

高齢者の複雑性尿路感染症における BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の治療経験

中内 浩二・秋間 秀一

東京都養育院付属病院泌尿器科

β -lactamase 阻害作用を持つ抗生物質 Clavulanic acid と Amoxicillin の合剤であるところの BRL25000 を、複雑性尿路感染症をもつ高齢者 17 例の治療に使用する機会を得たのでその成績を報告する。

臨床総合効果は、著効 3 例、有効 7 例、無効 4 例、脱落 3 例で、有効率は 71.4% の高値を示した。細菌学的効果は 27 株の全起炎菌に対する消失率が 85.2% と、やはり高い効果を示した。起炎菌の多くのものに対して、本剤および Amoxicillin の MIC を測定したが、測定の対象となった起炎菌の 6 割以上、グラム陰性桿菌のみをとれば 7 割以上において、本剤の MIC は Amoxicillin のそれに比べ明らかに低値を示していた。この点こそ、本剤の目的に適った成績であり、かつ、好成績を得た原因と考えられた。

副作用は好酸球増多の 3 例および、食欲不振の 1 例が認められたが、大きな問題となるものではなかった。

BRL25000 は Clavulanic acid 125 mg と Amoxicillin (AMPC) 250 mg を含むところの錠剤である。

Clavulanic acid (クラブラン酸, CVA)¹⁾ は *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 により産生されるところの、抗菌力は弱いが、 β -lactamase 阻害作用を持つ抗生物質である。そこで、この特性を利用するために、英国ピーチャム研究所により、内服ペニシリン系薬剤で最も優れたものの一つであり、かつ、血中濃度推移パターンの似ている AMPC と CVA との合剤が開発・研究されてきた。

このたび、本剤を老人の複雑性尿路感染症患者の治療に利用する機会を得たので、その成績を報告する。

I. 対象および方法

治療の対象として、昭和 55 年 5 月より 56 年 1 月までの期間に東京都養育院付属病院泌尿器科において診療中の、複雑性尿路感染症患者を選んだ。対象患者数は 16 人であるが同一人で 2 回の治療を行なったものがあるために、17 例の経験となった。対象患者の年齢は、本院の特徴上、老人のみであり、最高 84 歳、最低 58 歳、平均 71.9 歳であり、男性 14 例、女性 3 例であった。臨床診断は 15 例に慢性膀胱炎、2 例に急性膀胱炎があり、慢性膀胱炎の 1 例に慢性腎盂腎炎の合併が考えられ、また、慢性および急性膀胱炎の各 1 例は急性腎盂腎炎を併っていた。基礎疾患は Table 1 に示したように、前立腺肥大症 7 例、前立腺肥大症に腎結石、尿道狭窄、神経因性膀胱を合併するものが、各 1 例、神経因性膀胱

4 例、尿道狭窄、膀胱頸部硬化症、膀胱がん各 1 例であった。また、カテーテル留置例は 4 例であった。

薬剤投与方法は、AMPC 250 mg と CVA 125 mg とを 1 錠中に含有するところの、BRL25000 錠剤を 1 回 1 錠ずつ 1 日 3 回を 14 例、1 日 4 回を 3 例に投与した。7 日間連続投与を原則としたが、諸事情により、1 日 3 錠の症例のうち 1 例は 6 日間投与、1 例は 14 日間投与となった。

各症例に対して、薬剤の治療効果と副作用を調べるために、投薬前および投薬直後に、尿細菌検査、尿鏡検、尿一般検査、血沈、生化学、肝機能、CRP 検査を UTI 薬効評価基準にのっとり行なった。また、投薬中の自覚症状の変化、体温変化、自覚的異常所見発現の有無についても気をつけて観察、記載するように心掛けた。

II. 治療成績

BRL25000 投与による治療成績の効果判定は、UTI 薬効評価基準 (第 2 版)²⁾ のうちの複雑性尿路感染症における薬効評価基準に従った。ただし、本基準では投薬期間を 5 日間と定めているが、当院の外来診察日の都合で、前述のように主として 7 日間投薬の後に効果判定を行なった。

