

## 複雑性尿路感染症に対する Combipenix の臨床治験

広本 宣彦・中野 博・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)

森 浩 一・溝 口 勝

広島県立病院泌尿器科

(昭和 52 年 9 月 13 日受付)

泌尿器科領域における感染症では、基礎疾患を有する複雑性尿路感染症に遭遇することが多く、耐性菌の出現、原因菌の変化とあいまって、日常治療に困惑することが多い。日常診療によく使われる薬剤の1つとして ABPC があるが、耐性菌などの問題により十分な治療効果を発揮しない場合がある。ABPC に対する耐性の機序として、耐性菌の  $\beta$ -lactamase による ABPC の分解、不活性化がいわれている。今回われわれは ABPC と、 $\beta$ -lactamase 阻害作用を有する Methyl-dichlorophenyl-isoxazolyl-penicillin (以下 MDIPC) との合剤である Combipenix を複雑性尿路感染症に対して使用したので、その臨床成績および MIC などとの関連について報告する。

## 臨床的および基礎的検討

## 1) 対象

対象とした症例は広島大学医学部付属病院および県立広島病院の泌尿器科外来患者で、複雑性尿路感染症を有する 30 名である。このうち男性 23 名、女性 7 名で、年齢は 51 才から 86 才にまたがり平均年齢は 95 才である。尿路感染症の基礎疾患としては、前立腺肥大症の恥骨上式摘除術後で、尿道留置カテーテル抜去後に使用した 12 例が最も多く、そのうち 1 例に糖尿病の合併がみられた。ついで前立腺肥大症 4 例および神経因性膀胱 3 例であり、いずれも残尿がみられた。神経因性膀胱のうち 2 例には糖尿病を合併していた。cystitis cystica も 3 例にみられた。Combipenix 投与前すでに他の抗生剤による治療が行なわれた症例が 17 例あり、使用薬剤は CEX 5 例、DKB 5 例、NA 5 例、GM 1 例、CBPC 1 例であった。

## 2) 研究方法

前記症例に対して、Combipenix (1 カプセル中 ABPC 125 mg, MDIPC 62.5 mg) 1 回 3 カプセル、毎食後および就寝前の 1 日 4 回服用させた。投与期間は 14 日間とし他の薬剤は併用しなかった。投与前後に検尿、尿中細菌培養を行なって、尿中白血球数、尿中細菌の同定、細

菌数測定、さらに ABPC, MDIPC, Combipenix (ABPC: MDIPC=2:1) に対する MIC の測定を行なった。また Combipenix 投与後の ABPC, MDIPC の尿中濃度、尿中細菌数の測定を 3 例に施行した。そして種々の状態における Combipenix の残存活性の測定を行なった。なお試料中の薬剤濃度測定に際してはクロロホルム 2 滴を加え、攪拌し試料中の細菌を殺菌した。ABPC および MDIPC の濃度はそれぞれ、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 および *Staphylococcus aureus* 0026 を検定菌とする disc 法で測定した。検量線の作成は ABPC (力価 915  $\mu\text{g}/\text{mg}$ ) および MDIPC (力価 890  $\mu\text{g}/\text{mg}$ ) を pH 7.0 の phosphate buffer で希釈したものを用いた。また Combipenix 投与後の尿中または phosphate buffer 中の ABPC および MDIPC の分離定量は、ABPC 測定用として試料 1.0 ml に対し氷冷下に 1N HCl, 約 0.14 ml を加え、pH 2.0 に調整し ethyl ether 2 ml を加え充分振盪し、3,000 rpm で 10 分間遠沈し、ether 層を捨てる。この操作を 3 回繰り返して、残りの水層を 5%  $\text{NaHCO}_3$  で pH 6.5 に戻し、これを使用し *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする disc 法で測定した。MDIPC の測定は試料をそのまま使用し、*Staphylococcus aureus* 0026 を検定菌とする disc 法で測定した。検量線の作成は pH 7.0 の phosphate buffer 8 容に、ABPC 液 1 容、MDIPC 液 1 容を加えたものを上記と同様の操作をして求めた。なお尿中細菌培養は男性では中間尿、女性ではカテーテル尿を用いた。それに加えて、Combipenix 投与前後において末梢血液検査 (RBC, WBC, Hb), 肝機能検査 (SGOT, SGPT, serum alkaline phosphatase), 腎機能検査 (BUN, serum creatinine) を施行した。

