

尿路感染症に対する carbenicillin indanyl sodium の臨床経験—とくに緑膿菌，変形菌感染症について

鳥取大学医学部泌尿器科学教室（主任：後藤 甫）

竹 中 生 昌・福 田 和 夫

西 本 和 彦・井 上 明 道

佐々木 信 之・浜 本 隆 一

CARBENICILLIN INDANYL SODIUM IN THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS DUE TO *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* AND *PROTEUS*

Ikumasa TAKENAKA, Kazuo FUKUDA,
Kazuhiko NISHIMOTO, Akemichi INOUE,
Nobuyuki SASAKI and Ryuichi HAMAMOTO

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Tottori University
(Director: Professor Hajime GOTO)

1. Analysis of urinary bacterial isolates from patients with urinary tract infections treated at the Department of Urology, Faculty of Medicine, Tottori University revealed that the frequency of *Pseudomonas aeruginosa* among total isolates decreased from 31.4% in 1972 to 12.2% in 1976 and that of *Proteus* from 12.5% in 1972 to 7.8% in 1976.

2. Carbenicillin indanyl sodium was orally given at daily doses of 1.0–3.0 grams for urinary tract infections. Eight (57.1%) of 14 patients with the infections due to *Pseudomonas aeruginosa* and 3 (50.0%) of 6 patients due to *Proteus* showed favorable responses to the antibiotic therapy judging from symptoms and leukocyte and bacterial counts in urine.

3. The only side effects were gastrointestinal disturbances in 2 cases. Some patients complained of unpleasant odor of the drug. Discontinuance of the therapy was not necessitated in any patient.

泌尿器科領域における複雑性尿路感染症，とくに緑膿菌（以下 *P. aerug*）をはじめとする opportunistic infection は，各種薬剤に抵抗性を示し，しかも再発しやすいなどの問題からきわめて治療が困難なものと考えられていた。しかし最近では gentamicin（以下 GM）をはじめとするアミノ配糖体抗生剤の出現，さらには sulbenicillin（以下 SB-PC），carbenicillin（以下 CB-PC）の登場は，*P. aerug*，変形菌（以下 *Proteus*）に対してすぐれた効果を示し，これらの感染症治療に画期的進歩をもたらすに至った。しかしこれらの薬剤はいずれも非経口剤であり，また CB-PC も胃酸によって急速に不活性化されるため，経口投与することはできなかった。

われわれは最近経口投与可能で，しかも CB-PC と同じ抗菌力をもつという carbenicillin indanyl sodium を *P. aerug* および *Proteus* による複雑性尿路感染症に使用する機会をえたので，最近の *P. aerug* および *Proteus* 感染の現況とともにその臨床成績を報告する。

尿中分離菌の年次的推移

1972年から1976年まで5年間の当科外来・入院患者の尿中分離菌を比較表示した（Table 1）。1972年は従来傾向をくつがえして *P. aerug* がもっとも多く，31.4%，ついで *E. coli* 23.2%，*Proteus* 12.5%，*Klebsiella* 10%などで，グラム陰性桿菌がほとんどであった。

1973年は *Proteus* がやや減少し，5.7%となったが，

Table 1. Isolated strains in urinary tract infections

	1972	1973	1974	1975	(1):% 1976
<i>E. coli</i>	93(23.2)	76(19.8)	78(17.8)	84(19.0)	112(29.0)
<i>P. aerug.</i>	126(31.4)	107(27.9)	66(15.1)	56(12.7)	47(12.2)
<i>Proteus spp.</i>	50(12.5)	22(5.7)	36(8.2)	34(7.7)	30(7.8)
<i>Klebsiella</i>	40(10.0)	57(14.8)	58(13.2)	39(8.8)	20(5.2)
<i>Staphylococcus</i>	33(8.2)	32(8.3)	28(6.4)	26(5.9)	17(4.4)
<i>Streptococcus</i>	4(1.0)	13(3.4)	19(4.3)	23(5.2)	15(3.9)
<i>Enterococcus</i>	25(6.2)	26(6.8)	38(8.7)	48(10.9)	31(8.0)
Others	30	51	115	131	114
Total	401	384	438	441	386