17 例の治療経験のうち、上記基準によると 3 例において患者条件に充たなかったため脱落例とした。このため 17 例のうち 14 例で薬効評価を行ない、副作用の判定は 17 例全体で行なった。

a) 総合効果判定

Table 1 Clinical results of BRL25000 in the patients with complicated UTI

Case No.	Age Sex	Clinical diagnosis ^{*1}	Underlying disease ^{*2}	Type of infection (residual urine volume)	Dosage tab. × time × day	Before treatment			After treatment			Urinalysis (WBC/h.p.f.)	Clinical effect	Side effect	Remarks	
						Organism isolated	Cells/ml	MIC ³ (μg/ml)	Organism isolated	Cells/ml	MIC (μg/ml)					Before
1	84 M	C.C.	B.P.H.	G-2 (25ml)	1 × 3 × 7	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	6.25/6.25	(-)		+++	++	Moder.	(-)		
2	73 M	C.C.	B.P.H.	G-4 (160ml)	1 × 3 × 7	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	25/12.5	(-)		10-20	10-20	Moder.	(-)	Eosino ↑ AMPC→poor	
3	73 M	C.C. A.P.N.	B.P.H.	G-6 (160ml)	1 × 3 × 7	<i>E. coli</i> (+ +) <i>S. epidermidis</i> (+ 4col)	>10 ⁵	25/12.5	(-)		++	-	Excel.	(-)	Eosino ↑ FPA→poor 1.5g/day × 14days	
4	74 F	A.C. A.P.N.	N.B.	G-6 (60ml)	1 × 4 × 7	<i>E. coli</i> (+ 30 col) <i>Corynebacterium</i> (+ 1col)	2 × 10 ⁴	12.5/12.5	(-)		5-10	3-5	Moder.	(-)		
5	72 M	C.C.	B.P.H.	G-6 (60ml)	1 × 3 × 7	<i>E. coli</i> (+ + +) <i>Enterobacter</i> (+ 33col) <i>S. epidermidis</i> (+ 3col)	>10 ⁵	25/25 50/50	<i>P. aeruginosa</i> (+ 49col) <i>Enterobacter</i> (+ 1col)	2.3 × 10 ⁴	>100/100 100/100	30-50	2-3	Moder.	(-)	Eosino ↑ ICBPC→poor 1.0g/day × 53days
6	67 M	C.C.	B.P.H.	G-4	1 × 3 × 7	<i>Klebsiella</i>	>10 ⁵	1.56/1.56	(-)		30-50	1-2	Excel.	(-)		
7	58 M	C.C.	N.B.(Ca.)	G-5	1 × 4 × 7	<i>P. mirabilis</i> (+ +) <i>Enterococcus</i> (+)	>10 ⁵	3.13/3.13 0.78/0.78	<i>P. aeruginosa</i>	1 × 10 ³	5-10	20-50	Poor	(-)	Doxycycline→poor 0.2g/day × 14days	
8	67 M	C.C. C.P.N.	B.P.H. Renal stone	G-2 (95ml)	1 × 3 × 7	<i>P. vulgaris</i>	>10 ⁵	25/25	<i>E. coli</i>	4 × 10 ³	10-20	++	Poor	(-)		
9	71 M	C.C.	B.N.C.(Ca.)	G-1	1 × 3 × 7	<i>P. morganii</i>	>10 ⁵	>100/>100	<i>P. morganii</i> (+ + +) <i>Enterobacter</i> (+ a few)	>10 ⁵	5-10	20-30	Poor	(-)	CEX→ 1.5g/day × 7 days	
10	72 F	C.C.	N.B.(Ca.)	G-5	1 × 3 × 14	<i>P. morganii</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+ a few)	>10 ⁵	>100/12.5 >100/>100	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	50-60	++	Poor	(-)	AMPC→poor 1.0g/day × 20days	
11	80 M	C.C.	Urethral stricture	G-6 (70ml)	1 × 3 × 7	<i>Citrobacter</i> (+ +) <i>Enterococcus</i> (+ +)	>10 ⁵	50/50 0.78/0.78	<i>P. aeruginosa</i> (+ +) <i>Citrobacter</i> (+ a few)	>10 ⁵	>100/>100 100/100	30-50	5-9	Moder.	(-)	Eosino ↑ NA→poor 1.5g/day × 14days
12	78 M	C.C. Epidy- mitis	N.B. B.P.H.	G-6 (65ml)	1 × 3 × 7	<i>S. epidermidis</i> (+ +) <i>Corynebacterium</i> (+ a few) <i>Serratia</i> (+ a few)	>10 ⁵	- 50/25	(-)		20-50	5-10	Moder.	Ap- petite -fls		
13	72 M	A.C.	B.P.H.	G-6 (80ml)	1 × 3 × 7	<i>Enterococcus</i> (+ 70col) <i>Lactobacillus</i> (+ +) <i>S. epidermidis</i> (+ 3col)	>10 ⁵	0.78/0.78	(-)		++	-	Excel.	(-)	NA→poor 1.5g/day × 7 days	
14	75 M	C.C.	Bladder Cancer	G-6	1 × 3 × 7	<i>S. epidermidis</i> (+) <i>Enterococcus</i> (+ a few)	>10 ⁵	-	(-)		++	++	Moder.	(-)		
15	73 M	C.C.	B.P.H.	G-6 (70ml)	1 × 3 × 7	<i>Corynebacterium</i>	2 × 10 ³	-	(-)		(-)	(-)	Drop out	(-)		
16	67 F	C.C.	N.B.(Ca.)	G-6	1 × 4 × 7	(-)	(-)	-	Yeast like bacteria	7 × 10 ³	>100/>100	++	Drop out	(-)	AMPC→poor 1.5g/day × 14days	
17	67 M	C.C.	B.P.H. Urethral stricture	G-6	1 × 3 × 6	(-)	(-)	-	(-)		++	++	Drop out	(-)	FPA→poor 1.5g/day × 14days	

