

CHEMOTHERAPY

慢性尿路感染症治療剤としての経口的 CBPC 製剤 (Carfecillin) 投与の試み

古 沢 太 郎

京都第二赤十字病院泌尿器科部長

(昭和 51 年 1 月 12 日受付)

尿路に限らず感染症の慢性化については Host ならびに Parasite それぞれに種々の原因があり、さらにそれらが複雑にからみあうところに臨床治療上ひじょうな困難を生ずるわけである。

投与治療薬剤の適応や投与方法が正しいことを前提とするならば、比較的単純な起因菌の薬剤耐性化あるいは菌交代などを除けば尿路感染症治療上の難治化すなわち慢性化原因の大半は宿主である尿路自身に存在し、尿路内異物などの問題もあるが、主に尿流障害に起因するものが多い。もちろん、腎盂腎炎のような場合にさえ経尿路良排泄性で良適応薬物を用いたとしても、罹患側腎機能の不良のため、せっかくの薬物もその大半は健康側から排泄されて所期の目的に反するような場合も少なくない。さらに加えて、術後あるいは宿主の加齢または併発疾患による一般状態の不良化などから広義の免疫学的な宿主の感染抵抗が減弱されるため、これらのときの感染症治療はいっそう複雑かつ困難なものとなる。

従って、元来難治な慢性尿路感染症の薬物治療のばあい、これらのことを充分念頭において行なわないと、いっそうその初期効果をあげることが困難となる。それだけに、慢性尿路感染症の薬物治療の効果判定にも極めて難しい問題があり、とうぜん、中には薬物投与以前またはこれと並行して発症の宿主側条件を改善しない限り薬物効果も初めから期待できないようなものもある。

また、膀胱内への留置カテーテル設置のような体外からの異物を尿路内に挿入することはそれだけ感染機会が多いことであると同時に尿路内異物の存在が尿路内炎症を頑症なものとして、ついには慢性化をもたらすことは周知のことである。このような場合、一般には炎症の再燃(再急性化)や再感染などの、いわゆる再発防止の意味もかねて抗生剤の投与が良く行なわれておる。すなわち、これらの場合の薬物投与は、とうぜんカテーテルの尿路内存置またその交換の反復などという条件にもかかわらず出来得ればそれにより惹起される尿路感染症の治療が目的であろうが、残念ながらこの点では急性単純性の尿路感染症の場合のようにはずかず、大半は結果的には、前述のような炎症再燃や再感染抑制に治療目的が止らざるを得ない場合が多い。従って、このような尿路内留置カテーテル設置による慢性尿路感染症の薬物治療効

果は次のカテーテル交換時までの間の感染症鎮圧効果と、次々と反復されるカテーテル交換によって惹起され易い再感染防止効果、の2通りの面から判定されなければならない。もちろんまた、これらの場合とうぜん再感染があるとすれば感染菌の交代も充分考えられるだけに、いっそうその薬物効果の判定や投与薬物の選定も難しいものとなる。これらのことからすれば、慢性尿路感染症治療時の投与薬物の選定には出来るだけ広範囲な菌感受性を有し、かつ、長期間投与でも副作用の少いという点をまず重視しなければならない。

この意味からいうならば、これから紹介する Carfecillin はこのような慢性尿路感染症の薬物治療時にはまず試みてみる薬物ではないかと思われる。

すなわち、Carfecillin は CBPC の Phenylester であって、経口的に摂取されたのち体内で加水分解されて CBPC を遊離するものである。

従来、CBPC の尿路感染症への治療成績などについては余りに多くの報告があるので、今さらここに述べるまでもないが、CBPC は広域スペクトル抗生剤であり、ことに変形菌や緑膿菌のような従来 PC 製剤では無効なものにも有効であることと、たとえ低感受性菌感染に対しても大量投与が可能なことから充分な臨床効果が得られ、かつはまた、副作用が極めて少ないなどの利点があったが、これまで残念なことには Na 塩としての注射剤だけしかないという欠点があり、外来的に慢性尿路感染症などへの応用がなかなか難しかった。ところが前述もしたような薬理で、CBPC を Phenylester 化することで経口的な CBPC 治療が可能になったのが Carfecillin である。

この Carfecillin の化学構造式や種々の薬理などについてはすでに詳細な多数の報告があるのでここで改めて紹介するまでもないが、本剤の臨床的应用についても急性単純性尿路感染症に対する治療成績を初め多数の報告がすでになされておるが、慢性尿路感染症への治療成績の報告は未だ本邦では少ないようである。

今回、種々な原因で慢性化し、各種の薬物投与にもかかわらず効果のなかった種々の慢性尿路感染症に対して、外来的に Carfecillin を副作用のない限り出来るだけ長期間投与を行なう機会があったので、小数例ながら

