

慢性難治性尿路感染症における Carbenicillin indanyl sodium (Geopen U 錠) の経口投与による臨床経験

(主として *Pseudomonas*, *Proteus* 属による感染症を中心として)

慶応大学医学部泌尿器科

東 福 寺 英 之

CLINICAL STUDIES ON ORAL ADMINISTRATION OF CARBENICILLIN INDANYL SODIUM (GEOPEN U) FOR *PSEUDOMONAS* AND *PROTEUS* GROUP IN URINARY TRACT INFECTIONS

Hideyuki TOFUKUJI

From the Department of Urology, Keio University, School of Medicine

Pseudomonas and *proteus* group are considered to play an important role in both opportunistic infection and infection with predisposing factor of the urinary tract. Geopen U, an orally administered carbenicillin indanyl sodium belonging to the synthetic penicillin group, was administered to 34 cases of *Pseudomonas* infection and 5 cases of *proteus* group infection of the urinary tract with definite predisposing factors and the following results were obtained.

The cases were divided into three groups according to the amount administered per day, that is 2.0 g, 3.0 g and 4.0 g groups. And the better results were obtained as the daily dosage increased. This drug showed effectiveness of 66.7% for upper urinary tract infection and that of 57.9% for lower urinary tract infection, total average being 61.8%.

As to the effect on bacteriuria, 35.3% showed elimination, 11.8% suppression, 17.6% alteration and 35.3% no change.

As to the effect on pyuria, 14.7% was cleared, 52.9% decreased, and 32.4% showed unchanged.

The general efficacy were excellent in 11.8%, good in 52.9% and poor in 35.3% showing the general efficacy rate as high as 64.7%.

は じ め に

近年、抗生物質の開発はめざましく、特に opportunistic infection の起炎菌としてグラム陰性桿菌のうち緑膿菌が重要視されるに伴い、開発の方向は主としてこれに対する有効な抗生剤の発見に向けられているといっても過言ではない。泌尿器科領域においても例外ではなく、緑膿菌は難治性尿路感染症において変形菌と共に問題が大きく、これらの細菌に対する抗生剤がつつぎと開発された。これらのうちすぐれた抗菌力を有するとされている carbenicillin が出現した。

Carbenicillin は合成ペニシリンの1つで、その

indanyl ester の sodium は胃液によって分解されず経口投与によって腸管から吸収され、加水分解をうけて体内では carbenicillin となって作用する。さらに尿中には活性のままで高濃度で排泄されるといわれている。

本剤については多くの業績が見られるが今回われわれは carbenicillin indanyl sodium の経口投与剤である Geopen U 錠を主として *Pseudomonas* と *Proteus* による難治性尿路感染症に使用したのでその成績を報告する。

本剤の抗菌力、血中濃度、尿中排泄などの基礎的業績については多数の報告があり、その成績については

ほぼ一致した結果が得られているのでここでは臨床についてのみ述べる。

臨床的検討

(1) 投与薬剤

Geopen U はフィルムコーティング錠で1錠中に carbenicillin indanyl sodium を carbenicillin indanyl として 500 mg 含有し、carbenicillin として 382 mg (力価) に相当する。

(2) 投与対象

1974年10月から1977年1月までに慶応大学病院泌尿器科を訪れた患者中、特に難治性尿路感染症を有し、predisposing factor が明らかなう起炎菌が *Pseudomonas* である症例34例と、*Proteus* による症例5例を選び本研究の対象とし、慢性症のみを選び急性症は除外した。また尿培養により、菌陰性例、*Pseudomonas* または *Proteus* 以外の細菌を検出した症例は drop out として本研究の対象とした。

