

緑膿菌性複雑性尿路感染症に対する carindacillin の再評価

渡辺 豊彦・竹中 皇・門田 晃一・櫻本 耕司・林 俊秀
 畠 和宏・小野 憲昭・津川 昌也・公文 裕巳・大森 弘之
 岡山大学泌尿器科*

近 藤 捷 嘉
 岡山赤十字病院泌尿器科

早 田 俊 司
 鳥取市立病院泌尿器科

那 須 良 次
 十全総合病院泌尿器科

赤 枝 輝 明
 津山中央病院泌尿器科

片 山 泰 弘
 玉野市民病院泌尿器科

(平成 6 年 9 月 19 日受付・平成 6 年 11 月 22 日受理)

Carindacillin (CIPC) は carbenicillin (CBPC) のエステル型誘導体で経口投与により腸管から吸収され、体内では CBPC となり作用する。今回我々は緑膿菌性尿路感染症に対する CIPC の基礎的・臨床的再評価を行った。1983 年～1991 年の間に分離された尿路感染症由来緑膿菌 235 株に対し、MIC 測定用 broth 中および人工尿中での CBPC, norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) の MIC を測定し、年次的に比較検討した。また、緑膿菌性尿路感染症に対し、本剤 500 mg を 1 日 4 回、7 日間経口投与し、主治医判定ならびに UTI 判定にて検討した。また、分離された *Pseudomonas aeruginosa* に対する本剤の MIC を測定し、OFLX と比較検討した。CBPC の尿路感染症由来緑膿菌 235 株に対する MIC₇₀ は 400 μg/ml と、NFLX, OFLX の 100 μg/ml に比しかなりの高値を示したが、年次的に MIC の推移をみると、NFLX, OFLX では急速な耐性化の傾向がみられるが、CBPC では耐性化の傾向は認められなかった。NFLX, OFLX では、尿中での抗菌力の明らかな低下がみられるのに対し、CBPC では尿中での抗菌力の低下は軽度であった。臨床的検討における、解析対象例は 21 例であり、UTI 判定では著効 5 例、有効 8 例、無効 8 例、総合有効率は 61.9% であった。細菌学的効果では、投与前分離緑膿菌 21 株のうち 12 株が除菌された。投与前分離緑膿菌に対する本剤の MIC は 6.25～> 1,600 μg/ml の間に分布し、OFLX に比し高値を示した。MIC 高値にもかかわらず 61.9% と高い有効率が得られたのは、本剤の投与量 1 回 500 mg, 1 日 4 回であり、高い尿中濃度が維持されること、また、ニューキノロン薬と比較して、尿中での抗菌力の低下が軽度であることがその理由として考えられた。以上より、緑膿菌性尿路感染症に対しての CIPC の有用性を再確認するとともにニューキノロン薬との併用の可能性も示唆された。

Key words: 尿路感染症, CIPC, 緑膿菌, 抗菌力, 人工尿

緑膿菌は複雑性尿路感染症の原因菌として依然重要な位置を占めており、その virulence は compromised host の状態によっては致命的となることもある。近年、緑膿菌に対しても抗菌力をもつニューキノロン系抗菌薬の開発が続いているが、その使用量の増加に伴い、耐性化の報告が増えてきている¹⁾。今回我々は、緑膿菌性複雑性尿路感染症に対し従来か

らある合成ペニシリン系抗菌薬である carbenicillin indanyl sodium (CIPC) を基礎的・臨床的に再評価を行ったので報告する。

I. 材料と方法

1. 抗菌力

* 岡山市鹿田町 2-5-1

1983年～1991年の間に分離された教室保存尿路感染症由来 *Pseudomonas aeruginosa* 235株に対する本剤および norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) のMICを、MIC-2000を用いて接種菌量 10^5 cfu/mlで測定した。培地は日本化学療法学会標準法²⁾に従い、Muller-Hinton brothにCaイオン40mg/lおよびMgイオン20mg/lを添加し、カルシウム濃度、マグネシウム濃度をそれぞれ1.1mM, 1.0mMとしたものを用いた(以下MIC測定用broth)。また、人工尿³⁾(Table 1)中での緑膿菌に対する本剤および各種ニューキノロン薬のMICを測定し、MIC測定用brothで得られたMICと比較検討した。なお、CIPCはcarbenicillin (CBPC)のエステル型誘導体で、経口投与により腸管から吸収され、非特異的エステラーゼにより加水分解され、生体内においてCBPCとして作用する⁴⁾ため、CBPCとして抗菌力を測定した。