Table 1 Clinical effect of carfecillin in urinary tract infections

Case No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Anti-biotic before Carfecillin	Urine finding before treatment			Daily dose of g/time × time	Day	Total dose	Concomitant drug	Effect of early stage	Side effect
						Organism of culture (CEPC sensibility)	Pyuria	Organism of g/time × time						
1	O. A.	♂	67	Chronic pyelonephritis (Bil.-renal calculi)	CL NF	<i>Pr. mirabilis</i> 10 ⁴ (-)	(##)	(+)	1 × 3	216	648	—	Excellent	Anorexia (21 st day)
2	H. O.	♂	30	" "	NF ABPC GM CER	<i>Pr. mirabilis</i> 10 ⁵ (-)	(##)	(##)	1 × 3	190	570	—	"	
3	Y. H.	♂	65	Chronic cystitis (Neurogenic bladder) (Residual urine (+))	NF ABPC	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁴ (-)	(##)	(##)	1 × 3	187	561	—	Poor	
4	G. K.	♂	66	Chronic pyelonephritis (Prostatic carcinoma) (Residual urine (+))	CEZ GM	<i>Str. faecalis</i> 10 ⁴ (##)	(+)	(-)	1 × 3	82	246	Honvan Neuro-vitan	"	Diarrhoea (81 st day) Stopped dosing on 82 nd day
5	Y. K.	♂	72	Chronic cystitis (Prostatectomy postoperation)	CEZ ABPC CER	<i>Pr. vulgaris</i> 10 ⁵ (##)	(+)	(+)	1 × 3	185	555	"	Good	
6	H. F.	♂	67	" "	CEZ CER	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶ (-)	(+)	(##)	1 × 3	20	60	—	Poor	
7	H. K.	♂	67	" "	CEZ CER ABPC	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁶ (-)	(+)	(+)	1 × 3	14	42	—	Excellent	
8	I. O.	♂	76	Chronic cystitis (Cystostomy)	CER CER	(-)	(##)	(-)	1 × 3	52	156	—	"	
9	I. M.	♂	73	Chronic cystitis (Neurogenic bladder) (Residual urine (±))	NF	<i>Ps. aeruginosa</i> (-) 10 ⁷ <i>Pr. mirabilis</i> (-)	(+)	(##)	1 × 1	2	2	—	Uncertain	Diarrhoea (1 st day) Stopped dosing on 2 nd day
10	H. S.	♂	76	Chronic cystitis (Prostatic hypertrophy) Catheterization	GM	<i>Ps. aeruginosa</i> (-) 10 ⁶ <i>Str. faecalis</i> (-)	(+)	(##)	1 × 3	166	498	—	Excellent	
11	Y. M.	♂	79	Chronic cystitis (Prostatic hypertrophy) (Residual urine (±))	NF	<i>E. coli</i> 10 ⁷ (-)	(+)	(-)	1 × 3	116	498	—	Poor	
12	C. N.	♂	66	Chronic cystitis (Neurogenic bladder) (Residual urine (+))	NF	<i>Pr. mirabilis</i> 10 ⁵ (-)	(+)	(+)	1 × 3	14	42	Bisomin	Good	Soft stool (2 nd day) Stopped dosing after 2 weeks
13	R. K.	♂	59	Chronic urethritis (Chronic prostatitis)	GM NF Mino-cycline	(-)	(+)	(-)	1 × 3	81	243	—	Poor	

14	T. S.	♀	62	Chronic cystitis (Bladder diverticulum) Residual urine (±)		<i>Str. faecalis</i> (-)	10 ⁷	(+)	(#)	1×3	7	21	—	Fair	Diarrhoea (3rd day) Stopped dosing on 8th day
15	T. N.	♂	47	Chronic urethritis (Chronic prostatitis)	ABPC Minocycline	(-)		(+)	(-)	1×3	28	84	—	Good	
16	Y. M.	♂	50	Chronic pyelonephritis (Calculi of R-Solitary kidney)	ABPC	<i>Staph. aureus</i> (#) <i>Klebsiella</i> (-) Intestinal bacilli (+)	10 ⁵	(#)	(-)	1×3	28	84	—	Poor	
17	S. O.	♂	30	Chronic urethritis (Chronic prostatitis)	ABPC	(-)		(+)	(-)	1×3	95	285	—	Fair	
18	F. U.	♂	82	Chronic pyelonephritis (Prostatic hypertrophy) Catheterization		<i>Pr. rettgeri</i> (#) <i>E. coli</i> (+)	10 ⁷	(+)	(#)	1×3	100	300	Uroca- lun Segon- tin	Poor	Anorexia (100th day) Stopped dosing on 100th day
19	G. M.	♂	54	Chronic pyelonephritis (R-renal calculi) Ileal conduit	NF	<i>Pr. vulgaris</i> (-)	10 ⁶	(+)	(+)	1×3	47	141	Prim- peran Neuro- vitan	Fair	
20	M. T.	♂	70	Chronic cystitis (Prostatectomy postopera- tion)	ABPC	(-)		(+)	(-)	1×3	43	129	—	Excel- lent	

それらの観察成績について述べる。

投 与 対 象

投与症例は Table 1 に示すとおり、昭和 49 年 11 月～50 年 7 月に当科で受診した ♂, 19(30～82 歳), ♀, 1(62 歳) 計 20 例で、しかも、全例とも PC 剤のアレルギーの既往のなかったものである。

主対象疾患別：慢性膀胱炎 11 例、慢性腎盂腎炎 6 例および慢性尿道炎 3 例である。

1) 慢性膀胱炎の 11 例中 4 例は前立腺肥大症術後に併発のもので、3 例は神経因性膀胱機能不全に、2 例が前立腺肥大症の対症治療中に、1 例は瘢痕性尿道狭窄による膀胱瘻設置中に、他の 1 例は膀胱頸部狭窄と膀胱憩室に併発した唯一の女性例であり、これらのうち、対症的な膀胱留置カテーテルを設置しておいたものは 2 例(前立腺肥大症 1(No. 10), 尿道狭窄による膀胱瘻 1(No. 8)) にすぎなかった。なお、非留置カテーテルで多少とも排尿困難を伴うものが 5 例みられ、この中で、残尿が常に 50 cc 以上みられたものは 2 例(神経因性膀胱機能不全 2(症例 No. 3, 12)) で、時に 50 cc 以上みられるものが 3 例(神経因性膀胱機能不全 1(症例 No. 9), 前立腺肥大症 1(症例 No. 11), 膀胱憩室 1(症例 No. 14)) であった。

2) 慢性腎盂腎炎の 6 例中、腎結石を伴うものが 4 例(No. 1, 2, 16, 19), 慢性膀胱炎からの逆流によると考えられたものが 2 例(前立腺癌 1(No. 4), 留置カテーテル設置中の前立腺肥大症 1(No. 18)) であった。