Table 1. *Pseudomonas* による症例

症年 例 齢	性 診 断 名	合併疾患 (症)	投 与 前		投与量× 日数 (g)	投 与 後		臨床 効果	副作用
			細菌数 (cells/ml)	膿球数 (強拡大)		細菌数	膿球数		
1 41 M	慢性腎盂腎炎	腎 結 石	10 ⁵	+	4×20	(-)	8~10	有効	(-)
2 31 M	慢性腎盂腎炎	膀胱尿管逆流	10 ⁵	10~20	4×7	(-)	(-)	著効	(-)
3 29 M	慢性腎盂腎炎	腎 孟 形 成 術	10 ⁵	20~40	4×14	(-)	5~6	有効	(-)
4 72 F	慢性腎盂腎炎	膀胱尿管逆流	10 ⁵	+	4×27	(-)	(-)	著効	(-)
5 42 F	慢性腎盂腎炎	囊 胞 腎	5×10 ⁴	+	4×21	(-)	3~5	有効	(-)
6 34 M	慢性腎盂腎炎	腎 結 石	10 ⁵	+	4×49	(-)	+	有効	(-)
7 42 M	慢性腎盂腎炎	腎 孟 切 石 術	10 ⁵	+	4×91	1300	+	有効	(-)
8 63 F	慢性腎盂腎炎	尿路皮膚瘻	10 ⁵	+	3×56	嫌気性菌	30~40	有効	(-)
9 47 F	慢性腎盂腎炎	腎 結 石	10 ⁵	+	2×28	10640	+	有効	(-)
10 42 M	慢性腎盂腎炎	尿管皮膚瘻	10 ⁵	50~60	3×63	<i>Enterococcus</i>	20~30	有効	悪心
11 31 M	慢性腎盂腎炎	腎孟逆行性造影	10 ⁵	10~20	4×28	10 ⁵	10~20	無効	(-)
12 36 M	慢性腎盂腎炎	腎 結 石	10 ⁵	+	4×21	10 ⁵	40~50	無効	(-)
13 32 M	慢性腎盂腎炎	腎 孟 切 石 術	10 ⁵	+	4×14	10 ⁵	+	無効	(-)
14 30 M	慢性腎盂腎炎	腎 孟 切 石 術	10 ⁵	+	4×49	10 ⁵	+	無効	(-)
15 41 F	慢性腎盂腎炎	腎盂回腸膀胱吻合	10 ⁵	+	4×42	10 ⁵	+	無効	(-)
16 65 M	慢性膀胱炎	カテーテル導尿	4.6×10 ⁴	15~35	4×21	(-)	10~15	有効	(-)
17 69 M	慢性膀胱炎	前立腺手術	10 ⁵	+	4×42	(-)	15~30	有効	GOT, GPT ↑
18 72 M	慢性膀胱炎	前立腺癌	10 ⁵	+	4×21	(-)	(-)	著効	(-)
19 22 M	慢性膀胱炎	神経因性膀胱	9×10 ⁴	+	4×14	(-)	(-)	著効	(-)
20 73 M	慢性膀胱炎	前立腺肥大症	10 ⁵	+	3×14	(-)	5~6	有効	(-)
21 79 M	慢性膀胱炎	尿道狭窄	10 ⁵	+	3×35	(-)	20~30	有効	(-)
22 37 F	慢性膀胱炎	膀胱皮膚瘻	10 ⁵	+	4×14	1100	5~6	有効	(-)
23 72 M	慢性膀胱炎	前立腺癌	10 ⁵	+	4×7	12300	5~20	有効	(-)
24 45 M	慢性膀胱炎	直腸癌手術	10 ⁵	40~50	2×7	<i>Corynebact.</i>	20~30	有効	(-)
25 61 F	慢性膀胱炎	神経因性膀胱	10 ⁵	+	3×35	<i>Citrobacter</i>	+	有効	(-)
26 17 M	慢性膀胱炎	尿道狭窄	10 ⁵	+	3×21	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	30~40	有効	(-)
27 64 M	慢性膀胱炎	尿道狭窄(C)	10 ⁵	+	2×14	10 ⁵	+	無効	(-)
28 84 M	慢性膀胱炎	膀胱腫瘍	10 ⁵	+	4×14	10 ⁵	+	無効	(-)
29 65 M	慢性膀胱炎	前立腺手術	10 ⁵	30~40	4×21	10 ⁵	+	無効	(-)
30 81 M	慢性膀胱炎	尿道狭窄	10 ⁵	+	4×14	10 ⁵	+	無効	胃痛
31 67 M	慢性膀胱炎	前立腺手術	10 ⁵	+	4×28	10 ⁵	+	無効	(-)
32 75 M	慢性膀胱炎	前立腺手術	10 ⁵	+	4×21	10 ⁵	+	無効	(-)
33 53 M	慢性膀胱炎	前立腺手術	10 ⁵	+	3×15	10 ⁵	+	無効	(-)
34 22 M	慢性膀胱炎	カテーテル導尿	10 ⁵	+	4×14	<i>Enterobacter</i>	(-)	有効	(-)

