

Amoxycillin 細粒の小児尿路感染症にたいする治療効果

本廣 孝・河野信晴・富永 薫・中島哲也
原田素彦・今井昌一・沖 重美・山下文雄
久留米大学医学部小児科学教室

はじめに

近年尿路感染症にたいする化学療法は抗生物質あるいは抗菌性物質の臓器集中性という意味から非常に恵まれており、好んで、Ampicillin, Cephalexin, Colistin, Nitrofurantoin, Nalidixic acid および Piromidic acid などの経口剤が用いられ、その治療効果は大であるが、再発再燃をくりかえす症例も少なくないことから、より有効な薬剤の出現が望まれている。

私たちは Ampicillin に酷似した抗菌力を有し、吸収性にすぐれた Amoxycillin を尿路感染症児に投与し、その臨床効果を検討し、分離株の薬剤感受性を測定、投与児の肝、腎機能への影響として、GOT, GPT, Alkaline phosphatase (ALP) および BUN を投与前、後に検査したので、その成績を報告する。

I 対象

対象児は1973年1月から5月までの5カ月間に当科外来を受診した0.1~14.8才の尿路感染症児で、1才未満男児5例、女児6例、計11名、1~5才男児3例、女児6例、計8名、6~10才男児2例、女児1例、計4名、11~15才男児1例、女児1例、計2名、総計25症例に本剤を投与し、投与児はすべて治療開始時に菌数 $\geq 10^5$ /ml あるいは尿沈渣で白血球数が ≥ 5 /F である症例を対象としたが、菌数が 10^3 , 10^4 代でも白血球数多数のものは対象に含めた (Table 1, 2)。

II 投与方法

投与剤型はすべて細粒で30 mg/kg/日、分4、1日総投与量0.21~1.5 g、平均0.45 g、14~35日、平均18日間経口投与を行なった (Table 1)。

III 菌検索

菌数測定は来院時外陰部消毒後の中間尿、乳幼児では全尿の一部をハートインフュージョン寒天培地を用いて混釈培養を行ない、原因菌の同定を実施した。

IV 臨床成績

尿路感染症にたいする薬剤の治療効果判定基準は諸家により種々述べられているが、確立されていないので、次のような2判定基準で効果をみた。

1. 総合判定

著効(++)：自覚症状、尿中細菌数異常、尿所見異常

の3項目をみたまか、あるいはそのいずれかが存在し、投与期間中に正常化または消失がみられたもの。

有効(+): 前記3項目のうち1ないし2項目の改善がみられたもの。

無効(-): 3項目中1項目も改善がみられなかつたもの。

2. 菌数からの効果判定

著効(++): 投与期間中に菌消失したもの。

有効(+): 有意の菌減少、すなわち $\leq 10^3$ /mlに減少したもの。

無効(-): 以上に該当しないもの。

25症例を総合判定からみると著効17例68%、有効7例28%、無効はわずかに1例4%で有効率96%と高率であった (Table 3)。

しかし本症における効果判定の第1は細菌尿の消失であることから、菌数からみると16例に判定可能で、著効7例44%、有効5例31%、無効4例25%、有効率は75%であった (Table 4)。

分離菌は *E. coli* が最も多く11株69%、ついで *Proteus* 3株19%、*Citrobacter* および *Klebsiella* はそれぞれ1株であった。残り9患児から *Staphylococcus epidermidis* が $\geq 10^5$ /ml 分離されたが本菌の起炎性には疑問があり、原因菌からは除外し、菌不明(?)とした (Table 1)。

起炎菌の明確な16症例について総合判定からみると著効8例50%、有効7例44%、無効1例6%で、有効率94%、菌種別では *E. coli* 症例は11例中著効4例36%、有効6例55%、無効は1例9%で有効率91%、*Proteus* の3名は著効2例、有効1例で無効例はなく、*Citrobacter* および *Klebsiella* の各1例は著効であった (Table 5)。