その他の菌種の検出率は前年に比べてとくに変動はなかった。1974年になると *P. aerug.* は15.1%に減少した。逆に *Paracolon*, *Serratia* などの菌が増加した。1975年はほぼ同じ傾向であった。1976年には *P. aerug.* は12.2%と減少したのに対し、*E. coli* は29%と著しく増加してきた。また *Proteus* は7~8%と少ないながらもつねに検出されている。一方 *Staphylococcus* をはじめとするグラム陽性菌はここ5年間、10~20%の割合でほぼ変化なくみとめられた。

P. aeruginosa および *Proteus* の感受性

1 濃度ディスク法による各種抗生剤に対する感受性をみると、*P. aerug.* では cephalospolin, AB-PC, SM, KM では全く感受性がみられず、GM 73.2%, CL 69.7%, MNC 51.7%などが中等度の感受性を、SB-PC 43.1%, CB-PC 30.5%, TC 24.0%の感受性を示したに過ぎなかった。

Proteus では60%以上の感受性を示したものは、GM 85.1%, MNC 72.1%, TC 65.0%, NA 63.8%, CP 62.7%であったが、PC 系および cephalospolin 系薬剤ではいずれも40%以下であった。

投 与 対 象

本剤を投与した症例は最近の鳥取大学病院泌尿器科入院および外来患者のうち、Table 2 に示すように *P. aerug.* 感染症14例、*Proteus* 感染症6例の計20例で、いずれも尿1 ml 中に 10^5 個以上の細菌をみとめた症例であった。性別では Table 3 に示すごとく男性11例、女性9例、年齢は5歳から78歳までであった。いずれの症例も基礎的原因疾患にもとづく二次感染症例で、この原疾患としては腎結石5、水腎症2、尿管結石2、VUR 1、神経因性膀胱4、膀胱憩室1、前立腺肥大症3、前立腺癌2例であった (Table 4)。なおこれらの症例は、基礎疾患に対しなんらかの泌尿器科的手術を施行しているが、現在留置カテーテル施行中

Table 3. Composition of patients

		<i>P. aerug.</i>	<i>Proteus spp.</i>
Sex	♂	9	2
	♀	5	4
Total		14	6
Age	~30	1	2
	~40	1	0
	~50	3	2
	~60	3	1
	~70	1	1
	71~	5	0

Table 4. Underlying disease

	<i>P. aerug.</i>	<i>Proteus spp.</i>
Renal calculus	3	2
Hydronephrosis	2	0
Ureteral calculus	2	0
VUR	0	1
Neurogenic bladder	3	1
Bladder diverticulum	0	1
BPH	3	0
Prostatic cancer	1	1

のものはなかった。本剤の投与方法としては、1日1.0~3.0 g を3~4回に分けて経口投与し、最低7日間、最高21日間連続投与した。

治療効果の判定

効果の判定は初診時、7日目および投与期間の長いものでは14、21日目における自覚症状、尿所見、尿中細菌の消長を経時的に追求したが、最終的には本剤投与中止後1週目の状態について、河田ら⁵⁾の方法により判定した。すなわち臨床症状は不変、軽快、消失の3段階に分けた。尿中白血球については、無数~多数/HPF を(卅)、30コ以上/HPF (+)、5~29コ/HPF を(+)、4コ以下/HPF を(-)とし、(卅)ないし(+)が(+)以下となったとき、消失あるいは改善とし、なお(卅)以上の膿尿のとき不変とした。尿中細菌は 10^4