本研究の対象となった症例の性・年齢・診断名・合併症・投与前後尿所見・投与量・効果判定・副作用について、Table 1 に *Pseudomonas* を起炎菌とした症例 34例、Table 2 に *Proteus* を起炎菌とした 5 例を一括して示した。

(3) 投与症例の年齢・性別

Table 3 に示すごとく *Pseudomonas* による症例では 17歳から 84歳に至る 34症例であり、30歳から 49歳代と 60歳から 79歳代に多く見られた。性別では男子 27例、女子 7 例で男子が多かった。

Proteus を起炎菌とした症例は 5 例に過ぎず別表とせず、*Pseudomonas* による症例表内に () 内に示した。*Proteus* による症例でも 50歳代および 70歳代にそれぞれ 2 例あり、*Pseudomonas* による場合とほぼ同様でかつ 4 例とも男子例で女子は 60歳代の 1 例のみであり同様の傾向を示した。

(4) 疾患別症例数

本研究においては慢性難治性尿路感染症のみを対象とした。*Pseudomonas* による 34例中、上部尿路感染症は 15例であり、下部尿路感染症は 19例、また *Proteus* による 5 例中、上部尿路感染症は 1 例で、4 例は下部尿路感染症で、*Pseudomonas* による場合とほぼ同様の

傾向を示した (Table 4)。上部尿路感染症は慢性腎盂腎炎であり、下部尿路感染症は慢性膀胱炎である。男子例中には前立腺炎を合併しているものも少なからず認められたが、これの説明は必ずしも容易ではなく一括して慢性膀胱炎として表中に記載した。

(5) 合併症および predisposing factor

Table 5 に示すごとくきわめて多彩であるがほぼ非医原性と医原性とに大別することができる。

慢性難治性尿路感染症の predisposing factor として catheter 留置の有無はきわめて大きな因子であり、catheter 留置中の症例を無菌に保つのはきわめて困難である。したがって多くの治験ではかかる症例を対象とする場合が少なくない。本研究では上部尿路感染症群では尿管皮膚瘻に留置した症例 2 例を含んでいる。これら 2 例を含む上部尿路感染症のうち医原性は 8 例で、いわゆる underlying disease は腎結石 4 例をはじめ 7 例である。

下部尿路感染症群のうち、catheter 留置例は 4 例で膀胱皮膚瘻 (恥骨上膀胱瘻) の 1 例以外は 3 例とも尿道留置 catheter 設置中であった。本群でも医原性は 19例中の 9 例でいわゆる underlying disease は 10例であった。医原性としては前立腺手術後の 4 例で経尿道

Table 2. *Proteus* による症例

症 年 例 齢	性 診 断 名	合併疾患 (症)	投 与 前		投与量× 日数 (g)	投 与 後		臨床 効果	副作用
			細菌数 (cells/ml)	膿球数		細菌数	膿球数		
1 58 M	慢性腎盂腎炎	腎 結 石	10 ⁵	+	3×21	<i>Morganella</i>	10~15	有効	(-)
2 72 M	慢性膀胱炎	前立腺腫瘍	10 ⁵	++	2×7	10 ⁵	(-)	無効	(-)
3 52 M	慢性膀胱炎	前立腺腫瘍	10 ⁵	+	3×14	<i>Klebsiella</i>	+	無効	(-)
4 61 F	慢性膀胱炎	神経因性膀胱	10 ⁴	+	3×7	<i>Pseudomonas</i>	+	無効	(-)
5 73 M	慢性膀胱炎	前立腺腫瘍	10 ⁵	+	3×42	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	40~50	有効	(-)