菌数からみると *E. coli* 症例は11例中著効4例36%、有効4例36%、無効3例27%、有効率73%で、*Proteus* の3例は著効2例、無効1例、*Citrobacter* および *Klebsiella* の各1例は著効であった (Table 6)。

V 薬剤感受性試験

Amoxycillin投与症例からの分離 *E. coli* 11株、*Proteus* 3株、*Citrobacter* および *Klebsiella* の各1株、

Table 1. Clinical effect of amoxycillin granule

No.	Cases	Age	Sex	Bacteria	Amoxycillin		Urinalysis						A*	B*	Side effect	Effect	
					daily dose	days	before treatment			after treatment						clinical	bacterial
1	H. A.	0.6	M	<i>E. coli</i>	0.25	21	>10 ⁷	many	-	0	0~1	-	∇ ⁷	-	++	++	
2	N. S.	0.11	F	?	0.3	14	0	5~10	-	0	1~3	-		-	++	++	
3	M. I.	10.10	F	?	1.1	14	0	5~10	-	0	0~1	-		-	++	++	
4	R. O.	0.8	M	<i>E. coli</i>	0.27	21	1.6×10 ⁶	36~43	+	1.1×10 ⁴	0~1	-	5	-	+	-	
5	H. N.	0.5	M	<i>Citrobacter</i>	0.3	35	1.0×10 ⁵	5~15	-	0	1~2	-	∇ ¹⁴	-	+	+	
6	M. K.	0.9	F	<i>E. coli</i>	0.3	14	4.2×10 ⁴	many	-	5.0×10	0~1	-		-	+	+	
7	T. T.	3.10	F	?	0.45	20	0	20~30	-	0	0	-		-	++	++	
8	T. T.	0.10	M	<i>E. coli</i>	0.3	14	2.5×10 ⁶	0~1	-	0	0	-	∇ ¹⁴	-	++	++	
9	A. H.	3.7	F	?	0.5	14	0	5~6	-	0	0~1	-	1	-	++	++	
10	E. I.	0.10	M	<i>Protetis</i>	0.25	14	4.6×10 ⁴	5~10	++	2.4×10 ⁵	0~1	-		-	+	+	
11	K. T.	0.10	F	<i>E. coli</i>	0.24	14	1.9×10 ⁴	many	-	0	10	-	∇ ⁷	-	+	+	
12	Y. O.	7.6	M	<i>Protetis</i>	0.65	18	1.0×10 ⁶	5~10	-	0	0	-	∇ ⁷	-	++	++	
13	T. A.	2.9	M	?	0.35	14	0	9~14	-	0	0~2	-	∇ ⁷	-	++	++	
14	T. K.	1.8	M	<i>E. coli</i>	0.5	19	5.1×10 ⁵	0	-	4.5×10 ⁴	2~4	-		-	+	+	
15	E. O.	0.7	F	?	0.21	14	0	5~7	-	0	0~1	-		-	++	++	
16	T. H.	14.8	M	?	1.5	14	0	6	-	0	0	-		-	++	++	
17	T. N.	6.2	M	<i>Protetis</i>	0.6	14	6.0×10 ⁵	4~5	-	0	1	-		-	++	++	
18	M. M.	0.10	F	<i>Klebsiella</i>	0.34	21	1.1×10 ⁵	6	-	0	0~1	-	∇ ⁷	-	++	++	
19	S. M.	0.11	F	<i>E. coli</i>	0.27	14	>10 ⁷	many	+	0	0~2	-	∇ ¹⁴	-	++	++	
20	A. O.	1.11	F	?	0.3	15	0	15~20	±	0	0~1	-	∇ ⁷	-	++	++	
21	T. M.	5.7	F	?	0.55	25	0	5~6	-	0	0~1	-		-	++	++	
22	K. N.	1.4	F	<i>E. coli</i>	0.3	28	>10 ⁷	many	+	6.5×10 ²	0~1	-	7	-	+	+	
23	H. K.	2.3	F	<i>E. coli</i>	0.3	14	4.6×10 ³	many	+	0	0~1	-	1	-	++	++	
24	K. E.	11.11	F	<i>E. coli</i>	0.9	14	>10 ⁷	numerous	+	>10 ⁷	numerous	-	∇ ⁷	-	-	-	
25	Y. K.	1.2	M	<i>E. coli</i>	0.3	21	1.2×10 ⁵	many	-	2.1×10 ³	2~3	-		-	+	+	

