

尿路逆行性感染に対する Carbenicillin (比較的大量) の使用経験について

松 木 暁
中 野 博
小 野 浩
仁 平 寛 巳

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 仁平寛巳教授)

TREATMENT OF ASCENDING INFECTION OF THE URINARY TRACT WITH CARBENICILLIN

Satoru MATSUKI, Hiroshi NAKANO, Hiroshi ONO and Hiromi NIHIRA

From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine
(Chairman: Prof. H. Nihira, M.D.)

Twenty-six patients with ascending urinary tract infection due to indwelling catheter were treated with carbenicillin. Rather large dosages, 4 to 5 grams, were given by intravenous drip infusion taking 2 to 2 1/2 hours twice a day. Six (23 %) responded excellently and eight (31 %) did fairly. Eleven showed disappearance of infecting organisms.

緒 言

泌尿器疾患では疾病自体が尿流に停滞をきたしたりあるいは閉塞をもたらすことが多く、そのため尿路感染を伴う頻度は非常に高い。また尿路に侵襲を加える手術では手術部位が尿道、陰囊、会陰部など清潔を保ちにくい場所が多いため術後感染を発しやすく、そのうえ泌尿器科手術の特性として術後数日あるいはそれ以上の期間、排尿管の留置やカテーテルの尿路への留置という操作が加わり、上部尿路への逆行性感染の原因となっている。このような術後の尿路逆行性感染では起炎菌は *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, *E. coli* など、グラム陰性桿菌が主体を占め、これらはまた既知の抗生物質に耐性を示すものが多く、そのうえ混合感染という形をとって治療に抵抗することが知られている。いっぽう泌尿器疾患は高年齢層に多く、同時に疾患そのものによる明らかなあるいは潜在的な腎機能低下を有するため、これに合併する尿路感染症に化学療法をおこなうさいには、副作用とくに腎機能への影響ということはつねに考慮が払われなければならない。

すでにわれわれは尿路感染症に対して carbenicillin

(CB-PC) 投与の治験¹⁾を報告したが、今回は対象を尿路性器手術後の尿路カテーテル留置に伴う二次性感染症例において、とくに他剤による治療が効果を示さなかった症例を中心に比較的大量 (8~10g/day) の CB-PC 静脈内投与をおこない、その成績を検討したので若干の考按とあわせて報告する。

臨床的検討

1. 研究対象ならびに方法

研究対象は1970年12月より1971年5月までの6カ月間に、広島大学医学部付属病院泌尿器科入院患者で種々の原疾患に対し手術的治療をおこない、下部あるいは上部尿路にカテーテルを留置した症例中、すでに他の抗生物質による治療がおこなわれた22例と CB-PC を第一次選択薬剤としたもの4例、計26例である。

このうち20例が男子で女子は6例であった。年齢分布は30才台および40才台各2例、50才台5例、60才台9例、70才以上8例で60才台以上がその大半 (65%) を占めていた。