## 3) 効果判定

臨床効果の総合判定は、Combipenix 投与前後の膿尿と細菌尿との推移により、UTI 研究会の慢性症における薬効評価基準<sup>1)</sup> (昭和 52 年 6 月) により判定した。すなわち細菌尿の陰性化、膿尿の正常化がともに認められた

場合を著効, 細菌尿の不変, および菌交代がみられ膿尿の不変の場合を無効とし, その他を有効とした。

#### 4) 研究成績

##### a) 尿中細菌および白血球の推移

投与前の尿培養において分離された菌は 13 株で, *E. coli* が 12 株と最も多く, ついで *Pseudomonas* 6 株, *Klebsiella* 4 株, *Proteus* 3 株, *Enterobacter*, *Serratia* 各 2 株, *Citrobacter*, *Acinetobacter* の各 1 株であった。1 症例に 2 種類による混合感染がみられた。この 31 株のうち, Combipenix 投与により消失したものは 13 株(43.3%), 不変 18 株であり, 菌種別にみれば, *E. coli* では 12 株中 9 株 (75%), *Enterobacter* は 2 株とも, *Proteus* は 3 株中 1 株, *Klebsiella* は 4 株中 1 株が消失したが, 他の菌では陰性化はみられなかった。菌交代現象は 6 例にみられ, *E. coli* から *Enterobacter* へが 3 例, *Enterobacter* から *E. coli* と *Pseudomonas* へ, および *Proteus* から *E. coli* への各 1 例であった (Table 1)。投与後に分離された菌は 24 株で, *Pseudomonas* が 7 株と最も多く, ついで *E. coli* 5 株, *Klebsiella* および *Enterobacter* 各 2 株がおもなものであった。Combipenix 投与により, 尿中細菌が陰性化したものは 7 例 (23.3%) で, 17 例で変化がみられなかった。

膿尿の推移をみてみると, 正常化したもの 10 例 (33.3%), 改善 1 例 (3.3%), 不変 19 例 (63.3%) であった。

##### b) 総合効果

前記判定基準にもとづいて臨床効果を判定すると著効 7 例 (23.3%), 無効 23 例 (76.7%) であった (Table 2)。

群別有効率では, 前立腺術後尿路感染症 12 例中著効 1 例 (8%), 上部尿路感染症 4 例中著効 1 例 (25%), 下部尿路感染症では 14 例中著効 5 例 (36%) の成績であった (Table 3)。なお末梢血液, 肝および腎機能などにおける明らかな変動は認められなかった。

Table 1 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted	Strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	12	9	3	3
<i>Pseudomonas</i>	6	0	6	0
<i>Klebsiella</i>	4	1	3	0
<i>Proteus</i>	2(1)	1	1(1)	1
<i>Enterobacter</i>	2	2	0	2
<i>Serratia</i>	1(1)	0	1(1)	0
<i>Citrobacter</i>	1	0	1	0
<i>Acinetobacter</i>	1	0	1	0
	29(2)	13	16(2)	6

Note: ( ), Mixed infection

Table 2 Overall clinical efficacy

Pyuria Bacteriuria	Overall clinical efficacy			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	De-creased	Un-changed	
Eliminated	7	0	0	7/30(23.3%)
Suppressed	0	0	0	0/30(0.0%)
Replaced	0	0	6	6/30(20.0%)
Unchanged	3	1	13	17/30(56.6%)
Efficacy on pyuria	10/30 (33.3%)	1/30 (3.3%)	19/30 (63.3%)	Overall clinical efficacy 7/30(23.3%)

Table 3 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Post-prostatectomy	11(1)	1	0	10(1)	8%
Upper U. T. I.	4	1	0	3	25%
Lower U. T. I.	14	5	0	9	36%
Total	29(1)	7	0	22(1)	23.3%

Note: ( ), Mixed infection

##### c) 分離菌の最小発育阻止濃度

Combipenix 投与前分離菌株 24 株に対する ABPC, MDIPC 各単剤および合剤 (Combipenix) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定したが, 2/3 近くが高度耐性株であった (Fig. 1)。

菌種別にみても, *E. coli* に MIC が比較的低いものが多く, そのうち 2 例に相乗効果がみられ, いずれも Combipenix 投与により菌の陰性化をみた症例であった。また *Pseudomonas* 3 例に相乗効果がみられたが, いずれも高度耐性株であり, 臨床効果は認められなかった。他の菌ではいずれも ABPC 高度耐性株であり, 合剤による相乗効果はみられなかった (Table 4)。

