

複雑な尿路感染症に対する sulbenicillin (リラシリン) の 使用経験

昭和大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 赤坂 裕教授)

今 村 一 男
丸 山 邦 夫
池 内 隆 夫
越 野 豊
斉 藤 豊 彦

CLINICAL TRIALS WITH SULBENICILLIN (LILACILLIN) IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

KAZUO IMAMURA, KUNIO MARUYAMA, TAKAO IKEUCHI,
YUTAKA KOSHINO and TOYOHICO SAITO

From the Department of Urology, Showa University School of Medicine
(Director: Prof. H. Akasaka, M. D.)

- 1) Relatively large dose (3~8 g, average 5 g) of SB-PC was administered to 15 hospitalized cases with complicated urinary tract infection.
- 2) There were 6 markedly effective cases (40%), 5 effective cases (33.3%) and 4 ineffective cases (26.7%) out of 15 cases and the clinical effective rate was approximately 73%.
- 3) No special side effect was observed except for pain at the site of injection.

緒 言

最近、弱毒性グラム陰性桿菌による尿路感染症がしだいに増加の傾向にある。とくに泌尿器科領域の合併症を伴う複雑な尿路感染症においては、その占める割合が非常に高くなっている。 *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus* 等に加えて、以前あまり問題にされなかった *Citrobacter*, *Acinetobacter* 等が起炎菌としてみられるようになり、合併症を伴った、これらの細菌による複雑な尿路感染症の治療に、われわれ泌尿器科医は非常に困難を感じてきた。これらの治療には gentamicin (以下 GM と略す), colistin (以下 CL) 等がしばしば用いられるが、しかし GM や CL には腎毒性があり、泌尿器科領域の感染症、とくに腎機能の悪い患者に使用するのには難がある。そこにわれわれの期待を担って登場したのが、合成 penicillin の carbenicillin (以下 CB-PC) であり、sulbenicillin (以下 SB-PC) である。

SB-PC (製品名リラシリン) は1968年、武田薬品工業株式会社の研究所において開発された新広域合成 penicillin で、その特性は CB-PC に類似している。SB-PC は *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* 等のグラム陰性菌およびグラム陽性菌にも比較的広い抗菌力を示す。また腎毒性が低いといわれており、したがってかなり大量の投与が可能となり、MIC の値が大きくても、その治療効果が期待できる。筋注、静注いずれによっても、速やかに高い血中濃度を示し、諸臓器に高濃度で移行する。おもに腎より排泄され高い尿中濃度が得られるという。SB-PC は β -lactamase に対して CB-PC より比較的安定である。一方 SB-PC 単独投与より、GM と併用することにより、さらに高い抗菌力が得られるといわれている。

今回、われわれは合併症を伴う複雑な尿路感染症に対して、SB-PC の比較的大量を投与して治療を試みたので、その臨床成績について報告する。

Table 1.