Table 2. Case Summary

case				underlying diseases	infections	isolates before treatment	sensitivity to CB-PC (disc method)	evaluation of response				side effects
No.	name	age	sex					bacteriology	pyuria	symptoms	overall	
1	E.N.	25	m	giant bladder hydronephrosis	pyelonephritis	P. aeruginosa	+	persisted	unchanged	normalized	poor	none
2	T.O.	75	f	neurogenic bladder	pyelonephritis	P. aeruginosa	++	eradicated	unchanged	improved	good	none
3	K.F.	54	m	ureterolithiasis	pyelonephritis	P. aeruginosa	-	persisted	improved	normalized	poor	none
4	Y.T.	76	m	left nephrolithiasis neurogenic bladder	pyelonephritis	P. aeruginosa	-	persisted	improved	persisted	poor	none
5	G.N.	71	m	prostatic hypertrophy	prostatitis	P. aeruginosa	+	eradicated	improved	normalized	good	none
6	K.A.	31	f	pyonephrosis atrophied bladder	pyelonephritis	P. aeruginosa	+	persisted	unchanged	improved	poor	none
7	T.E.	48	m	nephrolithiasis	pyelonephritis	P. aeruginosa	+	decreased	improved	normalized	good	none
8	K.F.	73	m	prostatic hypertrophy	cystitis	P. aeruginosa	-	decreased	improved	improved	poor	none
9	M.Y.	78	m	prostatic hypertrophy	cystitis	P. aeruginosa	-	eradicated	disappeared	improved	good	none
10	K.O.	62	m	nephrolithiasis	pyelonephritis	P. aeruginosa	+	eradicated	improved	improved	good	none
11	M.K.	54	m	prostatic carcinoma	cystitis	P. aeruginosa	++	persisted	improved	improved	good	none
12	T.N.	45	f	right ureterolithiasis	pyelonephritis	P. aeruginosa	+	eradicated	disappeared	normalized	excellent	none
13	M.F.	52	f	neurogenic bladder	pyelonephritis	P. aeruginosa	+	decreased	unchanged	persisted	good	none
14	F.I.	46	f	right hydronephrosis	pyelonephritis	P. aeruginosa	-	persisted	unchanged	persisted	poor	none
15	Y.T.	70	m	prostatic carcinoma	cystitis	Proteus	-	persisted	unchanged	persisted	poor	anorexia
16	H.Y.	42	m	right nephrolithiasis	pyelonephritis	Proteus	-	persisted	unchanged	improved	poor	none
17	S.N.	58	f	bladder diverticle	cystitis	Proteus	+	persisted	improved	normalized	good	none
18	Y.A.	45	f	bilateral nephrolithiasis	pyelonephritis	Proteus	-	persisted	unchanged	improved	poor	nausea
19	E.K.	5	f	neurogenic bladder	pyelonephritis	Proteus	+++	eradicated	improved	improved	good	none
20	H.S.	29	f	vesico-ureteral reflux	pyelonephritis	Proteus	+++	eradicated	disappeared	normalized	excellent	none

Table 5. Evaluation of clinical response of *P. aerug.* infection

Symptom	normalized			improved			persisted			Evaluation of bacteriuria (%)
Pyuria	dis-appeared	improved	not changed	dis-appeared	improved	not changed	dis-appeared	improved	not changed	
Bacteriuria	eradicated	1	1		1	1	1			5 (35.7)
	decreased		1		1				1	3 (21.4)
	persisted		1	1		1	1	1	1	6 (42.9)
Clinical effect (%)	5 (35.7)			6 (42.9)			3 (21.4)			Clinical evaluation 8 (57.1%)
Effect of pyuria (%)	2 (14.3)			7 (50.0)			5 (35.7)			

■ excellent □ good ▨ poor

Table 6. Evaluation of clinical response of *Proteus* infection

Symptom	normalized			improved			persisted			Evaluation of bacteriuria (%)
Pyuria	dis appeared	improved	not changed	dis appeared	improved	not changed	dis appeared	improved	not changed	
Bacteriuria	eradicated	1								2 (33.3)
	decreased									
	persisted		1							4 (66.7)
Clinical effect (%)	2 (33.3)			3 (50.0)			1 (16.7)			Clinical evaluation 3 (50.0%)
Effect of pyuria (%)	1 (16.7)			2 (33.3)			3 (50.0)			