Fig. 1 Susceptibility of 24 clinical isolates to semi-synthetic penicillins

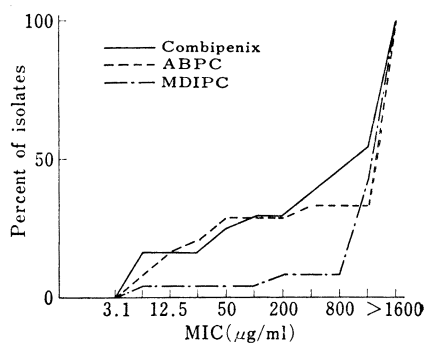
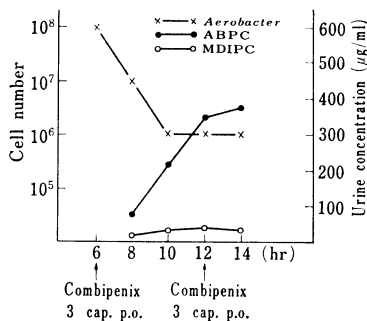


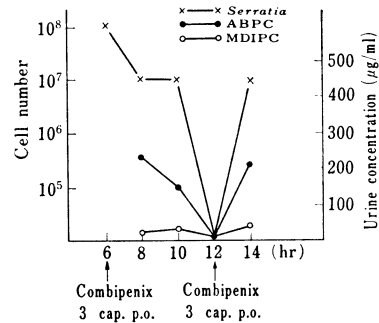
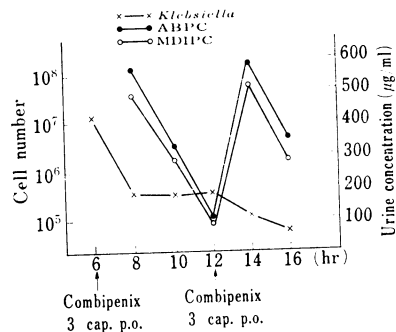
Table 4 Susceptibility of 24 clinical isolates to semi-synthetic penicillins

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Comb.	ABPC	MDIPC
<i>E. coli</i>	100	50	>1,600
	6.3	6.3	6.3
	6.3	6.3	1,600
	>1,600	>1,600	>1,600
	6.3	12.5	1,600
	50	25	>1,600
	1,600	>1,600	1,600
	1,600	>1,600	1,600
	6.3	12.5	1,600
	>1,600	>1,600	>1,600
<i>Pseudomonas</i>	50	50	>1,600
	800	>1,600	>1,600
	400	>1,600	>1,600
	>1,600	>1,600	>1,600
<i>Klebsiella</i>	800	>1,600	>1,600
	>1,600	>1,600	1,600
<i>Pr. mirabilis</i>	>1,600	>1,600	>1,600
	>1,600	>1,600	1,600
<i>Serratia</i>	>1,600	>1,600	>1,600
	>1,600	>1,600	>1,600
<i>Enterobacter</i>	>1,600	>1,600	1,600
<i>Citrobacter</i>	>1,600	>1,600	>1,600
<i>Acinetobacter</i>	400	400	200

Fig.2 Urine concentration of combipenix and cell number of *Aerobacter*

d) Combipenix 投与時の尿中濃度と尿中細菌数の推移

複雑性尿路感染症患者3名に、朝6時と12時に Combipenix 各3カプセルを内服させ、自然排尿により尿を採取し、直ちに経時的に ABPC, MDIPC の尿中濃度、ならびに尿中細菌の同定および細菌数を測定した。Fig.

Fig.3 Urine concentration of combipenix and cell number of *Serratia*Fig.4 Urine concentration of combipenix and cell number of *Klebsiella*