3) 慢性尿道炎の 3 例は全て慢性前立腺炎を併存しておいた。

投与開始時の尿細菌培養分離状況：これも Table 1 に示すとおりで、全例とも本剤投与前にすでに他の抗生剤投与を受けておいたためか、尿沈渣鏡検上では感染所見があっても培養上の難発育性とも思われる培養陰性を示したものが 5 例みられた(症例 No. 8, 13, 15, 17, 20)。

投与方法および投与量

1 錠中 500 mg (CBPC 換算 397 mg 相当量) のものを 1 日量 6 錠 (3 g) として毎食後ないしは 8 時間毎 3 分服として投与した。

なお、副作用のあった場合は直ちにその旨を投薬医に申告し、その指示に従うようにした。

副作用出現あるいは突然の通院困難事情の発生などのない限り対象疾患の性格上、できるだけ長期投与してその経過を観察するようにした。

投与期間別：結果的には、1 カ月未満 7 例 (2 日：No. 9, 7 日：No. 14, 14 日：No. 7 および 12, 20 日：No. 6, 28 日：No. 15 および 16), 1～2 カ月 3

Table 2-A Chronic cystitis cases (10 cases)

Case No.	Underlying diseases	Before			After 2 weeks			After 1 month			After 2 months		
		Pyu-ria	Orga-nism (Microscopy)	Organism (Culture)	Pyu-ria	Orga-nism (Microscopy)	Organism (Culture)	Effect	Pyu-ria	Orga-nism (Microscopy)	Organism (Culture)	Effect	Effect
3	Neurogenic bladder, Residual urine (+)	##	##	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁴	##	##		(-)	##	##	Intestinal bacilli 10 ⁷	(-)	(-)
5	Prostatectomy postoperation	+	+	<i>Pr. vulgaris</i> 10 ⁶	+	-	<i>Staph. epidermidis</i> 10 ³	(#)	±	-	<i>Klebsiella</i> 10 ³	(#)	(#)
6	"	##	##	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶	##	##	<i>Klebsiella</i> 10 ⁴	(-)					
7	"	##	+	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁶	-	-	(-)	(#)					
8	Cicatricial urethraphraxis (Cystostomy)	##	-	(-)	-	-	(-)	(#)	-	-	(-)	(#)	52 nd (-)
10	Prostatic hypertrophy Catheterization	+	##	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Str. faecalis</i> 10 ⁶	±	-	<i>E. coli</i> 10 ⁷	(#)	-	-	<i>E. coli</i> 10 ⁷	(#)	(#)
11	Prostatic hypertrophy Residual urine (±)	##	-	<i>E. coli</i> 10 ⁷	-	-	<i>E. coli</i> 10 ³	(#)	##	##	<i>E. coli</i> 10 ⁷	(-)	(#)
12	Neurogenic bladder, Residual urine (+)	+	+	<i>Pr. mirabilis</i> 10 ⁶	±	-	(-)	(#)					
14	Bladder diverticulum Residual urine (±)	##	##	<i>Str. faecalis</i> 10 ⁷	±	+		8th (+)					
20	Prostatectomy postoperation	+	-	(-)	##	-	<i>Klebsiella</i> 10 ³	(#)	-	-	<i>Enterobacter</i> 10 ³	(#)	(#)

Table 2-B Chronic pyelonephritis cases (6 cases)

Case No.	Underlying diseases	Before			After 2 weeks			After 1 month			After 2 months		
		Pyu-ria	Orga-nism (Microscopy)	Organism (Culture)	Pyu-ria	Orga-nism (Microscopy)	Organism (Culture)	Effect	Pyu-ria	Orga-nism (Microscopy)	Organism (Culture)	Effect	Effect
1	Bil. renal calculi	##	+	<i>Pr. mirabilis</i> 10 ⁴	—	—		(##)	—	—	<i>E. coli Klebsiella</i> 10 ³	(##)	(#)
2	"	##	##	<i>Pr. mirabilis</i> 10 ⁵	—	—		(##)	—	—	<i>Staph. epidermidis</i> 10 ³	(##)	(#)
4	Prostatic carcinoma, Residual urine (+)	++	—	<i>Str. faecalis</i> 10 ⁴	—	—	<i>Klebsiella</i> 10 ³	(##)	##	##	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	(—)	(—)
16	Calculi of R-Solitary kidney	##	—	<i>Staph. aureus Klebsiella</i> Intestinal bacilli 10 ⁸	##	—	<i>Staph. aureus</i> Intestinal bacilli 10 ⁵	(—)					
18	Prostatic hypertrophy Catheterization	+	##	<i>Pr. rettgeri E. coli</i> 10 ⁷	+	##	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵	(—)	+	##	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	(—)	(—)
19	R-renal calculi Ileal conduit	+	+	<i>Pr. vulgaris</i> 10 ⁶	±	—		(+)	±	—	<i>Pr. vulgaris</i> 10 ⁶	(+)	

Table 2-C Chronic urethritis cases (3 cases)

Case No.	Underlying diseases	Before			After 2 weeks			After 1 month			After 2 months		
		Pyu-ria	Orga-nism (Microscopy)	Organism (Culture)	Pyu-ria	Orga-nism (Microscopy)	Organism (Culture)	Effect	Pyu-ria	Orga-nism (Microscopy)	Organism (Culture)	Effect	Effect
13	Chronic prostatitis	++	—	(—)	++	—		(—)	+	—	(—)	(—)	(±)
15	"	+	—	(—)	—	—		(#)					
17	"	+	—	(—)	±	—		(#)	±	—	(—)	(+)	(+)