No.	症 例	年齢	性別	診 断	投与 日数	投与量	投与 法	尿所見 (前→後)				起 炎 菌
								蛋 白	赤血球	白血球	細 菌	
1	T.T.	44	男	慢性腎盂腎炎	11	2g 2g (2×)	筋注	++→++	+++→+++	+++→+++	+++→+++	<i>Pseudomonas</i> ↓ <i>Klebsiella</i>
2	T.S.	53	男	急性腎盂腎炎	5	3g 1g (2×)	点滴 筋注	+++→+	+++→±	+++→±	+++→-	<i>P. mirabilis</i>
3	F.Y.	42	男	急性腎盂腎炎	9	4g 2g (2×)	点滴 筋注	+→±	+→+	+→+	++→+	<i>Pseudomonas</i>
4	S.K.	67	男	急性膀胱炎 急性副睪丸炎	17	4g 2g (2×)	点滴 筋注	---→-	++→±	+→±	+++→-	<i>Pseudomonas</i>
5	T.M.	74	男	急性腎盂腎炎	7	4g 2g (2×)	点滴 筋注	+→+	+++→+++	+++→+	+++→-	<i>Pseudomonas</i>
6	K.A.	54	男	急性腎盂腎炎	21	2g 2g (2×)	点滴 筋注	+→±	+→-	++→+	+++→-	<i>Pseudomonas</i>
7	Y.M.	65	男	急性腎盂腎炎	6	2g 2g 1g (3×)	点滴 筋注	+++→-	+++→-	+++→±	+++→-	<i>Staph. epidermides</i> <i>Strept. viridans</i>
8	N.T.	82	男	急性腎盂腎炎	6	3g (1×)	点滴	++→-	+++→+	+++→-	+++→-	<i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i>
9	U.Y.	46	女	急性膀胱炎	16	5g 2g (2×)	点滴 筋注	+→-	++→-	+++→-	+++→-	<i>Pseudomonas</i>
10	O.M.	66	男	急性腎周囲炎 急性腎盂腎炎	30	5g (1×)	点滴	++→-	+→+	+++→-	+++→-	<i>Pseudomonas</i> <i>Acinetobacter</i> <i>anitratus</i> <i>Citrobacter</i> <i>Enterobacter</i> <i>aerogenes</i> <i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i>
11	I.Y.	76	男	慢性膀胱炎	16	5g 2g (5×)	点滴 筋注	+→++	+→+++	+++→+++	+++→+++	<i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i>
12	A.T.	23	男	急性腎盂腎炎 急性前立腺炎	13	5g (1×)	点滴	---→-	+→-	++→-	+++→-	<i>Pseudomonas</i>
13	Y.T.	50	男	慢性腎盂腎炎	28	5g (1×)	点滴	±→++	+++→+	+++→+	+++→+	<i>Pseudomonas</i>
14	A.H.	62	男	急性膀胱炎	7	4g 1g (2×)	点滴 筋注	++→++	+++→+++	+→++	+++→+	<i>Pseudomonas</i>
15	K.H.	60	女	慢性腎盂腎炎	20	4g 4g (2×)	点滴	++→+	+++→+	+++→+	+++→+	<i>Acinetobacter SP.</i>

症 例

感受性試験(デスク法)					血液像		肝機能			腎機能		自覚症状 (前→後)	副作用	合併症	投与前薬剤 併用薬剤	留置 カテー テル	効果
SB- PC	AB- PC	CEZ	GM	CL	赤 血球	白血球	GOT	GPT	Al-P	クレア チニン	BUN						
++	-	-	+++	+++	354 ↓ 372	7500 ↓ 11400	22 ↓ 317	10 ↓ 276	5.9 ↓ 17.0	8.5 ↓ 9.7	50.2 ↓ 82.4	++→+	肝機能障害	右尿管 残余腎 毒素結 核		有	無効
+++	+++	+++	+++	-	389 ↓ 395	6800 ↓ 7200	21 ↓ 25	11 ↓ 17	1.8 ↓ 1.7	1.0 ↓ 1.1	11.5 ↓ 12.3	+++→-	無	前立腺肥大症 術後	NA 1.5g	有	有効
-	-	-	+++	+++	410 ↓ 372	4700 ↓ 6100	15 ↓ 15	10 ↓ 10	1.9 ↓ 2.0	1.0 ↓ 1.1	14.5 ↓ 11.0	+++→+	無	前立腺結石		無	無効
++	-	-	+++	+++	384 ↓ 389	18000 ↓ 5800	16 ↓ 25	13 ↓ 23	2.3 ↓ 1.6	0.9 ↓ 0.9	7.9 ↓ 10.0	+++→±	無	前立腺肥大症 術後 糖尿	GM 120mg	有	著効
-	-	-	+++	+++	429 ↓ 368	6000 ↓ 6300	18 ↓ 16	17 ↓ 10	2.6 ↓ 1.9	1.0 ↓ 0.9	12.7 ↓ 13.5	++→-	無	前立腺肥大症 術後	CEZ 3g	有	有効
-	-	-	+++	+++	477 ↓ 386	9800 ↓ 6400	10 ↓ 15	10 ↓ 15	2.1 ↓ 3.1	1.2 ↓ 0.8	18.0 ↓ 10.7	+++→+	無	両腎結石術後		有	有効
+++	+++	+++	+++	+++	419 ↓ 401	18800 ↓ 9000	33 ↓ 28	22 ↓ 20	1.7 ↓ 1.6	1.9 ↓ 1.2	30.7 ↓ 19.6	+++→-	無	術後尿道狭窄		有	著効
++	-	-	+++	+++	266 ↓ 171	9500 ↓ 8700	22 ↓ 17	10 ↓ 5	21.5 ↓ 17.0	2.7 ↓ 3.7	30.3 ↓ 63.7	+++→-	無	前立腺癌 術後 貧血		有	著効
+++	-	-	+++	+++	348 ↓ 408	4500 ↓ 4400	15 ↓ 18	12 ↓ 16	1.8 ↓ 1.7	1.0 ↓ 0.9	12.8 ↓ 14.2	+++→-	無	左尿管腔癒 術後		有	著効
+++	++	++	+++	+++	314 ↓ 257	13500 ↓ 5500	27 ↓ 15	23 ↓ 10	2.5 ↓ 1.7	1.2 ↓ 2.6	22.0 ↓ 28.2	+++→-	無	のう胞腎術後	GM 80mg (7日間)	有	著効
+++	-	++	+++	+++	413 ↓ 327	6900 ↓ 4200	18 ↓ 16	9 ↓ 10	2.1 ↓ 1.7	1.2 ↓ 1.1	10.7 ↓ 8.8	++→+	無	前立腺肥大症 膀胱結石術後		有	無効
+	-	-	++	+++	451 ↓ 428	21200 ↓ 9100	30 ↓ 43	26 ↓ 21	1.4 ↓ 1.6	1.1 ↓ 0.9	15.0 ↓ 10.5	+++→-	無	左尿管結石 術後	GM 80mg (5日間)	有	著効
++	-	-	+++	+++	429 ↓ 415	8200 ↓ 5000	13 ↓ 10	7 ↓ 10	2.8 ↓ 2.7	1.0 ↓ 0.9	9.6 ↓ 6.8	+++→-	無	膀胱腫瘍術後 両側尿管癒	CL 6 cap	有	有効
-	-	-	++	+++	440 ↓ 432	7300 ↓ 13100	16 ↓ 13	10 ↓ 13	2.2 ↓ 1.7	1.4 ↓ 0.6	17.0 ↓ 10.5	++→-	無	前立腺肥大症 術後	CER 1g	有	無効
-	-	-	+++	+++	251 ↓ 333	10300 ↓ 8900	22 ↓ 20	24 ↓ 19	4.8 ↓ 2.7	2.1 ↓ 1.9	25.0 ↓ 18.0	+++→-	無	卵巣癌 術後 尿管癒	CET 5g	有	有効