2の症例は神経因性膀胱の患者で、残尿量が300 ml、内因性クレアチンクリアランスは55.6 ml/min.で、分離菌は *Aerobacter* であった。この細菌に対する ABPC, MDIPC 単剤の MIC はそれぞれ 800, 1,600  $\mu\text{g/ml}$  であり、合剤では、100  $\mu\text{g/ml}$  と相乗効果がみられた。ABPC の尿中排泄は遅れており、MDIPC の排泄は非常に悪かった。細菌数の推移では  $10^8/\text{ml}$  から  $10^6/\text{ml}$  と減少の傾向を示したが、著明な効果は認められなかった。Fig. 3は前立腺癌患者で300 mlの残尿があった症例で、この検査時はTUR後で残尿25ml、内因性クレアチンクリアランスは46.4 ml/min.で、*Serratia* が分離され、MICは3剤とも1,600  $\mu\text{g/ml}$  以上と高度耐性株であった。やはりMDIPCの排泄が悪かったが、細菌数は初回投与後は  $10^8/\text{ml}$  から  $10^4/\text{ml}$  と急速に減少し、8時間後には再び急速に増加した。Fig. 4は右腎結石症例で残尿はなく、内因性クレアチンクリアランスは121.4 ml/min.で *Klebsiella* が分離された。ABPC, MDIPC のMICは800  $\mu\text{g/ml}$  であり、合剤では100  $\mu\text{g/ml}$  と相乗効果がみられた。ABPC, MDIPC の尿中排泄も良く、尿中細菌も治療によく反応し10時間後も引き続き減少傾向にあった。

e) 種々の条件下における Combipenix の安定性

Table 5 Stability of antibiotics in various conditions

Solvent	Residual activity (%)	
	ABPC	MDIPC
Phosphate buffer pH 6.0	95	100
" pH 7.0	95	100
" pH 8.0	97	100
Healthy voided urine	72	100
Residual urine without U. T. I.	75	74
Residual urine with U. T. I.	12	73

少数例ではあるが、残尿があって腎機能が低下した患者では、MDIPCの尿中濃度が非常に低かった。そこで残尿の影響を検討する目的で、Table 5に示すようなbufferまたは尿を溶媒としてABPC, MDIPCをそれぞれ単剤として100 $\mu$ g/mlの溶液を作成し、37°Cに2時間放置した後の残存活性を測定した。bufferではpHの影響はなく、正常成人男子の尿(中間尿採取, 尿中細菌(-))ではABPCの、残尿(導尿管採取, 尿中細菌(-))ではABPC, MDIPC残存活性の軽度低下がみられ、*Citrobacter*感染のある残尿(導尿管採取, 尿中細菌数 $>10^5$ /ml)ではMDIPCの残存活性は軽度低下であったが、ABPC残存活性は高度の低下をみた。この*Citrobacter*は3剤ともMICが1,600 $\mu$ g/mlと高度耐性株であった。この*Citrobacter*を正常人尿に $10^6$ /mlとなるように加え、これを溶媒としてABPCおよびMDIPC単剤の溶液を同様に作製して残存活性の変化をみると、37°C4時間後でABPCは約半分に、7時間後では活性が消失していたが、MDIPCは7時間後でも残存活性は83%を保持していた(Table 6)。またこの*Citrobacter*を尿

Table 6 Stability of antibiotics in the urine mixed *Citrobacter* ( $10^6$ /ml)

Antibiotics Incubation time (hr.)	Residual activity (%)	
	ABPC	MDIPC
0	100	100
4	56	91
7	0	83

Table 7 Stability of antibiotics in the urine from the patients with U. T. I.

Antibiotics Incubation time (hr.)	Residual activity (%)			
	Combipenix		ABPC	MDIPC
	ABPC	MDIPC		
0	100	100	100	100
4	12	100	0	100
7	0	100	0	97

中に $3.8 \times 10^5$ /ml認めた尿路感染症患者尿で同様の検討を行なうと、ABPC単剤の場合は活性は4時間で消失したのに対して合剤ではわずかながら残存し、合剤にした時の相乗効果が軽度ながら認められた(Table 7)。