例(No. 8, 19 および 20), 2~3 カ月 2 例(No. 4 および 13), 3~4 カ月 2 例(No. 17 および 18), 5~6 カ月 2 例(No. 10 および 11), 約 6 カ月 3 例(No. 2, 3 および 5) および約 7 カ月 1 例(No. 1) となった。

効果判定基準

すでに述べたように、併存疾患や留置カテーテルの併用などもあり、必ずしも単純性尿路感染症の場合のように判定し難いことが投与前から充分考えられたので、1. 投与初期(1 カ月以内)治療効果と、2. 長期投与(1 カ月以上)の再発抑制効果に分けて治療効果を判定した。

1. 投与初期治療効果：全例で、投与1カ月間以内での尿路感染症症状への効果を次のような基準で判定した。すなわち、自覚症状(発熱、頻尿、排尿痛など)と他覚症状(尿所見一主として尿沈渣鏡検所見)がともに全く消失したものを著効とし、これらの自および他覚症状のうちどちらか1つが消失したものを有効とした。なお、自および他覚症状の小項目(発熱、頻尿、排尿痛、尿中白血球および細菌)の1または2項目が消失した場合はやや有効とした。もちろん、自ならびに他覚症状とも全く改善されないものは無効とした。

また、留置カテーテルを施行しておるものでは、尿所見の改善を主として、尿中白血球ならびに細菌とも消失したものは著効、どちらかいっぽうが消失したものを有効とした。

なお、副作用出現などの理由もなしに、投与開始後1カ月未満内で来院しなかったものでは最終来院時の成績をいっおう効果判定対象とした。また、副作用のため投与開始後1カ月未満で投与を打ち切らざるを得なかった症例では、投与中止時点での成績について同様基準で判定を行なった。

なおまた、副作用のため投与開始後6日間以内で投与を中止した場合は効果判定対象から除外し、副作用だけの検討対象とした。

2. 長期投与の再発抑制効果：対象疾患の性格上、投与開始後1カ月以内の初期効果が認められたとしても、その後も充分再発の可能性が考えられるような症例が多かったので、副作用のない限り、できるだけ長期間投与を行ない、それらの対象症例毎に再発(再燃および再感染)の抑制(予防)効果を観察検討した。

結果的には、このような1カ月以上の長期投与観察例は前述もしたように20例中13例であった。

副作用の観察方法

自覚的副作用については患者申告を基本とし、こちらから積極的な問いかけは行なわなかったが、来院時毎にできるだけ注意深く観察を行なった。まんいち患者から

副作用と思われる症状が申告された場合には、その申告症状を中心に慎重かつ充分な検討を行ない、爾後の投与継続が困難と思われる場合は直ちに投与を打ち切り、また、併用しても本剤効果に直接影響がない薬物で副作用も軽減できる薬物などがある場合はそれらを併用して投与を継続した。

他覚的副作用については腎および肝機能ならびに血液成分に及ぼす影響変化などに中心をおき、Table 3に示すような各種血清生化学的検査や血液成分検査を2~4週毎に投薬終了後2週目まで施行し観察した。中には投与終了後数カ月間追跡観察したものもある。

治療成績

1. 投与初期治療効果成績：

前述の基準に従い治療効果を判定した成績はTable 1に示すとおりである。

ただ、症例No. 9は投与のごく初期に副作用と思われる激しい下痢が出現したため、その時点で投与を中止したので効果判定対象から除いた。また、No. 15 および 16ともそれぞれ総計4週間本剤を投与したことになるが、両症例とも投与開始後2週目1度来院しただけでその後來院しないため、やむなく2週間服用後の成績で効果を判定したものである。

No. 9を除いた19例での投与1カ月以内での初期治療効果は結果的には次のとおりである。

すなわち、著効6、有効3、やや有効3および無効7(36.8%)であり、有効以上は19例中9例(47.4%)で、やや有効をもこれに含めると19例中12例(63.2%)となる。

2. 長期投与の再発抑制効果成績：

すでに述べたように、慢性尿路感染症の治療効果の判定はなかなか難しいが、感染症自体も単一尿路器管内に限局されるよりは経過とともに尿道から腎盂に至るまで広汎に拡大して治療目標のポイントの選定に苦勞することも少くない。あるいはまた、結石、挿入カテーテル、縫合糸などの異物の存在などが、いっそう炎症の再燃や感再染を助長し易いことも周知の事実である。

したがって、慢性尿路感染症の治療効果を判定する場合は単純性急性の場合とは自らその効果判定の基準も異なるべきであることも当然で、まして、投薬期間も長期間に及ぶ例が少くないことも考え併せると、効果判定上複雑な問題を提起し易い。

もちろん、緑膿菌などの好感受性薬物の少い菌にたまたま感染しただけであったが、起因菌の確認や有効薬物の選定までに期間を要しただけの慢性化というような比較的単純な尿路感染症も存在するだろうが、これらの場合は良感受性の薬物を初期から投与さえすれば効果もと

Table 3 Laboratory test (1)

Table 3 Laboratory test (3)

[illegible]

うぜん良好であった筈である。しかし、このような Parasite に因のある比較的単純な例は案外少くて、大多数の慢性尿路感染症は前にも述べたような複雑な因子で構成される慢性化原因を有するものである。

慢性尿路感染症に限らず、慢性感染症は投与初期に有効であっても、長期間の経過をとるとということからも、長期投薬の間にその感染症の再発がみられるような場合ではその薬物の効果判定はなかなか難しいものとなる。まして、留置カテーテルの更新や残尿測定のためのカテーテル挿入などを反復せざるを得ないような症例などでは直接再感染危険の頻度が高いと考えられるだけに、いっそう難しいものとなる。投与期間を限定した中で、個々の症例に限るかあるいは同一条件の症例群についての投与経過中の炎症の再燃や再感染の抑制を含めての効果判定はある程度可能であるが、それもその期間や対象の区分のしかたに問題がない訳でもない。