薬 剤

Sulfobenzylpenicillin (sulbenicillin, SB-PC) は Fig. 1 に示す構造を有する分子量458.4, 分子式 $C_{16}H_{16}N_2Na_2O_7S_2$ の白色粉末で, 水, メタノールによく溶け, エタノールには難溶の物質である。

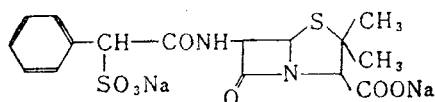


Fig. 1. SB-PC (リラシリン) の構造式

対 象

対象は当科に入院した合併症を伴う尿路感染症患者 (Table 1) である。本剤の抗菌力はグラム陰性菌, グラム陽性菌いずれにも有効であるとされているので, とくに菌種別に分けての検討はおこなわなかった。

投与対象疾患 (Table 2) は, 急性膀胱炎, 慢性膀胱炎, 急性腎盂腎炎, 慢性腎盂腎炎, 急性腎周囲炎であり, その基礎となった合併症は, 残腎結核, 腎結石, のう胞腎, 尿管結石, 尿管腔癒, 両側尿管癒の状態 (膀胱腫瘍, 卵巣癌), 膀胱結石, 尿道狭窄, 前立腺肥大症, 前立腺癌である。15例中14例において, 留置カテーテルをおいていた。

Table 2. 対 象 疾 患

疾 患	例 数
急 性 膀 胱 炎	5
慢 性 膀 胱 炎	1
急 性 腎 盂 腎 炎	8
慢 性 腎 盂 腎 炎	3
急 性 腎 周 囲 炎	1
急 性 前 立 腺 炎	1
急 性 副 睾 丸 炎	1
計	20

併発症も含む

Table 3. 年 齢 構 成

年 齢	例 数
20 ～ 29歳	1
30 ～ 39	
40 ～ 49	3
50 ～ 59	3
60 ～ 69	5
70 歳 以上	3
計	15

年齢 (Table 3) は23歳～82歳で, 40歳台～70歳台がそのほとんどを占めている。性別 (Table 4) は男性13例, 女性2例である。

Table 4. 性 別 構 成

性	例 数
男 性	13
女 性	2
計	15

用 量 と 用 法

対象が合併症を伴う複雑な尿路感染症であるので, 投与量は 3～8g (平均 5g) と比較的大量を用いた。投与方法は点滴静注および筋注でこない, 1日1～3回に分けて投与した。投与日数は5日より最高111日間である。症例1の人工透析による菌血症, 敗血症予防もかねて111日間投与した特殊例を除けば, 平均13.4日である。投与量, 投与回数, 起炎菌種および感染症の重症度によって増減した。