Table 3. *Pseudomonas*, *Proteus* による年齢・性別症例数

年 齢	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~	計
男	1	3	6	4	1 (2)	5	5 (2)	2	27 (4)
女	0	0	1	3	0	2 (1)	1	0	7 (1)
計	1	3	7	7	1 (2)	7 (1)	6 (2)	2	34 (5)

() 内は *Proteus*

Table 4. *Pseudomonas*, *Proteus* による疾患別症例数

慢性難治性尿路感染症 34 (5)	—上部尿路感染症 15 (1)
	—下部尿路感染症 19 (4)

() 内 *Proteus*

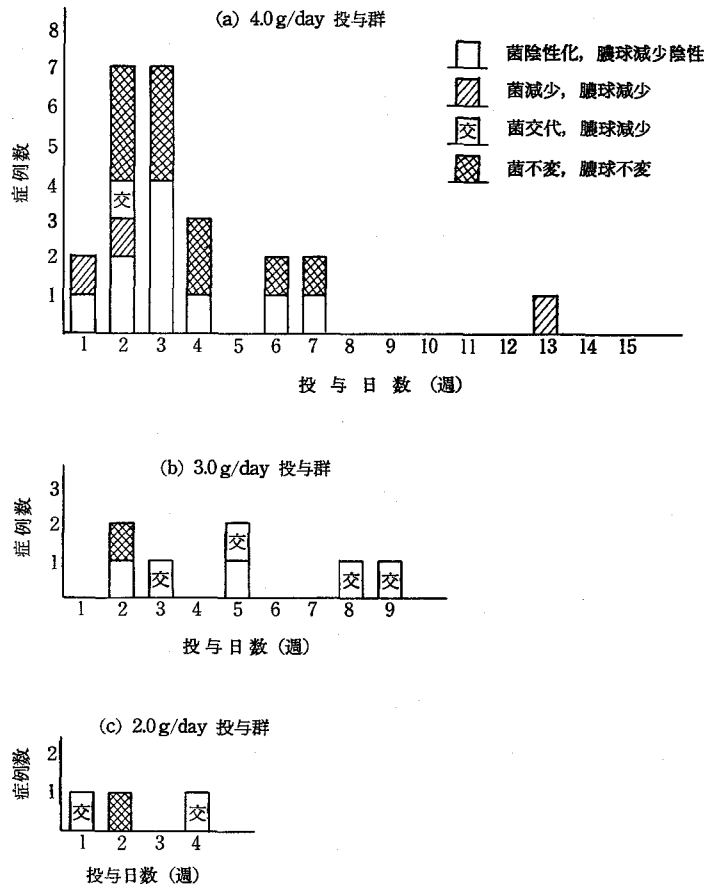


Fig. 1. 投与量と日数 (週)

電気切除術と恥骨上前立腺剔除術後のそれぞれ2例である。直腸癌手術後の症例は術後放射線療法も併用しており、術後神経因性膀胱に起因するか、放射線性膀胱炎由来のものか明らかではない。いずれにしてもこれら5例は術後の膀胱の dyskinesis と尿道粘膜の炎症とあいまって原因となり結果となっている。Underlying disease として尿道狭窄は残尿があり前立腺腫瘍（癌1，肥大症2）と共に同様のメカニズムで慢性症が成立していると考えられる。

(6) 投与量と日数

本剤の一般用量としては通常成人に対し1日2.0g (carbenicillin indanyl として)を4回に分服する方法がおこなわれている。しかし今日難治性症例に対し大量投与法がおこなわれる傾向にあり、これによって治療成績の向上を期待している。しかし薬剤の投与に当っては肝・腎機能、過敏症の有無の慎重な検索、投与中は血液の変化、菌交代の有無、さらには難治性症例では長期間投与にわたる場合、その間に血液・尿の定期検査とあらゆる現象に対する注意深い観察を怠って