基疾患は前立腺肥大症12例、うち8例は恥骨上式前立腺摘除術、4例は TUR-P 術後である。膀胱癌6例のうち5例は開放性手術、1例は TUR の術後。尿路

Table 1. CB-PC 投与臨床成績総括

No.	症例	年	性	原疾患と手術術式	投与前薬剤	起炎菌	投与量	期間	自覚症	尿所見	投与後尿培養所見	効果判定	備考
1	K. I.	60	男	前立腺肥大症(恥骨上式)	CER 2g×8日	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Prot. vulgaris</i> >10 ⁵	10g×7日		(±)	(-)	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Prot. vulgaris</i> >10 ⁵	(-)	副睾丸炎併発
2	M. N.	83	男	前立腺肥大症(恥骨上式)	CER 2g×7日	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	10g×7日		(+)	(+)	<i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> <10 ³	(+)	
3	S. I.	83	男	前立腺肥大症(恥骨上式)	CER 2g×7日	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Prot. vulgaris</i> >10 ⁵	10g×7日		(-)	(-)	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Prot. vulgaris</i> >10 ⁵	(-)	
4	Y. N.	72	男	前立腺肥大症(恥骨上式)	AB-PC 2g×7日	<i>Prot. vulgaris</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	10g×11日		(+)	(±)	<i>Prot. vulgaris</i> <i>Citrobacter</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	(±)	
5	H. K.	75	男	前立腺肥大症 (TUR)	TC 1g×6日	<i>E. coli</i> <i>Ps. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	8g×7日		(+)	(±)	<i>Enterococcus</i> <10 ³	(+)	
6	I. S.	74	男	前立腺肥大症(恥骨上式)	CER 2g×11日	<i>Ps. aeruginosa</i> >10 ⁵	10g×7日		(±)	(-)	<i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	(-)	菌交代
7	K. H.	58	男	前立腺肥大症(恥骨上式)	AB-PC 2g×10日	<i>E. coli</i> <i>Citrobacter</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	10g×7日		(+)	(±)	<i>Citrobacter</i> <i>Enterococcus</i> <10 ³	(±)	
8	Y. N.	62	男	前立腺肥大症 (TUR)	AB-PC 2g×6日	<i>Citrobacter</i> >10 ⁵	10g×7日		(+)	(+)	<i>Citrobacter</i> <10 ³	(+)	
9	T. S.	60	男	前立腺肥大症(恥骨上式)	AB-PC 2g×10日	<i>Enterobacter</i> <i>Stap. epidermidis</i> >10 ⁴	10g×12日		(±)	(-)	<i>Enterobacter</i> <10 ³	(±)	
10	Y. Y.	61	男	前立腺肥大症(恥骨上式)	CER 2g×6日	<i>E. coli</i> <i>Stap. epidermidis</i> >10 ⁴	8g×8日		(+)	(±)	<i>E. coli</i> <10 ³	(±)	
11	A. N.	58	男	前立腺肥大症 (TUR)	AB-PC 2g×7日	<i>Klebsiella</i> >10 ⁵	10g×6日		(±)	(-)	<i>Klebsiella</i> >10 ⁵	(-)	
12	S. I.	68	男	前立腺肥大症 (TUR)	CER 2g×13日	<i>Prot. mirabilis</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	8g×7日		(±)	(-)	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> <i>Stap. epidermidis</i> >10 ⁵	(-)	菌交代
13	S. M.	68	男	膀胱腫瘍・腎不全	CER 2g×8日	<i>Stap. epidermidis</i> <i>Enterococcus</i> <i>E. coli</i> >10 ⁵	8g×10日		(-)	(-)		(-)	腹膜灌流施行
14	S. D.	57	女	膀胱腫瘍(全摘尿路変向)		<i>E. coli</i> <i>Prot. mirabilis</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	10g×7日		(+)	(±)	<i>Prot. mirabilis</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁴	(±)	
15	T. M.	75	男	膀胱腫瘍(部分切除)	CER 2g×12日	<i>Klebsiella</i> <i>Ps. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	10g×7日		(+)	(±)	<i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	(±)	

16	S.F.	68	男	膀胱腫瘍(部分切除)	AB-PC 1g×7日	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	10g×7日	(±)	(-)	<i>E. coli</i> <i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	(-)	
17	I.K.	77	男	膀胱腫瘍 (TUR)	AB-PC 2g×7日	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> >10 ⁵	8g×14日	(-)	(-)	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	(-)	副睾丸炎併発
18	S.H.	61	男	膀胱腫瘍(部分切除)	CET 2g×9日	<i>E. coli</i> <i>Stap. epidermidis</i> >10 ⁴	10g×7日	(+)	(-)	<i>Citrobacter</i> >10 ⁵	(-)	菌交代
19	Z.H.	75	男	陰茎腫瘍(根治術)	CER 2g×8日	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Prot. mirabilis</i> >10 ⁵	10g×7日	(±)	(±)	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Citrobacter</i> >10 ⁵	(-)	膀胱瘻造設 菌交代
20	T.S.	46	男	外傷後尿道狭窄	AB-PC 2g×8日	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Stap. epidermidis</i> >10 ⁵	8g×6日	(+)	(±)	<i>Klebsiella</i> <10 ³	(±)	
21	T.M.	38	男	結核性尿道瘻	AB-PC 1g×6日 SM 1g×3日	<i>Enterococcus</i> <i>Citrobacter</i> >10 ⁵	10g×7日	(±)	(-)	<i>Ps. aeruginosa</i> >10 ⁵	(-)	菌交代
22	S.G.	55	女	腎結石(腎盂切石術) (腎部分切除術)	CET 4g×8日	<i>Prot. vulgaris</i> <i>Enterobacter</i> >10 ⁵	8g×12日	(+)	(-)	<i>E. coli</i> <i>Enterobacter</i> >10 ⁵	(-)	
23	T.S.	58	女	腎結石(腎盂切石術) (腎盂形成術)		<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	10g×12日	(+)	(±)	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> <10 ³	(±)	腎盂瘻造設
24	K.H.	45	女	腎結石(腎盂切石術) (腎盂形成術)		<i>E. coli</i> <i>Prot. mirabilis</i> >10 ⁵	8g×15日	(+)	(+)	<i>Prot. mirabilis</i> <10 ³	(+)	腎盂瘻造設
25	D.H.	62	女	腎尿管結石(尿管切石術)		<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Prot. mirabilis</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	8g×15日	(+)	(+)	<i>Enterococcus</i> <i>Streptococcus</i> <10 ³	(+)	尿管カテーテル留置
26	T.O.	32	女	褐色細胞腫・腎不全	CER 2g×14日	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> <i>Citrobacter</i> >10 ⁵	8g×35日	(+)	(+)	<i>E. coli</i> <i>Citrobacter</i> <10 ³	(+)	腹膜灌流施行

