慢性尿路感染症に対する, Carfecillin の再発抑制効果, ならびに治療効果

 \mathbf{H} 原 達 雄 東京都立豊島病院泌尿器科 斎 藤 功 東京共済病院泌尿器科 卓 足 立 青梅市立総合病院泌尿器科 \equiv 宮 村 降 社会保険埼玉中央病院泌尿器科

(昭和 50 年 11 月 5 日受付)

(I) 緒 言

最近,泌尿器科的感染症の内で,慢性尿路感染症の占める割合が,しだいに増加する傾向が見られる。とくに,高令者においてその傾向が顕著であるが,これは,最近,泌尿器科患者に高令者が増えており,尿路の手術や処置をうける患者が増加したことや,しかも,高令者では,侵襲に対する制約があるので,尿路のカテーテル留置などの姑息的な手段で治療されている場合が多いことに1因がある。

年々、新らしい抗菌剤が開発され、また、基礎疾患に 対する治療法も進歩しているが、慢性尿路感染症は依然 として難治で、容易に再発をくり返して、年余にわたり、時には生涯患者を苦しめている。われわれ、日常の 臨床にたづさわる泌尿器科医は、慢性尿路感染症に少量 でも効果があり、時に長期にわたる連用を行なっても安 全な、副作用の少ない、しかも、経口投与のできる抗菌 剤の出現を切望している。

Pseudomonas と Proteus spp. は、慢性尿路感染症に おいて出現頻度が高く、重要な原因菌であるが、従来の 多くの抗菌剤に耐性であることが多く、とくに経口剤で の治療はほとんどの場合、不満足な結果に終っている。

今回、著者らは、新らしい経口 Carbenicillin である Carfecillin による、慢性尿路感染症の再発抑制効果と、 Pseudomonas および Proteus spp. が原因となった慢性 尿路感染症の治療効果を検討したので報告する。なお、検討期間は昭和 50 年 2 月から 7 月である。

Carfecillin は、Carbenicillin の Phenyl ester で、Pseudomonas と Proteus spp. の多くに対して、比較的高い抗菌力を示しており、その血中、尿中濃度から考えて、これら両種の菌による慢性尿路感染症治療に際し、従来の経口抗生剤よりも高い有効性が期待できる。

(II) Carfecillinの慢性尿路感染症再発抑制効果の検討

1. 対象

検討に参加した表記 4 病院に通院中、あるいは入院中の慢性尿路感染症患者で、尿沈渣に毎視野(10×40)10 コ以上の白血球を認め、さらに、尿培養で 10⁵/ml 以上の細菌を検出した症例に対し、まず、Table 1 に示したような 3 通りの抗生剤の注射による治療を行なった。この治療の結果、尿培養が陰性となった症例が 28 例あり、この 28 例を対象にして、Carfecillin の 再発抑制効果を検討した。

対象の 28 例は、いずれも、Table 2 に示したような 基礎疾患を有する慢性複雑性の尿路感染症であるが、尿

Table 1 Initial treatment

Drugs	Rou- tes	Doses	No. of Pts.
Gentamicin	i. m.	80~120 mg 3~6 days	21
Carbenicillin	i. v.	$2.0 g 4\sim 7 days$	4
Cephalosporin	i. m.	$2.0 g 4\sim 5 days$	3
Total			28

Table 2 Underlying disease

Diseases	No. of Pts.
Benign prostatic hypertrophy	9
Neurogenic bladder	7
Urinary stones	3
Urethral stricture	3
Prostatic tumour	3
Bladder tumour	2
Hydronephrosis	1
Total	28

Table 3 Site of infection

Diagnosis	No. of Pts.
Chronic cystitis	23
Chronic pyelonephritis	2
Chr. pyelonephritis plus chr. cystitis	3
Total	28

Table 4 Age distribution

Table 4 Age distribution				
Age (years)	No. of Pts.	%		
31~40	2	7.1		
41~50	3	10.7		
51~60	1	3. 6		
61~70	8	28. 6		
71~80	12	42.9		
81~90	2	7.1		
Total	28	100		

