

複雑性尿路感染症に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の 基礎的, 臨床的検討

宮田 和豊・那須良次・岸 幹雄

水野全裕・公文裕巳・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大森弘之教授)

近藤 淳・近藤捷嘉

岡山赤十字病院泌尿器科

難波克一

岡山市立市民病院泌尿器科

片山泰弘

玉野市立市民病院泌尿器科

赤枝輝明

津山中央病院泌尿器科

Clavulanic acid と Ticarcillin を 1:15 (力価比) で配合した BRL 28500 について, 基礎的, 臨床的検討を行った。

1. 抗菌力

β -lactamase 高度産生 *E. coli* に対する 80% MIC は 50 μ g/ml であり, β -lactamase 低度ないし高度産生 *S. marcescens* および *P. aeruginosa* では, 80% MIC は 100 μ g/ml 以上であった。

2. 臨床成績

慢性複雑性尿路感染症 33 例に本剤を投与した。1日 1.6g 投与群では, 5 例中 2 例有効であった。1日 3.2g 投与群では, 除外脱落 6 例を除く 22 例では, 著効 5 例, 有効 9 例, 無効 8 例であった。細菌学的効果では 34 株中 26 株が消失し, β -lactamase 産生株 14 株中 11 株が消失していた。副作用は 1 例に下痢, 1 例に頭痛および全身倦怠感を認めた。臨床検査値では血清 GPT の一過性の軽度上昇を 1 例に認めた。

BRL 28500 は Clavulanic acid(CVA) と Ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の比率で配合した注射用抗生物質製剤である¹⁾。近年, β -lactamase 産生菌による β -lactam 剤の耐性化が問題となっている。CVA は英国ビーチャム社が開発した β -lactamase 阻害剤で, CVA 自身の抗菌力は弱く単独で臨床使用することは出来ないが, 耐性菌の産生する β -lactamase と不可逆的に結合し, その酵素活性を永久不活化する²⁾。

TIPC はグラム陽性, 陰性菌に対し, 殺菌作用を有する Penicillin 系抗生物質³⁾で, すでに臨床使用が広く行われている。TIPC は, ペニシリナーゼ型 β -lactamase (PCase) には加水分解を受けやすく不安定であるが, セファロスポリナーゼ型 β -lactamase (CSase) には安定である¹⁾。

CVA と TIPC の配合により β -lactamase に安定な

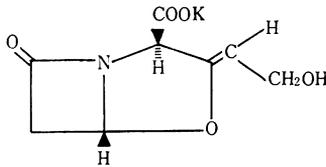
BRL 28500 は, 尿路感染症に対し有用性が期待されるので, 本剤を複雑性尿路感染症に対し使用した。同時に基礎的検討も行ったので合わせて報告する。

I. 薬 剤

CVA は Fig. 1 にその構造式を示すとく, 一般名 Potassium clavulanate, 化学名 Potassium(Z)-(2R, 5R)-3-(2-hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo [3, 2, 0] heptane-2-carboxylate, 分子式 $C_8H_8KNO_5$, 分子量 237.25 である。性状は白色ないし淡黄白色の粉末で水溶性である (Fig. 1)。

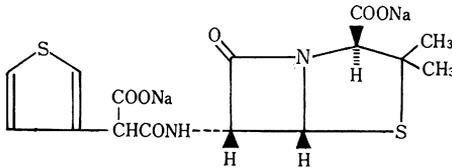
TIPC は一般名 Sodium ticarcillin, 化学名 (2S, 5R, 6R)-6-[2-carboxy-2-(3-thienyl acetamido)-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3, 2, 0] heptane-2-carboxylic acid disodium salt, 分子式 $C_{15}H_{14} \cdot N_2Na_2O_6S_2$, 分子量 428.38 で性状は白色ないし, 淡黄