なお, 併用薬剤として GM 40mg, 1日2回同時併用した症例も2例ある (Table 1)。

効果判定基準

合併症を伴うような複雑な尿路感染症の効果判定の基準を定めることは非常にむずかしい。われわれは便宜的に投与を終った時点における尿所見, 他覚的所見, 自覚症状などをもとにして著効, 有効, 無効の3段階に分けて判定した。

著効: 投与終了時において, 尿所見, 他覚的所見, 自覚症状が全く正常になったもの。

有効: 尿所見にある程度の所見が残っているが, 自覚症状, 他覚症状が改善されるかまたは消失したものの。

無効: 投与終了時においても尿所見, 自覚症状, 他覚的所見の改善が全くみられないもの。

なお, 採尿方法は留置カテーテルをおいた患者がほとんどであるので, とくにその点は特別な方法はとらなかった。

分離菌の種類

分離同定された菌種は Table 5 に示すごとく9菌種22株であった。この中で *Pseudomonas* が12株と最も多く, *E. coli*, *Acinetobacter* がそれぞれ2株, その他 *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans* が各1株であった。

Table 5. 分離菌数

分離菌	菌株数
<i>Pseudomonas</i>	12
<i>E. coli</i>	2
<i>Klebsiella</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Acinetobacter</i>	2
<i>Citrobacter</i>	1
<i>Enterobacter</i>	1
<i>Staphy. epidermidis</i>	1
<i>Strepto. viridans</i>	1
計	22

各菌数はいずれも 10^5 以上であったので、起炎菌と考えた。

4例において混合感染を認め、また1例において菌交代現象が認められた。この菌交代現象は *Pseudomonas* より *Klebsiella* に代っていた。

分離菌の SB-PC に対する感受性は、Table 6 に示すごとく、感受性のあるもの（卅～卅）11例、感受性のないもの（＋～－）11例とその比率は各50%であった。感受性試験は3濃度法デスクによっておこなった。

Table 6. 分離菌の SB-PC 感受性

菌種	感受性				計
	卅	卅	＋	－	
<i>Pseudomonas</i>	2	4	2	4	12
<i>E. coli</i>				2	2
<i>Klebsiella</i>				1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1				1
<i>Acinetobacter</i>		1		1	2
<i>Citrobacter</i>				1	1
<i>Enterobacter</i>	1				1
<i>Staphy. epidermidis</i>	1				1
<i>Strepto. viridans</i>	1				1
計	6	5	2	9	22

臨床成績

1) 臨床効果

前記した効果判定基準により、著効6例（40%）、有効5例（33.3%）、無効4例（26.7%）であった。著効、有効を臨床の有効例とすると、約70%が臨床的に有効であった（Table 7）。

SB-PC の主尿路感染症別の効果は Table 8 に示すごとくである。起炎菌の中で最も多い *Pseudomonas* に

Table 7. 薬剤効果

効果	例数
著効	6 (40.0%)
有効	5 (33.3%)
無効	4 (26.7%)
計	15

に対する SB-PC 感受性と臨床効果は Table 9 に示すごとくで、著効5例（41.7%）、有効3例（25%）、無効4例（33.3%）であった。

Table 8. 主感染症に対する SB-PC の効果

疾患	著効	有効	無効
急性腎盂腎炎	3	3	1
慢性腎盂腎炎		2	1
急性膀胱炎	2		1
慢性膀胱炎			1
急性腎周囲炎	1		
計	6	5	4

Table 9. *Pseudomonas* の SB-PC 感受性と臨床効果

感受性	著効	有効	無効	計
卅	1		1	2
卅	2	1	1	4
＋	2			2
－		2	2	4
計	5	3	4	

2) 検査成績

血中白血球の変化は著効例においては、増加した白血球は投与終了後に非常に改善されていたが、無効例ではむしろ白血球は増加の傾向がみられた（Fig. 2）。

GOT, GPT の変化については、1例を除きその変化は正常範囲であった。高値を示した1例は、症例1の残腎結核から慢性腎不全となり、人工透析をおこなっていた患者で、輸血を多量におこなっていたので、SB-PC 投与により起こったものとは思われない（Fig. 3, 4）。