*1 A.C.: acute cystitis
C.C.: chronic cystitis
A.P.N.: acute pyelonephritis
C.P.N.: chronic pyelonephritis
N.B.: neurogenic bladder
(Ca.): indwelling catheter
B.N.C.: bladder neck contracture

*2 B.P.H.: benign prostatic hyperplasia
N.B.: neurogenic bladder
(Ca.): indwelling catheter
B.N.C.: bladder neck contracture

*3 MIC: Inoculum size (10⁷/10⁶) cells/ml, BRL25000

Table 2 Overall clinical efficacy of BRL 25000 in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3	1	4	8(57.1%)
Decreased				0
Replaced	1	1	2	4(28.6%)
Unchanged			2	2(14.3%)
Efficacy on pyuria	4(28.6%)	2(14.3%)	8(57.1%)	Case total 14
<input type="checkbox"/> Excellent	3		Overall effectiveness rate 10/14 (71.4%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	7			
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)	4			

全症例に関する詳細なデータを Table 1 に示し、Table 2 に総合臨床効果をまとめた。細菌尿に関する効果では陰性化 8, 減少 0, 菌交代 4, 不変 2 と菌交代が比較的多い。膿尿に対する効果は正常化 4, 改善 2, 不変 8 であり、起炎菌が陰性化しながら膿尿不変の症例が 4 例もあり目立った。細菌尿、膿尿の成績をまとめた総合臨床効果は著効 3, 有効 7, 無効 4 と上の事実を反映して有効例が多くなっており、結局、有効率は 71.4% であった。

b) 疾患病態群別効果判定

群別すると、各群の症例数が少ないものになり、あまり意味がないかもしれないが、Table 3 に示したようになる。UTI 薬効評価判定基準に従うと、混合感染の場合には個々の菌株の菌数は問題とならないため、 10^3 /ml 程度のももの含まれており、このせいか、混合感染は 9 症例で単独感染の 5 症例に比し多くなっている。単独感染、混合感染の有効率の間には著差は認められていない。カテーテル留置例は両群併せて 3 例にすぎないが、有効率は 0% となっている。

c) 起炎菌に対する効果

投薬前後に検出された菌株の変化より、起炎菌に対する効果をみた (Table 4)。UTI 薬効評価判定基準に従い、混合感染の場合には総菌数が 10^4 /ml 以上であれ