結石4例、その他4例となっており、これには術後急性腎不全に対して腹膜灌流を施行中投与した2例を含めている。

カテーテル留置期間は様でなく、6～10日間が20例、11日以上が6例であり、ほとんどの症例はカテーテルを抜去した翌日より投与を開始しているが、投与期間中に再留置の必要を生じた症例も数例あって一定の条件とはならなかった。

投与方法は1回4～5gを点滴静注にて、1日2回、計8～10gを原則として7日間投与したが、臨床症状に応じて10日間以上投与した症例が9例ある。

尿中の細菌検査は薬剤投与の前後に、カテーテル留置中のものはカテーテル尿、抜去後は中間尿を用いて培養、同定、細菌数と同時に各種薬剤感受性テストをディスク法にておこなった。また同定された起炎菌の一部について、CB-PCの最少発育阻止濃度を平板希釈法にて測定した。なお今回の実験では菌数が 10^4 /ml以上をもって感染症例とみなし検討をおこなった。

臨床効果の判定は発熱、頻尿などの自覚症状と尿中白血球、起炎菌の消長を主目標に、投与前および投与中止後第1日と中止後5～7日で比較し、改善のみられたもの(+)、やや改善のみられたものを(±)、改善されないものを(-)とした。そしてこれらの所見を参考にし、全使用経過について総合判定し、有効(+), やや有効(±), 無効(-)とした。

副作用については、全例にCB-PC投与前後の血液像、肝機能検査、腎機能検査をおこない検討した。なおペニシリン・アレルギーの既往歴のある患者には投与をおこなっていない。

2. 臨床成績

各症例の詳細をTable 1に示した。その成績は有効6例、やや有効8例、無効12例であり有効率は23%であった。

疾患別治療成績はTable 2に示すごとくであるが、前立腺肥大症にTURを施行した症例では4例中2例に有効であったが、有効を示した2例は無効であった2例よりも、カテーテル留置期間が短かった。恥骨上式摘除術をおこなった症例のうち4例は投与中にカテーテルの再留置をおこなっており、無効であった3例はすべて再留置した症例であった。尿路結石の4例はともに12日ないし15日間と比較的長期間投与しており、またそのうちの3例はCB-PCを一次選択剤として投与したもので、有効2例、やや有効1例となっている。

つぎに起炎菌別にみた治療成績をTable 3に示した。投与前の尿培養で分離しえた起炎菌は40株であり、

Table 2. 原疾患別治療成績

原疾患と手術術式	症例数	有 効	や 有 効	無 効
前立腺肥大症 開放性手術	8	1	4	3
前立腺肥大症 TUR	4	2	0	2
膀胱癌 開放性手術	5	0	2	3
膀胱癌 TUR	1	0	0	1
尿路結石 尿切石術	4	2	1	1
その他	4	1	1	2
計	26	6	8	12

Table 3. 起炎菌別の治療成績

起 炎 菌	菌株数	有 効	や 有 効	無 効
<i>Ps. aeruginosa</i>	11	3	2	6
<i>E. coli</i>	10	3	4	3
<i>Prot. mirabilis</i>	6	2	2	2
<i>Prot. vulgaris</i>	4	0	1	3
<i>Enterobacter</i>	4	0	2	2
<i>Citrobacter</i>	3	1	1	1
<i>Klebsiella</i>	2	0	1	1
計	40	9	13	18

Ps. aeruginosa が11株と最も多く、ついで *E. coli* 10株、*Prot. mirabilis* 6株、*Prot. vulgaris* と *Enterobacter* が各4株、*Citrobacter* 3株、*Klebsiella* 2株の順であった。26症例中23例に2種類以上の細菌が検出されたが、そのうち *Enterococcus* 9株、*Staph. epidermidis* 6株とグラム陽性球菌が主役を占めている一方、これらの菌の単独感染症例は皆無であった。このことから、混合感染よりは汚染による混入の可能性が強いと考えられた。また投与中止後に起炎菌の交代をみたものは4症例であり、それぞれ、*Ps. aeruginosa* から *Enterobacter*、*Prot. mirabilis* から *Ps. aeruginosa*、*Citrobacter* から *Ps. aeruginosa* に、*E. coli* から *Citrobacter* に交代を認めた。病原性について問題のある *Enterococcus*、*Staph. epidermidis* を除いてグラム陰性桿菌のみについての治療効果は、*Ps. aeruginosa* と *E. coli* に各3株、*Prot. mirabilis* は2株、*Citrobacter* 1株に有効という成績であった。

これらの分離菌株の各種抗生物質に対する感受性をディスク法により投与の前後に検討した成績をTable 4, 5に示した。一般に抵抗性を示すものが多いなかで、*E. coli* は比較的多くの抗生物質に感受性を有し

Table 4. 起炎菌の感受性試験 (CB-PC 投与前)
(感受性を示した例数)