2. 臨床効果

対象は平成5年3月より平成6年2月までの期間において、岡山大学泌尿器科ないし関連施設に通院中もしくは入院中で、臨床試験参加の同意が得られた緑膿菌性複雑性尿路感染症患者21例であった。基礎疾患は神経因性膀胱10例、前立腺肥大症4例、腎盂尿管移行部狭窄症2例、水腎症1例、腎結石1例、膀胱結石1例、尿管結石1例、前立腺術後感染症1例であった。

投与方法は、原則として本剤500mgを1日4回、7日間経口投与した。臨床効果判定は主治医判定ならびにUTI薬効評価基準(第3版)⁵⁾に準じて行い、全例について自・他覚的副作用ならびに臨床検査値の異常変動の有無を検討した(Table 2)。また、分離された *P. aeruginosa* に対する本剤のMICを測定し、OFLXと比較検討した。

Table 1. Composition of artificial urine derived from constituents of normal human urine

Compound	Amount (g/liter)
CaCl ₂ · 2H ₂ O	0.65
MgCl ₂ · 6H ₂ O	0.65
NaCl	4.6
Na ₂ SO ₄	2.3
Sodium Citrate	0.65
Sodium Oxalate	0.02
KH ₂ PO ₄	2.8
KCl	1.6
NH ₄ Cl ₂	2.0
Urea (nitrogen)	12.0
Creatinine	1.1
Nutrient broth	4.0

pH 5.7

725 mosmol/kg

Table 2. Protocol design

Purpose	Basic and clinical reevaluation of CIPC			
Objective	complicated urinary tract infection caused by <i>P. aeruginosa</i>			
Patient	1) Age	16~80 yrs		
	2) In pt. · Out pt.	not specified		
	3) Pyuria	≥5 cells/hpf		
	4) Bacteriuria	≥10 ⁴ CFU/ml		
Administration Doses	CIPC: 500mg P.O. × 4/day			
Patient characteristics				
No. of patients	21 (male 18, female 3)			
Age	23~78 yrs			
Underlying disease	Neurogenic bladder	10	Renal stone	1
	BPH	4	Ureteral stone	1
	UPJ obstruction	2	Bladder stone	1
	BPH post ope.	1	Hydronephrosis	1

CIPC: carindacillin

II. 結 果

1. 抗菌力

1) CIPCおよびニューキノロン薬の緑膿菌に対する抗菌力の年次変遷

(1) MIC測定用brothを用いた検討

Fig. 1に緑膿菌に対するNFLXのMICの年次推移を示した。1983年ではMIC₇₀は1.56 μg/mlであったが、1987年には6.25 μg/ml、1991年には100 μg/mlと、年次的に明らかな耐性化傾向が認められた。また、MIC測定用brothでの緑膿菌に対するOFLXのMIC₇₀は、1983年では3.13 μg/mlであったが、1987年には6.25 μg/ml、1991年には100 μg/mlと、NFLXと同様に年次的に明らかな耐性化傾向が認められた (Fig. 2)。

CBPCの尿路感染症由来緑膿菌235株に対するMICは3.13~>1,600 μg/mlの間に分布しており、MIC₇₀は400 μg/mlとNFLX, OFLXの100 μg/mlに比しかなりの高値を示した。しかし、年次的にMICの推移をみると、NFLX, OFLXでは急速な耐性化の傾向がみられたが、CBPCでは年次的耐性化の傾向は認められなかった (Fig. 3)。

(2) 人工尿を用いた検討

Fig. 4に人工尿中での緑膿菌に対するNFLXのMICの年次推移を示す。MIC測定用brothを用いた場合と同様に、年次的に耐性化傾向が認められ、1983年ではMIC₇₀は12.5 μg/ml、1991年では>400 μg/mlとなっていた。