Table 5 Organisms isolated from urine before the initial treatment

Species	No.	1 %
E. coli	7	21.2
Klebsiella	7	21.2
Proteus mirabilis	5	15. 2
Proteus vulgaris	2	6.1
Pseudomonas	3	9.1
Enterobacter	2	6.1
Other G. N. R.	3	9.1
Enterococcus	2	6.1
Staphylococcus	2	6.1
Total	33	100

路にカテーテル留置のある恵者は、今回の検討に加えなかった。感染部位は、Table 3 に示したように、腎盂2例、膀胱23 例、腎盂と膀胱の両方に感染があるもの3例で、下部尿路の感染症例が多くなっている。性別は、男子17 例、女子11 例で、年齢は、最低39歳、最高83歳、平均64.8歳で、Table4に示したように70歳代がもっとも多い。

注射剤による治療の前の尿培養で分離された菌の種類を Table 5 に示した。混合感染症例が5 例 あって,分離菌株総数は33 株となった。

腎機能、肝機能に重大な障害のある患者、および過去 に薬剤過敏症の既往のある患者は対象から除外した。

2. 検討方法

注射剤による最初の治療終了後, 直ちに, Carfecillin

Table 6 Result of the suppressive treatment

Day of test	Total No. of Pts.	Result	No.	%
7 th day	24	Success Relapse	21 3	87. 5 12. 5
14 th day	28	Success Relapse	18 10	64. 3 35. 7

Table 7 Organisms isolated from urine during and after the suppressive treatment

Species	No.	%
E. coli	4	33. 3
Enterococcus	3	25. 0
Klebsiella	1	8.3
Proteus mirabilis	1	8. 3
Staphylococcus	1	8. 3
Genus unclear		
GNR	1	8. 3
GPC	1	8.3
Total	12	100

1 日量 2.0g を分4で 14 日間 投与 した。14 日間の Carfecillin 投与で、再発の抑制が成功した症例 は、その後7日間、一切の抗菌剤の投与をせずに経過を観察した。

尿培養は、Carfecillin 投与前(初期治療終了後)、投 与7日目、投与14日目に行なった。

Carfecillin 投与終了後,無投薬で経過観察した 症例 では,観察期間終了後 (Carfecillin 投与終了後7日目) にも尿培養を行なった。

Carfecillin による再発抑制効果の判定は、もっぱら 尿培養所見だけによって行なった。すなわち、投与7日 目、あるいは、14 日目の尿培養のいずれかに 細菌が検 出された場合には、菌種、菌数にかかわりなく、再発と みなした。

一部の症例で、Carfecillin 投与の前後に、BUN、Creatinine、GOT、GPT、Al-Pase、および末梢血の Hb 濃度ならびに血球数の測定を行なった。

3. 成績

Carfecillin 投与7日目の尿 培養は,28 例中24 例についてだけ行なってあるが、細菌が陽性であったのは3 例だけであった。14 日目の尿培養では、7日目に細菌陽性であった3例の内の1例が陰性となり、新たに、8 例が細菌陽性となったので、結局、10 例が細菌陽性となったので、結局、10 例が細菌陽性となった (Table 6)。

	Time of isolation MIC and No. of organisms				m . 1				
Time of isolation					>100	Total No.			
Before the initial treatment	1	2	2	3	2	3	0	14	27
During and after the suppressive treatment					1	2	0	6	6

Table 8 Distribution of MIC of carbenicillin for isolated organisms

Table 9 Infection site of relapsed cases

Site of infection	Total No. of Pts.	No. of relapsed Pts.	%
Chr. cystitis	23	10	43.5
Chr. pyelonephritis	2	0	0
Chr. cystitis plus pyelonephritis	3	1	33. 3