起 炎 菌	例数	SM	KM	CP	TC	CL	FT	CER	CET	AB-PC	CB-PC	GM
<i>Ps. aeruginosa</i>	11		2			1	1				1	8
<i>E. coli</i>	10		6	1		7	4	4	2	1	5	10
<i>Prot. mirabilis</i>	6	1	3			1	1	1			2	4
<i>Prot. vulgaris</i>	4		1				2					3
<i>Enterobacter</i>	4					1	1					2
<i>Citrobacter</i>	3		1			2						3
<i>Klebsiella</i>	2	1	2			2	1	1	1		1	2
Total	40	2	15	1		14	10	6	3	1	9	32

Table 5. 起炎菌の感受性試験 (CB-PC 投与中止後)
(感受性を示した例数)

起 炎 菌	例数	SM	KM	CP	TC	CL	FT	CER	CET	AB-PC	CB-PC	GM
<i>Ps. aeruginosa</i>	6											5
<i>Enterobacter</i>	5						1					3
<i>Citrobacter</i>	5					4	1					5
<i>E. coli</i>	4		3			2	1			1	1	4
<i>Klebsiella</i>	3		2			2						2
<i>Prot. vulgaris</i>	3		1				2					3
<i>Prot. mirabilis</i>	2		2				1					2
Total	28		8			8	6			1	1	24

Table 6. 各種細菌に対する CB-PC の最小発育阻止濃度の分布 (mcg/ml)

菌 株	例 数	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Ps. aeruginosa</i>	12							6	3	3
<i>E. coli</i>	9			1	3	1			1	3
<i>Citrobacter</i>	9							1		8
<i>Enterobacter</i>	8			2	1	1		1		3
<i>Prot. vulgaris</i>	8		1	1		1	1			4
<i>Prot. mirabilis</i>	4		2	2						
<i>Klebsiella</i>	3									3
Total	53		3	6	4	3	1	8	4	24

ていた。薬剤別にみると、GMは40株中32株が感受性を有し群を抜いている。ついでKM 15株、CL 14株、FT 10株、CB-PC 9株という成績であり、CB-PCは*Ps. aeruginosa* 1株、*E. coli* 10株中5株、*Prot. mirabilis* 2株、*Klebsiella* 1株が感受性を有していた。投与の前後について感受性を示した細菌数を比較すると、*Ps. aeruginosa*、*E. coli*、*Prot. mirabilis*、*Prot. vulgaris*は投与後には投与前の半数に菌株が減少しているのに反して、*Enterobacter*、*Citrobacter*は投与前よりも増加している。投与後CB-PCに感受性を示したものは*E. coli*株のみであり、投与前*E. coli*

が10株中4株感受性を有していたCERでは、投与後すべて耐性を示した。これらの分離菌のうち53株について検索したCB-PCの最少発育阻止濃度の分布はTable 6のごとくである。12.5 mcg/ml以下のものが16株、100 mcg/ml以上のものが24株であった。*Ps. aeruginosa*は12株中6株が50 mcg/mlで発育阻止されたが、他の6株は100 mcg/ml以上であった。*E. coli*では9株中5株に、*Prot. mirabilis*では4株すべて3.12 mcg/ml以下であり、*Prot. vulgaris*では8株中3株が12.5 mcg/mlであるが、100 mcg/ml以上のものが4株もあった。*Citrobacter*は9株中8株、