Fig. 1 Chemical structure of CVA



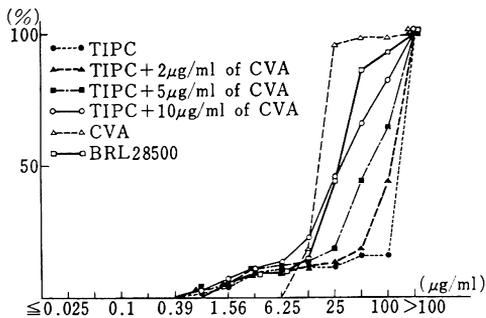
Potassium clavulanate

Fig. 2 Chemical structure of TIPC



Sodium ticarcillin

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (10^8 CFU/ml) 74 strains



	Total										
TIPC	1	2	4	1	1	3	62	74			
TIPC+2µg/ml of CVA	2	2	3	2	1	4	19	41	74		
TIPC+5µg/ml of CVA	2	2	4	1	1	4	19	15	26	74	
TIPC+10µg/ml of CVA	2	3	3	2	7	17	15	12	13	74	
CVA					14	57	2	1	74		
BRL28500	4	3			4	22	31	5	5	74	

白色の粉末で水溶性である (Fig. 2)¹⁾。

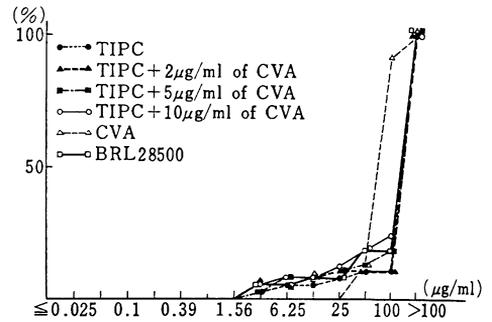
II. 抗 菌 力

1. 方法と対象

教室保存の尿路感染症分離株について、β-lactamase 産生能を簡易測定法である Nitrocefin disc および Benzylpenicillin (PCG) ないし、Cefazolin (CEZ) を基質とした pH disc で測定し、β-lactamase 高度産生 *Escherichia coli*、β-lactamase 低度ないし高度産生 *Serratia marcescens* および *Pseudomonas aeruginosa* を分別し、これらに対する BRL 28500 の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従って測定した。

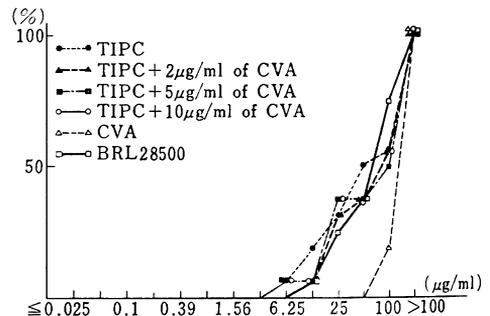
培地は変法 Mueller Hinton agar (ノッスイ) を用いた。また同時に TIPC, CVA, TIPC に 2, 5, 10 µg/ml の CVA を添加したものの MIC を測定した。

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* (10^8 CFU/ml) 37 strains



	Total									
TIPC	1	1	1	1	33	37				
TIPC+2µg/ml of CVA	2		1	1	33	37				
TIPC+5µg/ml of CVA	1	2	1	1	2	30	37			
TIPC+10µg/ml of CVA	2	1		2	2	28	37			
CVA					5	29	3	37		
BRL28500	2	1		4	30	37				

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (10^8 CFU/ml) 16 strains



	Total										
TIPC	1	2	2	3	1	7	16				
TIPC+2µg/ml of CVA			1	4	1	3	7	16			
TIPC+5µg/ml of CVA			1	5	2	8	16				
TIPC+10µg/ml of CVA			1	5	3	7	16				
CVA					3	13	16				
BRL28500			1	3	2	6	4	16			

2. 結果

β-lactamase 高度産生 *E. coli* 74 株に対する BRL 28500 の MIC の peak は 25~50 µg/ml であった。

TIPC では 74 株中 62 株が 100 µg/ml 以上の高度耐性株であった。また CVA では MIC の peak は 25 µg/ml に存在していた。TIPC に 2, 5, 10 µg/ml の CVA を添加した際の結果では CVA の添加量が増加するにつれて MIC 25 µg/ml 以上の菌株で抗菌力が増加していた (Fig. 3)。標準株 *E. coli* NIHJ JC-2 に対する MIC は BRL 28500, TIPC, TIPC に 2, 5, 10 µg/ml 添加したものは各々 3.13 µg/ml であり、CVA は 25 µg/ml であった。β-lactamase 低度ないし高度産生 *S. marcescens* 37 株では、全薬剤とも 30 株以上が 100

Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI patients : BRL 28500

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (g×day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC:10 ⁶ cfu/ml	β-lac.	UTI		
1	76	♂	C.C.C. Bladder tumor	-	IV	0.8×2	5	## +	<i>P. aeruginosa</i> -	10 ⁷	50	-	Moderate	Good	-
2	69	♂	C.C.P. Bladder tumor	+ (Urethra)	I	0.8×2	5	# 6	<i>M. morgani</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. xylosoxidans</i>	10 ⁶ 10 ⁷	800 50	+ +	Moderate	Poor	-
3	84	♂	C.C.C. B.P.H., postope	-	II	0.8×2	5	## ##	<i>E. faecalis</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁷ 10 ⁷	50 50	- +	Poor	Poor	-
4	74	♂	C.C.P. Bladder tumor	-	III	0.8×2	5	# 5	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁷ 10 ⁶	800	-	Poor	Poor	-
5	67	♂	C.C.C. B.P.H., postope	-	II	0.8×2	5	## #	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁵	50 50	- -	Poor	Poor	-
6	58	♂	C.C.C. Prostatic ca.	+ (Urethra)	I	1.6×2	5	# 20-25	<i>P. aeruginosa</i> -	10 ⁷	400	+	Moderate	Good	-
7	75	♂	C.C.P. B.P.H., postope	-	II	1.6×2	5	# 20-25	<i>P. aeruginosa</i> -	10 ⁷	12.5	-	Moderate	Good	-
8	74	♂	C.C.C. Bladder tumor	+ (Urethra)	I	1.6×2	5	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ³	100 100	- -	Poor	Fair	-
9	82	♂	C.C.C. B.P.H.	+ (Urethra)	I	1.6×2	5	# 2-3	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁵	400 400	- -	Poor	Fair	-
10	82	♀	C.C.P. Bladder tumor	-		1.6×2	5	## ##	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁴ 10 ⁴				Fair	-
11	72	♂	C.C.C. B.P.H., postope	-		1.6×2	5	## 3-4	<i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i>	10 ³	100 50	+ -		Good	-
12	22	♀	C.C.P. Bil renal stone	-		1.6×2	5	5-7 3-4	- -					Unknown	-

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
C.C.C. : Chronic complicated cystitis
B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy * Before treatment
After treatment

Table 1-2 Clinical summary of complicated UTI patients : BRL28500

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (g×day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC ; 10 ⁶ cfu/ml	β-lac.	UTI	Dr.		
13	60	♂	C.C.P. Bladder tumor	+	I	1.6×2	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	100	+	Excellent	Excellent	-	
14	77	♂	C.C.P. B.P.H., postope	+	I	1.6×2	5	+	<i>P. cepacia</i> <i>K. oxytoca</i>	10 ⁵ <10 ³	25 3.13	+	Moderate	Fair	-	
15	71	♀	C.C.C. Bladder tumor	+	I	1.6×2	5	## 8-10	<i>P. vulgaris</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁷ 10 ⁵	0.78 >800	-	Moderate	Good	-	
16	81	♂	C.C.C. Prostatic ca.	+	I	1.6×2	5	12-15 3-4	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. putida</i> <i>E. faecium</i> <i>Candida</i> sp.	10 ⁷ 10 ³	12.5 12.5 >800	-	Moderate	Good	-	
17	72	♂	C.C.P. L. ureteral ca.	+	I	1.6×2	5	## 20-25	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> <i>X. maltophilia</i>	10 ⁷ 10 ⁷	400 200 200	+	Poor	Fair	-	
18	61	♂	C.C.C. B.P.H., postope	-	II	1.6×2	5	##	<i>F. meningosepticum</i> <i>A. catenaceticus</i>	10 ⁴ 10 ²	3.13	-	Excellent	Excellent	-	
19	63	♂	C.C.C. B.P.H., postope	-	II	1.6×2	5	## +	<i>P. cepacia</i> YLO	10 ⁷ 10 ⁵	200	+	Moderate	Good	-	
20	68	♂	C.C.C. B.P.H., postope	-	II	1.6×2	5	## +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> YLO	10 ⁶ 10 ³	12.5	+	Poor	Good	-	
21	85	♂	C.C.C. B.P.H., postope	-	II	1.6×2	5	20 30	<i>S. marcescens</i> YLO	10 ⁷ 10 ⁴			Poor	Good	-	
22	51	♀	C.C.P. R. urolithiasis	-	III	1.6×2	5	## +	<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i>	10 ⁷ 10 ⁴	200 3.13	+	Poor	Good	-	