アルカリフォスファターゼの変化については、症例1の人工透析中の患者では高値を示し、また症例8の前立腺癌で骨転移のある患者では、かなり高い値を示しているが、その変化は原疾患によるものと思われる。その他の症例では、アルカリフォスファターゼの変化は正常範囲内であった。ただし症例15の卵巣癌の再発の患者では、やや高値を示していたが、投与終了

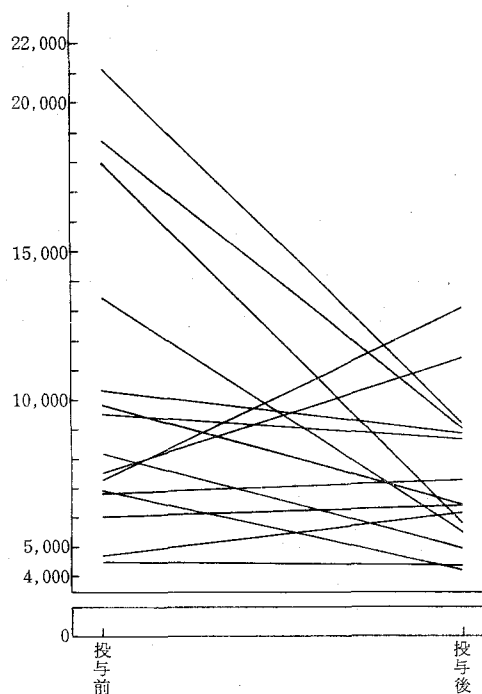


Fig. 2. 白血球数の変化

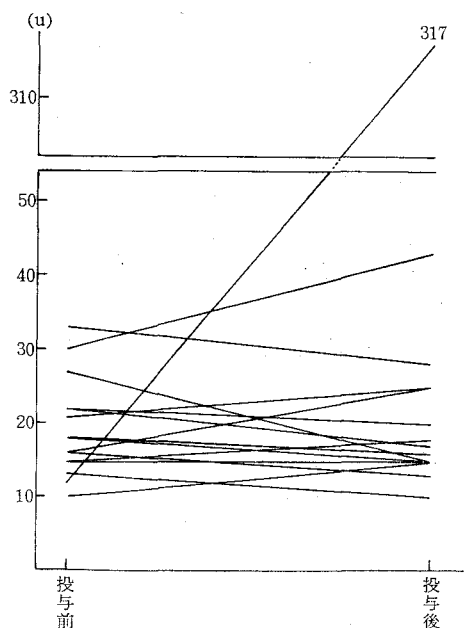


Fig. 3. GOT の変化

後には正常範囲の値になっていた (Fig. 5).

クレアチニンおよび BUN の変化については、症例 1 の人工透析中の患者では非常な高値を示し、症例 10 ののう胞腎の術後の患者、症例 8 の前立腺癌末期の患者では、やや高値を示した。他の症例では正常あるいは