再発した 11 症例から分離された細菌の菌種と頻度をTable 7 に示した。11 症例中1例が混合感染例で,分離菌株の総数は 12 株となった。これを,最初の治療の前の尿培養の結果(Table 5)と較べてみると,再発時の尿培養で,Enterococcus の出現頻度が高くなったことと,Pseudomonas がまったく分離されなくなったことが目立っている。また,症例別に検討してみると,再発時に前と同一の菌種が分離された症例は3例だけで,残りの8例では菌が変っており,再発の内の大多数が再感染によるものである可能性を示している。Carbenicillinの MIC についてみると,再発時に分離された菌では,治療前の菌より,MIC が高いところに集中している傾向がある(Table 8)。

感染部位との関係では、Table 9 に示したように、 下部尿路感染症例に再発が多くなっている。

Carfecillin 投与終了時に尿培養陰性で、その後、無投薬のままで経過を観察した症例は 15 例あって、その内の3例は、Carfecillin 投与終了後7日目の尿培養の結果、再発を認めた。分離された菌は、Klebsiella、Rettgerella、Staphylococcus aureus 各1例であった。

28 例中 2 例に, Carfecillin 投与中に胃腸障害(7 日目 から胃痛および嘱気 1 例, 3 日目からゲップ 1 例) が認められたが症状は軽く, とくに治療を行なうことなく自然に治癒した。

4. 小括

Carfecillin による, 慢性複雑性尿路感染症の再発抑制効果を検討したところ, 7日目までで87.5%, 14日目までで64.3% に抑制効果が認められた。

再発症例についてみると、11 例中8例が治療前と菌 種が違っており、再発のうちの多くが再感染によるもの

Table 10 Underlying disease

Diseases	No. of Pts.
Neurogenic bladder	7
Urinary stones	5
Bladder tumour	2
Urethral stricture	2
Benign prostatic hypertrophy	1
Prostatic tumour	1
Total	18

と推定できる。

再発時に分離された菌で CBPC の MIC の 低 いもの はなかった。また、菌種では、Enterococcusの出現頻度 が高かった。

再発は、上部尿路感染症例より、下部尿路感染症例に 多かった。

再発しなかった症例のうち、15 例につい て7日間の無投薬期間を置いて観察したところ、新たに3例が再発した。

(III) Pseudomonas および Proteus による慢性 尿路感染症に対する Carfecillin の治療効果

1. 対象

外来通院中の慢性尿路感染症患者で、尿培養で菌数が 10⁸/ml 以上の *Pseudomonas* あるいは *Proteus* spp. が分離され、しかも、尿沈渣に毎視野 10 コ以上の白血球が認められた 18 例に対し Carfecillin 投与を行なった。

これら 18 例は、Table 10 に示したような基礎疾患をもった、慢性複雑性の尿路感染症であるが、尿路にカテーテルを留置してある症例は今回の検討に 加え なかった。症例を感染部位別にみると、Table 11 のとおり、慢性腎盂腎炎 4 例、慢性膀胱炎 12 例、慢性腎盂腎炎と慢性膀胱炎が合併したもの 2 例で、下部尿路感染症が多くなっている。性別は、男女各 9 例で、年齢は、最低24 歳、最高 79 歳で、Table 12 に示したように 40 歳代がもっとも多く、平均は 53.8 歳であった。

対象 18 例の内の 10 例は,今回の Carfecillin による治療以前に,すでに他剤による治療を行なっており,

Table 11 Site of infection

Species	No. of Pts.
Chronic cystitis	12
Chronic pyelonephritis	4
Chr. pyelonephritis plus chr. cystitis	2
Total	18

Table 12 Age distribution

Age (years)	No. of Pts.	%
21~30	1	5. 6
31~40	0	0
$41\sim 50$	7	38. 9
51~60	4	22. 2
$61 \sim 70$	3	16. 7
71~80	3	16. 7
Total	18	100

その内容は、Amoxicillin 5 例、CEX 2 例、NA 2 例、T 不明素 1 例であるが、その効果は、いずれも極めて不満足なものであった。

2. 検討方法

18 例中の 14 例に対しては、Carfecillin 1日 3.0gを分3で7日間投与し、4 例に対しては、4.0gを分4で同じく7日間投与した。投与前後に、尿沈渣検査と尿培養検査を行なった。

