

尿路感染症に対する BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の使用経験

中 牟 田 誠 一・百 瀬 俊 郎

九州大学医学部泌尿器科

熊 沢 淨 一

佐賀医科大学外科泌尿器科部門

江 本 侃 一

浜の町病院泌尿器科

原 三 信・角 田 和 之

三信会原病院泌尿器科

九大泌尿器科および3関連病院外来, 入院で尿路感染症と診断された12例にBRL25000を5日間投与した。症例は慢性複雑性尿路感染症であり, 総合臨床効果は, 著効3例, 有効4例, 無効3例, 判定不能2例で有効率は70%であった。起炎菌のうちAmoxicillin耐性, BRL25000感受性株が, *K. pneumoniae* で見られた。副作用は自他覚的なものは全くなかった。GOT, GPT上昇例が1例見られた。

Penicillin や Cephalosporin などの β -lactam 系抗生物質は, 細菌特有の細胞壁合成阻害剤であり選択毒性が優れているので, 尿路感染症の治療においても最も広く使用されている薬剤である。一方これらの薬剤に対して耐性菌も多く見られる¹⁾。 β -lactam 系抗生物質の主な耐性機構は, β -lactamase による薬剤の加水分解であるとすれば²⁾, その対策として β -lactamase の阻害剤や抵抗性薬剤が開発されている³⁾。新しい β -lactamase 阻害剤が放線菌 *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 株より分離され Clavulanic acid(CVA) と名付けられた。CVA の構造は, Penicillin 核に似ているが, acylamino 側鎖を持たず, 硫黄のかわりに酸素を持ち, oxazolidine 環に β -hydroxyethylidene 置換体を有す (Fig. 1)。CVA は, *E. coli*, *K. aerogenes*, *P. mirabilis* および *S. aureus* 産生の β -lactamase を含む多くの β -lactamase の有力な阻害剤であり, これらの菌に対する Ampicillin および Cephaloridine の最小発育阻止濃度は, 低濃度の CVA を添加することによって著しく減少する⁴⁾。

BRL25000 は Amoxicillin (AMPC) と CVA の 2:1 の配合剤であり, 経口的に投与しても良好な血清中濃度を得られ, 各種の毒性試験により安全性が認められている⁵⁾。

このたび, われわれは, 尿路感染症に対する本剤の臨床的検討を行なったのでその成績を報告する。

I. 投与対象と投与方法

投与対象は, 昭和 55 年 7 月より 11 月までの九州大

学附属病院, 浜の町病院, 三信会原病院の泌尿器科外来および入院患者で尿路感染症と診断された12例である (Table 1)。

投与方法は CVA 125 mg と AMPC 250 mg の合剤である BRL25000 を 1 日 3 錠または 4 錠を 5 日間投与した。

II. 成 績

症例は, 尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症であり, 腎盂腎炎 2 例, 膀胱炎 10 例であった。臨床効果の判定は, UTI 薬効評価基準 (第 2 版)⁶⁾ に準じて行なった。

12 症例中投与前菌数不足で 2 例を除外した。総合臨床効果は, 著効 3 例, 有効 4 例, 無効 3 例で有効率は 70% であった。膿尿に対する効果は, 正常化 3 例, 改善 2 例, 不変 5 例であり, 細菌尿では, 陰性化 5 例, 減少 1 例, 不変 1 例, 菌交代 3 例であった。細菌学的効果は, *Enterococcus*, *S. aureus*, *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* は, 本剤投与後消失し, *E. coli* の 1 例は減少し, *P. aeruginosa* は存続し, *P.*