### 考 察

近年、尿路感染症の起炎菌はグラム陰性桿菌が増加しており、薬剤感受性も各菌種とも高い耐性率を示すとともに、*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*などは同時多剤耐性株が増加している<sup>2-4)</sup>。さらにpenicillin系, cephalosporin系薬剤などに対して、とくに*E. coli*で感受性の低下する傾向があるという<sup>5,6)</sup>。penicillinのような細胞壁合成阻害剤に対する微生物の耐性は、薬剤の細胞壁合成酵素群への透過性、親和性、および $\beta$ -lactamaseによる不活性化の総合結果として表現されるが、とくに $\beta$ -lactamaseが薬剤耐性の主要因子といわれる<sup>7)</sup>。*in vitro*, *in vivo*の基礎的実験成績で、ABPC耐性菌に対してABPCとMDIPCの相乗的、相加的效果が認められているが<sup>8,9)</sup>、今回われわれはABPCとMDIPCの合剤であるCombipenixを複雑性尿路感染症に使用する機会を得た。臨床効果は30例中著効7例(23.3%)とあまり良い成績は得られなかった。治療前分離菌24株に対するMICを測定したが、ABPC系に対する高度耐性株が非常に多くみられた。菌種別に細菌学的効果のみをみると、*E. coli*では合剤による相乗効果が2例にみられ、12株中3株は菌交代を起こしたが、9株がCombipenix投与により菌の消失をみた。*Pseudomonas*3株にも相乗効果がみられたが、高いMICであり菌の消失はみられなかった。*Enterobacter*は2株とも菌の消失をみたが、その1株のMICは1,600 $\mu$ g/mlと高かった。尿路感染症において臨床効果を発揮するには、薬剤の尿中濃度が起炎菌のMICより高いことが1つの条件と考えられるが、Combipenix投与時の生体内動態は、ABPC, MDIPCとも血中濃度はほぼ1:1で、MDIPCのほうが早く尿中に排泄され尿中濃度もより高い<sup>10)</sup>。われわれは正常な腎機能患者の1例にCombipenix投与後の尿中排泄をみたが、ABPC, MDIPCともほぼ同程度の排泄があった。この症例の起炎菌は、*Klebsiella*であり、合剤による相乗効果がみられ菌の減少をみた。一方、残尿を有した腎機能低下の2例ではABPCの排泄は遅れ、MDIPCの排泄はそれ以上に悪かった。この症例のうち1例の起炎菌は*Aerobacter*で、MICでは合剤による相乗効果がみられ、CombipenixのMICは100 $\mu$ g/mlであったが、細菌増殖抑制の効果はあまりみられなかった。下部尿路閉塞疾患に腎機能低下を併発した例でのMDIPCの著明な排泄低下状態は、1つには残尿によるMDIPCの失活も考えられるが、ABPC, MDIPCの腎に

よる排泄動態の差によるものも考えられ、Combipenixを腎機能低下症例に使うとき留意すべき問題であろう。

ABPC単剤の場合と合剤にした場合とでのABPC不活性化について、*E. coli* 0205を用いた実験ではABPC活性のすみやかな減少がみられ合剤にした時は残存活性の延長と菌の増殖の阻害が認められている<sup>9)</sup>。種々の条件下でABPC、MDIPCの残存活性を調べてみたが、ABPC、MDIPCがそれぞれ100 $\mu$ g/mlの溶液を2時間incubateした後の残存活性は、ABPCは正常尿で、また感染がない残尿中ではABPC、MDIPCのそれぞれ軽度の低下がみられた。そしてpenicillin系に高度耐性の*Citrobacter*による感染があった残尿中では、ABPCの高度の活性低下をみた。正常尿に*Citrobacter*を10<sup>8</sup>/mlとなるように加えてincubateした後では、ACPCのほうがより破壊されやすく、残存活性は4時間ではほぼ半分に、7時間では消失していた。また上記の*Citrobacter*感染がある残尿中の残存活性はABPC単独では4時間後に消失しているが合剤にした場合はわずかにABPC活性が残っており、軽度ながら合剤による相乗効果がみられた。使用した菌は高度耐性株の*Citrobacter*で、 $\beta$ -lactamase産生が強く、MDIPCの阻害作用もあまり効果を発揮しなかったものと思われる。

以上、Combipenix投与による臨床効果は有効率が23.3%と低かったが、その原因として以下のことが考えられる。1)対象症例の分離菌に高度耐性株が多く、合剤にした時の相乗効果があまりみられなかった。2)複雑性尿路感染症例には種々の泌尿器科的合併症などによる腎機能低下例が多く、その尿中排泄はMDIPCでとくに悪いために相乗効果も発揮し得なかった。3)残尿自体によりMDIPCの活性低下がみられた。*E. coli*は複雑性尿路感染症での頻度が非複雑性のものよりは低いとはいえ、尿路感染症の原因菌として頻度もっとも高い細菌である。この*E. coli*がわれわれの治験でも12株中9株に菌の消失をみており、この点からCombipenixは一般に複雑性尿路感染症にも使えるものと考ええる。