はならない。

本研究では、2.0g, 3.0g, 4.0g の3群に分けて観察し、投与期間と効果の関係を Fig. 1 に示した。

2.0g 投与群では無効例、菌交代例のみであった。3.0g 群、4.0g 群と投与量の増加により有効例が増加する傾向が見られた。難治性の症例でも大量投与により治療成績の向上が期待されるように考えられる。

投与期間は最長13週に及んだがその間副作用も出現せず菌数の減少と膿球の減少が認められ有効と判定された。しかし一方4.0g 投与にもかかわらず無効例も少なからず、必ずしも投与量の増加により効果の向上が期待できるとは限らず、菌の感受性、predisposing factor も考慮する必要がある。

(7) 疾患別臨床効果

Table 6 に示すごとく、本研究の症例を上尿路感染症と下尿路感染症に大別して比較(有効率により)した結果、上尿路感染症66.7%，下尿路感染症57.9%，全般的平均有効率61.8%と上部・下尿路感染症群ではほぼ同様の有効率を得た。また著効はそれ

Table 5. 合併疾患（症）または原因

	カテーテル (-)	カテーテル (+)
上部尿路感染症		
腎 結 石	4	
膀胱尿管逆流現象	2	
囊 胞 腎	1	
医原性		
腎 盂 切 石 術	3	
腎 盂 形 成 術	1	
腎盂回腸膀胱吻合術	1	
尿 管 皮 膚 瘻		2
逆行性腎盂造影	1	
計	13	2
下部尿路感染症		
尿 道 狹 窄	3	1
前 立 腺 腫 瘍	2	1
神経因性膀胱	2	
膀 胱 腫 瘍	1	
医原性		
前立腺手術後	4	1
直腸癌手術後	1	
膀胱皮膚瘻		1
カテーテル導入	2	
計	15	4

ぞれ2例であり、有効群もほぼ同数であった。

本群における著効は起炎菌陰性化と同時に尿中白血球の消失をもって判定し、有効群は起炎菌の減少または交代と尿中白血球減少、さらに尿中白血球数不変でも菌の陰性化を見たものを含めた。無効群には、菌数

不変であれば尿中白血球の変化如何にかかわらず無効としたほか、白血球数不変であれば菌交代を認めても無効とした。

(8) 起炎菌別臨床効果

本群では *Pseudomonas* については61.8%, *Proteus* については40.0%と *Proteus* に対し効果がやや劣っている傾向を示しているが *Proteus* の症例がわずか5例であり両者の比較は困難である (Table 7)。

しかし *Pseudomonas* に対する抗生剤の多くの報告は有効率40%前後が一般的であり、本剤により61.8%の臨床効果を認めたことは他剤と比較して高い有効率と考えるとよい。

(9) 起炎菌別細菌学的効果

本群の結果を Table 8 に示したが *Pseudomonas* の本剤による陰性化率は35%であり、多くの報告とはほぼ一致している点、*Pseudomonas* 特に難治性症例に対する困難さを示している。しかし菌減少例、菌交代例も加えるならば60%以上が期待できよう。

(10) UTI 薬効評価基準による慢性複雑性尿路感染症に対する効果判定

Table 9 に示すごとく著効は11.8%, 有効52.9%, 無効35.3%であり、64.7%に効果が認められた。これを細菌尿についていえば35.3%に陰性化、11.8%に減少、17.6%に交代が認められた。

膿尿に対する効果では14.7%に消失を認め、52.9%に膿球数の減少を認め、67.6%に膿尿の改善が見られた。

しかし本剤の使用により細菌尿に対しては34例中12例 (35.3%) で起炎菌数に変化が見られず、膿尿も34例中11例 (32.4%) に改善が見られなかった。

Table 6. 疾患別臨床効果

疾 患	症 例 数	著 効	有 効	無 効	有 効 率
上部尿路感染症	15(1)	2	8(1)	5	66.7%
下部尿路感染症	19(4)	2	9(1)	8(3)	57.9%
計	34(5)	4	17(2)	13(3)	61.8%