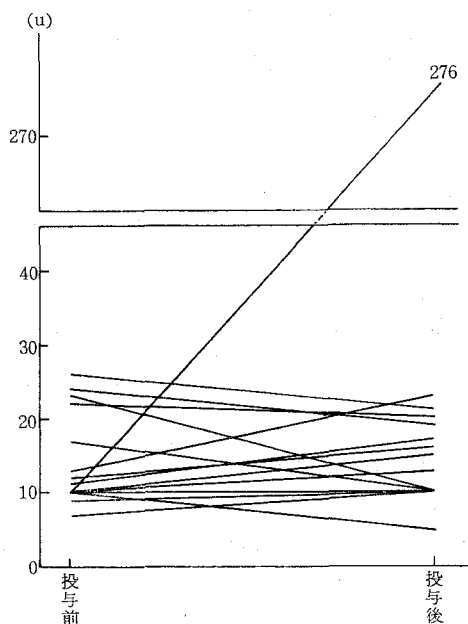


Fig. 4. GPT の変化

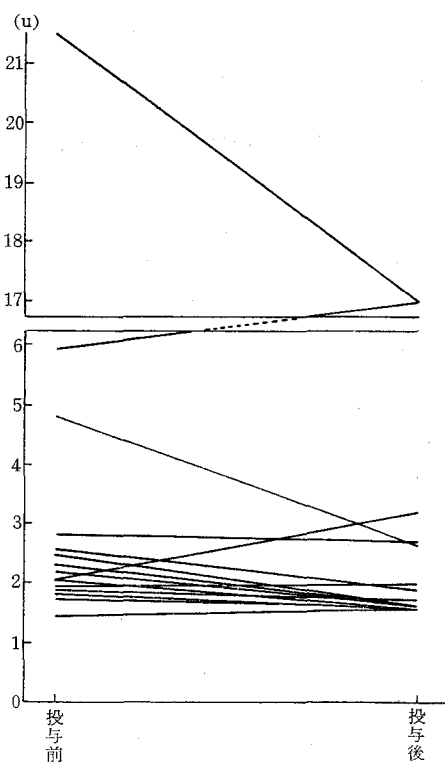


Fig. 5. アルカリフォスファターゼの変化

は投与後、感染症が改善されて腎機能が回復し、その値は正常となっていた。しかし、上記 3 症例のクレアチニン、BUN の変化は原疾患による変化であって、

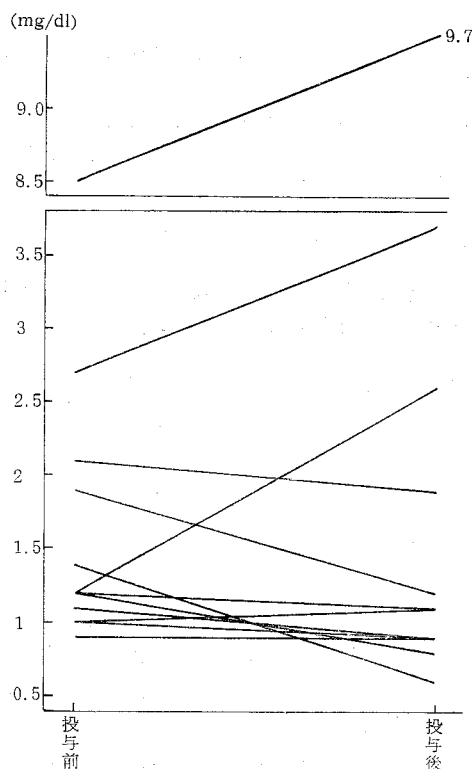


Fig. 6. クレアチニンの変化

SB-PC 投与のためではないと思われる (Fig. 6, 7).

副作用

副作用として、とくに著明なものは認められなかったが、筋注時に局所の疼痛を訴える患者が多かった。前記の検査成績によっても、SB-PC による肝機能、腎機能に対する明らかな障害は認めなかった。また本剤の化学構造式中には Na が 2 個あり、大量に投与する場合 Na による害が予想されるので、血中 Na, Cl を測定したが、異常を認めなかったため、表に示すことは省略した。

なお血中赤血球は手術症例が多いため、その値は指標とならないので除いた。

考察

合併症のない単純性尿路感染症に対しては、各種の有効な抗生剤、化学療法剤がある。しかし合併症を伴う複雑な難治性尿路感染症においては、起炎菌として *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* あるいは以前は問題にならなかった *Citrobacter*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* 等の弱毒性グラム陰性桿菌がかなりの高比率を占めて存在するので、それを治療する場合の有効な抗生剤、化