副作用としては自覚的に異常所見はなく、末梢血、肝および腎機能に対する影響もみられなかった。

#### 総 括

複雑性尿路感染症の30例に対してABPCと $\beta$ -lactamase阻害作用を有するMDIPCとの合剤であるCombipenixを投与し、臨床的および基礎的検討を行ない、以下の結果を得た。

1) 臨床治療効果は、30例中著効7例(23.3%)であ

った。

2) Combipenix合剤による相乗効果は、MICを測定し得たグラム陰性桿菌24株中5株に認められ、そのうちわけは*E. coli*2株、*Pseudomonas*3株であった。

3) 腎機能低下症例では、とくにMDIPCの尿中排泄が低下していた。

4) *in vitro*実験で感染がある残尿中では、合剤による相乗効果はごくわずかであり、ABPCの活性低下が著るしかなかった。

5) Combipenix投与による副作用は認められなかった。

(稿を終るに当たり、東洋醸造研究所の各位に多大な御援助を頂き深謝する。なお本論文の要旨は昭和52年6月第45回日本泌尿器科学会山陰地方会において報告した。)

#### 文 献

- 1) UTI研究会：UTI薬効評価基準(第1版)。第25回日本化学療法学会総会(岐阜)、1977
- 2) 樋口正士、時任高洋、江藤耕作：尿路感染症に関する臨床的研究、第1編、尿路分離菌とその薬剤感受性。西日泌尿 36：679~690, 1974
- 3) 三橋 進、伊予部志津子：尿路感染菌の薬剤耐性。臨泌 26：7~13, 1972
- 4) 植田 覺、酒本貞昭、武藤真二、迫田隆吉：下部尿路手術患者における尿路分離菌の臨床的検討。西日泌尿 39：252~256, 1977
- 5) 石部知行、白石恒雄、佐々木健一郎、確井 亜、仁平寛巳、小田切サキ子：尿路感染症に関する研究、Ⅲ、尿中細菌の薬剤感受性について。西日泌尿 34：1~6, 1972
- 6) 後藤俊弘、池村紘一郎、野辺 崇、角田和之：尿路分離菌とその薬剤感受性について、松江市立病院における過去5年間の臨床統計。西日泌尿 39：276~285, 1977
- 7) 澤井哲夫、山岸三郎： $\beta$ -ラクタマーゼ、ペニシリン/セファロスポリン加水分解酵素。蛋白質 核酸 酵素 20：1202~1213, 1975
- 8) 三宅 章、嵯峨井均、斉藤 哲、安藤拓司、五島 瑛智子：AmpicillinとDicloxacillinの協力作用に関する研究、I、試験管内抗菌作用。Chemotherapy 21：1235~1240, 1973
- 9) 横井山繁行、鳥屋 実、星野保夫、安藤拓司、五島 瑛智子：AmpicillinとDicloxacillinの協力作用に関する研究、Ⅲ、マウス感染治療実験。Chemotherapy 21：1248~1253, 1973
- 10) 石川浩明、鈴木忠清、星野保夫、安藤拓司、五島 瑛智子：AmpicillinとDicloxacillinの協力作用に関する研究、Ⅱ、吸収および排泄。Chemotherapy 21：1241~1247, 1973

## CLINICAL EXPERIENCES ON COMBIPENIX AGAINST COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

NOBUHIKO HIROMOTO, HIROSHI NAKANO and HIROMI NIHIRA  
Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine  
(Director : Prof. HIROMI NIHIRA)

KOICHI MORI and MASARU MIZOGUCHI  
Department of Urology, Hiroshima Prefectural Hospital

Combipenix which contains 125 mg (potency) of ABPC and 62.5 mg (potency) of MDIPC per capsule was administered orally in a dose of 3 capsules q.i.d. for 2 weeks to complicated urinary tract infections, and clinical and fundamental studies on this drug were made with the results summarized as follows :

1. Excellent clinical results were obtained in 7 cases out of 30(23.3%).
2. Combipenix, confirmed by MICs, has shown its synergistic effect against 5, namely 2 strains of *E. coli* and 3 of *Pseudomonas*, out of 24 strains of gram-negative bacteria.
3. In the case of patients with impaired renal function, urinary excretion of MDIPC was observed to be low.
4. *In vitro* experiments using residual urine from the patients with urinary tract infections showed only slight synergistic effect of Combipenix, and the inactivation of ABPC was remarkable.
5. No side effect due to Combipenix was observed.