Fig. 1 Structure of CVA

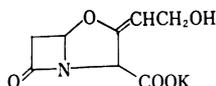


Table 1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with BRL 25000

Patient No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria*				Evaluation**		Side effects	Remarks
					Dose (mg x time/day)	Duration (day)		Species	Count	AMPC	MIC	UTI	Dr		
1	25 F	CCP Rt Hydronephrosis	-	G-3	375 x 4	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	800 400	200 200	Excellent	Excellent	-	β -lact. amase (+)
2	52 M	CCC Post ope. of TUR-Bt	-	-	375 x 4	5	+	<i>P. cepacia</i> <i>P. cepacia</i>	10 ³ 10 ⁵	>800 400 >800 400	>100 >100 >100 >100	Fair	Fair	-	PPA 1.5 x 6 (poor)
3	79 M	CCC Prostata hypertrophy	+ (Urethra)	-	375 x 3	5	\pm	-	-	-	-	Unknown	Unknown	-	-
4	82 M	CCC Prostata hypertrophy	+ (Urethra)	G-1	375 x 3	5	\pm +	<i>Enterococcus</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵	>800 >800	>100 100	Poor	Poor	-	-
5	81 M	CCC Prostata hypertrophy	+ (Urethra)	G-5	375 x 3	5	+++ -	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁸ 10 ⁵	-	-	Excellent	Excellent	-	PPA 1.0 x 15 (poor)
6	85 M	CCC Prostata hypertrophy	+ (Urethra)	G-1	375 x 3	5	+++ \pm	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁷ 10 ⁴	>800 >800 >800	3.13 3.13 50 50	Moderate	Fair	-	β -lact- amase (+)
7	60 M	CCC Post. ope. of BPH	+ (Urethra)	G-1	375 x 3	5	+++ \pm	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵ <10 ³	12.5 12.5 12.5 12.5	12.5 12.5 12.5 12.5	Moderate	Good	-	-
8	72 F	CCP Bladder tumor	-	G-3	375 x 4	5	+++ ++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	>800 >800	200 200	Moderate	Excellent	-	CBPC 4.0 x 19 β -lact- amase (+)
9	65 M	CCC Post ope. of TUR-P	-	G-2	375 x 4	5	++ ++	<i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁶	>800 >800	>100 >100	Poor	Poor	-	CTM 3.0 x 14 (poor)
10	71 M	CCC Bladder tumor	+ (Urethra)	G-1	375 x 4	5	++ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁵	>800 >800	800 800	Poor	Poor	-	PIPC 2.0 x 7 β -lact amase (+)
11	77 M	CCC Prostata cancer	-	G-4	375 x 4	5	++ -	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	-	-	Excellent	Excellent	-	PPA 0.75 x 10 (poor)
12	74 M	CCC Post ope. of BPH	-	G-2	375 x 4	5	++ ++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	-	-	Moderate	Good	-	CTM, 2.0 x 7 (poor) GOT/GPT †

10⁶ cells/ml
10⁷ cells/ml
10⁸ cells/ml
10⁹ cells/ml
* Before : UTI : Criteria by the UTI committee
After : Dr : Dr's evaluation

Table 2 Laboratory findings of Before and After BRL 25000 administration

Case		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Hb	B	13.8	13.5	15.9	10.5	10.8	/	13.2	9.4	13.7	11.0	12.5	11.4
	A	13.0	13.2	/	10.0	11.4	/	12.8	8.9	14.8	10.8	13.4	11.5
RBC	B	447	437	513	390	400	/	439	279	425	386	387	338
	A	434	433	/	390	414	/	494	261	461	366	390	340
WBC	B	6,200	6,500	6,600	6,000	6,100	/	5,600	8,900	6,300	12,100	6,700	4,100
	A	4,700	6,100	/	5,700	5,900	/	5,400	7,800	4,600	9,100	6,100	3,000
GOT	B	11	17	19	16	26	31	17	29	28	32	39	28
	A	17	20	18	14	26	34	22	29	30	35	35	61
GPT	B	18	15	8	14	15	12	11	13	16	18	26	20
	A	26	21	6	10	14	8	8	11	17	20	23	45
Al-Pase	B	64	99	8.4	13.0	13.0	9.3	9.3	5.6	5.6	7.4	4.9	8.0
	A	63	93	8.4	13.0	13.4	10.6	9.5	5.3	7.0	8.4	5.3	5.8
BUN	B	12	10	20	/	26	36	20	17.3	16.8	35.9	19.7	16.7
	A	10	9	22	/	29	34	19	15.3	21.8	36.9	/	13.4
Creat.	B	0.8	0.9	1.4	1.5	1.6	1.6	0.8	1.62	1.30	2.12	1.45	1.02
	A	0.8	0.9	1.3	1.5	1.6	1.7	0.9	1.55	1.29	1.85	/	1.11

aeruginosa, *E. cloacae* と *C. albicans* が新たに出現した (Table 1)。分離した菌の一部の株の MIC と β -lactamase の有無を Table 1 に示した。