また、人工尿での緑膿菌に対するOFLXのMIC₇₀は、1983年では12.5 μg/mlであったが、1987年には

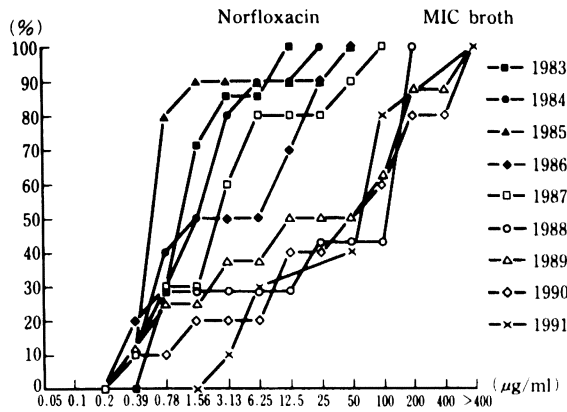


Fig. 1. Annual change in the sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa*.

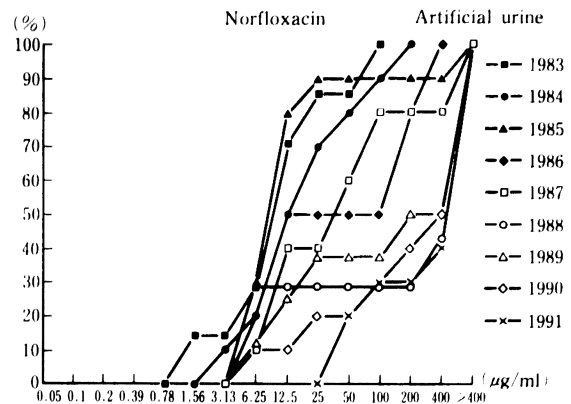


Fig. 4. Annual change in the sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa*.

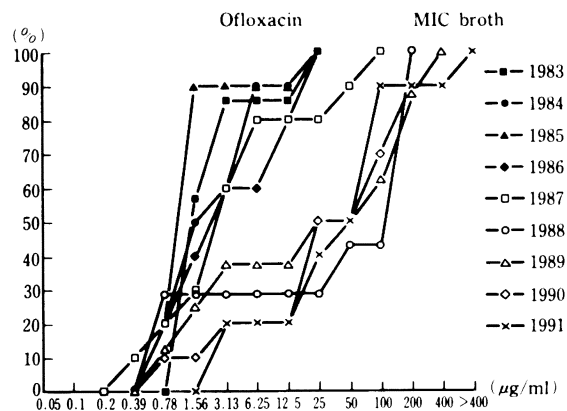


Fig. 2. Annual change in the sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa*.

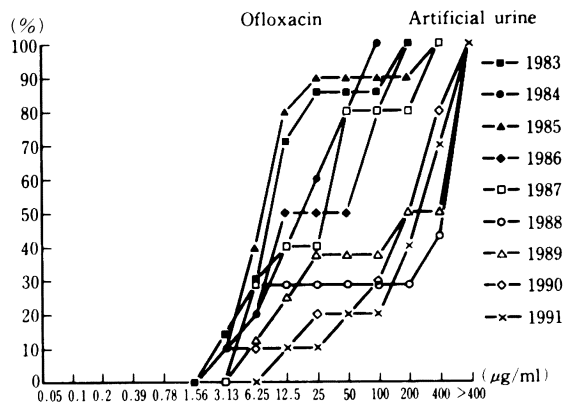


Fig. 5. Annual change in the sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa*.

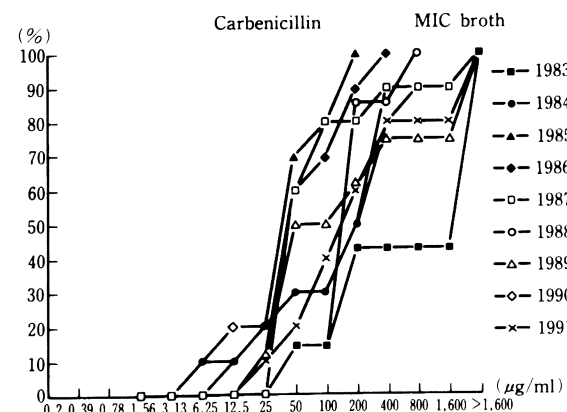


Fig. 3. Annual change in the sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa*.