Table 3 Overall clinical efficacy of BRL 25000 classified by the type of infection

Group	No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Mono-microbial infection	1st group (Catheter indwelt)	1		1	0
	2nd group (Post prostatectomy)	2	1	1	50
	3rd group (Upper UTI)				
	4th group (Lower UTI)	2	1	1	100
Sub total	5	1	2	2	60
Poly-microbial infection	5th group (Catheter indwelt)	2		2	0
	6th group (No catheter indwelt)	7	2	5	100
	Sub total	9	2	5	2
Total	14	3	7	4	71.4

ば、検出菌のすべてを起炎菌として取り上げ、また、投薬後出現細菌に関しては、その菌数に関係なく計上した。この結果、*Citrobacter*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* が 1 菌株ずつ、*P.morganii* が 2 菌株のうちの 1 つが残存した以外には全菌株が消失しており、結局、27 株の起炎菌のうち、消失したものが 23 株で、消失率は 85.2% の高率であった。

一方、投薬後の出現細菌は、*E. coli*, *Enterobacter* として酵母様真菌の各 1 と、*P. aeruginosa* 3 株の計 6 株があり、このうち、*P. aeruginosa* の 2 株以外は、すべて 10^3 /ml 台であった (Table 5)。

d) 起炎菌の MIC と効果との関係

各起炎菌につき、BRL25000 と AMPC に対する最小発育阻止濃度 (MIC) と、その起炎菌の消長との関係を調べた。この結果は Table 6 に示したように、グラム

Table 4 Bacteriological response to BRL25000 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	5	5(100)	
<i>Klebsiella</i>	1	1(100)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1(100)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1(100)	
<i>P. morganii</i>	2	1(50)	1
<i>Citrobacter</i>	1	0(0)	1
<i>Enterobacter</i>	1	0(0)	1
<i>P. aeruginosa</i>	1	0(0)	1
<i>Serratia</i>	1	1(100)	
<i>Lactobacillus</i>	1	1(100)	
<i>S. epidermidis</i>	5	5(100)	
<i>Enterococcus</i>	4	4(100)	
<i>Corynebacterium</i>	3	3(100)	
Total	27	23(85.2)	4

*Persisted : regardless of bacterial count

Table 5 Strains* appearing after BRL25000 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>E. coli</i>	1
<i>Enterobacter</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	3
Yeast like bacteria	1
Total	6

*: regardless of bacterial count

陰性桿菌のみについてみると、少なくとも起炎菌の6割以上(グラム陰性桿菌のみとれば7割以上)において、BRL25000のMICはAMPCのMICよりも圧倒的に小である。また、BRL25000のMICと起炎菌の消長に関していうと、接種菌量 $10^8/ml$, $10^6/ml$ いずれの場合も、MIC $25\mu g/ml$ 以下の菌株はすべて消失しており、残存した菌株は、接種菌量のいずれをとわず、MIC $50\mu g/ml$ が2株とMIC $>100\mu g/ml$ が2株であった。

e) 投薬量による効果の比較

BRL25000の1日投与量は、多くの症例で3錠とし、3例のみで4錠であった。この3例の成績は有効1、無効1、脱落1であったが、これだけの数字で投薬量による効果の比較は不適當であるので、今回は行なわなかった。