ことに、今回のように、投与期間を限定せず、しかも対象が少数例の場合では特定薬物の総括的效果を検討することは、いっそう困難というべきで、そのために、本報告のように、まず投与初期という再発原因の少いおおよそ一定短期間内での治療効果成績の一括検討と、不定長期投与期間内での個々の症例毎のそれぞれの期間内における再発抑制効果成績の観察とに分けざるを得なかった。もっとも中には、投与初期に無効であってもその後の再発や増悪抑制はもちろながら長期間投与ということの有効化するかどうかという期待で長期間投与を継続したものもある。

ともかく、参考までに、いちおう観察できた 19 例について、さらにこれらを主対象疾患毎に区分し、投与開始後 2 週目、1 カ月目および 2 カ月目の尿所見を中心として判定したそれぞれの効果を Table 2(A, B, C) で示し、なお、2 カ月以上投与した例についてのその後の投与経過成績についてはそれぞれで投与期間にも長短もあって表示するのも困難かと思われるので個々の症例毎にふれて述べてみることにする。

1) 慢性膀胱炎症例群 (Table 2-A)

投与期間別では、1 カ月未満は No. 6, 7, 12 および 14 の 4 例、1~2 カ月は No. 8 および 20 の 2 例で、そのほかの 4 例はいずれも 5~6 カ月に及ぶものである。比較的短期間で投与を中止したのは、副作用の出現や比較的単純な原因での慢性化と考えられたもので、有効なまま中止あるいは無効なまま他剤に転換したものである。そのほかは、結果的にも無効であっても、腎盂腎炎などの併発のような感染の拡大や再感染などの抑制効果を見るために長期間投与を行なったものである。

No. 3 は長い既往を有する脊髄損傷に起因する神経因

性膀胱機能不全に慢性膀胱炎の併発した例で、残尿が 50~100 cc くらい常にみられるものでもあり、本剤投与経過中は逆行性腎盂腎炎などの併発はなかったが、膀胱炎状態は全く不変で、尿培養上では菌交代の反復がはげしくみられたものである。

No. 5 は前立腺摘出後に潜在癌の併発を知り、除癌術後抗男性ホルモン治療をも併用したもので、本剤投与で膀胱炎症状は比較的早期から改善されたが、投与後 9 週目および 4 カ月目の 2 回それぞれ *Klebsiella* の再感染症状がみられたが本剤投与の続行でいずれも短期間にこれらを鎮圧し、投与中止時には尿所見もほとんど改善されておったものである。

No. 10 は術不能な前立腺肥大症症例で、対症的に経尿道的膀胱留置カテーテルを施用し、その後間もなく頑固な尿感染所見が出現したもので、本剤投与後は尿所見が早期から改善されたが投与 6 週目くらいからは白血球を欠く *E. coli* の細菌尿の状態となり、投与 3 カ月目に 1 回尿中白血球も多数出現して *E. coli* による再燃を思わす状態もあったが、そのまま本剤投与を継続してこれも短期間に鎮圧し、その後中止時まで再発はみられなかった。

No. 11 も術不能な前立腺肥大症症例で、残尿も時に 20~30 cc くらいを示す程度のまま留置カテーテルも行なわないう経過観察中に頑固な膀胱炎を併発したもので、本剤投与で短期間に尿所見は改善されたが、1 カ月目、13 週目および 4 カ月目の 3 回それぞれで *E. coli* による再発を反復したが、本剤投与を続行することでいずれも短期間でこれを鎮圧したものである。

No. 8 は一般状態不良のまま投与期間も 52 日間に過ぎなかったが、前立腺および会陰部膿瘍から併発した瘢痕性尿道狭窄のため膀胱瘻作成後に頑固な膀胱炎を併発したもので、本剤投与までも時々カテーテル交換に伴う再感染を併発したものであり、本剤投与後は 1 カ月目までは尿所見も著しく改善されたが、7 週目頃から *E. coli* の再感染があり、その後 3 日間なお本剤の投与を続行したが腎盂腎炎も併発するようになったのでやむなく他剤に転換したものである。

この No. 8 のように、再感染までの 7 週目までの成績は全く著効と判定して良いような成績であったにもかかわらず、再感染後は無効のまま感染も拡大（増悪）した場合、再感染抑制効果は無効、しかし、投与開始後再感染発生時までの尿感染治療効果は有効と、全く相反する結果ともなるが、これに似たような症例は慢性尿路感染症の治療上決して少なくないだけに慢性尿路感染症治療時の単一薬物の効果の評価判定は難しい。

以上を小括すると、慢性膀胱炎を主対象とした 10 例

中で本剤を1カ月以上投与したものは6例で、このうち投与中止時までに再発抑制効果の完全にあったものは4例であった。

2) 腎盂腎炎症例群 (Table 2-B)

本症例群では投与開始後2週目に来院後は未来院のNo. 16を除いていずれも比較的長期間投与を行なった。すなわち、1~2カ月投与例はNo. 19, 2~3カ月投与例はNo. 4, 3~4カ月投与例はNo. 18, 6~7カ月投与例はNo. 2, さらに7カ月間投与を行なったものはNo. 1である。

No. 1および2はいずれも両腎盂または腎杯に拇指頭大までの結石を数個有し、これに頑固な感染性水腎の形で慢性腎盂腎炎が併発しておったものである。従来から一時的に有効な薬物もあったが、薬物投与を中止すると腎盂腎炎の再発を反復するものであった。両例とも投与直前の尿培養分離菌は *Proteus mirabilis* で投与2週目から尿中所見は全く改善され、以後投与中止時まで尿所見の再悪化もみられず、尿培養成績もNo. 2が投与2カ月目に *Proteus vulg.* を 10^8 と臨床の有意感染を窺わせることが1回あっただけでいずれも投与中止時まで有意の菌数を得ることもなく、投与中止後3カ月の今日まで再発が両例ともみられてない。

