

Carfecillin の尿路感染症に対する臨床的検討

大阪赤十字病院泌尿器科

高橋 陽一・林 正健 二
山内 民雄・真田 俊吾
前田 義雄・田中 亮平

豊岡病院泌尿器科

岡田 裕作

京都大学医学部泌尿器科学教室

添田 朝樹

CLINICAL STUDIES ON CARFECILLIN IN
URINARY TRACT INFECTIONSYoichi TAKAHASHI, Kenji RINSHO, Tamio YAMAUCHI, Shungo SANADA,
Yoshio MAEDA and Ryohei TANAKA

From the Department of Urology, Osaka Red-Cross Hospital

Yusaku OKADA

From the Department of Urology, Toyooka Hospital

Asaki SOEDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Carfecillin was administered for urinary infection seen in the patients having indwelling catheter or renal stones, 11 caused by *Pseudomonas aeruginosa* and 3 by *Proteus species*. The total dosage was 56 grams for 14 days.

Elimination of pathogens, improvement of urinary findings and subsidence of subjective symptoms were obtained in 54.5% of the cases infected by *Pseudomonas aeruginosa*, and in 33.3% of the cases infected by *Proteus species*. Mild gastrointestinal symptoms occurred in 21.4% of the cases.

In vitro antibacterial activity of CBPC against 16 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from the urine of patients was inferior to that of minocycline. But, under usual dosage, urinary excretion of CBPC is higher than that of minocycline, and Carfecillin appeared to be more advantageous for the case of *Pseudomonas* urinary tract infection than minocycline.

Against *Proteus mirabilis*, antibacterial activity of CBPC was more sensitive than that of minocycline. Against another *Proteus species*, CBPC was inferior to minocycline except *Proteus morganii*.

Carfecillin は carbenicillin のフェニールエステルであり、経口投与により腸管より吸収され速やかに加水分解を受け carbenicillin として血中、尿中に認められ、主たる排泄経路は腎である。またヒトの体内で遊離したフェノールは24時間以内に96.5%が conjugates

として尿中に出るとい¹⁾。 *Pseudomonas* や *Proteus* などの一般の抗生剤に耐性を示す菌群に対しては、経口投与のできる有効な抗生剤が少ないので、本剤の有効性が確立されれば、とくに尿路感染症に対し臨床的にはなほだ有用と考えられる。

Table 1. Summary of cases

Case			Clinical diagnosis		Indwelling catheter	Combined drug	Daily dose (g) × (time)
No.	Name	Age Sex	Underlying disease	Infection			
1	S. T. (40 kg)	62 M	bladder tumor total cystectomy & bilat. ureterocutaneostomy	Chronic pyelonephritis	+	—	1 × 4
2	M. A.	38 M	r-renal stone (postope.) l-renal stone	Chronic pyelonephritis	—	—	1 × 4
3	R. K.	42 F	neurogenic bladder cystostomy	Chronic cystitis	+	—	1 × 4
4	K. S.	71 M	prostatic abscess	Chronic cystitis	+	Proctase P Adephoskova	1 × 4
5	M. T.	72 M	BPH (postope.) diabetes mellitus	Chronic cystitis	+	—	1 × 4
6	K. F.	71 M	BPH (postope.) bladder stone	Chronic cystitis	+	—	1 × 4
7	T. K.	76 M	BPH (postope.) bladder stone	Chronic cystitis	+	—	1 × 4
8	M. S. (55 kg)	63 M	BPH	Chronic cystitis	+	—	0.5 × 4
9	T. M.	93 M	BPH bladder stone	Chronic cystitis	+	—	1 × 4
10	K. O.	80 M	BPH	Chronic cystitis	+	—	0.5 × 4
11	J. N.	87 M	BPH	Chronic cystitis	+	—	1 × 4
12	C. M.	74 F	bladder tumor bilat. ureterocutaneostomy	Chronic pyelonephritis	+	Leucon	1 × 4
13	Y. N.	70 M	bladder tumor (postope.) BPH (postope.)	Chronic cystitis	+	—	1 × 4
14	T. K.	35 M	bilat. renal stones urethro-rectal fistula	Chronic pyelonephritis Chronic cystitis Chronic urethritis	—	—	1 × 4