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
 C.C.C. : Chronic complicated cystitis
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
 * Before treatment
 • After treatment

Table 1-3 Clinical summary of complicated UTI patients : BRL 28500

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (g×day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁶ cfu/ml	β-lac.	UTI	Dr.		
23	82	♂	C.C.C. Prostatic ca.	-	IV	1.6×2	5	# -	<i>S. aureus</i>	10 ⁷	400	+	Excellent	Excellent	-	
24	82	♂	C.C.C. B.P.H.	-	IV	1.6×2	5	# -	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ <10 ³	50	-	Excellent	Good	-	
25	71	♂	C.C.C. Bladder tumor	-	IV	1.6×2	5	+ ±	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i>	10 ⁴ 10 ²			Moderate	Good	-	
26	76	♂	C.C.C. Prostatic ca.	+ (Urethra)	V	1.6×2	5	# 10~14	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷	12.5 400	++	Moderate	Good	-	
27	77	♂	C.C.C. Neurogenic bladder	+ (Urethra)	V	1.6×2	5	8~9 #	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. vulgaris</i>	10 ⁷	25 3.13	++	Moderate	Good	-	
28	72	♂	C.C.C. B.P.H.	-	VI	1.6×2	5	20 1~2	<i>Enterococcus</i> GNB	10 ¹ 10 ³			Excellent	Good	-	
29	90	♂	C.C.P. Bladder tumor	-	VI	1.6×2	5	15~20 15~20	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ³ 10 ⁴	50	-	Poor	Poor	Diarrhea	
30	70	♂	C.C.C. Bladder tumor	-	VI	1.6×2	5	8~9 #	<i>P. cepacia</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁶ 10 ⁷	400	+	Poor	Poor	-	
31	56	♂	C.C.C. B.P.H., postope	+ (Urethra)		1.6×2	5	# 20~30	<i>S. marcescens</i>	10 ³	400	+		Poor	-	GPT↑
32	58	♀	C.C.C. Bladder tumor	-		1.6×2	5	# 5~8	-					Unknown	-	
33	80	♂	C.C.C. B.P.H., postope	-		1.6×2	1	20~30	<i>S. haemolyticus</i> <i>Staphylococcus</i>	10 ³	400 3.13	+		Unknown	Headache General fatigue	

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
 C.C.C. : Chronic complicated cystitis
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
 • Before treatment
 • After treatment

μg/ml 以上の高度耐性株であった (Fig. 4)。また β-lactamase 低度ないし高度産生 *P. aeruginosa* でも全薬剤の MIC が 100 μg/ml 以上である高度耐性株が大部分を占めていた (Fig. 5)。

III. 臨床成績

1. 対象および投与方法

対象は 1983 年 11 月より 1984 年 9 月までに岡山大学泌尿器科およびその関連病院泌尿器科入院患者 33 名で、男性は 28 名、女性は 5 名である。

年齢は 22 歳～90 歳 (平均 70.8 歳) であった (Table 1)。全例尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症であり、内訳は慢性腎盂腎炎 10 例、慢性膀胱炎 23 例であった。投与方法は、本剤 1 日 1.6～3.2 g を朝夕 2 回に分け、one shot または点滴静注し 5 日間連続投与した。効果判定は UTI 薬効評価基準 (第 2 版)⁴⁾ に従って行った。

2. 結果

除外、脱落 6 例を除く 27 例について検討を行ったが、1 日 1.6 g 投与群は 5 例であり、有効 2 例、無効 3 例で有効率 40% であった。また 1 日 3.2 g 投与群は 22 例であり、著効 5 例、有効 9 例、無効 8 例であり、有効率は 22 例中 14 例、64% であった (Table 2)。1 日 3.2 g 投与群における UTI 疾患病態群別効果では各群の構成症例数が少ないが、第 1 群 8 例中 5 例有効で、有効率 63%、第 2 群 5 例中 3 例有効で有効率は 60% であ

った。また難治性とされるカテーテル留置群は 10 例で 7 例有効と良好な成績であり、複数菌感染も 5 例中 3 例有効であった (Table 3)。

細菌学的効果では投与前分離菌 34 株中 26 株消失し、消失率 76% であった。主要分離菌についてみると *P. aeruginosa* 8 株中 5 株が消失しており MIC との関係を見ると 50 μg/ml 以下で 6 株中 4 株が消失していた。