No. 4は常に40~50 cc くらいの残尿を伴う前立腺癌に慢性膀胱炎を併発し、さらに逆流性の慢性腎盂腎炎を合併したものである。本剤投与前後には発熱発作はなかったが、頑固な尿感染がつずき血中白血球増加も著明であった。投与開始後2週目は尿所見も著しく改善されたようにみえたが、4週目くらいから *Klebsiella* の再感染があり、なお本剤投与を継続したがこの再感染抑制効果は投与中止の82日目までみられなかった。当然のことながら血中白血球も最後まで正常に戻らなかった。この原因は起因菌(再感染菌)の本剤抵抗性に主因があったものと解釈している。

No. 16は前にも述べたように、投与2週後以降は来院しておらないので2週目までの成績で判定せざるを得ないが、尿所見になんらの改善がみられないところから2週目では無効と判断した。

No. 18は5年以前から常に血清BUN値が30~40 mg/dl, 血清Creatinineも20 mg/dl前後を示す腎障害と心不全を合併した前立腺肥大症例で、それ以後今日まで対症的に経尿道的留置カテーテルを施行しておる症例でもあり、慢性膀胱炎に慢性腎盂腎炎を併発しており、本剤投与後は2週目に尿培養に菌交代を示してその後も投与中止時まで一貫して同一菌種(*Klebsiella*)を分離したものである。また、尿中白血球や細菌の所見も投与後なら変化せず無効と判定したものである。この場

合も無効の原因は腎障害の存在ということも全く否定はできないが、むしろ本剤に抵抗の強かった *Klebsiella* が起因菌であったことに意義があるように思われた。

No. 19は7年前膀胱癌のため膀胱全摘出と回腸導管作成術をうけ、その後右腎結石をも併発してから時々高熱発作を伴う腎盂腎炎を反復する症例である。本剤投与直前にも 37.8°C に及ぶ発熱と尿感染がみられたもので、投与後2週目には発熱も消失し、尿中白血球は減少、細菌も消失しておった。この傾向は投与中止時まで続いたが、尿培養分離菌は依然として最後まで同一菌種(*Proteus vulg.*)が同一菌量($10^8/\text{ml}$)分離されたものである。すなわち、臨床的にはいちおうある程度の効果を認めたが、尿培養成績からは、たんに再燃を抑制しておるに過ぎない経過を示したものと思われる。もっとも、本例の場合は遊離回腸導管からの蓄尿について培養を行なっておる点で一般の場合と必ずしも同一視できない面も考える必要もあろう。

以上を小括すると、慢性腎盂腎炎を主対象とした6例中で、本剤を1カ月以上投与したものは5例で、この中、再発を投与中止時まで完全に抑制し得たものは3例である。

3) 慢性尿道炎症例群 (Table 2-C)

いずれも慢性前立腺炎の併発がみられたものである。慢性前立腺炎の治療は薬物だけではなかなか困難であることは周知の事実で、これらに相関して併発する尿道炎の治療も結果的には慢性前立腺炎を完全に鎮圧しない限り、一時的に奏効したかにみえても間もなく再発を反復し易いものである。また、逆言すると、治療に抵抗する頑固な細菌性尿道炎にはなお詳細に診ると慢性前立腺炎の合併しておることが極めて多い。

No. 13は8カ月以前から各種薬物治療を行なったが一進一退を繰返した頑症で、投与前1度前立腺分泌物培養から *Pseudomonas* を分離したことがあり、本剤を81日間投与した経過中には1度やや有効のような所見を示したこともあったが、全般的には最後まで尿所見、前立腺分泌物所見でも不変のままに終わった無効例である。

No. 15は投与開始後2週目に来院以後に再び来院しなかったもので、結果的には全投与量の4週目の所見を欠くので軽々には判定できかねるが、2週目の所見に限りてこれを投与前の所見と比較すると、自覚症状も著しく改善され、尿所見も消失し、尿道および前立腺分泌物所見もほとんど異常所見がなく、いちおう有効と判定し得るような症例であった。

No. 17は比較的発症が新しいものであったが、他剤を投与してもなかなか治癒しなかった頑症で、本剤を約3カ月間(95日間)投与した症例である。投与開始後

2週目で自覚症状はほとんど消失し、尿所見、尿道および前立腺分泌物所見も改善されており、この傾向は投薬中止まで維持されて再発もみられず、最終的には本剤中止とともに抗生剤投与を中止して今日まで経過をみているが、前立腺分泌物だけに時として白血球だけが(±)に出現する程度である。

以上を小括すると、慢性尿道炎を主対象とする3例中本剤を1カ月以上投与したものは2例で、この2例中再発を抑制できたものは1例であった。

結論的には、Carfecillin を1カ月間以上投与可能であった慢性尿路感染症 13 症例中、それぞれの投与中止時までの炎症再燃や再感染の抑制効果のみられたものは8例(61.5%)であった。

副 作 用

20 例の全例について観察が行なわれた。なお、これら出現副作用については Table 1 にもそれぞれ該当症例のところで併記しておいた。また、副作用についても、治療効果の場合と同様に投与初期に出現したものと、長期間投与後に発生したものとに分けて述べることにする。

1. 自覚的副作用

1) 発 疹

予じめ PC 製剤のアレルギーの既往を厳しくチェックしたためか、発疹を示した症例はなかった。

2) 胃腸症状

i) 投与初期出現例

イ) 胃のもたれ感からの食欲不振が No. 1 の1例でみられた。すなわち、投与3週目くらいから時々胃のもたれ感があり、その後消化剤などを併用することにより約7カ月間投与が結果的には可能であった。