副作用は全例について検討したが、自他覚的なものは認められなかった。投与前後の臨床検査成績では、症例 12 で GOT が 28 から 61 へ、GPT が 20 から 45 へ上昇した例があったが、制がん剤を併用しており本剤との関係は不明であった。その他は、重篤な造血器、肝および腎機能障害はなかった (Table 2)。

主治医の有用性を非常に満足 (100) とし非常に不満 (0) とし平均すると 66.8 であり、満足とまずまずの間であった。

III. 考 按

β -lactam 系抗生物質は副作用が少ないため尿路感染症でも広く用いられている反面その耐性菌も多い¹⁾。主な耐性機構は β -lactamase によるものであり β -lactamase 阻害剤や、これに安定な薬剤が開発されており臨床使用が望まれていた。われわれは、すでに尿路感染症における β -lactamase について基礎的臨床的研究を検討し ABPC と Oxacillin の合剤の有用性を報告している²⁾。今回は、AMPC と β -lactamase 阻害剤である CVA の合剤である BRL25000 を臨床で使用した。基礎的研究で CVA は AMPC 耐性菌に対して産生する β -lactamase を阻害することにより相乗的に抗菌力が発

揮されることが判明している³⁾。実際に臨床で投与してみると、少数例ではあったが、慢性複雑性尿路感染症で、総合有効率は 70% と内服剤では優れた成績であり満足すべき結果であった。細菌学的には、*Enterococcus*, *S. aureus*, *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* が消失し、*E. coli* の 1 例が減少した。*P. aeruginosa* や *E. cloacae* が投与後存続したり菌交代として出現した。分離菌の MIC 測定の結果より、AMPC には耐性で BRL25000 には感受性の菌株があった。症例 6 の 85 歳の前立腺肥大症にて尿道カテーテル留置中の慢性膀胱炎の患者より分離された *K. pneumoniae* で、その MIC は、AMPC には 10^8 で $>800 \mu\text{g/ml}$, 10^6 で $100 \mu\text{g/ml}$ と耐性で、本剤には 10^8 と 10^6 とともに $3.13 \mu\text{g/ml}$ で感受性であった。臨床経過は、本剤 1 日 3 錠、5 日間投与で、*K. pneumoniae* は消失したが、*E. cloacae* と *C. albicans* に菌交代し、UTI 薬効評価基準では有効であった。このような菌株には本剤の特徴が生かせると考えられた。

副作用に関しては 12 例について検討し、自他覚的症候は全例に見られなかったが、臨床検査成績にて、GOT, GPT の上昇例が 1 例で認められたことは、本剤との因果関係は不明であるが投与するに当たって注意を払う必要がある。

以上から、起炎菌の種類、症例の選択が適当に行なわ

れば、本剤は経口剤でもあり、今後とも有用な抗生剤となり得るであろう。

文 献

- 1) 中牟田誠一, 坂本泰樹, 熊沢浄一, 百瀬俊郎, 竹森紘一: 尿路感染分離菌の年次的変遷 (第10報)。西日泌尿 43: 703~712, 1981
- 2) 三橋 進, 伊予部志津子, 井上松久: 抗菌剤の最近の課題—特に耐性菌を中心として—。臨泌 33: 523~534, 1979
- 3) 横田 健: β -lactamase 阻害剤と β -lactamase 抵抗性薬剤の将来。日本臨床 39: 10~17, 1981
- 4) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11(11): 852~857, 1977
- 5) 第 29 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL25000, 1981
- 6) 大越正秋, 他: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28(2): 321~341, 1980
- 7) 大井好忠, 岡元健一郎, 川島尚志, 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 中牟田誠一, 江藤耕作, 三好信行: 尿路感染症における β -lactamase の基礎的臨床的研究。西日泌尿 41: 1055~1068, 1979

CLINICAL EVALUATION OF BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) ON URINARY TRACT INFECTIONS

SEIICHI NAKAMUTA and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Saga Medical School

KANICHI EMOTO

Department of Urology, Hamanomachi Hospital

SANSHIN HARA and KAZUYUKI TSUNODA

Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

BRL25000 (1,125 or 1,500 mg/day) was administered to 12 patients with chronic complicated urinary tract infections. In 10 cases, excellent results were observed in 3 cases, good in 4 and poor in 3. The overall effectiveness rate was 70% (7/10). Concerning side effects, no abnormal change due to the drug was observed however, but s-GOT and s-GPT were abnormally changed after administration of this drug in one case.