治療効果は、治療前後の膿尿と細菌所見を指標とし、 各々を、つぎにのべるような3つの基準に分け、9通り の組合せを作って、これによって判定した。

すなわち、膿尿については,

- i 正常化…投与前の程度の如何を問わず、投与後 に白血球が毎視野4コ以下になったとき
- ii 改善…投与前(+)~(冊)の場合,投与後に毎視 野 5~15 コになったとき
- iii 不変…上記以外の場合

細菌については、

- i 陰性化…投与後尿培養陰性であるか,または, 交代菌が 10⁸/ml 未満のとき
- ii 減少…投与前 10⁸/ml 以上の同じ菌が、投与後 10³/ml 未満に減少したとき
- iii 不変…上記以外の場合

以上の6つの基準の9通りの組合せの内で,膿尿が正常化し,細菌が陰性化した場合を著効とし,膿尿,細菌ともに不変の場合および膿尿が改善であっても細菌不変の場合を無効,それ以外のすべての場合を有効とした。

Table 13 Result

Pyuria Bacteriuria	norma- lized		unchan- ged	Total
sterilized	1	1	3	5
diminished				0
unchanged		1	12	13
Total	1	2	15	18

Table 14 Organisms isolated from urine before and after the treatment

Species	No. of strain before the treatment	No. of strain after the treatment
Pseudomonas	8	6
Proteus mirabilis	7	2
Proteus vulgaris	3	1
Rettgerella	1*	1*
Enterococcus	1*	0
Staphylococcus	1*	0
E. coli	0	4
Total	21	14

^{*} Mixed infection

3. 成績

治療結果を Table 13 に示した。投与期間が 14 日の 症例が 2 例あった。

著効1例,有効4例,無効13例で,著効有効率は 27.8% であった。

治療前後の尿培養での分離菌を Table 14 に示したが, 治療前には3例の混合感染例があって菌株数は 21 株に なっており,治療後にも1例の混合感染があって、菌株 数が 14 株になっている。著効は、Proteus mirabilis 症例で、有効は、Pseudomonas と Proteus vulgaris が 各2症例であった。

無効症例についてみると、治療前と同じ細菌が治療後にもひきつづいて検出された症例が9例あり、この9例は、Pseudomonas 6例、Proteus mirabilis の混合感染症例が2例、Proteus vulgaris 1 例であった。菌交代を起したのは4例で、いずれも Proteus mirabilis の症例であり、交代して出現した細菌は、いずれの場合も E. coli であった。

Disc 感受性別細菌学的効果は Table 15 に示した。 感受性菌では,11 株中5株に菌消失が認められたが, 感受性なしまたは,不明株では,菌減少1株だけで他は 全て不変であった。

投与3日目くらいから、悪心と食欲不振をきたした患者が2例あったが、症状は軽く、投薬を中止せずに自然に治癒した。再発抑制療法の症例も併せて Carfecillin

Table 15 Bacteriological et	ffect by	sensitivity
-----------------------------	----------	-------------

Species (No. of strain)	Sensiti- vity	Bacteriological effect			m 1
	to CBPC disc	Steri- lized	Dimini- shed		Total
Pseudo- monas (8)	+~#	2	0	3	5
	_	0	0	1	1
	Unknown	0	0	2	2
P. mira- bilis (7)	+~#	1	0	2(2)*	3
		0	0	3(1)*	3
	Unknown	0	0	1(1)*	1
P. vul- garis (3)	+~#	2	0	1	3
	_	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0
P. ret- tgeri (1)	+~#	0	0	0	0
	_	0	0	0	0
	Unknown	0	1	0	1
Total	+~#	5	0	6(2)*	11
	_	0	0	4(1)*	4
	Unknown	0	1	3(1)*	4

* Alternation of flora

Fig. 1 Influence on the renal function

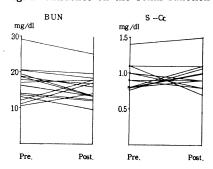
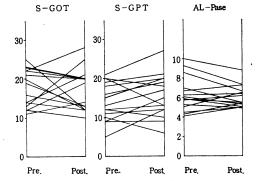
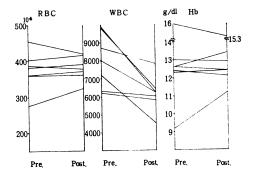