Table 7. 臨床検査成績（上段は投与前，下段は投与後の数値を示す）

No.	年	性	原 疾 患	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Hb (g/dl)	Ht (%)	T. P. (g/dl)	T. Bilir. (mg/dl)	GOT	GPT	Zn T. T.	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	60	男	前立腺肥大症	376 309	7,100 11,900	13.2 10.6	38 37	7.7 6.0	1.0 0.1	24	15	8 5	18 13	1.3 1.9
2	83	男	前立腺肥大症	446 396	7,300 7,100	14.3 11.8	45 36	7.9 7.9	0.9 0.9	25 24	20 11	5 4	20 11	1.2 1.7
3	83	男	前立腺肥大症	396 457	7,100 13,900	13.2 13.0	38 43	6.6 6.8	0.9 0.6	17 20	9 12	8 5	19 16	2.2 1.7
4	72	男	前立腺肥大症	287 296	7,600 9,800	9.7 9.4	30 33	5.8 6.0	0.7 0.4	20 20	12 10	4 6	16 13	1.1 1.0
5	75	男	前立腺肥大症	353	6,400	11.9	36	6.3	0.8	37	36	6	16	1.2
6	74	男	前立腺肥大症	434	7,800	14.8	43	6.2 5.9	1.2 0.8	22 18	8 8	6 8	25 18	1.4 1.2
7	58	男	前立腺肥大症	393 418	7,950 5,500	12.6 12.9	38 39	6.8 6.4	1.0 0.9	26 42	17 26	3 5	21 13	1.1 1.0
8	62	男	前立腺肥大症	428 447	6,300 8,400	14.4 13.2	43 43	7.2 6.6	1.2	32 25	18 18	(1) 6	15 14	1.5 1.4
9	60	男	前立腺肥大症	441 377	12,050 11,800	13.8 13.0	44 41	6.4 7.2	1.0 0.7	46 44	19 23	(1) (1)	11 0.8	11 1.6
10	61	男	前立腺肥大症	462 432	9,500 15,000	14.7 13.2	46 42	6.2 7.0	1.0 0.7	28 38	18 39	5 4	18 13	1.8 1.4
11	58	男	前立腺肥大症	454 461	7,200 11,900	14.4 15.1	45 48	7.0 7.3	0.9 0.7	28 20	26 15	3 3	17 15	1.3 1.3
12	68	男	前立腺肥大症	454	5,000	15.5	49	7.5	1.0	27	16	11	21	1.4
13	68	男	膀胱腫瘍・腎不全	262 256	14,400 8,300	8.5 9.3	29 29	4.4 5.0	0.7	27	26	6	116 58	12.0 7.0
14	57	女	膀胱腫瘍	398 293	7,300 8,950	10.3 10.4	35 34	6.8 6.7	0.6 0.7	35 32	25 14	5 7	15 15	1.9 1.2
15	75	男	膀胱腫瘍	370 313	6,200 6,800	10.8 10.2	36 36	5.7 6.4	0.7 0.8	51 120	37 123	8 10	17 21	1.3 1.3

16	68	男	膀胱腫瘍	582 524	8,900 9,000	15.7 14.1	50 49	7.6 6.4	1.3 0.7	29 22	16 10	6 3	21 14	1.4 1.5
17	77	男	膀胱腫瘍	507 366	23,200 16,600	15.8 12.2	45 39	6.4	0.8	30	18	(1)	24	1.8
18	61	男	膀胱腫瘍	365	9,100	14.0	43	6.2 6.6	0.7 1.0	51 37	64 27	4 10	22 16	2.0 1.3
19	75	男	陰茎腫瘍	397 470	8,600 9,700	12.0 12.2	38 40	6.4 7.4	0.5 0.8	30 26	30 18	8 9	14 11	0.9 0.8
20	46	男	外傷後尿道狭窄	446 419	8,400 9,000	14.6 12.5	46 41	8.0	0.7	30	12	9		
21	38	男	結核性尿道瘻	426 369	10,900 4,500	12.3 11.0	38 33	8.1 7.3	0.7 0.5	60 31	48 20	8 9	15 12	1.4 1.7
22	55	女	腎結石	386 350	5,200 9,400	12.7 10.6	42 37	7.0 7.1	0.7 0.5	20 25	13 22	3 3	16 18	1.9 1.9
23	58	女	腎結石	484 405	9,500 12,750	12.1 11.8	36 39	5.7 6.9	1.9 3.6	1,660 396	1,080 321		12	1.0
24	45	女	腎結石	374 445	7,250 26,700	10.7 11.2	36 38	7.4 7.2	0.8 0.6	28 45	16 24		9 9	0.9 0.9
25	62	女	腎尿道結石	285 324	13,500 7,900	8.8 10.4	28 32	7.4 7.2	0.6 0.5	41 24	28 12	2 8	45 22	2.7 2.6
26	32	女	褐色細胞腫・腎不全	289 359	22,700 9,000	7.2 10.5	22 36	6.6 7.5	0.7 0.5	51 40	45 33	2 2	85 31	12.6 2.9