() 外: *Pseudomonas*

() 内: *Proteus*

Table 7. 起炎菌別臨床効果

起 炎 菌	症 例 数	著 効	有 効	無 効	有 効 率
<i>Pseudomonas</i>	34	4	17	13	61.8%
<i>Proteus</i>	5	0	2	3	40.0%
計	39	4	19	16	59.0%

Table 8. 起炎菌別細菌学的効果

起炎菌	症例数	陰性化	減少	交代	不変	陰性化率
<i>Pseudomonas</i>	34	12	4	6	12	35.3%
<i>Proteus</i>	5	0	0	4	1	0
計	39	12	4	10	13	30.8%

Table 9. 慢性複雑性尿路感染症における UTI 薬物評価基準（第2版）による効果判定

濃尿 細菌尿	消失	減少	不変	細菌尿 有効率
陰性化	4	7	1	12/34 35.3%
減少	0	4	0	4/34 11.8%
菌交代	1	5(2)	0(2)	6(4)/34 17.6%
不変	(1)	2	10	12(1)/34 35.3%
濃尿 有効率	5(1)/34 14.7%	18(2)/34 52.9%	11(2)/34 32.4%	全症例数 34(5)
全臨床効果（有効率）				
著効	有効	無効	overall	
4/34	18(2)/34	12(3)/34	22(2)/34	
11.8%	52.9%	35.3%	64.7%	

() 内 *Proteus*

(11) 副作用について

本剤投与により肝・腎・消化管、血液に対する副作用が考えられるが、腎に対してはきわめて軽微であり、投与は腎障害が認められる際は薬剤の排泄低下から体内貯留の傾向があり、これによる二次的副作用が考慮されるべきで投与量の減少、投与間隔の延長を配慮する。一方合成ペニシリンであるので過敏症についての既往歴、各種テストによりこれを予防する。しかし投与開始後は自覚症（胃痛、悪心、食思不振、下痢など）を問診により早期に発見して用量の調整、他剤との併用により軽減に務める。一方血液では好酸球増多症の有無、LDH、GOT、GPT の変動を追求し、肝機能障害の早期発見とこれに対する早期の対策をたてるべきである。

本研究中、胃腸障害として胃痛、悪心を訴えたものそれぞれ1例を認めた。この2例は3.0~4.0gを2および9週投与により出現したものであり、その時点で中止した結果、特に治療せず消退した。

肝障害は1例に見られGOT、GPTの中等度上昇を認めたが自覚症はなく血液の定期検診で発見された。本例は4.0gを6週間投与した結果出現したものである。

本研究中2.0g投与例では副作用は全く見られなかった。

投与量を3.0g以上に増量しかつ長期（2週以上）に及ぶ症例については慢然と投与することなく慎重に処置すべきである。

考えとまとめ

難治性尿路感染症の治療に当たっては多くの問題があることはよく知られている。しかし何よりもその原因または predisposing factor を発見することが治療の第一歩と考えられる。一方これら難治性尿路感染症では opportunistic infection の起炎菌としてグラム陰性桿菌が問題となり、そのうちでも *Pseudomonas*, *Proteus* による症例は特に難治とされ臨床家の大きな悩みでもある。

臨床医学的検査法が長足の進歩をし、特にレ線による尿路造影がきわめて安全かつ優れた診断法として広く普及した今日、難治性尿路感染症の underlying disease の発見も困難ではない。また難治性感染症の治療は薬物的治療法のみでなく同時に predisposing factor の除去が最も重要で、薬物療法に優先または併用すべきである。

しかし感染症があるため underlying disease の治療の予後を悪化させる危険が大である際は感染の control が優先し、術後合併症としての感染症が予後を悪化させている場合は強力かつ適切な化学療法が望まれる。特に起炎菌が *Pseudomonas* である場合、治療は困難をきわめ、そのため多くの *Pseudomonas* を control する抗生剤が相次いで開発されている。

Carbenicillin は *Pseudomonas* に対し優れた抗菌力を有するとされているが現在までに発表された業績は大部分が急性症を対象とし、慢性難治性尿路感染症に対しておこなわれた臨床研究はきわめて少ない。名出ら¹⁾(1975)は17例の *Pseudomonas* 感染症を含む慢性難治性尿路感染症について研究をおこない4例は有効であったが13例は細菌学的に無効であったとしている。