Fig. 2 Influence on the liver function



投与前後の BUN, Creatinine を Fig. 1 に, GOT, GPT, および Al-Pase を Fig. 2 に, 末梢血の Hb, 血球数を Fig. 3 に示したが, そのいずれにも薬剤の投与によ

Fig. 3 Influence on the hematological findings



ると思われる変動は認められなかった。

4. 小括

Pseudomonas と Proteus spp. が分離された 慢性複雑性尿路感染症に対し、Carfecillin による治療を行なったところ、著効有効率は 27.8% であった。

Pseudomonas 症例に無効例が 多く、8例中6例で治療後にも同じ菌を認めた。

菌交代を起したのは、すべてProteus mirabilis の症例で、交代して出現した菌は、すべて、E. coli であった。

(IV) 考 按

慢性尿路感染症の約 80% は、基礎疾患をもつ複雑性尿路感染症であるが1),慢性複雑性尿路感染症を、永続的に治癒させることは、極めて困難なことである。したがって、尿路感染症を治癒させるためにも、まず、基礎疾患を治療すべきであるが、現実には、基礎疾患に対する有効な治療手段がないことが多く、姑息的に、カテーテル留置を行なうことなどによって、ますます感染を続的にしてしまっている。このような患者に、強力なの学療法を行なえば、一時的に、尿を無菌化し、膿尿の程度を改善することはできる。しかし、この状態を長く保つことはできず、多くは抗生剤の中止後短時日で感染が再発してしまう。河田らによれば、化学療法によって保中細菌を陰性化したあと、治療を中断すると、1週間後に 28%、2週間後に 47%、3週間後には 64% の患者に感染が再発するという2)。

慢性尿路感染症患者の大部分はほとんど自覚症状もなく、積極的治療の効果も一時的でしかないので、多くの 患者が少量の Sulfa 剤が尿路殺菌剤を投与される だけ で、たんに経過観察としかいえないような状態に置かれ ているのが現状である。

慢性尿路感染症の再発は、下部尿路感染症の場合に頻度が高く、再燃より再感染である場合が多いとされている^{2~5})。したがって、患者の易感染性の状態が解消するまでの比較的長期間を安全に投与できる、副作用が少なくてしかも抗菌力の強い経口抗菌剤が、慢性尿路感染症

の再発抑制のためには、ぜひとも必要である。

今回、著者らは、GM、CER、CBPC の注射用製剤で慢性尿路感染症を治療したあとに、Carfecillin を 14 日間投与して再発抑制効果を検討したが、その結果、7 日目までで 87.5% 14 日目までで 64.3% の症例の再発を抑制することができた。この結果は、Carbenicillin indanyl sodium による河田ら²⁰の検討、すなわち、任意の抗菌剤の投与によって尿中細菌を陰性化したのち、同剤を投与して、5~7 日目までで 80%、10~14 日目までで 58% の症例の再発を抑制しえたというものと、ほぼ同等の成績である。

今回の Carfecillin 投与は、14 日間という短期間で、この薬剤を少量長期間投与して、どの程度有効、かつ安全に慢性尿路感染症の再発を抑制しうるかについては、また別の問題として考えねばならない。実際に、今回の検討においても、Carfecillin 投与を中止した あと、7日目にすでに 15 例中 3 例、20% の患者が再発しているし、やはり抗菌剤の投与だけによって慢性尿路感染症の再発を control することには、一定の限界が ある と考えるべきである。

Carfecillin による, Pseudomonas と Proteus が原因 菌である慢性尿路感染症の治療は, 著効有効率が 27.8% であった。この比較的低い有効率は, 対象菌を Pseudomonas と Proteus にかぎったためによることは もちろ んであるが, 内容的には Pseudomonas 症例で菌が消え ないものが多かったことと, Proteus mirabilis 症 例 で 菌交代を起したものが多かったことによっている。