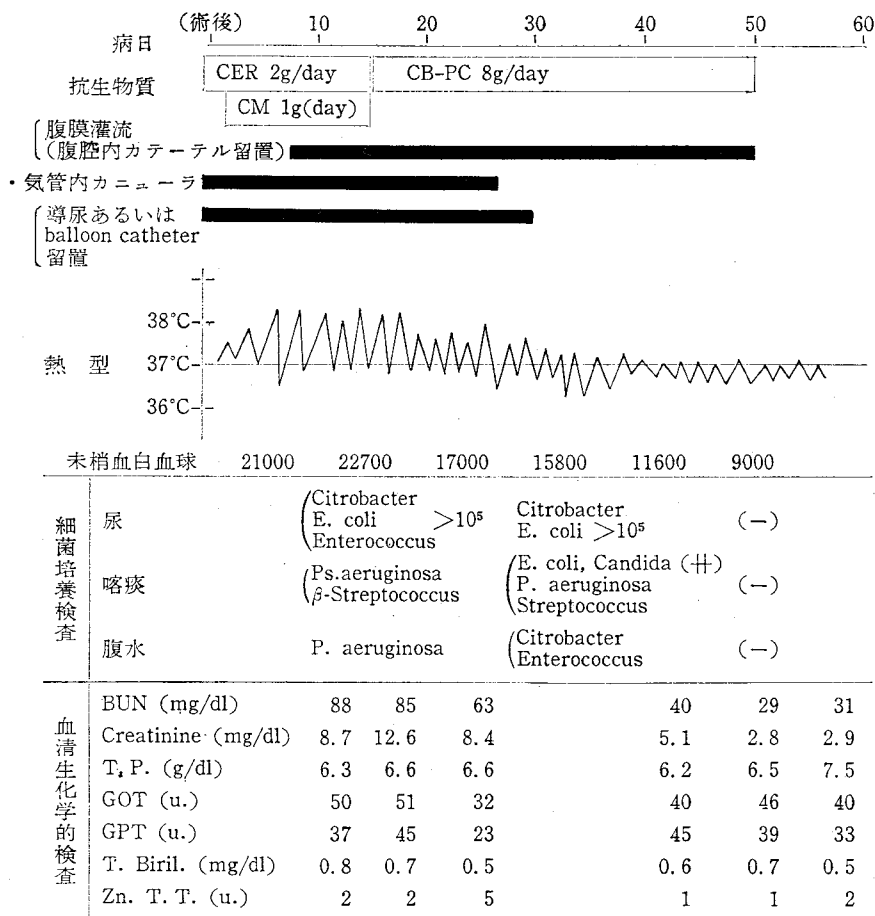


Fig. 1. 症例26の臨床経過

Klebsiella は3株すべて 100 mcg/ml 以上という成績であった。

3. 副作用

全使用例において自覚的症状としては特記すべきものを認めなかった。他覚的には全例に血液検査、肝機能検査、腎機能検査を投与の前後におこない、その検査成績は Table 7 に示すごとくである。

末梢血検査では、白血球数が異常値を示す症例に白血球分類をおこなったが、eosinophilia その他の異常所見を認めていない。

肝機能検査で投与前に異常値を示した症例が5例あるが、そのうち3例は S-GOT、S-GPT が軽度上昇しているもので、投与後には正常値を示した。著明な肝障害を伴った1例では、他の臨床症状より抗生物質の使用を必要としたもので、強力な肝底護剤とともに投与した結果、投与前より低値となり、さらにその後の follow-up でも順調に経過して正常に復したことがわかっている。1例に投与後 S-GOT、S-GPT 上昇が

みられたが一過性のものであった。

腎機能に関しては2例の術後腎不全症例を除いて、投与前後に特記すべき所見を認めていない。腎不全の2例では、腹膜灌流を施行中に投与したものであるが、いずれも CB-PC 投与による腎機能への影響を認めなかった。

つぎにこの腎不全患者に投与した症例について、具体例を略述する。

症例 No. 26 (Fig. 1): 32才、女子。褐色細胞腫 (400 g) の摘除手術後に急性肺浮腫および急性腎不全を続発し、術後4日目より25日間の乏尿、無尿期を経過したが、これに対して術直後より気管切開をおこなって気管内カニューラを留置し、Bird respirator による陽圧呼吸をおこなった。また尿道にも頻回の導尿あるいはカテーテルの留置などの操作がおこなわれた。感染予防として最初1日に CER 2g, CP 1g を投与していたが、術後第5日目より 38°C 前後の弛張熱が持続し、尿、喀痰、腹水の培養で *E. coli*, *Citrobacter*.

Ps. aeruginosa による感染が証明され、末梢血検査でも leucocytosis が著明であった。そこで術後第15日目より CB-PC 4g を朝、夕2回計 8g を点滴静注にて投与開始した。このときの検査所見は総蛋白 6.6 g/dl, BUN 85 mg/dl, 血清 creatinine 12.6 mg/dl, S-GOT 51, S-GPT 45 であった。投与開始より5日目から体温は37.5°C前後に下降し、白血球数も15,000ないし17,000に減少したが、なおしばらくの期間、横ばい状態が続いた。術後第26日目によりやく留置していた気管内カニューレを抜去することが可能となり、また4時間ないし6時間おきに導尿をおこなっていたが、尿量の増加、および全身状態の回復に伴って、術後第30日目には自然排尿が可能となった。術後50日目には腎機能の回復が明らかとなったので、それまで連日おこなってきた腹膜灌流を中止した。このときの尿培養では菌は消失し、尿中の白血球、末梢血白血球ともに正常に復し、体温もほぼ平熱となったのでCB-PCの投与をやめた。この間にCB-PCを総計280g投与しているが、図に示すごとく、投与中および投与中止後10日目の肝機能検査において、まったく異常を認めていないし、そのご現在まで6カ月間の定期検査においてもなんら異常を認めていない。