また、*E. faecalis* 6 株中 4 株が消失していた。*S. marcescens* 5 株中 3 株が消失していたが、MIC との関係を見ると全株 100 μg/ml 以上であるにもかかわらず 3 株が消失した。また β-lactamase 産生株 14 株中 11 株消失していた (Table 4, 5)。投与後出現菌は 18 株であり、Yeast Like Organism (YLO) および *Candida* sp. 4 株、*K. oxytoca*, *P. aeruginosa*, 各々 2 株がその主なものであった (Table 6)。

3. 副作用

1 例に、投与 2 日目より下痢を生じたため、3 日目より、タンニン酸アルブミン、ビオフェルミン、ロベミンを投与し、同日夕より下痢が消失したので、本剤の投与を継続し得た。本剤との関係は全く否定できなかった。また、1 例に頭痛、全身倦怠感を訴え、1 日で投与を中止したが、中止後速やかに症状は消失した。その他には自覚的副作用を訴えるものはなかった。臨床検査値異常では、症例 31, 56 歳、男性、前立腺肥大症術後患者で本剤投与前の血清 GPT は 27 IU/l と正常範囲内であ

Table 2 Overall clinical efficacy in complicated UTI : 3.2g treatment of BRL28500

Pyuria / Bacteriuria	Pyuria			Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	5		6	11 (50%)
Decreased				(%)
Replaced	1	2	2	5 (23%)
Unchanged	1	1	4	6 (27%)
Effect on pyuria	7 (32%)	3 (14%)	12 (54%)	Patient total 22
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Excellent		5 (23%)		Overall effectiveness rate 14/22 (64%)
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Moderate		9		
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Poor (including failure)		8		

Table 3 Overall clinical efficacy classified by type of infection : 3.2g treatment of BRL28500

Group		No. of (Shared) Patients (rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	8 (36%)	1	4	3	63%
	2nd group (Post prostatectomy)	5 (23%)	1	2	2	60%
	3rd group (Upper UTI)	1 (4%)			1	0%
	4th group (Lower UTI)	3 (14%)	2	1		100%
	Sub total	17 (77%)	4	7	6	65%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (9%)	0	2	0	100%
	6th group (Catheter not indwelt)	3 (14%)	1	0	2	33%
	Sub total	5 (23%)	1	2	2	60%
Total		22 (100%)	5	9	8	64%

Table 4 Bacteriological response to BRL28500 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>P. aeruginosa</i>	8	5 (63%)	3
<i>E. faecalis</i>	6	4 (67%)	2
<i>S. marcescens</i>	5	3 (60%)	2
<i>P. cepacia</i>	3	2 (67%)	1
<i>P. vulgaris</i>	2	2 (100%)	
<i>S. aureus</i>	2	2 (100%)	
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>Enterococcus</i>	1	1 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>M. morgani</i>	1	1 (100%)	
<i>F. meningosepticum</i>	1	1 (100%)	
GNB	1	1 (100%)	
Total	34	26 (76%)	8

* Persisted : Regardless of bacterial count

ったが、投与後 60 IU/l と上昇していた。無処置で経過観察していたが、投与後 5 日目には 22 IU/l と正常化した。本症例は約 20 日目の GPT が 145 IU/l と上昇しており、かならずしも薬剤の影響と断定できないが、本

剤投与直前 GPT は正常化しており、本剤との関係は否定できなかった。その他には異常は認めなかった (Table 7)。

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response in BRL 28500 treatment
Criteria for clinical evaluation in complicated UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Inoculum size				10^6 cells/ml			Not done	Total			
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100									
<i>P. aeruginosa</i>									3/4					1/2	0/1	1/1					5/8	
<i>E. faecalis</i>														2/3		0/1					2/2	4/6
<i>S. marcescens</i>															1/1	1/3					1/1	3/5
<i>P. cepacia</i>										1/1						1/2						2/3
<i>S. aureus</i>																1/1					1/1	2/2
<i>E. coli</i>														1/1		1/1						2/2
<i>P. vulgaris</i>					1/1																1/1	2/2
<i>S. epidermidis</i>																					1/1	1/1
<i>Enterococcus</i>																					1/1	1/1
<i>K. pneumoniae</i>							1/1															1/1
<i>M. morgani</i>																1/1						1/1
<i>F. meningosepticum</i>																					1/1	1/1
GNB																					1/1	1/1
Total	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	3/4 (75%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	1/2 (50%)	6/10 (60%)	3/5 (60%)	1/2 (50%)	9/9 (100%)					26/34 (76%)	