ロ) 軟便または下痢を訴えたものは、軟便を No. 12 の1例に、また、下痢は No. 9 および 14 の2例にみられた。すなわち、軟便出現の No. 12 では服薬2日目から軟便となったため、3日目くらいから自ら乳酸菌製剤のビオスミンを併用したところ軟便もほぼ正常に戻って、そのまま2週間服薬を継続できたというものであったが、下痢などの再発危険も考えてそれ以後の本剤投与は中止した。また、No. 9 は下痢を訴えた症例中では最も激しい症状を呈したもので、初回 1g(2錠)服用後から激しい下痢が出現したため1日間休薬し、翌日下痢も小康を得たので再び 1g 服用したところ再び前回と同様な激しい下痢が出現したので、服薬を中止したものである。この下痢も服薬中止後間もなく回復したという。ついで、No. 14 は服薬 3~4 日くらいから軟便となり、その後次第に激しい下痢となったため8日目からの服薬を中止したもので、この症例も服薬中止後は間もなく下

痢も改善されたという。

ii) 長期間投与後出現例

イ) 胃のもたれ感から食欲不振を訴えたものが No. 18 に1例みられた。すなわち、投与 100 日目くらいから本症状が出現したため、自ら服薬を中止して来院したが、たまたま、投与前から固定した古い腎機能障害がある上に、本剤効果も無効のまま、以後の本剤投与を打切ったものである。服薬中止後は食欲も正常に戻ったという。

ロ) 下痢を訴えたものは No. 4 の1例にみられた。すなわち、本剤投与開始後 81 日目にはじめて急に激しい下痢が出現して服薬を中止したもので、本症例は前立腺癌の抗男性ホルモン治療の目的で合成卵胞ホルモン製剤(ホンパン1日 300 mg)をも併用しており、しかも後述もするように、その頃たまたま腎肝・機能障害を思わせる血清生化学検査値もみられ、また、本剤投与効果も無効のまま投与を中止した。

以上述べたように、これら長期間投与後出現の2例が前の投与初期のものと異なるのは、いずれも胃腸障害出現前にすでに投与前からの慢性腎障害や本剤投与後出現した腎・肝障害などの併発がみられる点で、これらの全身的な悪条件が胃腸障害の出現を助長したものと考えられる。

3) そのほかの自覚的副作用

全くみられなかった。

以上の自訴に基づく副作用を小括すると、発疹出現は0、胃腸障害については、初期出現では胃もたれからの食欲不振1例、軟便1例および下痢2例、計4例で、長期間投与後出現では胃もたれからの食欲不振1例と下痢1例、計2例であった。なお、これらの胃腸障害は、いずれも服薬中止後間もなく正常に戻った。

2. 他覚的副作用

本剤投与の血液成分、肝および腎に及ぼす影響を Table 3 に示すような項目で、本剤投与直前から投与中止後までおよそ 2~4 週間の間隔で、各患者の肘静脈から採血して測定し観察した。中では投与期間が短いなどやむを得ない事情で本剤投与前または投与中の成績を欠くものが 1, 2 あるが、投与開始2週間以後来院しなかった No. 15 の1例を除いた 19 例についてこれらを観察し得たものである。

なお、これらの場合もとうぜん投与初期出現のものと長期間投与後出現のものに分けて検討されるべきであるが、結果的には本剤投与初期(1カ月以内)に前述の各他覚的副作用と思われる変化は全くみられなかった。

1) 血液成分に及ぼす影響

測定した全例に見るべき異常変化はなかった。ただ

し、血小板測定法変更により 50 年 3 月以後は血小板数の正常値範囲がやや低値となっている (2 月以前の正常範囲: $25\sim70(\times 10^4)$, 3 月以降: $18\sim30(\times 10^4)$)。ことに, No. 8 は血小板性貧血をも合併しておいた症例であるが, この貧血の経過にも本剤はなんらの悪影響を与えなかった。

2) 肝機能に及ぼす影響

本剤投与により肝機能障害の出現したと考えられるものは No. 4 の 1 例だけであった。すなわち, No. 4 では投与終了直前の投与開始後 77 日目頃から S-GOT および GPT が上昇し, さらに下痢の出現のため本剤を中止した翌朝 (82 日目) では S-GOT は 56, S-GPT は 66 までそれぞれ上昇したが, 投与中止 2 週間後にはこれらも正常に戻った。

これに反して, No. 1 ではむしろ本剤投与直前および投与開始 1 カ月後くらいまで S-GOT が 90 および 97, また, S-GPT が 45 および 44 とそれぞれ上昇しておいたが, 投与開始 1 カ月半後頃からはいずれも次第に下降し, 投与開始 3 カ月後頃からは正常値に落ち着いた。これは後述もする腎機能の場合と同様に, 本剤投与による腎盂腎炎の改善が全身的機能の改善を招いた結果と考えておる。

3) 腎機能に及ぼす影響

明らかに血清 BUN ならびに Creatinine も並行して上昇し, 本剤投与による腎障害と認められたのは肝障害を招いた症例と同一の No. 4 だけであった。

すなわち, No. 4 では投与開始から 3 週目くらいまでは血清 BUN ならびに Creatinine は正常値を示しておいたが, 5 週目くらいからまず血清 BUN だけが 20.5 mg/dl と上昇し, その時の血清 Creatinine は 1.1 mg/dl に過ぎなかった。その後, 8 週目では血清 BUN は 13.5 mg/dl, 血清 Creatinine 0.8 mg/dl と一時正常値に戻ったが, 12 週目に再び血清 BUN が 21.0 mg/dl, 血清 Creatinine 1.3 mg/dl と上昇し, 投与中止の翌朝 (投与開始後 82 日目) には血清 BUN 25.5 mg/dl, 血清 Creatinine 1.6 mg/dl と上昇しておいたが, 投与中止 2 週間後には血清 BUN 18.0 mg/dl, 血清 Creatinine 1.3 mg/dl と下降し, その後間もなく両者とも正常値に戻った。