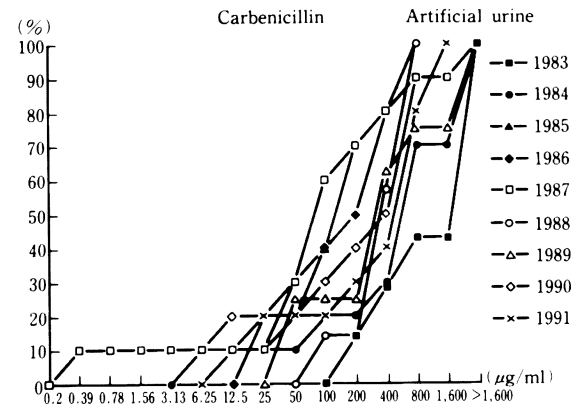


Fig. 6. Annual change in the sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa*.

50 µg/ml, 1991年には400 µg/mlと年次的に耐性化していた (Fig. 5)。

人工尿中での緑膿菌に対するCBPCのMICは0.39 ~ >1,600 µg/mlの間に分布しており、MIC₇₀は800

µg/mlとNFLX, OFLXに比しかなりの高値を示した。しかし、MIC broth中での検討と同様に、CBPCでは年次的耐性化の傾向は認められなかった (Fig. 6)。

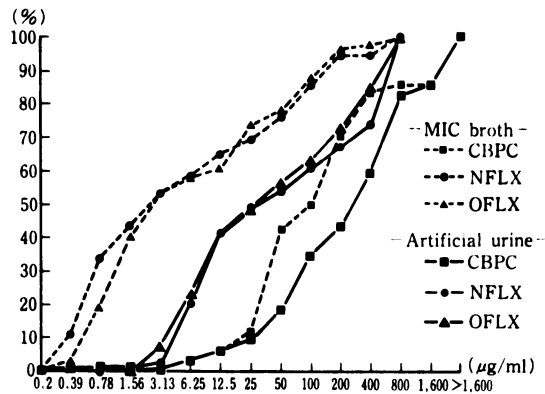
MIC測定用broth中と人工尿中での緑膿菌に対する

CBPC, NFLX, OFLX の MIC 分布をみると, NFLX, OFLX では尿中での抗菌力の明らかな低下がみられるが, CBPC ではその低下は軽度であった (Fig. 7)。

2. 臨床効果

主治医判定では著効 5 例, 有効 8 例, 無効 8 例で有効率 61.9% (13/21) であった。

細菌尿に対する効果は陰性化 9 例, 減少 4 例, 菌交代



CBPC: carbenicillin, NFLX: norfloxacin, OFLX: ofloxacin

Fig. 7. Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa*.

1 例, 不変 7 例であった。また, 膿尿に対する効果は正常化 6 例, 改善 2 例, 不変 13 例であった。最終的に, UTI 薬効評価基準にもとづく総合臨床効果判定では著効 5 例, 有効 8 例, 無効 8 例で有効率は 61.9% であった (Table 3)。

UTI 疾患病態群別効果をみると, 単数菌感染群 14 例では, 著効 4 例, 有効 5 例, 無効 5 例で有効率 64.2%, 複数菌感染群 7 例では, 著効 1 例, 有効 3 例, 無効 3 例であった。カテーテル留置症例では 2 症例に対し投与したが有効以上の症例は認められなかった (Table 4)。

細菌学的効果では, 本剤投与前に尿中より分離された 34 株中 21 株が消失し, 除菌率は 61.8% であった。*P. aeruginosa* は 21 株分離され, そのうち 12 株が消失し, 除菌率は 57.1% であった。*P. aeruginosa* 以外でみると, 8 菌種 13 株が分離され, そのうち 9 株が消失し, 除菌率は 69.2% であった (Table 5)。