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 6 Strains* appearing after BRL 28500 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
YLO	3 (17%)
<i>K. oxytoca</i>	2 (12%)
<i>P. aeruginosa</i>	2 (12%)
<i>P. cepacia</i>	2 (12%)
<i>E. faecium</i>	2 (12%)
<i>Streptococcus</i> sp.	1 (5%)
<i>E. coli</i>	1 (5%)
<i>P. putida</i>	1 (5%)
<i>A. xylosoxidans</i>	1 (5%)
<i>A. calcoaceticus</i>	1 (5%)
<i>X. maltophilia</i>	1 (5%)
<i>Candida</i> sp.	1 (5%)
Total	18 (100%)

*: Regardless of bacterial count

IV. 考 按

近年、 β -lactam 剤の繁用に伴う β -lactamase 産生による耐性菌の増加に対し、 β -lactamase に安定な薬剤が開発されている。

一方、 β -lactamase に対する不活化剤の開発にともない既存の薬剤との併用薬剤として TIPC と CVA の合剤である BRL 28500 も開発されている。

CVA は PCase を強く不活化し、TIPC は CSase に対し安定であるので両者の合剤は全ての型の β -lactamase に対し安定である¹⁾とされている。

われわれは、 β -lactamase 産生菌に対する TIPC、BRL 28500 および TIPC に CVA を添加したものの MIC を測定した。*E. coli* は PCase を主に産生するとされ、しかも薬剤感受性は β -lactamase 産生量にかなり依存する^{5,6)}とされているので、高度産生株に対する MIC を測定することとした。

TIPC に 2, 5, 10 μ g/ml の CVA を添加しても明らかな dose dependency は認められないが、MIC 25 μ g/ml 以上の菌株で抗菌力が強化されている。*Serratia*

は CSase を産生する⁷⁾とされており PCase を強く不活化化する CVA 併用の効果は認められない。

P. aeruginosa の耐性については β -lactamase の他に外膜透過性などの問題があり、TIPC の外膜透過性はあまり良好でない⁷⁾。したがって、TIPC に CVA を併用しても、著明な効果は得られなかったものと考えられる。

以上の基礎的検討からは、BRL 28500 に対する細菌学的効果は主に TIPC そのものの抗菌力がやや低い関係もあって、必ずしも良好な併用効果を示さなかった。

しかし、臨床的検討では 1 日 1.6 g 投与群では 5 例中 2 例有効、1 日 3.2 g 投与群では 22 例中 14 例有効であり、1 日 1.6 g 投与群は症例数が少ないため効果は判然としないが、1 日 3.2 g 投与群での成績は満足できる結果である。しかも難治性とされるカテーテル留置症例での有効率も 70%、複数菌感染も症例数は少ないが 60% の成績であり、満足できる結果である。

細菌学的効果でも *P. aeruginosa* で 63%、*E. faecalis* で 67%、*S. marcescens* で 60% の除菌率を示し、全 34 株中 26 株消失と満足できるものである。また、 β -lactamase については検討しえた 25 株中 14 株が β -lactamase 産生菌であり、そのうち 11 株まで除菌され CVA 併用の効果と考えられる。

副作用では 1 例に下痢、1 例に頭痛および全身倦怠感を訴えて 1 日で本剤の投与を中止したが、全国集計での副作用発現率は 983 例中 25 例、2.5% と特に問題はない¹⁾。また TIPC 単独投与時の副作用発現率は 733 例中 35 例 4.8% であり³⁾、BRL 25000 {CVA と Amoxicillin (AMPC) との 1:2 の配合剤}での副作用発現率は 1460 例中 99 例、6.8% であり²⁾、BRL 28500 の副作用発現率は TIPC、BRL 25000 より少ない。また臨床検査値異常で 1 例に一過性の GPT 上昇を認めたが、全国集計での GPT の上昇は 911 例中 47 例、5.2% であり¹⁾、特に多いとは言えない。以上より BRL 28500 は基礎的検討では、 β -lactamase 高度産生 *E. coli*、TIPC の抗菌活性のやや弱い *S. marcescens*、*P. aeruginosa* を対象としたこともあって満足できる結果ではなかったが、複雑性尿路感染症に対し十分な効果を示した。したがって本剤は、安全性も高く有用な薬剤と考えられる。