臨床使用成績 (Table 1)

1. 対象患者

1975年3月～7月に当科を受診した患者で、尿路留置カテーテルあるいは腎結石に伴う尿路感染症患者のうち尿培養で *Pseudomonas* および *Proteus* が検出された14症例に使用した。これらは *Pseudomonas* 感染11例, *Prot. mirabilis* 1例, *Prot. vulgaris* 1例, *Prot. morgani* 1例である。

疾患別にみると上部尿路感染3例、下部尿路感染10例、上部および下部尿路感染1例であり、留置カテーテルに伴う感染12例、腎結石に伴う感染2例であった。患者の年齢は35～93歳に分布し高齢者が多く、男12例、女2例ですべて何らかの基礎疾患ないしは合併症を有する例である。なおBUNの上昇をきたすほどの総腎機能低下例は投与対象としなかった。

2. 用法・用量

原則として1回1g、1日4回14日間総量56gの投与をおこなったが、症例No.1では28日間投与を、

No.4では21日間投与をおこなった。また症例No.8, 10は0.5g1日4回14日間、総量28gである。併用薬はわずかに2例で消炎剤と白血球増多剤が使用されたのみであり抗生剤はまったく併用していない。

3. 観察項目および効果判定

主として1) 自覚症状、2) 尿中白血球、3) 尿中原因菌の3つについて観察をおこなった。1) は発熱および膀胱刺激症状(頻尿、終末時排尿痛、残尿感)に着目したが、いずれも慢性の尿路感染であるためはっきりした症状がない場合も多く、またカテーテル留置のための症状と判別が困難な例もあった。

1) 2) 3) の3者ともはっきり消失～改善をみた場合を著効とし、2) 3) の消失～改善を有効、どれか1つのはっきりした改善をやや有効、その他を無効と判定した。

4. 投与結果

投与結果はTable 1に示すとおりである。*Pseudomonas* 感染症11例中、原因菌の消失は6例に認められた。尿所見の改善は7例に認められたが尿中白血球が

treated with carfecillin

Days	Total dose (g)	Organism				Pyuria		Fever		Bladder symptom		Clinical effect	Side effect
		Before medication	CBPC MIC ($\mu\text{g/ml}$)	After medication	CBPC MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Be-fore	Af-ter	Be-fore	Af-ter	Be-fore	Af-ter		
28	112	<i>Ps. aeruginosa</i> (10^5)	>800	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Prot. rettgeri</i> <i>Alcaligenes</i> ($\leq 10^3$)	>800 >800	++	++	+	-	-	-	Fair	Diarrhea (2nd day)
14	56	<i>Ps. aeruginosa</i> (10^5)	50	—	—	++	+	-	-	-	-	Good	—
14	56	<i>Ps. aeruginosa</i> (10^7)	50	—	—	++	+	-	-	+	-	Excellent	—
21	84	<i>Ps. aeruginosa</i> (10^5)	50	—	—	++	+	-	-	+	-	Excellent	—
14	56	<i>Ps. aeruginosa</i> (10^7)	100	<i>Ps. aeruginosa</i> (10^3)	100	++	+	-	-	++	+	Good	—
14	56	<i>Prot. morganii</i> (10^7)	>800	<i>Prot. morganii</i> (10^6)	>800	++	++	-	-	-	-	Poor	—
14	56	<i>Ps. aeruginosa</i> (10^7)	50	—	—	++	+	-	-	++	++	Good	Loose passage (12th day)
14	28	<i>Ps. aeruginosa</i> (10^7)	100	<i>Ps. aeruginosa</i> (10^3)	200	++	++	-	-	++	++	Poor	—
11	56	<i>Ps. aeruginosa</i> (10^7)	200	<i>Staph. aureus</i> <i>Prot. morganii</i>	—	++	++	-	-	++	+	Poor	—
14	28	<i>Ps. aeruginosa</i> (10^7)	50	—	—	+	-	-	-	++	++	Good	—
14	56	<i>Prot. mirabilis</i> (10^7)	0.78	—	—	+	-	-	-	++	-	Excellent	Nausea (10th day)
14	56	<i>Ps. aeruginosa</i> (10^6)	>800	<i>Ps. aeruginosa</i> (10^6)	>800	++	+	-	+	-	-	Poor	—
14	56	<i>Prot. vulgaris</i> (10^6)	12.5	<i>Prot. rettgeri</i> (10^3)	>800	++	+	-	-	-	-	Fair	—
14	56	<i>Ps. aeruginosa</i> (10^5)	25	<i>E. coli</i> (10^5)	12.5	++	++	+	-	-	-	Fair	—