考按および総括

近年、わが国のグラム陰性桿菌感染症の増加は著しいもので、諸家²⁻⁴⁾の報告によれば70~90%を占めるとされ、各種薬剤に対する耐性率の増加とともに注目されている。なかでもこれまで弱毒菌としてとり扱われてきた *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* の検出率が増加し、これらは二次性尿路感染症のみならず、急性単純性膀胱炎でも少数ながら分離されている⁵⁾。また尿路のカテーテル留置に伴う細菌感染は、Kass⁶⁾によれば、4日以上留置で98%に、石部ら⁷⁾も1週間以上の留置によって100%に感染が起こると述べ、このときの分離菌も *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter* が主役である。これらの細菌はまた大量の抗生物質投与によっても増加することも知られており、カテーテル留置中はほとんどの薬剤が無効であるにもかかわらず、カテーテル抜去後あるいは尿路通過障害の原因を除くことにより自然に消失するものもあり、その病原性についてはなお問題点を残している。しかしながら、いっぽう、癌、血液疾患、大量の副腎皮質ホルモンの使用を必要とする患者など、慢性衰弱性疾患における感染にこれらの細菌は起炎菌として多く見いだ⁸⁾され、この場合、感染症による致死率の高いことも見過ごすことはできない。

carbenicillin (CB-PC) はグラム陽性球菌ならびに

グラム陰性桿菌に対して、広範囲の抗菌スペクトルを有する新しい半合成ペニシリンで、その毒性はきわめて低く、尿中、血中、および腎組織内濃度が高く、他剤に抵抗性を示すことの多い *Pseudomonas*, *Proteus* に抗菌活性をもつことより、すでに広く尿路感染症に適用されている。

病原菌に対する抗菌力は、Acrodら⁹⁾によれば最小発育阻止濃度が *Pseudomonas* の大多数は 50mcg/ml, *E. coli* では 12.5 mcg/ml 以下, *Prot. mirabilis* では 1.25 mcg/ml, *Prot. vulgaris* は 5.0~12.5 mcg/ml とばらつきがみられ、*Klebsiella* は耐性を示しており、他の報告者もほぼ類似した成績を得ている。われわれの成績もほぼ同じ結果となったが、*Klebsiella*, *Citrobacter* は完全に耐性を有し、*Proteus* 属でもインドール産生のものや、*Enterobacter* の半数は耐性を示した。このことより、一部の報告者のように広域性とはいいがたく、したがって本剤の適用範囲はCB-PC感受性の *Pseudomonas*, *Prot. mirabilis*, および *E. coli* 感染症に限定すべきだというStratford¹⁰⁾らの意見はうなづける。

CB-PCの吸収、排泄はきわめてすみやかで、1gの筋注投与では1時間後に最高血中濃度は30mcg/mlに達し、6時間後には尿中に約84%が排泄され、その濃度は2,000~4,000 mcg/ml¹⁴⁾とされている。Bodeyら¹⁵⁾は5gを急速静注したときには最高血中濃度は300 mcg/mlであり、2時間かけて点滴静注投与すると、1時間に最高の200 mcg/ml、4時間後にも100mcg/ml以上の濃度が持続するという結果を示した。

著者は前回の実験で、1日4gの筋注投与では、注射部位の疼痛が強く、複雑性尿路感染症のなかでも術後カテーテル留置を必要とした症例ではカテーテル抜去後に投与をおこなっても無効例が多かったことより、Bodeyらのデータを参考に、4~5gと比較的大量を点滴静注法にて2~2.5時間かけて朝夕2回投与する方法をとった。その結果はすでに述べたように、有効6例(23%)、やや有効8例(31%)であり、起炎菌の消失をみたのは26例中11例という成績であった。われわれの対象とした症例はすべて術後のカテーテル留置による逆行性感染で、しかもほとんどは、CB-PC投与前に感染予防として投与したCER, CET, AB-PCなどの薬剤が無効であったことより、この成績から有効血中濃度を結論づけることはできないが、これらの無効症例ではNeuら¹⁶⁾のいうごとくさらに大量を投与するか、probenecidの併用¹⁴⁾によって血中濃度上昇をはかるか、あるいはGMなどの他剤との相乗効果をねらう¹⁰⁾ことなどが試みられるべきであろう。今