f) 副作用

臨床症状に関しては、Table 1に示したように、1

Table 6 MIC ($\mu g/ml$) of clinical isolated strains before treatment

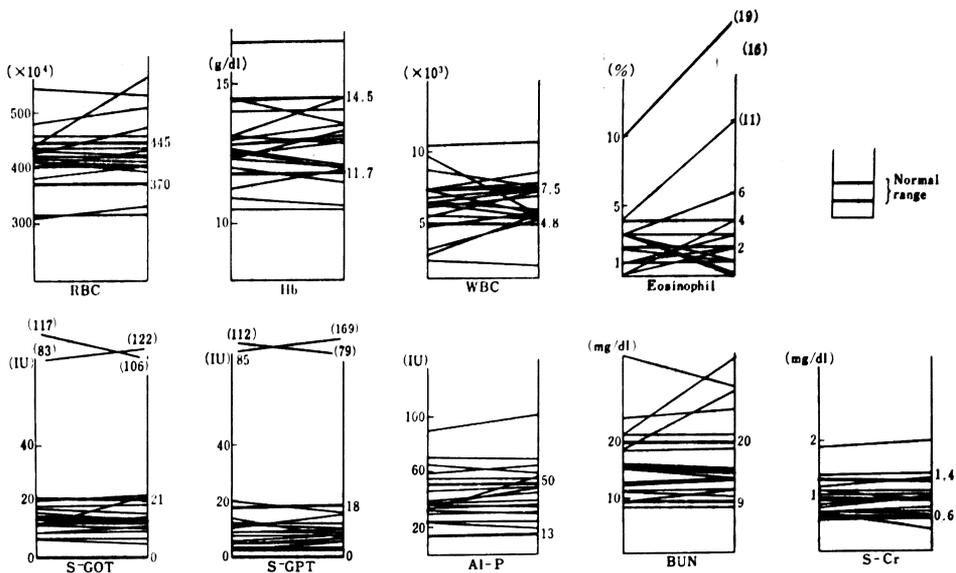
Case No.	Strains	BRL25000		AMPC		β -lactamase
		10^8	10^6	10^8	10^6	
1	<i>E. coli</i>	6.25	6.25	6.25	6.25	-
2	<i>E. coli</i>	25	12.5	>800	>800	+
3	<i>E. coli</i>	25	12.5	>800	>800	+
4	<i>E. coli</i>	12.5	12.5	>800	>800	+
5	<i>E. coli</i>	25	25	>800	>800	ND
5	<i>Enterobacter</i> *	50	50	>800	>800	ND
6	<i>Klebsiella</i>	1.56	1.56	>800	50	ND
7	<i>P. mirabilis</i>	3.13	3.13	100	50	+
7	<i>Enterococcus</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	-
8	<i>P. vulgaris</i>	25	25	>800	>800	ND
9	<i>P. morganii</i> *	>100	>100	>800	>800	ND
10	<i>P. morganii</i>	>100	12.5	>800	>800	ND
10	<i>P. aeruginosa</i> *	>100	>100	>800	>800	ND
11	<i>Citrobacter</i> *	50	50	>800	>800	ND
11	<i>Enterococcus</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	-
12	<i>S. marcescens</i>	50	25	>800	>800	ND
13	<i>S. epidermidis</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	-
13	<i>Enterococcus</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	-

*: persisted strains ND: Not done

例に食欲減退がみられたのみであった。この症例では、投薬開始後2~3日目より症状が発現したが、そのまま投薬を継続したところ、特に悪化はせず、投薬終了後自然に改善している。

臨床検査値では、Fig. 1に示したように赤血球数、血色素値、白血球数には問題はなさそうだが、好酸球の割合が正常範囲以上に上昇した症例が3例に認められた。症例2と症例3は同一症例であり、はじめは投薬後のみに白血球の百分率を検査したところ16%という高値を得た。その後約2か月目に同じ起炎菌による再発をみたので、再び投薬を行なったところ、好酸球の割合も再び19%に増加しており、投薬終了後2週間目には8%に減少し、本薬剤との関連を示すものと考えられる。他の2例は、それぞれ11%、6%まで増加したもので、3例いずれにおいても臨床的には特に問題はみられなかった。肝機能検査では1例で、S-GOT、S-GPT両者が高値からさらに上昇しているが、本症例はもともと両検査値とも高く、上がったりがったりの波を繰り返しているため本薬剤との関係は不明である。さらに、他の1例でAl-p値が高値よりさらに高値に上昇しているが、本症例も過去の経過をみると、6か月以前より高値をとり、以後、徐々に上昇しているところであり、本剤との関係は不明である。腎機能検査に関しては、2例にBUN値の上昇をみているが、クレアチニン値は正常で

