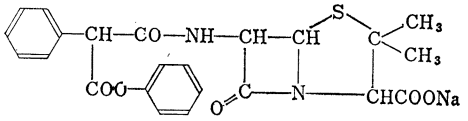
複雑性尿路感染症に対する Carfecillin (BRL 3475) の使用経験

川野四郎・高野信一・坂田鼎三
国立熊本病院泌尿器科（医長：川野四郎）

最近，複雑性尿路感染症は多剤耐性菌の増加とあいまって種々の人体的条件の変化により，ますます増加の傾向にあるが，その治療にあたっては，合併症を除去しない限り，いかに優秀な薬剤の投与をおこなってもその効果はあまり期待できない。しかしその合併症を除去できない例も少なくなく，その場合は副作用の少ない，感受性ある薬剤の長期投与によってこれを制圧し，腎機能の保存をはかることが目的となるが，残念ながらいまだ理想的な薬剤の出現はみられていない。

Carfecillin (BRL 3475) は下図のような構造式をもつあらたに開発された経口用ペニシリン製剤で，Carbenicillin のフェニールエステルである。したがって，本剤の投与は緑膿菌や変形菌などによる複雑性尿路感染症に対しても適応となると考えられる。

このたび，われわれは複雑性尿路感染症14例に対し，本剤を使用し，その臨床的検討をおこなったので報告する。



Molecular formula : $C_{23}H_{21}N_2O_6SNa$ (M. W. 476.5)
Chemical name : 6-(2-phenoxycarbony1-2-phenylacetamido)-3, 3-dimethy1-7-oxo-4- thia-1-azabicyclo〔3. 2. 0〕-heptane-2-carboxylic acid sodium salt

症例および投与方法

症例は昭和49年6月～50年2月に当科を受診した患者で，Table 1 に示すとおり，いずれもなんらかの基礎疾患を有するいわゆる複雑性尿路感染症患者14例で，男8例，女6例，年令は20才から77才，平均49.4才である。Carfecillin の投与方法はこれら基礎疾患を除去することなく，1日 3.0g を3回に分けて経口投与した。

投与期間は4～14日（平均10.1日）と比較的短期間に限定し，投与開始後4日目，8日目に後述のような項目で臨床効果を検討した。なお，原則として本剤の単独投与をおこなったが，基礎疾患に対して他の薬物投与をあわせておこなった例もある（症例12，14)。

臨床効果判定

一般に化学療法剤の投与による尿路感染症の検討をする場合，薬剤投与後の尿中細菌の検討がもっとも他覚的判定法といえるが，とくに，今回われわれが対象としたような複雑性尿路感染症では比較的自覚所見に乏しいため，尿所見がもっとも重要な治療効果判定の基準となる。したがって，われわれは，(a) 尿中細菌の消失（尿培養陰性化)，(b) 尿沈渣所見，とくに尿中白血球の消失を重視し，さらに自覚症状の消長などを加味して治療効果の判定をおこなった。

使用成績

複雑性尿路感染症14例に対し，Carfecillin を投与し，臨床的検討をおこない，次の成績を得た。詳細は Table 1 に示すとおりで，著効5例，有効5例，無効4例であった。疾患別による治療成績は Table 2 に示すとおり，尿路結石7例中著効1例，有効4例，無効2例，前立腺肥大症3例中著効2例，無効1例，神経因性膀胱2例はともに著効，水腎・高血圧症例2例中有効1例，無効1例であったが，その尿流障害の有無や腎機能の程度と効果との間に相関はみられなかった。起炎菌についてみると，Table 3 に示すように *Pseud. aeruginosa* が7株と最も多く，ついで *E. coli* 4株，*Prot. vulgaris* 2株，*Prot. mirabilis* 1株，*Klebsiella* 1株を分離したが，そのうち症例3に *E. coli* と *Klebsiella* の混合感染をみた (Table 1)。起炎菌別による治療成績は Table 3 のとおりで，*Pseud. aeruginosa* を分離した7例中1例に著効，5例に有効，*E. coli* は4例中3例に著効，*Prot. vulgaris* は2例ともに無効，*Prot. mirabilis* を分離した1例は著効であった。また，*E. coli* と *Klebsiella* の混合感染をみた症例3は無効であった。なお，投与量および投与期間についてみると，総投与量が多いほど良い成績が得られる傾向にあったが，症例も少なく，有意の差とするにはおよばなかった。また，分離菌の CBPC に対する Disc 感受性をみると (Table 1)，15株中1株が (+++)，2株が (++)，2株が (+) で (−) は10株であったが，(+) 以上の5株では著効3例，有効2例で無効例はなかった。いっぽう，(−) を示した10株中2例に著効，3例に有効をみた。