Table 2. Laboratory test

Case No.	Age Sex	1 M		2 M		5 M		7 M		12 F		13 M		14 M	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
RBC ($\times 10^4$)			404	553	454	360	388	356		350	392	343	408	397	
Hb (g/dl)			12.1	16.7	12.5	10.6	11.6	12.6		9.2	12.1	10.2	11.8	9.6	
Ht (%)			35	46	36	33	36	37		29	33	28	37	30	
WBC			5700	6400	9600	7500	6200	4500		5300	6200	7700	6800	8600	
Picture of WBC (%)	Eosin.		0									0	1	1	
	Baso.		0									1	0	1	
	Neutro.		61									89	71	69	
	Lymph.		30									7	24	24	
	Mono.		9									3	4	5	
Platelets ($\times 10^4$)			30	36		45	51	17		29	28	26	33	38	
S-GOT			29	12	20	21	14	19		35	44	20	35	25	
S-GPT			36	16	16	17	6	17		32	26	20	27	35	
Al-P-ase (K.A. unit)			7.5					8.0				11.5	15.0	17.6	
Bilirubin	Direct		0.1			0.2	0.2			0.1	0.1		0.1	0.1	
	Indirect		0.3			0.3	0.3			0.3	0.3		0.3	0.2	
BUN (mg/dl)			14.2	12.8	12.8	19.9	13.9	10.6		14.2	14.4	19.8	26.8	27.5	
S-creatinine			0.37					0.67						0.43	