Table 7-1 Laboratory findings : BRL 28500

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plate. (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-Pase. (IU or KA or BL)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	338	11.5	33.0	7,200	27.1	35	13	5.0	19	1.2
	After	353	11.7	34.2	6,800	30.0	28	10	4.8	25	1.3
2	Before	367	12.3	36.7	5,100	37.0	29	21	8.7	13	1.0
	After	353	11.5	34.6	6,000	25.5	25	15	8.5	10	0.8
3	Before	388	10.3	31.5	8,500		36	16	6.5	12	0.6
	After	381	10.1	31.5	6,600	32.8	29	12	6.3	14	0.8
4	Before	312	9.8	29.2	6,500	43.0	21	17	4.1	13	0.8
	After	309	9.7	28.8	6,600	43.0	22	17	4.0	9	0.7
5	Before	405	12.5	37.1	4,500	20.8	39	25	4.5	13	1.1
	After	406	12.5	37.7	4,500	20.0	31	26	4.5	12	1.2
6	Before	360	12.2	35.6	2,600	34.9	29	9	306	24.0	1.01
	After	362	12.0	35.6	3,000	28.4	28	8	301	20.5	0.86
7	Before	405	12.1	35.5	18,400	29.8	23	19	89	13.4	0.96
	After	401	11.8	34.6	10,700	45.1	21	22	85	13.7	0.74
8	Before	377	9.7	29.1	7,000	21.7	32	18	36	16.1	0.80
	After	362	9.1	27.2	5,900		22	16	39	14.6	0.81
9	Before	481	14.5	43.4	6,700	26.6	22	15	126	19.8	0.95
	After	474	14.8	42.3	5,400	32.0	17	13	124	19.2	0.81
10	Before	374	11.6	34.0	11,300	37.8	14	9	70	32.2	1.16
	After	374	11.7	33.7	25,100	27.5	13	8	77	31.7	1.57
11	Before	394	12.3	36.7	7,200	43.3	15	17	90	14.2	0.98
	After	420	13.3	39.0	5,800	39.0	16	12	83	12.3	0.92
12	Before	408	12.3	36.0	4,600	34.5	12	7	44	12.7	0.73
	After	423	12.7	36.8	4,400	36.1	12	7	50	10.7	0.74
13	Before	483	13.4	41.8	11,900	24.0	21	12	12.0	22	1.0
	After	433	11.8	36.3	4,500	22.0	20	19	8.5	15.9	1.1
14	Before	297	9.5	28.1	9,100	13.7	30	4	45	27.0	2.61
	After	294	9.6	28.0	11,600	27.4	31	14	55	22.4	1.28
15	Before	429	11.5	35.0	9,600	30.1	13	11	105	15.8	0.72
	After	423	11.3	34.1	9,000	26.8	12	11	95	16.6	0.68
16	Before	389	12.8	38.7	4,900	21.5	55	49	284	21.9	0.61
	After	367	12.6	36.9	3,900	11.8	63	56	296	18.9	0.68
17	Before	292	9.3	27.7	6,400	11.0	56	30	220	52.5	2.27
	After	314	10.2	29.4	7,000	17.8	19	29	162	88.0	3.23
18	Before	442	13.6	40.1	6,100		24	22	10.1	12.1	1.0
	After	463	13.9	43.3	5,100		30	37	10.6	15	1.0
19	Before	382	13.3	38.3	4,500	39.6	15	12	6.0	8	0.8
	After	414	14.5	41.6	6,800	36.8	22	20	6.8	14	0.9
20	Before	388	13.5	38.8	15,000	61.5	30	25	10.5	14	1.0
	After	371	12.5	37.2	9,200	51.8	22	15	9.3	14	1.0
21	Before	326	9.9	31.0	6,800		18	14	3.8	17.6	1.3
	After	344	10.4	33.0	5,900		18	19	4.6	17.2	1.4
22	Before	493	13.2	42.0	12,400		28	15	10.6	12.9	0.8
	After	443	11.5	37.6	7,400		22	23	15.8	13.2	0.6