本症例は前述もしたように, 前立腺癌治療の目的で合成卵胞ホルモン製剤を本剤と併用しておいたものであるが, 本剤投与中止後は肝および腎機能障害とも速やかに改善されたところを見ると, 機能障害の主因が本剤投与にあったことは否定できないが, 心血管系の障害危険もあるホンパンとの併用がこれらの障害影響を助長したのかも知れない。

しかし, 主対象疾患が慢性膀胱炎で腎盂腎炎を併発していないことが異なるが, 同様な併用を行なった No. 5 においては, むしろ高齢で投与期間も長かったにもかかわらずこれらの障害がみられなかったことからみると, 必ずしもホンパンとの併用による影響とも直ちに断定する訳にもゆかない。

いずれにしても, 結果的には No. 4 の腎機能障害度は肝の場合と同様に軽度で, かつ可逆的なものであった。

このほかに, 血清 Creatinine は本剤投与開始後も全期間ほとんど正常範囲なのに反し, 血清 BUN 値だけがやや正常より一過性に高値を示したのが No. 3, 8 および 10 の 3 症例にみられたが, その上昇度も高くはない点から直ちに腎障害の影響と断定するには躊躇する。

また逆に, 肝機能の場合と同様に, No. 1 では投与直前から投与初期までは明らかに血清 BUN も Creatinine も高値であったのに, その後の投与経過とともに, これらの値も下降して正常に戻ったが, このことは, 本剤投与による腎盂腎炎の改善からもたらされた腎機能の改善を示すものにはほかならない。

また, 本剤投与前からすでに固定された, 腎機能障害のみられた症例が 2 例 (No. 11 および 18) あったが, 本剤投与による腎機能障害の増悪影響は 2 例ともみられなかった。もっとも, No. 11 は血清 BUN 値だけがやや高値であるだけで, 血清 Creatinine 値はほぼ正常値であったもので, これに反して, No. 18 は 5 年前から血清 BUN 値が $30\sim40$ mg/dl と異常高値で, 血清 Creatinine 値もこれに並行して $1.9\sim2.2$ mg/dl と高かったものであるが, 本剤投与効果もみられなかったが, 腎機能増悪の影響もみられなかった。

以上の他覚的副作用について小括すると, 本剤投与により血液成分に影響を与えたものは 0, 肝および腎機能に明らかな障害を及ぼしたものは各 1 例で, しかもこれらはいずれも同一症例であり, かつその障害程度は軽くて可逆的なものであった。

む す び

1. 慢性尿路感染症の 20 症例 (慢性膀胱炎 11 例, 慢性腎盂腎炎 6 例および慢性尿道炎 3 例) に Carfecillin 1 日 3g 3 分服投与を行なった成績を検討した。

2. 投与開始後 1 カ月以内の初期効果は極く早期の激しい下痢のため投与を中止した 1 例を除く 19 例について判定し得たが, その成績は著効 6, 有効 3, やや有効 3 ならびに無効 7 であり, 有効以上は 47.4%, やや有効以上は 63.2% であった。

3. 1 カ月以上長期間投与の可能であった 13 症例中, それぞれの投与中止時まで再発抑制効果のあったものは 8 例 (61.5%) であった。

4. 自覚的副作用としては胃のもたれ感からの食欲不振2例, 軟便1例および下痢3例, 計6例の胃腸障害だけがみられた。これらのうちで投与初期(1カ月以内)にみられたものは, 胃もたれからの食欲不振1例, 軟便1例および下痢2例, 計4例であった。

5. 他覚的副作用としては血液成分に及ぼす影響を示したものは0, 明らかに肝および腎機能障害を招来したものはそれぞれ1例みられたが, この1例は同一症例でみられたものであり, しかもこれらはいずれも長期間投

与中に出現したもので, かつその程度は軽く可逆的であった。

文 献

- 1) JONES, K. H.: The clinical pharmacology of BRL 3475. (Personal communication)
- 2) 石神襄次, 他: Carfecillin の二重盲検法による急性膀胱炎に対する臨床評価。Chemotherapy 23(7): 2497~2509, 1975
- 3) 河田幸道, 他: 慢性尿路感染症の再発に対する臨床的研究。Chemotherapy 23(2): 720~735, 1975

CLINICAL TRIALS OF ORAL PREPARATION OF CARBENICILLIN (CARFECILLIN) FOR CHRONIC URINARY TRACT INFECTIONS

TARO FURUSAWA

Department of Urology, Kyoto Second Red Cross Hospital

1. Carfecillin was given at daily dose of 3 g in 3 divided portions to 20 patients with chronic urinary tract infections (chronic cystitis in 11, chronic pyelonephritis in 6 and chronic urethritis in 3) to investigate the clinical effect of carfecillin.

2. The clinical effect of carfecillin within one month after the start of administration was noted in 19 patients except one patient who stopped receiving the drug because severe diarrhea occurred in the initial stage. The effect was excellent in 6 patients, good in 3, fair in 3 and poor in 7, and the effective rate of good to excellent was 47.4% while that of slight to marked was 63.2%.

3. Thirteen patients could be given the drug for one month or longer. The recurrence suppression effect of carfecillin was seen in 8 (61.5%) of these patients.

4. As subjective side effects, 6 patients had gastrointestinal disturbances: anorexia due to gastric malaise in 2; soft stool in 1; and diarrhea in 3. Side effects at the initial administration period were anorexia in one patient; soft stool in 1; and diarrhea in 2.

5. No abnormal findings were noted in the results of hematology except hepatic disturbance and renal disturbance in one patient. These symptoms which developed after long-term treatment were slight and reversible.