MIC 別細菌学的効果をみると, 分離された緑膿菌に対する CBPC の MIC は 6.25~>1,600 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布しており, 50 $\mu\text{g/ml}$ 異常の株が多数を占めていた。MIC 値が 50 $\mu\text{g/ml}$ を示した 5 株のうち 2 株が, 200 $\mu\text{g/ml}$ を示した 1 株が, また 1,600 $\mu\text{g/ml}$ 以上であっ

Table 3. Overall clinical efficacy of carindacillin

Bacteriuria	Pyuria			Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	5	0	4	9 (42.9%)
Decreased	1	0	3	4 (19.0%)
Replaced	0	0	1	1 (4.8%)
Unchanged	0	2	5	7 (33.3%)
Effect on pyuria	6 (28.6%)	2 (9.5%)	13 (61.9%)	21 (100%)
Excellent	5 (23.8%)			Overall effectiveness rate 13/21 (61.9%)
Moderate	8 (38.1%)			
Poor	8 (38.1%)			

Table 4. Overall clinical efficacy of carindacillin classified by the type of infection

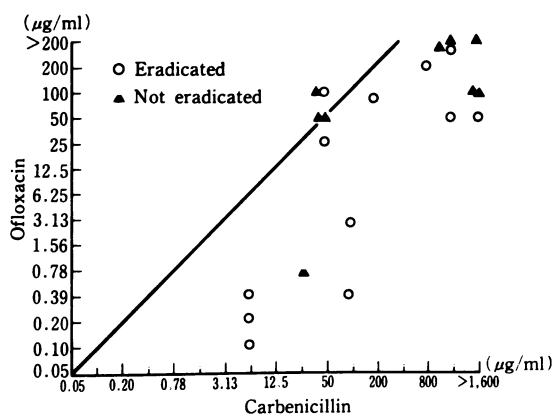
Group		No. of patient	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	1st group	1	0	0	1	0/1
	2nd group	1	0	0	1	0/1
	3rd group	4	0	2	2	2/4
	4th group	8	4	3	1	7/8
	Subtotal	14	4	5	5	9/14
Polymicrobial infection	5th group	1	0	0	1	0/1
	6th group	6	1	3	2	4/6
	Subtotal	7	1	3	3	4/7
Total		21	5	8	8	13/21

Table 5. Bacteriological response to carindacillin

Isolates		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
GPC	<i>E. faecalis</i>	4	4	0
	<i>S. aureus</i>	1	1	0
	Subtotal	5	5	0
GNR	<i>P. aeruginosa</i>	21	12 (57.1%)	9
	<i>P. alcaligenes</i>	1	1	0
	<i>P. mirabilis</i>	1	1	0
	<i>S. marcescens</i>	2	0	2
	<i>C. freundii</i>	1	0	1
	<i>M. morgani</i>	1	0	1
	<i>Provi. rettgeri</i>	2	2	0
Subtotal	29	16 (55.2%)	13	
Total	34	21 (61.8%)	13	

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response to carindacillin

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												Total	
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1,600		>1,600
GPC														
<i>E. faecalis</i>							4/4							4/4
<i>S. aureus</i>									1/1					1/1
Subtotal							4/4		1/1					5/5
GNR														
<i>P. aeruginosa</i>				3/3		0/1	3/5	2/2	0/1		1/1	2/4	1/4	12/21
<i>P. alcaligenes</i>											1/1			1/1
<i>P. mirabilis</i>	1/1													1/1
<i>S. marcescens</i>								0/2						0/2
<i>C. freundii</i>											0/1			0/1
<i>M. morgani</i>	0/1													0/1
<i>Provi. rettgeri</i>	1/1	1/1												2/2
Subtotal	2/3	1/1		3/3		0/1	3/5	2/4	0/1		2/3	2/4	1/4	16/29
Total	2/3	1/1		3/3			7/9	2/4	1/2		2/3	2/4	1/4	21/34

Fig. 8. MIC distribution of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*.