A* : disappeared day of subjective symptoms

B* : disappeared day of bacteria

mcg/ml, 1株は ≥ 100 mcg/mlの耐性で, *Citrobacter* および *Klebsiella* の各1株はそれぞれ MIC 50 mcg/ml, 25 mcg/mlであった (Table 7, Fig.1).

2. Amoxycillin

E. coli 11株中8株73%が MIC 1.56~12.5 mcg/ml域にあり, Ampicillin 耐性3株は本剤にも MIC ≥ 100 mcg/mlを示し, 交叉耐性を有し, 効菌力は類似した。*Proteus* の3株中2株は MIC 1.56, 3.12 mcg/ml, 1株は ≥ 100 mcg/ml, *Citrobacter* の1株は MIC 50 mcg/ml, *Klebsiella* 1株は MIC 12.5 mcg/mlであった (Table 7, Fig.1).

V 副作用

私たちの試験例では1例に下痢出現児 (症例18) がみられたが投与中止にはいたらず, 嘔吐あるいは発疹例はみられなかった。肝, 腎への影響として GOT, GPT (REITMAN-FRANKEL法), ALP (KIND-KING法) および BUN (Diacetyl monoxime法) の4検査を実施した。

1 GOT および GPT

18例につき GOT および GPT を投与前, 投与開始後14~35日, 平均18日に追求した。GOT では症例3に投与前17単位から14日間本剤を投与し, 終了後1日に48単位, 症例4に投与前81単位から21日間本剤を投与, 終了後14日100単位と異常値を示したが, 他16症例は投与前

Fig.2 GOT

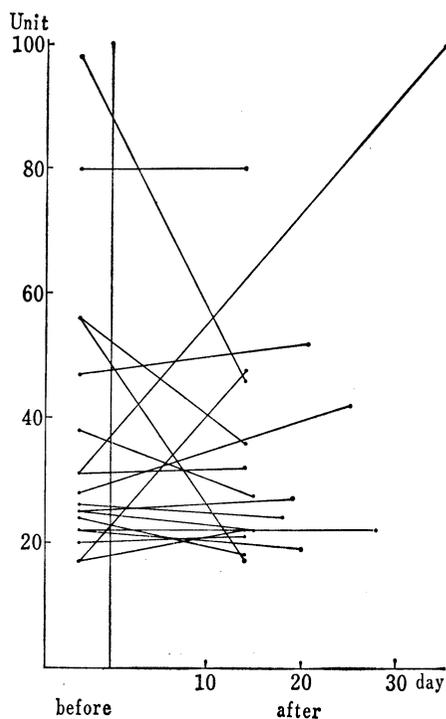
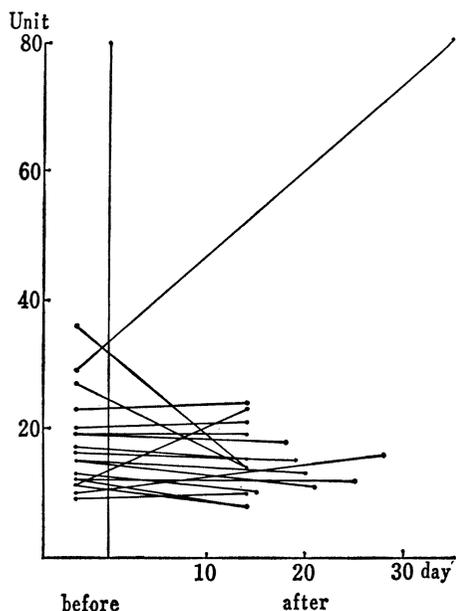