本研究は carbenicillin が *Pseudomonas* を起炎菌とした慢性難治性尿路感染症の臨床における業績が少ないのでかかる症例を34例集めその成績を追求したもので

ある。Proteus を起炎菌とした症例は少なくさらに急性症を除外したのでわずか5例となり結論は出しえないので参考成績として記載した。

Carbenicillin indanyl sodium の経口剤である Geopen U 錠を慢性難治性尿路感染症に投与した結果、次の成績を得た。34例は Pseudomonas, 5例は Proteus を起炎菌とした症例である。以下主として Pseudomonas 例についての結果である。

症例は男子26例、女子8例で男子は17歳から84歳までの年齢分布を示し、女子は37歳から72歳にわたる分布を示した。

疾患別は上部尿路感染症15例、下部尿路感染症19例であった。

合併症は上、下部尿路感染症とも約半数がそれぞれ医原性、非医原性である。医原性としては、上部尿路では腎盂手術、下部尿路では前立腺手術後が多く、非医原性では上部尿路では腎結石、下部尿路では尿道狭窄、前立腺腫瘍の尿路通過性障害疾患が主である。

投与量では1日量 2g と 3~4g では投与量の多い

ほど治療成績が好転すると考えられる。

疾患別臨床効果では上部尿路感染症では有効率66.7%であり、下部尿路感染症では57.9%、平均で61.8%であった。

UTI 薬効評価基準による効果判定では、細菌尿の陰性化は35.3%、減少11.8%、菌交代17.6%、不変35.3%であった。膿尿の消失は14.7%、尿中膿球の減少は52.9%、不変は32.4%に見られた。総合判定では著効11.8%、有効52.9%、無効35.3%であり、全有効率は64.7%であった。

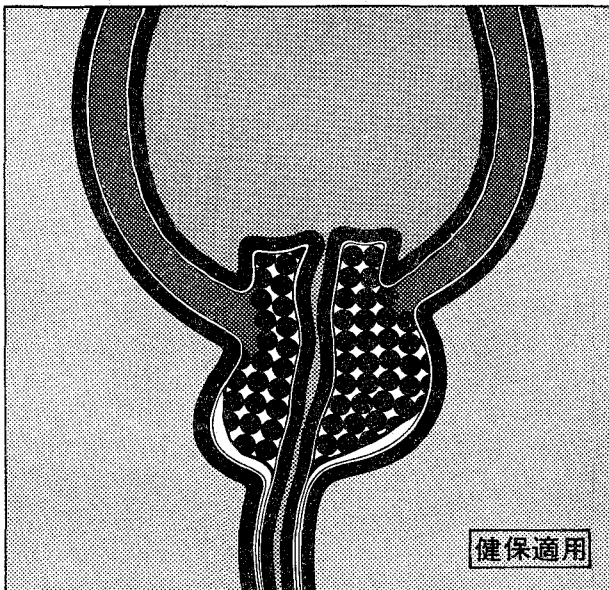
本研究には国立埼玉病院泌尿器科部長池田直昭博士、立川共済病院泌尿器科部長長久保一朗博士のご協力を得たことを記し深謝の意を表します。

文 献

- 1) 名出頼男・ほか：Chemotherapy, 23: 2,403~2,410 1975.

(1978年7月17日受付)

ROBAVERON®



前立腺肥大症に伴う排尿障害の
治療に！

ロバベロン

前立腺肥大症治療剤

ロバベロンは性ホルモンおよび蛋白質を含まない成熟豚前立腺抽出物の水溶性注射剤です。

適 応 症 前立腺肥大症による排尿困難、頻尿、尿線細少、排尿痛、残尿および残尿感。

包 装 1ml×10アンプル

使用上の注意 説明書を参照下さい。



輸入発売元

日本商事株式会社
大阪市東区石町2丁目30番地

製 造 元

ロバファーム社
(スイス・バーゼル)