Table 1 Clinical results of carfecillin

No.	Age	Sex	Diagnosis	Urinary tract obstruction	Renal function	Causative organism		CBPC : Disc sensitivity	Urine		Carfecillin		Effectiveness	Side-effect
						Before	After		Before	After	Daily dose (g)	Days of treat.		
1	52	M	R. renal calculus (pyelonephritis)	+	Good	*Pseud. aeruginosa* 10^5	*Pseud. aeruginosa* 10^3	−	++	++	3.0	14	Good	−
2	51	M	L. renal calculus (pyelonephritis)	+	Good	〃 10^5	〃 10^3	−	++	++	〃	14	Good	−
3	21	F	Nephritis, Hypertension(cystitis)	−	Good	*E. coli* *Klebsiella* 10^7	*E. coli* *Klebsiella* 10^7	−	++	++	〃	7	Poor	−
4	74	M	Prostatic hypertrophy (pyelonephritis)	+	Poor	*Pseud. aeruginosa* 10^5	*Pseud. aeruginosa* 10^5	−	++	++	〃	4	Poor	−
5	58	F	R. renal calculus (pyelonephritis)	+	Poor	〃 10^5	—	−	++	++	〃	10	Good	−
6	20	F	L. ureteral calculus (cystitis)	+	Good	*E. coli* 10^5	—	+++ (5μg)	++	−	〃	7	Excellent	−
7	46	F	Neurogenic bladder (cystitis)	+	Good	〃 10^5	—	+ (50μg)	++	−	〃	7	Excellent	−
8	31	F	L. renal calculus (pyelonephritis)	+	Good	*Pseud. aeruginosa* 10^5	—	+ (50μg)	++	++	〃	14	Good	−
9	23	M	Bilat. renal calculus (pyelonephritis)	+	Poor	*Prot. vulgaris* 10^5	*Morganella* 10^4	−	++	++	〃	9	Poor	−
10	62	M	Hydronephrosis (pyelonephritis)	+	Poor	*Pseud. aeruginosa* 10^6	*Pseud. aeruginosa* 10^3	++ (20μg)	++	++	〃	14	Good	−
11	77	M	Prostatic hypertrophy (cystitis)	±	Good	〃 10^5	—	−	++	±	〃	7	Excellent	−
12	53	F	Neurogenic bladder (cystitis)	+	Good	*Prot. mirabilis* 10^5	—	−	++	−	〃	14	Excellent	−
13	54	M	L. renal calculus (pyelonephritis)	+	Poor	*Prot. vulgaris* 10^7	*Prot. vulgaris* 10^7	−	++	++	〃	14	Poor	−
14	69	M	Prostatic hypertrophy (cystitis)	+	Good	*E. coli* 10^5	—	++ (20μg)	++	−	〃	7	Excellent	Loose passage

Table 2 Clinical results classified by disease

Disease	Excellent	Good	Poor	No. of cases
Urolithiasis	1	4	2	7
Prostatic hypertrophy	2		1	3
Neurogenic bladder	2			2
Hydronephrosis Hypertension		1	1	2