Table 8 Influence of amoxycillin on liver and kidney function tests

No.	Name	Age	Sex	Test day	GOT (Unit)		GPT (Unit)		ALP (Unit)		BUN (mg/dl)	
					before	after	before	after	before	after	before	after
1	H. A.	0.6	M	21	47	52	15	11	41.0	34.1	10.5	7.0
2	N. S.	0.11	F	14	56	36	27	14	24.4	23.0	5.5	9.0
3	M. I.	10.10	F	14	17	48	11	23	24.4	28.7	10.5	11.5
4	R. O.	0.8	M	35	31	100	29	81	25.5		11.0	7.5
6	M. K.	0.9	F	14	56	17	36	14	21.0	25.1		8.0
7	T. T.	3.10	F	20	22	19	15	13	28.1	29.0	14.0	11.0
10	E. I.	0.10	M	14	80	80	20	21	34.1	40.1	13.0	13.5
11	K. T.	0.10	F	14	31	32	19	19		27.8	10.5	10.0
12	Y. O.	7.6	M	18	26	24	19	18	13.7	18.6	17.0	13.5
13	T. A.	2.9	M	14	24	18	12	8	14.3	20.9	12.0	13.0
14	T. K.	1.8	M	19	25	27	16	15	27.2	36.4	17.5	11.5
16	T. H.	14.8	M	14	17	22	11	8	23.9	26.1	11.5	10.0
19	S. M.	0.11	F	14	98	46	23	24	18.6	25.6	10.5	9.5
20	A. O.	1.11	F	15	25	22	13	10	31.0	25.3	10.5	11.0
21	T. M.	5.7	F	25	28	42	12	12	25.3	23.9	23.0	13.5
22	K. N.	1.4	F	28	22	22	10	16	15.4	15.5	9.0	8.0
23	H. K.	2.3	F	14	38	27	17	15	16.8	27.0	8.5	9.5
24	K. E.	11.11	F	14	20	21	9	10	26.1	24.7	15.5	16.0
Mean				18	37	36	17	18	24.2	26.7	12.4	10.7

Fig. 3 GPT



に比し、投与後異常上昇例はなく、投与前平均37単位、投与後平均36単位で正常域であった。GPT では症例4に投与前29単位から投与後81単位の上昇がみられたが、投与前平均17単位、投与後平均18単位で異常値を呈しなかった (Table 8, Fig. 2, 3)。

2. ALP

投与前に比し0.1~10.2単位の上昇例が11例存在したが、異常上昇例はなく、投与前平均24.2単位、投与後平均26.7単位であった (Table 8, Fig. 4)。

3. BUN

症例6をのぞく17例に測定でき、投与前平均12.4mg/dl、投与後平均10.7mg/dlと正常域を示した (Table 8, Fig. 5)。

考 察

Amoxycillin は1973年6月の第21回日本化学療法学会総会において新薬シンポジウムにとりあげられ、基礎的、臨床的に検討がなされ、Ampicillin と同様の抗菌力を有するが、同剤に比較し、本剤は同量の内服で約2倍の血清中濃度がえられること、および諸疾患にたいする有効性が論じられた。私たちは1973年1月から5月までの5カ月間に外来を受診した小児尿路感染症0.1~14.8才、25症例につき本剤の細粒を30mg/kg/日、分4、14~35日、平均18日間経口投与し、臨床効果を検討し、分離菌にたいする Ampicillin との抗菌力を比較、肝、腎への影響としてGOT, GPT, ALP および BUN を測定した。