回の症例はまた高令者が多く、これは泌尿器科疾患一般にいえることでもあるが、中村¹⁷⁾らも述べているように、その大部分は種々の程度に腎機能が障害されており、薬剤の血中濃度の消失速度は正常腎と異なることに注意を払わねばならない。この意味において *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* が好感受性を示す CL, PL-B, KM, GM など臨床的価値に限られるが、その点 CB-PC は毒性が低く、1日30~40g使用¹⁸⁾した例においても腎毒性は問題にならないとされ、このことは血中、尿中および腎組織内濃度がきわめて高いことと相俟って尿路感染症適用に有利な点である。われわれの臨床検査成績でも、2例の腎不全症例を含めた全例に腎機能への影響を認めなかった。山作¹⁹⁾は CB-PC の血中濃度半減期は、正常腎機能で0.7時間、高度障害では9.77時間であり、人工腎 (Kiil type dialyzer) による透析中は2.78時間となり、腹膜灌流では7.69時間であるとし、中村らとほぼ同じ結果を報告している。腎不全患者に対する CB-PC の投与法について、Eastwood²⁰⁾は血中の half life が平均12.5時間であった症例を検討し、100 mcg/ml の血中濃度を維持するためには8時間ごとに2gの静注投与をすすめる、これに対して血液透析 (Kiil type) をおこなっているときは4時間ごとに2g、腹膜灌流では6時間ごとに2g静注投与がよいと述べている。症例で略述したように今回経験した術後腎不全患者は尿路感染症のみならず、重篤な呼吸器感染症を合併しており、これに対して腹膜灌流を施行しながら、CB-PC 投与により副作用もなく治療せしめたことは、腎不全患者、とくに腹膜灌流施行例において感染症の管理が困難である現状では心強い結果であった。

肝機能では1例に一過性の S-GOT, S-GPT の上昇を認めたが、そのほかには異常を認めていない。S-GOT, S-GPT の一過性上昇は、AB-PC によっても起こると報告されているが、他の肝機能検査で異常を示さないこと、また進行した肝機能障害のある患者でも CB-PC 投与により悪化をみなかったこと、および筋注投与で多くみられることなどから、Knirsh²¹⁾ は筋肉刺激を生ずることから S-GOT, S-GPT の上昇をもたらしたものと推論している。われわれもやむをえず肝障害を有する患者に投与したが悪化を認めなかった。

外国文献によれば、その他の副作用として eosinophilia, phlebitis など少数例にみいだしているが、われわれの症例では他になんら特記すべき副作用を認めなかった。

文 献

- 1) 松木 暁ら：尿路感染症に対する Carbenicillin (CB-PC) の使用経験。Chemotherapy, 17: 1244~1248, 1969.
- 2) 上田 泰：抗生剤の使い方。医薬の門, 1970.
- 3) 大越正秋ら：尿路感染症とその周辺—泌尿器科の領域。総合臨床, 18: 437~440, 1969.
- 4) 熊沢浄一ら：尿路感染分離菌の年次的変遷 (第5報)。西日泌尿, 33: 413~421, 1971.
- 5) 大井好忠：尿路感染菌とその病原性。西日泌尿, 33: 140~145, 1971.
- 6) Kass, E.H. and Schneiderman, L.J.: Entry of bacteria into the urinary tracts of patients with indwelling catheters. New Engl. J. Med., 256: 556~558, 1957.
- 7) 石部知行ら：尿路逆行性感染に関する臨床的研究。西日泌尿, 32: 511~516, 1970.
- 8) Freid, M.A. and Vosti, K.L.: The importance of underlying disease in patients with gram-negative bacteremia. Arch. Int. Med., 121: 418~422, 1968.
- 9) Acred, P. et al.: New semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Nature, 215: 25~30, 1967.
- 10) Brumfitt, W.A. et al.: Clinical and laboratory studies with carbenicillin. Lancet, 1 (7503): 1289~1293, 1967.
- 11) Standiford, H.C. et al.: Carbenicillin: Laboratory and clinical studies with gram-negative bacilli: In Abstracts of 8th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New York, 1968.
- 12) Silverblatt, F. et al.: Laboratory and clinical studies of carbenicillin against gram-negative bacilli. Antimicrobial Agent & Chemoth. New York, 1968.
- 13) Stratford, B.C.: The treatment of infections due to *Pseudomonas aeruginosa* with carbenicillin ("Pyopen"). Med. J. Australia, 2: 890, 1968.
- 14) Kundsén, E.T. et al.: Carbenicillin: A new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Brit. Med. J., 3: 75~78, 1967.
- 15) Bodey, G.P. et al.: Clinical pharmacologi-

- cal studies of carbenicillin. Amer. J. Med. Sci., 257, 185~188, 1969.
- 16) Neu, H. C. et al. : Carbenicillin : Clinical and laboratory experience with apparently administered penicillin for treatment of pseudomonas infections. Ann. Int. Med., 71 : 903~911, 1969.
- 17) 中村 昇 : Medicina, 5 : 1429, 1968.
- 18) Johny, M. et al. : Carbenicillin therapy in renal failure. Med. J. Australia, 56 : 681~684, 1969.
- 19) 山作房之輔ら : セボラン療法の安全性 (鳥居薬品) より引用.
- 20) Eastwood, J. B. and Curtis, J. R. : Carbenicillin administration in patients with severe renal failure. Brit. Med. J., 1 : 486~487, 1968.
- 21) Knirsch and Gralla, E. J. : New Eng. J. Med., 282 (19) : 1081~1082, 1970.
- 22) Bodey, G. P. et al. : Carbenicillin therapy of gram-negative bacilli infections. Am. J. Med. Sci., 257 : 408~414, 1969.

(1972年2月16日受付)