Table 3 Clinical results classified by organism isolated from urine

Causative organism	Excellent	Good	Poor	No. of organism
Pseud. aeruginosa	1	5	1	7
E. coli	3		1	4
Prot. vulgaris			2	2
Prot. mirabilis	1			1
Klebsiella			1	1

副　作　用

本剤投与の一部の症例（症例3, 4, 5, 7）について，投与前および投与終了時に血液像，S-GOT，S-GPT，アルカリ性フォスファターゼ，BUN，血中クレアチニン，PSP試験，クレアチニンクリアランスについて検索をおこなったが，とくに異常はみられなかった（Table 4）。

ただ，症例14において投与3日目に軽度の軟便をみたが，本剤の投与を中止するほどのことはなく，投薬終了により軽快した。

考　　按

一般に尿路感染症とした膀胱炎では，まず尿中細菌の消失，ついで症状の改善，最後に尿所見が正常となり，病理組織学的所見はさらにおくれて改善するとされている[1]。したがって，薬剤投与の効果について検討するとき，尿中細菌の消長がもっとも他覚的判定基準といえるが，単純性尿路感染症の場合には，自然治癒の傾向がつよく，したがって各種薬剤の臨床成績を比較検討する場合，有効率に差がでにくく，その優劣を明確にすることは必ずしも容易ではない。いっぽう，複雑性尿路感染症の場合は，その基礎疾患の種類，程度により薬剤効果の客観的評価は困難ともされ，また基礎疾患を除去しないかぎり，有効な治療は望むべきもない。しかし，逆説的に考えるとそのような症例にこそ投与薬剤の臨床的検討をおこなうことにより，その優劣が判然とすることも考えられなくはない。したがって，われわれは，複雑性尿路感染症症例を対象にえらび，合併症を除去することなく，比較的短期間に Carfecillin を投与し，その臨床的検討をおこなった。

複雑性尿路感染症に対する薬剤の効果判定は前述のように多少問題はあるが，諸家の報告をみると50～70%の有効率とするものが多く[2)～6)]，われわれの成績でも14例中有効率71.4%であった。しかし，われわれの場合，症例数も少なく，短期間の検討であり，これらと直接の比較はできない。

複雑性尿路感染症の起炎菌は一般に多剤耐性菌である *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas* などの腸内常在菌といわれるものであるが，われわれの場合も，*Pseud. aeruginosa* が7株ともっとも多く，

Table 4 Movements of blood picture, hepatic function and renal function before and after carfecillin administration

No.	Treatment of carfecillin	Blood picture				S-GOT (u.)	S-GPT (u.)	Alkaline phosphatase (u.)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	PSP-test		Creatinine clearance (ml/min.)
		RBC	Hb(%)	Ht	WBC						15′	2°total	
3	Before	353	70	34	4,300	26	16	7.9	12	0.8	25%	87%	67.5
	After	381	70	36	5,100	26	14	7.3	11	1.5	49	88	62.2
4	Before	291	61	31	10,300	24	19	8.0	27	1.4	—		—
	After	331	64	33	10,000				18	1.0			
5	Before	416	84	40	9,800	—	—	—	21	1.7	—		—
	After	398	79	38	7,200				23	1.5			
7	Before	422	80	39	7,600	17	15	6.4	10	1.0	—		—
	After	446	88	42	8,300	22	11	6.0	10	1.4			

次いで *E. coli* 4株，*Proteus* 属3株，*Klebsiella* 1株であった。そのうち，*Pseud. aeruginosa* 7株は1例が著効，5例が有効と良好な成績であったが，CBPCに感受性あるものは2例にすぎなかった。*Proteus* 属はすべて CBPC に感受性なく，*Prot. vulgaris* 2株はともに無効，*Prot. mirabilis* 1株は著効であった。また，*Klebsiella* 1株も CBPC に感受性はなかったが，*E. coli* との混合感染例にみられたもので，無効であった。すなわち，本剤による治療成績はかならずしも起炎菌の CBPC に対する感受性と相関するものではない。ただ，*E. coli* はこれとやや異なり，4株中3株は CBPCに（+）以上の感受性をしめし，すべて著効例で，他の1株は *Klebsiella* との混合感染であった。