■ excellent □ good ▨ poor

コ/ml 以上を対象とし，全く消失したか，あるいは異なった菌が 10^2 コ/ml 以下となったとき消失，同じ菌で 10^2 コ/ml 以下のとき，これを減少とし，なお 10^4 コ/ml 以上のとき不変とした．これらの事項について Table 5, 6 のごとく各症例をプロットし，左上の黒ワケ部分を著効，下方の斜線部分を無効，残りの部分を有効とした．

治 療 成 績

1. *P. aeruginosa* 感染症に対する効果 (Table 5)

対象14例中，症状の消失したものの5例 (35.7%)，軽快したものの6例 (42.9%)，不変3例 (21.4%) で，症状からはほぼ80%に改善がえられた．また膿尿では，消失2例 (14.3%)，改善7例 (50%)，不変5例 (35.7%) であった．細菌の消長としては，陰性化5例 (35.7%)，減少3例 (21.4%)，不変6例 (42.9%) であり，総合有効率は14例中8例 (57.1%) であった．

2. *Proteus* 感染症に対する効果 (Table 6)

症状の消失したものの6例中2例 (33.3%)，軽快3例 (50%)，不変1例 (16.7%) であった．膿尿は消失した

ものの1例 (16.7%)，改善2例 (33.3%) で，残り3例 (50%) は不変であった．また細菌数としては，陰性化2例 (33.3%) であったが，4例 (66.7%) は不変であった．これらの数値から臨床的には3例 (50%) について有効と判断した．

副 作 用

本剤投与により，胃腸障害（嘔気，食思不振）を訴えたものがわずかに2例あった．なお副作用ではないが，薬剤の悪臭を訴えたものが2例あったが，いずれも投薬を中止する必要はなかった．また造血系，腎，肝の障害は1例もなかった．

考 察

尿路感染症の治療あるいは尿路手術における感染予防として，AB-PC，cephalosporin 系薬剤の投与は，*E. coli* および *Staphylococcus* による感染症に対してすぐれた効果を発揮した．しかしその反面，これにともなう菌の交代現象として，*P. aerug.*，*Proteus* などのいわゆる弱毒菌群による感染症の出現をきたし，これら

の菌がとくに各種薬剤に抵抗性を示すことから、その治療は困難であった。しかし最近では GM などのアミノ配糖体、SB-PC または CB-PC などの抗生物質があいついで開発され、*P. aerug* をはじめとする弱毒菌感染症は再び減少傾向にあるといわれている^{5,7)}。事実わたしたちの鳥取大学病院泌尿器科患者の尿中分離菌の動向をみると、1972 年では *P. aerug* の検出率は実に 31.4% を示したが、その後は減少し、1974 年以後は 10% となっている。これは他施設でも同様の傾向にあり、碓井ら¹⁰⁾ は平均 12.1%、河田ら⁵⁾、後藤ら³⁾ も約 8% 前後に過ぎないと報告している。一方 *Proteus* は 1972 年に 12.5% を示したが、その後はやや減少し 1974 年以降は 7~8% とほぼ平均してみとめられた。このように減少したとはいえこれらの菌は、尿路感染症とくに複雑性疾患における起因菌として根強い存在を示すものである。さらに GM は *P. aerug* に対し特効的であるといわれていたが、最近の本菌に対する感受性は次第に減少し、大越ら⁷⁾ 90.9%、深沢ら¹⁾ 90%、後藤ら³⁾ 89.6% の報告がある。わたしたちの分離菌では実に 73.2% という低い成績を示したことは注目すべきもので、かなりの耐性菌が出現しつつあることを物語っている。