Table 7-2 Laboratory findings : BRL 28500

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Plate. ($10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-Pase (IU or KA) (or BL)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
23	Before	360	11.6	34.7	5,900		46	52	40	25.3	0.89
	After	349	11.5	34.2	4,700		37	41	42	19.1	0.88
24	Before	457	15.0	44.7	6,300	26.3	31	17	2.9	19.0	1.3
	After	481	15.2	47.3	5,800	25.6	33	20	2.7	18.5	1.0
25	Before	415	12.3	37.9	5,300		25	19	7.8	31.7	1.3
	After	433	13.3	39.8	5,600		28	13	6.0	16.7	1.3
26	Before	282	9.5	27.4	3,500	19.9	29	11	823	13.7	0.99
	After	283	9.4	27.8	3,900	17.7	25	10	860	15.0	0.92
27	Before	348	8.2	26.0	5,200	28.2	17	3	2.8	16.8	1.0
	After	325	7.8	24.2	5,200	19.6	18	5	3.0	15.6	0.9
28	Before	372	12.1	38.0	6,600		21	11	5.4	19.4	1.4
	After	362	11.9	37.0	6,900		19	12	4.5	24.7	1.1
29	Before	389	8.7	27.3	17,500	63.3	18	5	3.9	18.0	1.5
	After	348	8.0	24.0	17,400	56.0	14	3	3.3	13.1	1.3
30	Before	435	12.4	39.5	8,400	38.3	18	3	3.2	14.4	1.7
	After	422	12.2	37.5	10,800	36.2	22	8	3.0	16.3	1.5
31	Before	424	12.5	38.5	8,800	46.8	23	27	104	17.2	1.01
	After	385	11.8	34.5	7,400	24.0	33	60	99	18.6	1.07
32	Before	426	12.7	38.1	5,800	20.1	12	7	70	21.7	0.8
	After	341	10.4	30.4	3,300	22.1	12	10	51	7.9	0.64
33	Before	317	10.1	30.1	3,500	16.7	22	27	60	27.0	1.23
	After	303	9.9	28.7	3,100	15.1					

文 献

- 1) 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL 28500, 1985
- 2) 第 29 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL 25000, 1981
- 3) 第 25 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, Ticarcillin, 1977
- 4) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 5) 武藤弓子, 他: β -lactamase 測定法の臨床細菌へ

の応用 (1) 各種 β -lactamase および生菌による測定法の感度。Chemotherapy 31: 462~467, 1983

- 6) 小川正俊, 他: β -lactamase 測定法の臨床細菌への応用 (2) 臨床分離各菌種における β -lactamase 検出率。Chemotherapy 31: 468~474, 1983
- 7) 横田 健: β -lactam 薬剤の抗菌力, とくに β -lactamase に対する安定性について。Chemotherapy 27: 211~221, 1979

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BRL 28500
IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

KAZUTOYO MIYATA, YOSHITSUGU NASU, MIKIO KISHI,
AKIHIRO MIZUNO, HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI
Department of Urology, Okayama University, Medical School
(Director ; Prof. H. Ohmori)

ATSUSHI KONDO, KATSUYOSHI KONDO
Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

KATSUICHI NANBA
Department of Urology, Okayama City Hospital

YASUHIRO KATAYAMA
Department of Urology, Tamano City Hospital

TERUAKI AKAEDA
Department of Urology, Tsuyama Central Hospital

BRL 28500, a formulation of Ticarcillin and Clavulanic acid in 15 : 1 ratio, was studied fundamentally and clinically, and following results were obtained.

1. 80% MIC of BRL 28500 was 50 $\mu\text{g/ml}$ against β -lactamase highly producing strains of *E. coli*, and 80% MIC were over 100 $\mu\text{g/ml}$ against β -lactamase producing strains of *S. marcescens* and *P. aeruginosa*.

2. Two out of 5 patients with complicated UTI showed good response to 1.6 g treatment of BRL 28500 daily for 5 days. Fourteen out of 22 patients with complicated UTI showed excellent and good response to 3.2 g treatment of BRL 28500 daily for 5 days.

3. Side effects were seen in one patient suffering from diarrhea and in one patient suffering from headache and general fatigue. One case with slight elevation of serum GPT was seen in laboratory findings.