た8株のうち5株が除菌されず存続した (Table 6)。

分離された緑膿菌に対する CBPC および OFLX の MIC 分布を Fig. 8 に示す。OFLX の MIC 値が $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株を 15 株認めたが、このうち 7 株が

CIPC の投与により除菌された。

なお、自・他覚的副作用および臨床検査値に異常変動を認めた症例は 1 例もなかった。

III. 考 察

宿主側因子の変化と耐性菌の増加に伴い、抗菌薬治療に抵抗する慢性持続性感染症が増加しており、その多くの症例において細菌バイオフィルムの形成が新しい慢性難治性尿路感染症の病態概念として注目を浴びている⁶⁾。なかでも緑膿菌は、他の細菌に比し高いバイオフィルム形成能を有し^{7,8)}、慢性難治性尿路感染症の原因菌として重要な位置を占めている。近年、緑膿菌に対し抗菌力をもつニューキノロン系抗菌薬の開発が依然として続いているものの、その使用量の増加に伴い、抗菌力は年次的に明らかに低下している。一方、新規セフェム剤の進歩、開発も著しいものがあるが、抗緑膿菌活性という観点からはみべき進歩がない。そこで、他に代わるべき薬剤のない現状において、今回我々は、緑膿菌に

Table 7. pH, magnesium concentration and calcium concentration in MIC broth and artificial urine

	MIC broth	Artificial urine
pH	7.4	5.7
Mg ²⁺	1.0 mM	3.2 mM
Ca ²⁺	1.1 mM	4.3 mM

対し適応を有する合成ペニシリン系薬剤である CIPC の基礎的・臨床的再評価を行った。

Muller-Hinton broth を用いた抗菌力測定法は同一菌種に対する抗菌剤の抗菌力の比較、また同一薬剤の異なる菌株に対する抗菌力の比較として客観的に優れたものである^{9,10)}。しかし、尿路感染症においては、薬剤の作用する場を尿中と考えた場合、尿中での薬剤の抗菌力が、より臨床成績を反映するものと思われる。

MIC 測定用 broth 中での緑膿菌に対する抗菌力は、今回検討したニューキノロン薬すべてにおいて年次的に著しい耐性化が認められた。また、人工尿中における抗菌力は、多くのニューキノロン薬において MIC 測定用 broth と比較して 3 管程度低下しており、年次的にも耐性化傾向が認められた。一方、ニューキノロン薬の著しい耐性化に比し、CIPC の緑膿菌に対する MIC は高値であるが、MIC 測定用 broth 中、人工尿中ともに年次的に耐性化傾向は認められず、人工尿中での抗菌力の低下もニューキノロン薬に比し、軽度であった。

MIC 測定用 broth と人工尿の組成を比較したところ (Table 7)、pH、Mg²⁺ 濃度、Ca²⁺ 濃度に相違が認められ、人工尿の pH が MIC 測定用 broth に比し低値であること、また、Mg²⁺、Ca²⁺ など 2 価の陽イオン濃度が高値であることがニューキノロン薬における尿中 MIC の上昇に関与している⁹⁻¹²⁾と考えられた。

また、緑膿菌性尿路感染症 21 例における臨床的検討では、著効 5 例、有効 8 例、無効 8 例、有効率 61.9% であった。細菌学的効果における緑膿菌除菌率 57.1% (12/21) という成績は、ごく最近発売されたニューキノロン系薬剤の複雑性尿路感染症に対する臨床試験における成績である 30.3% (10/33)¹³⁾、60.0% (18/30)¹⁴⁾、61.8% (21/34)¹⁵⁾ と比較して優るとも劣らないものであった。

MIC 高値にもかかわらず、有効率 61.9% と比較的良好な成績が得られたのは、本剤の投与量が 1 回 500 mg、

1 日 4 回であり、高い尿中濃度が維持されること、また、前述したようにニューキノロン薬と比較して、尿中での抗菌力の低下が軽度であることがその理由として考えられた。以上より、比較的高投与量にもかかわらず安全性の問題も特になくことから、CIPC は緑膿菌性尿路感染症に対して今日でも有用な薬剤のひとつであると考えられた。今後、ニューキノロン薬との併用療法の可能性も含めて、さらに検討する予定である。