Carbenicillin indanyl sodium は CB-PC の α -カルボン酸のインダニールエステルで、PC の弱点であった酸による不活性化がなく、酸性状態でもきわめて安定で、経口投与により血中によく吸収される。すなわち腸管粘膜で非特異性エステラーゼによって CB-PC と 5-インダノールに分解され、後者はグルクロン酸抱合体として排泄される。血中に吸収された CB-PC が最高濃度に達する時間は AB-PC に比べてやや遅いが、尿中排泄濃度はきわめて高く、500 mg 内服後 2~3 時間での尿中濃度は 400~500 mcg/ml となり、CB-PC の *P. aerug* に対する MIC である 50mcg/ml をはるかに上まわるといわれている⁸⁾。

これらの事実になつて、実際の複雑性尿路感染症とくに *P. aerug* および *Proteus* による疾患に本剤を投与したが、その結果はすでにのべたように総合的には *P. aerug* 感染症 14 例では 57.2% に、*Proteus* 感染症 6 例では 50% の効果がみとめられ、*Proteus* 群より *P. aerug* 群の方がわずかながら効果的であった。

CB-PC の *P. aerug* 感染症に対する治療成績として、文献的には Oosterlinck ら⁸⁾ は 34 例に本剤を投与した結果、29 例に *P. aerug* の陰性化をみとめたが、うち 13 例は菌交代現象として他の菌が出現したとし、実際の有効例は 16 例 (47%) であったと報告している。これに対し Taylor ら⁹⁾ は急性の膀胱炎では良好な成績を

みとめたが、慢性複雑性腎盂腎炎では 11 例中 3 例 (27.1%) が有効であったに過ぎないとしている。

P. aerug による尿路感染症の治療成績として、一般には 50% の有効率が得られれば、それは充分評価に値するといわれている。こうした見地からみると、上部尿路の *P. aerug* 感染症 14 例では 50% の有効率をみとめたとする名出ら⁶⁾ の報告、また各地の治療成績を集計した勝ら⁴⁾ の 46.9% の有効率は、わたしたちの成績とほぼ一致するもので、本剤は *P. aerug* 感染症にある程度有効であると判断したい。もちろん治療対象、投与方法、判定基準が違うため、一率に比較することは困難である。しかし従来注射剤に頼らざるをえなかった *P. aerug* や *Proteus* による感染症が本剤の経口投与で長期にわたって加療できるということは、副作用の少ないこととあいまって、これら複雑性尿路感染症に対してはかなり有用な薬剤と考えたい。

結 語

1. 鳥取大学病院泌尿器科における尿路感染症患者の尿中分離菌出現の推移をみると、*P. aerug* は 1972 年をピークとして減少し、1976 年には 12.2% となった。一方 *Proteus* は 1972 年 12.5% を示したが、最近では 7~8% とほぼ不変であった。

2. *P. aerug* 感染症 14 例、*Proteus* 感染症 6 例に経口 CB-PC を 1.0~3.0 g/日投与し、臨床症状、膿尿、細菌尿をもとにして治療成績をみると、*P. aerug* 群では 57.1%、*Proteus* 群では 50% の有効率がえられた。

3. 副作用としては胃腸障害を 2 例に、また薬剤の悪臭を訴えたものがわずかにあったが、投薬を中止するほどのものはなかった。

文 献

- 1) 深沢寧代・ほか：日本臨床，31：457，1973.
- 2) 五島瑩智子・ほか：Chemotherapy，23：557，1975.
- 3) 後藤俊弘・ほか：西日泌尿，39：276，1977.
- 4) 勝 正孝・ほか：Chemotherapy，23：828，1975.
- 5) 河田幸道・ほか：ibid.，23：799，1975.
- 6) 名出頼男・ほか：ibid.，23：704，1975.
- 7) 大越正秋・ほか：ibid.，25：480，1977.
- 8) Oosterlinck, W. et al.: Acta Urol. Belgica, 43: 330, 1975.
- 9) Taylor, W. A. et al.: Del. Med. J., 43: 381, 1971.
- 10) 碓井 亜・ほか：西日泌尿，35：25，1973.

(1978年12月13日迅速掲載受付)