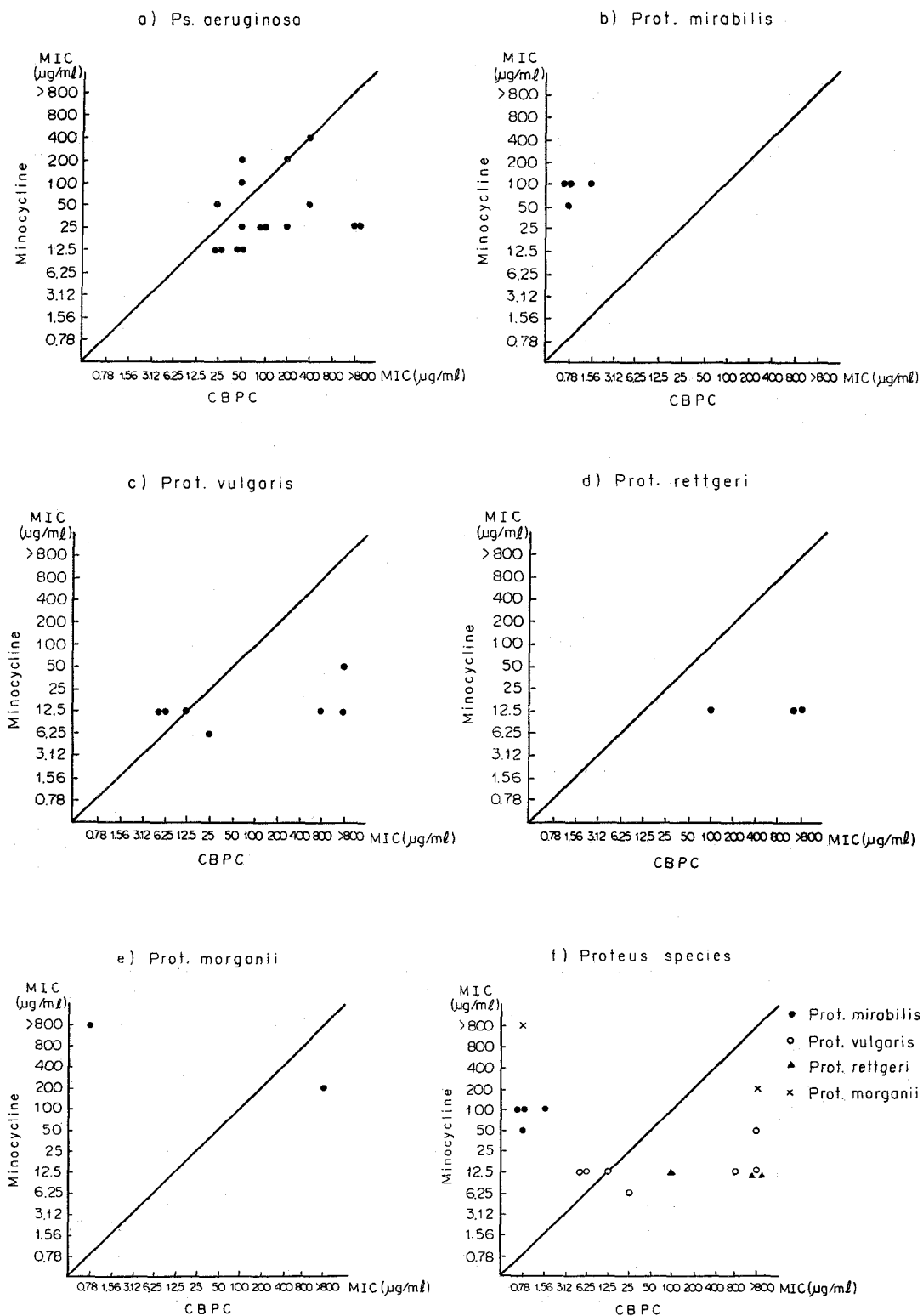


Fig. 1. Correlation of antibacterial activity between CBPC and minocycline.

ほぼ完全に消えた例は1例のみであり、カテーテル留置例ではやむを得ない結果と考えられる。2例の発熱例は投与中に解熱をみたが投与前発熱のみられなかった症例のうち1例に投与中に腎盂腎炎によると思われる発熱をみている。膀胱刺激症状については明らかに改善したと患者がのべた例が2例あったが、一般には先述のごとく留置カテーテルの刺激のため効果の判別がじゅうぶんでなかった。

総合判定では11例中著効2例、有効4例、やや有効2例、無効3例で有効および著効例の有効率は54.5%である。

Proteus morganii 感染1例はいずれの点からも無効であり *Proteus mirabilis* 感染1例には著効をみた。 *Proteus vulgaris* 感染1例はやや有効と考えられた。

5. 副作用

Table 2 に示すように症例 No. 2, 5, 12, 13において carfecillin 投与前後で末梢血液一般検査 (Ht, Hb, RBC, WBC, platelets), 血液生化学 (S-GOT, S-GPT, Al-P, BUN, bilirubin) などを測定比較した。その結果、症例 No. 2 で投与5日目腎盂切石術を施行したために、RBC, Hb, Ht の減少がみられた。また症例 No. 13 に BUN の軽度上昇がみられるが、癌末期の状態であるのでその影響も考えられる。そのほかには異常と思われる変動を示した例はなかった。14例中3例 (21.4%) に胃腸症状を認めた。すなわち Table 1 のNo. 1 で投与2日目に軽度の下痢をきたしたが投与続行中に消失した。No. 7 では投与12日目に軟便をみたが投与を続け、終了後消失した。また No. 11 で投与10日目に悪心をみたが投与を続行した。

また2例 (症例 No. 2, 12) で carfecillin 投与中に一夜室温で蓄尿していた尿が黒緑色に着色したのを認めた。これは本剤よりの phenol の遊離排泄と関係のある着色ではないかと想像される。

結局本剤の副作用としては胃腸症状が主たるものと考えられた。

感受性試験

上記14症例およびその他の尿路感染症よりの新鮮分離菌 *Pseudomonas aeruginosa* 16株, *Proteus species* 16株 (うち *mirabilis* 4株, *vulgaris* 7株, *rettgeri* 3株, *morganii* 2株) について CBPC と minocycline の MIC を測定した。方法は日本化学療法学会感受性試験標準法によった (Table 2)。