さきにわれわれは単純性尿路感染症の起炎菌である *E. coli* について O・K 抗原による血清免疫学的分類を試み，その薬剤に対する臨床成績の検討を報告したが[7)8)]，今回も患者尿から分離した *E. coli* について同様の方法で分類してみた。すなわち，すべての混合多価血清に凝集反応を示さなかった群（O型）は4例中3例で，これらはすべて著効例であったが，他の1例は同血清I型に反応したI型で，これをさらに既知の単価血清で細分類すると，$O_{86}a \cdot K_{62}$ であり，これは *Klebsiella* との混合感染例で無効例であった（Table 5）。このことはさきにわれわれが報告したように，O型は化学療法に対し良好な成績を示すのに対し，$O_{86}a \cdot K_{62}$ は治癒率が低い傾向にあることと一致するものである。

Table 5 Clinical results classified by O・K-serological groups of *E. coli* isolated in 4 cases

O・K types	Excellent	Good	Poor	No. of cases
O	3			3
I ($O_{86}a \cdot K_{62}$)			1	1

また，今回の対象を複雑性尿路感染症としたが，その合併症のうち，尿流障害，腎機能についてみると，本剤投与による治療成績との間に直接の相関はみられず，本症の複雑性をあらためて認識させられた。

副作用ははとくに認むべきものはなく，ただ症例14に軽度の軟便をみたが，本剤の投与を中止するほどのものではなかった。

結　論

複雑性尿路感染症14例に Carfecillin を 3.0g/日，4～14日投与し，著効5例，有効5例，無効4例の成績を得た。副作用はとくに認むべきものはなかった。

以上から，Carfecillin は尿路感染症に対し期待し得る薬剤と考えられる。

文　献

1) 西浦常雄：最近の細菌性膀胱炎の化学療法。臨泌 26：91～110，1972
2) 熊沢浄一，他：複雑性尿路感染症に対する DKB (3′, 4′-dideoxy kanamycin B) の使用経験。西日泌尿 35(2)：232～236，1973
3) 近藤捷嘉，他：慢性複雑性尿路感染症に対する Sulfobenzyl penicillin の臨床的検討。西日泌尿 36(4)：515～520，1974
4) 近藤捷嘉，他：尿路感染症に対する Carbenicillin (CBPC) の大量使用経験。Jap. J. Antibiotics 25：175～180，1972
5) 今林健一，宍戸仙太郎：泌尿器科領域における Sulbenicillin (SBPC) の使用経験。泌尿紀要 19：707～715，1973
6) 熊沢浄一，他：Vistamycin による尿路感染症の治療経験。Chemotherapy 20：195～199，1972
7) 川野四郎，他：尿路感染症における臨床的研究。日泌尿会誌 64：402～407，1973
8) 飯星元博，他：尿路感染症に対する Amoxicillin (BRL 2333) の使用経験。西日泌尿 36：272～277，1974

CLINICAL APPLICATION OF CARFECILLIN (BRL 3475) TO PATIENTS WITH COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

SHIRO KAWANO, SHINICHI TAKANO and TEIZO SAKATA
Department of Urology (Director : Dr. S. KAWANO),
Kumamoto National Hospital, Kumamoto, Japan

Fourteen cases with complicated urinary tract infections were treated by oral administration of carfecillin at a daily dose of 3.0g for 4 to 14 days.

Excellent results were obtained in 5 cases, good in 5, poor in 4. No appreciable side effects were observed throughout this series.

Laboratory examinations were took before and after carfecillin treatment in all patients showing no abnormal findings.

Considering the data described above, carfecillin is thought to be promising for treating urinary tract infections.