文 献

- 1) 公文裕巳: 経口抗菌薬の特徴とその使い分け IV: 尿路感染症, *Pharma Media*, 10(4): 77~85, 1992
- 2) 日本化学療法学会抗菌剤感受性測定法検討委員会: 微量液体希釈による MIC 測定法 (微量液体希釈法) - 日本化学療法学会標準法 -。 *Chemotherapy* 38: 103~105, 1990
- 3) Minuth J N, Musher D M, Thorsteinsson S B: Inhibition of the antibacterial activity of gentamicin by urine. *J. Infect. Dis.* 133: 14~21, 1976
- 4) 第 22 回日本化学療法学会総会シンポジウム Carbenicillin Indanyl Sodium, 1974
- 5) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。 *Chemotherapy* 34: 409~441, 1986
- 6) 公文裕巳: 尿路感染症の発症メカニズム - 新しい病態概念について -。 *臨泌* 47: 7~15, 1993
- 7) 西谷嘉夫: In vitro 実験モデルによる複雑性尿路感染症の解析。 *西日泌尿* 53: 717~727, 1991
- 8) Marrie T J, Costerton J W: Scanning electron microscopic study of uropathogen adherence to plastic surface. *Appl. Environ. Microbiol.* 45: 1018~1024, 1983
- 9) 公文裕巳, 他 (16 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する sparfloxacin の朝・夕 1 回投与の比較検討。 - 臨床比較試験の成績とその基礎的解析 -。 *Chemotherapy* 40: 40~59, 1992
- 10) 遠藤勝久, 清田 浩, 小野寺昭一: 抗菌剤の尿中抗菌力測定の意義。 *感染症学雑誌* 66: 522~528, 1992
- 11) 熊田徹平, 深田智子, 清水喜八郎: 抗菌剤の尿中抗菌力と腎排泄。 *日本臨床* 44: 2620~2625, 1986
- 12) Okazaki O, Kuruta T, Tachizawa H: Studies on the Mechanism of Pharmacokinetic Interaction of Aluminium hydroxide, an Antacid, with New Quinolones in Rats. *薬物動態* 3: 387~394, 1989
- 13) 第 37 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。 AM-833 (Floxacin), 和歌山, 1989
- 14) 第 38 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。 Sparfloxacin (AT-4140) 岐阜, 1990
- 15) 第 39 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。 Levofloxacin (DR-3355) 大分 1991

Basic and clinical evaluation of carindacillin for complicated urinary tract infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*

Toyohiko Watanabe, Tadasu Takenaka, Koushi Sakuramoto, Kouichi Monden,
Toshihide Hayashi, Kazuhiro Hata, Noriaki Ono, Masaya Tsugawa,
Hiromi Kumon and Hiroyuki Ohmori

Department of Urology, Okayama University, Medical School (Director: Prof. H. Ohmori),
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

Katsuyoshi Kondo

Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

Syunji Hayata

Department of Urology, Tottori City Hospital

Yoshitsugu Nasu

Department of Urology, Juzen General Hospital

Teruaki Akaeda

Department of Urology, Tsuyama Central Hospital

Yasuhiro Katayama

Department of Urology, Tamano City Hospital

We evaluated the antibacterial activity and efficacy of carindacillin (CIPC), a synthetic penicillin, in the urological field.

1) Antimicrobial activities: Statistical studies were performed on *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with urinary tract infection from 1983 to 1991. Antimicrobial activities of new quinolones against these strains were annually reduced both in Muller-Hinton broth (MHB) and in artificial urine (AU). Antimicrobial activities of new quinolones in AU were more reduced than those in MHB, but the antimicrobial activities of CIPC were less reduced in both MHB and AU than those of the new quinolones. It was considered that the antimicrobial activities of the new quinolones were reduced due to low pH and high concentrations of magnesium and calcium in AU.

2) Clinical efficacy: According to the criteria of the Japanese UTI Committee, the overall clinical efficacy rate was 61.9% (13/21). Bacteriologically, 21 of 34 strains (61.8%) isolated were eradicated. The eradication rate for *P. aeruginosa* was 57.1% (12/21).

3) Side effects: No clinical side effects or abnormal laboratory changes were observed.

Based on the above results, CIPC might be useful in the treatment of urinary tract infection caused by *P. aeruginosa*.