Fig. 4 ALP

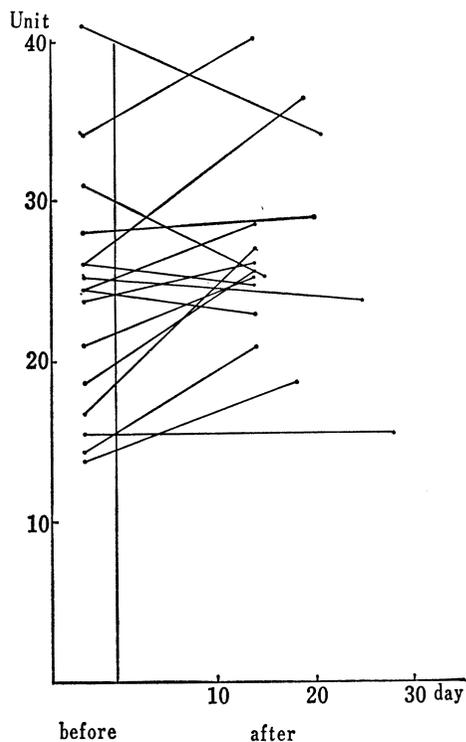
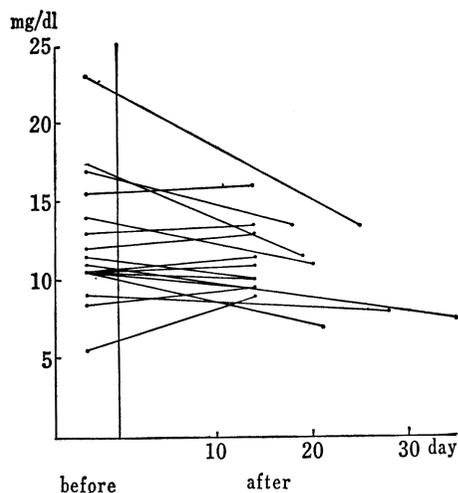


Fig. 5 BUN



臨床効果を総合判定からみると25症例中著効17例68%、有効7例28%、無効はわずかに1例で、有効率は96%と高率を示したが、本症にたいする薬剤の効果判定の第1は細菌尿の消失であり、この面からみると16例中著効7例44%、有効5例31%、無効4例25%で有効率は75%であった。無効4例はすべて $MIC \geq 100$ mcg/ml

の耐性株を分離している。起炎菌別にみると *E. coli* 症例は 11 名中著効 4 例 36%, 有効 6 例 55%, 無効は 1 例 9% で有効率 91%, 例数は少ないが *Proteus* の 3 名は著効 2 例, 有効 1 例, *Citrobacter* および *Klebsiella* の各 1 例は著効を示したが, 菌数からみると *E. coli* 症例は 11 名中著効 4 例 36%, 有効 4 例 36%, 無効 3 例 27%, 有効率は 73% と総合判定に比較し 18% 低率を示した。無効例はすべて MIC \geq 100 mcg/ml の耐性株であつたことに原因すると推定される。*Proteus* の 3 名は著効 2 例, 無効 1 例, *Citrobacter* および *Klebsiella* の各 1 例は著効を呈した。

薬剤感受性試験では *E. coli* は Ampicillin で MIC 3.12~6.25 mcg/ml 域に 8 株 73% 存在し, 3 株 27% は MIC \geq 100 mcg/ml の耐性を示し, Amoxycillin では 8 株が MIC 1.56~12.5 mcg/ml 域にあり, Ampicillin 耐性 3 株は MIC \geq 100 mcg/ml を呈し, 抗菌力は両剤類似の傾向を示した。*Proteus* 3 株は Ampicillin で MIC 3.12 mcg/ml に 2 株, 1 株は \geq 100 mcg/ml の耐性, Amoxycillin では MIC 1.56~3.12 mcg/ml に 2 株, 1 株は \geq 100 mcg/ml, *Citrobacter* 1 株は両剤に MIC 50 mcg/ml, *Klebsiella* の 1 株は Ampicillin で MIC 25 mcg/ml, Amoxycillin では MIC 12.5 mcg/ml であつた。