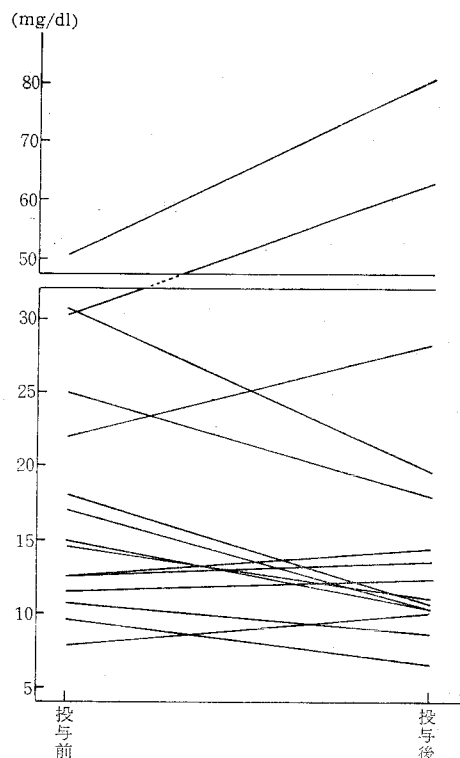


Fig. 7. BUN の変化

学療法剤は非常に限定されるようになった。今回われわれがおこなった治験でも、分離菌種のほとんどはこれらの弱毒菌であった。最近までは、そのような複雑な尿路感染症に対して、われわれはしばしば GM, CL 等を使用してきた。しかしそれらの薬剤は腎毒性があり、大量にかつ長期に使用できないという不便さがあった。最近合成 penicillin 系の発展はめざましいものがあり、前述の弱毒菌感染症に対しても、従来の合成 penicillin 系よりも強い抗菌力をもつ CB-PC が作られ、次いで武田薬品工業株式会社に開発された SB-PC が登場した。SB-PC は基礎的実験では CB-PC と同等の抗菌力を有し、尿中に CB-PC 同様高濃度に排泄されるといわれており、いっぽう副作用は大量投与によっても現われないとされている。加えて SB-PC は CB-PC より β -lactamase による不活化が少ないとされている。以上の点より、われわれは SB-PC を使用して難治性尿路感染症の治療にあたったわけである。投与量が 1 日 1~2g ぐらいでは期待したほど効果が上がらず、CB-PC の大量投与による臨床成績から考えて、SB-PC も大量投与が必要であるとの報告もあるので、今回われわれは比較的大量を投与して治験をおこなった。その有効率は著効例、有効例合わ

せて73%であり、じゅうぶん満足すべきものであった。しかし大量投与といっても、10g以上というような大量は使用せず、症例によっては8gを使用した。平均投与量約5gぐらゐであり、その程度の投与量でもじゅうぶん効果を発揮するものと考えられる。

SB-PCの主尿路感染症別の効果は、急性のものに有効率が高く、慢性のものではその効果が低い傾向がみられた (Table 8)。また起炎菌の中で最も多い *Pseudomonas* 12例の SB-PC 感受性と臨床効果は、あまり相関関係がないように思われた (Table 9)。

菌交代現象は症例1の111日間投与した例で SB-PC 感受性 (++) の *Pseudomonas* が SB-PC 感受性 (−) の *Klebsiella* に変っていた。使用期間が長いので当然の結果といえよう。混合感染も複雑な尿路感染症であるので、4例にみられた。

なお、CB-PC と GM との併用、とくに同時併用すると相乗効果があるといわれている。SB-PC も同様のことがいわれているので、とくに重症と思われる症例 (症例10, 12) に SB-PC 5g と GM 80mg との同時併用を試みた。両症例とも著効を示し、併用した価値はじゅうぶんあったと思う。GM は 40mg を 1日2回、5日〜7日間で、投与量はとくに多いとは思われないし、SB-PC も 5g 程度で効果が著明であった。したがって、重症尿路感染症に対して SB-PC, GM の同時併用療法は試みられるべき方法と考える。

特記すべき副作用はなかったが、筋注時に局所に疼痛があるので、そのような患者では静注に変えるようにしたい。

以上より種々の合併症を伴う複雑な尿路感染症に対して、SB-PC 3〜8g、平均 5g の投与でじゅうぶんその治療効果をあげうるものと思われる。

結 語

1) 昭和大学病院泌尿器科入院患者のうち、合併症を有する複雑な尿路感染症15例に対し、比較的大量 (3〜8g、平均 5g) の SB-PC を投与した。

2) 15例中著効6例 (40%)、有効5例 (33.3%)、無効4例 (26.7%) で、臨床有効率は約73%であった。

3) 副作用としては、注射部に疼痛を訴えた以外にとくに認めなかった。

文 献

- 1) SB-PC 参考資料：武田薬品工業KK。
- 2) 中沢昭三・ほか：Chemotherapy, 19: 867, 1971.
- 3) 清水保夫・ほか：Chemotherapy, 19: 1030, 1971.
- 4) 石神襄次・ほか：Chemotherapy, 19: 1037, 1971.
- 5) 新島端夫・ほか：Chemotherapy, 19: 1047, 1971.
- 6) 熊沢浄一・ほか：Chemotherapy, 19: 1053, 1971.
- 7) 大越正秋・ほか：最新医学, 29: 859, 1974.

(1976年7月1日受付)