一口に慢性尿路感染症と言っても, 実際には, 極めて 慢性かつ複雑性のものから、比較的単純なものまでが含 まれている。したがって、多数例についての検討で、あ る薬剤の有効率を他の薬剤のそれと比較することは、対 象の内容を同一にそろえることができないのであまり意 味はないのであるが、今回の Carfecillin の治療効果を、 同様な経口 Carbenicillin 製剤である Carbenicillin indanyl sodium と比較してみると,名出ら⁶⁾は、緑膿 菌感染症 23 例を対象とし、上部尿路感染症 14 例中有 効 4 例, やや有効 3 例, 無効 7 例で明らかな有効率 28.6 %、やや有効も含めると 50% であり、また、下部尿路 感染症9例では有効率 44.4% であったと報告してお り、また近藤ら⁷⁾は、Pseudomonas および Proteus sp. による尿路感染症について検討を行ない、Pseudomonas 12 株中 6 株消失, Proteus sp. 8 株中 2 株 消 失 という 結果を得ている。

これらの結果に比べると、Carfecillin の 臨 床 効果 27.8% は、若干低いようであるが、対象疾患、投与期間、判定基準も異なっているので単純に比較することは

できない。

(V) 結 論

慢性尿路感染症に対する Carfecillin の再発抑制効果 および治療効果を検討して、次の結論をえた。

- 1. 慢性複雑性尿路感染症患者 28 例に対して行なった再発抑制効果検討の結果は、1日 2.0g を 投与することによって、7日目まで 87.5%、14 日目まで 64.3%の症例の再発を抑制することができた。この結果は、この薬剤が、短かい期間にかぎれば、充分な再発抑制効果をもっていることを示している。
- 2. Pseudomonas, Proteus spp. による慢性複雑性 尿路感染症に対する治療効果は、有効率 27.8% であった。これらの菌種による慢性尿路感染症で、ことに基礎 疾患がある症例では、経口抗生剤による治療にはいまだ 一定の限界があるように思われる。

参考 文献

- 西浦常雄,河田幸道:外来診療における尿路感染症。日本医事新報 2589:25~29,1973
- 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 23:720~734, 1975
- KUNIN, C. M.: Microbial persistence versus reinfection in recurrent urinary tract infections. Antimicr. Agents & Chemoth. -1962: 21~25, 1963
- 4) PRYLES, C. V. et al.: Serological characterization of Escherichia coli, study in acute and recurrent urinary tract infections in infant and children. Pediatrics 36: 219~224, 1965
- MC GEACHIE, J.: Recurrent infection of the urinary tract: Reinfection or recrudescence? Brit. Med. J. 1:952~954, 1966
- 6) 名出頼男, 他: Indanyl-carbenicillin の 泌尿 器 料領域における応用。Chemotherapy 23(2): 704 ~710, 1975
- 7) 近藤捷嘉,他: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

THE SUPPRESSIVE AND THERAPEUTIC EFFECT OF CARFECILLIN ON CHRONIC URINARY TRACT INFECTION

Tatsuo Tahara

Department of Urology, Tokyo Municipal Toshima Hospital

Isao Saito

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

TAKUZO ADACHI

Department of Urology, Ohme City General Hospital
RYUZO MIYAMURA

Department of Urology, Saitama Chuo Hospital of Social Health Insurance

The suppressive and therapeutic effects on chronic urinary tract infection have been investigated on carfecillin, synthetic penicillin preparation for oral use, and following results were obtained.

- 1. After the elimination of the bacteriuria of 28 cases with chronic complicated urinary tract infection by the injection of GM, CBPC or CER, we administered carfecillin at a daily dose of 3 g to these cases and investigated the suppressive effect on the recurrence of bacteriuria. As a result, the suppressive effect was obtained in 21 cases (87.5%) after 7 days and 18 cases (64.3%) after 14 days.
- 2. Carfecillin was administered at a daily dose of $3\sim4$ g to 18 cases with chronic complicated urinary tract infection, of which the causative organisms were *Pseudomonas* or *Proteus* spp. The therapeutic effect was obtained in 5 cases (27.8%).