副作用としては 1 例に下痢出現児がみられたが投与中止にはいたらず, 嘔吐あるいは発疹例はなく, 肝, 腎への影響としての GOT, GPT, ALP および BUN の投与後の検査成績ではそれぞれ平均 36 単位, 18 単位, 26.7 単位, 10.7 mg/dl で正常域を示した。しかし GOT で投与前 17 単位から投与後 48 単位, 投与前 31 単位から投与後 100 単位への上昇例が 2 例あり, GPT でも 1 例に 29 単位から 81 単位への上昇がみられたがその後の follow ができていないことから, 一過性の上昇かどうかは不明である。

ま と め

Amoxycillin 細粒を小児尿路感染症 25 例に投与し臨床的細菌学的検討を行なつた。

本剤は投与量 30 mg/kg/日, 分 4 で平均 18 日間投与し

ての有効率は 96% と高率であつたが菌数減少の面からみると 75% であつた。

起炎菌別有効率は *E. coli* 症例 91%, 菌数からは 73% で, 無効例はすべて MIC \geq 100 mcg/ml の耐性株であつた。他菌例は例数が少ないが, 菌数からみると *Proteus* は著効 2 例, 無効 1 例, *Citrobacter* および *Klebsiella* の各 1 例は著効を呈した。

Amoxycillin の *E. coli*, *Proteus*, *Citrobacter* および *Klebsiella* にたいする抗菌力は Ampicillin に類似の MIC であつた。

副作用としては下痢が 1 例に認められ, 投与後 GOT で 2 例, GPT に 1 例の異常値がみられたが, ALP および BUN への影響はなかつた。

以上から, Amoxycillin は小児尿路感染症に有用な薬剤であるといえる。

参 考 文 献

- 1) NEU, H. C. & E. B. WHINSHELL: Pharmacological studies of 6 [D(-) α -amino-*p*-hydroxyphenylacetamido] penicillanic acid in humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*-1970: 423~426, 1971
- 2) CROYDON, E. A. P. & R. SUTHERLAND: α -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin: absorption and excretion in man. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*-1970: 427~430, 1971
- 3) GORDON, R. C.; C. REGAMEY & WILLIAM M. M. KIRBY: Comparative clinical pharmacology of amoxycillin and ampicillin administered orally. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*-1972: 504~507, 1972
- 4) SUTHERLAND, R. & G. N. ROLINSON: α -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin: *In vitro* evaluation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*-1970: 411~415, 1971

CLINICAL EFFECTIVENESS OF AMOXYCILLIN GRANULE
ON CHILDREN'S URINARY TRACT INFECTIONS

TAKASHI MOTOHIRO, NOBUHARU KONO, KAORU TOMINAGA,
TETSUYA NAKAJIMA, MOTOHIKO HARADA, SHOICHI IMAI,
SHIGEMI OKI and FUMIO YAMASHITA

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kurume University

Effectiveness of amoxycillin granule was studied from therapeutic and bacteriological view points in 25 children suffering urinary tract infections.

The daily dose was 30 mg/kg body weight and was given in four divided portions for an average period of 18 days.

The overall effectiveness rate was 96% on therapeutic basis and 75% on bacteriological basis. In infections caused by *E. coli*, the rate was 91%, 73%, respectively. All the causative organisms isolated from nonresponsive patients were found to be suppressed only at a concentration of 100 mcg/ml or more.

Amoxycillin was found to be effective also in the limited number of infections caused by organisms other than *E. coli*. The marked bacteriological effect was obtained in 2 of 3 patients affected with *Proteus* and in one patient each with *Citrobacter* and *Klebsiella*.

No side effect was recorded except in one patient who developed diarrhea.

Deviations in GOT and GPT were recorded in 2 and 1, respectively. ALP and BUN were not affected.

As a result, we regard amoxycillin as a useful means for treatment of children's urinary tract infections.