Fig. 1 Laboratory findings of BRL25000 treatment



あり、臨床的にも問題はみられていない。

III. 考 察

高齢者の複雑性尿路感染症に対し、BRL25000の臨床効果を検討する機会を得たが、14例に対し有効率71.4%という高値を得た。この有効率は、筆者が最近行なったところの、各種の経口的抗生剤による本院における治験³⁻⁶⁾と比較してみても最高のものである。もちろん各治験において、対象症例、起炎菌の構成などに相違があり、単純に数字だけを比較するわけにはいかないが、本薬剤による細菌学的効果も85.2%と最高であり、印象としては、かなり良い切れ味をもつ薬剤の一つに入るのではないかと考えられた。本剤の特徴が、CVAの β -lactamase阻害作用を利用した点にあると思えるが、筆者らの集めた起炎菌群に対して、少なくともMICを測定しえた起炎菌の6割以上(グラム陰性桿菌のみをとれば7割以上)に対し、本薬剤のMICはAMPCのそれに比べ明らかに優れた値を示しているという結果からみて、本薬剤の意図は成功であり、これが好成績の原因となったものと考えられた。

副作用に関しては、好酸球増多を示したものが若干認められた。この種の薬剤にときにみられる、アレルギー

反応の関係と思えるが、既発売薬剤と同様、注意して投与する必要がある。また、消化器症状が1例に認められたが、問題はないようであった。

文 献

- 1) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11(5): 852-857, 1977
- 2) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準(第二版). *Chemotherapy* 28: 321-341, 1980
- 3) 中内浩二, 村山猛男: 難治性尿路感染症をもつ高齢者におけるCefaclorによる治療経験. *Chemotherapy* 27(S-7): 541-549, 1979
- 4) 中内浩二, 島田馨, 稲松孝思: 尿路感染症ないし肺炎をもつ高齢者におけるBacampicillinの治療経験. *Chemotherapy* 27(S-4): 228-233, 1979
- 5) 中内浩二, 村山猛男: 高齢者の難治性尿路感染症に対するCefroxadine(CGP-9000)の治療経験. *Chemotherapy* 28(S-3): 375-380, 1980
- 6) 中内浩二, 秋間秀一: 高齢者の複雑性尿路感染症に対するMinocycline 150 mg 3分服法の治療経験. *Chemotherapy* 28: 1045-1052, 1980

CLINICAL EVALUATION FOR BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) ON THE COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION IN AGED PATIENTS

KOJI NAKAUCHI and SHUICHI AKIMA

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

A total of 17 aged patients with complicated urinary tract infections were treated with BRL 25000 which is a formulation comprising the antibiotic amoxicillin and the β -lactamase inhibitor, potassium clavulanate.

The response to therapy was assessed as excellent in 3 (21.4%), good in 7 (50.0%), poor in 4 (28.6%) and unassessable in 3. Overall the clinical efficacy was good to excellent in 71.4% (10/14) of cases. On bacteriological response, the eradication rate was 85.2% against 27 pathogens. Thus high effectiveness was obtained therapeutically and bacteriologically.

MICs for BRL25000 were lower than for amoxicillin in 60% of isolates from this trial. For gram-negative isolates, MICs of BRL25000 were lower than amoxicillin in 70% of the cases. This characterizes the high clinical efficacy of BRL25000.

Drug related side effects were observed in 4 patients consisting of 3 cases of eosinophilia and 1 case of loss of appetite, but no severe side effects were found.