Pseudomonas aeruginosa に対する CBPC の MIC は 50 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあるのに対し、minocycline は 25 $\mu\text{g/ml}$ にあり minocycline のほうがやや抗菌力が

強いと考えられた (Fig. 1, a)。ただし、後述のように carfecillin の常用量における尿中排泄は相当高濃度であり、尿路感染に対してはむしろかなり有利と考えられる。

Proteus mirabilis 4株については CBPC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し minocycline は 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり明らかに CBPC のほうが抗菌力が強かった (Fig. 1, b)。 *Proteus vulgaris* 7株中 CBPC は 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ が4株あり3株は高度耐性菌であった。これに対し minocycline は7株中6株が 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し minocycline のほうがやや優れていた (Fig. 1, c)。 *Proteus rettgeri* は3株とも minocycline のほうが優れていた (Fig. 1, d)。 *Proteus morganii* 株については CBPC は1株のみ感受性を示した。 minocycline には2株とも耐性を示した (Fig. 1, e)。

考 察

Carfecillin の尿中排泄は 1g 空腹時内服では0~2時間に 1,902 $\mu\text{g/ml}$, 2~4時間に 1,117 $\mu\text{g/ml}$ と報告されている²⁾。この値は *Pseudomonas aeruginosa* 16株中2株の >800 $\mu\text{g/ml}$ の耐性菌を除きすべての MIC をはるかにこえる濃度である。尿路感染症の治療を尿中濃度だけで論ずるのは問題があると思うが、尿中濃度が高いことが有利な条件であることには変わりはない。ちなみに minocycline の常用量 200 mg の内服後の尿中濃度は1~4時間に 5.0~18.0 $\mu\text{g/ml}$ で³⁾、4株の MIC のみがこの範囲にはいつている。臨床的には carfecillin を投与した *Pseudomonas* 感染11例中はっきり有効であったのは6例 (54.5%)、やや有効例を加えれば8例 (72.7%) である。

Proteus 菌中では *mirabilis* に対し臨床的にも *in vitro* でも有効であったが、*vulgaris*, *rettgeri*, *morganii* に対しては MIC 上一部有効と考えられたのみであった。carfecillin の尿中濃度が *Proteus species* 16株のうち MIC をこえる可能性のあるのは10株 (62.5%) である。

症例の多くがカテーテル留置状態であること、*Pseudomonas aeruginosa* 菌、*Proteus* 菌の抗菌剤に対する抵抗性、aminoglycoside 剤の副作用、carfecillin の尿中濃度の高いことなどを考慮すれば、本剤は有用な薬剤といつて差しつかえないと思われる。

ま と め

1) 留置カテーテル、尿路結石に伴う尿路の *Pseudomonas* 感染症、*Proteus* 感染症に carfecillin を原則として4g、14日間投与した。 *Pseudomonas* 感染症11

例中6例(54.5%)および *Proteus* 感染症3例中1例(33.3%)に有効であった。*Proteus species* 中有効であったのは *mirabilis* 感染例であった。副作用として投与例中胃腸障害が21.4%に認められた。

2) 尿路感染症例からの新鮮分離菌 *Pseudomonas aeruginosa* 16株, *Proteus species* 16株について CBPC, minocycline の MIC を測定比較した。*Pseudomonas aeruginosa* について minocycline > CBPC, *Proteus mirabilis* について minocycline < CBPC, *Proteus vulgaris* および *rettgeri* について minocycline > CBPC, *Proteus morganii* について minocycline < CBPC であった。

3) carfecillin は常用量経口投与の場合の尿中濃度から考えれば *Pseudomonas aeruginosa* 菌については

minocycline よりむしろ有利と思われた。

参 考 文 献

- 1) Jones, K. H.: The clinical pharmacology of BRL 3475. (Personal communication)
- 2) 第22回日本化学療法学会西日本支部総会：ラウンドテーブルディスカッション“carfecillin”, 1974 (徳島)。
- 3) 石山俊次・坂部 孝・高橋右一・川上 郁, 中山一誠・岩本英男・大島聡彦・鷹取睦美・鈴木邦夫・村上不二哉：外科領域における Minocycline. Jap. J. Antibiotics, 22 (6) : 463~469, 1969.

(1975年12月27日受付)