌学的には20株中11株が消失しており、細菌学的有効率は55%であった。
- 5) 副作用は1例に悪心を認めた以外は認めなかった。

参 考 文 献

- 1) JONES, K. H.: The clinical pharmacology of BRL 3475. (Personal communication)
- 2) LEES, L. J. & J. W. HARDING: Urinary tract infections in general practice; a preliminary trial of carfecillin. Brit. J. Clin. Practice. 28: 349～352, 1974

CLINICAL STUDIES ON CARFECILLIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

JYOICHI KUMAZAWA, SEIICHI NAKAMUTA,
HIDEAKI ITO, SADAMU HIEDA and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka, Japan

- 1) Carfecillin was administered to 20 cases which were diagnosed as urinary tract infection among in- and out-patients of Department of Urology, Kyushu University.
- 2) Results obtained were excellent in 8 cases, good in 5 cases and failure in 7 cases, effective ratio being 65%.
- 3) All of 8 cases of simple urinary tract infection were excellent. Twelve cases of complicated urinary tract infection resulted in good in 5 cases and failure in 7 cases, effective ratio being 42%.
- 4) Bacteria disappeared in 11 strains out of 20 strains, bacteriologically effective ratio being 55%.
- 5) No side-effect was observed, except 1 case complained of nausea.