

## 複雑性尿路感染症に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

後藤俊弘・島田 剛・川原元司

川島尚志・坂本日郎・大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科（主任：大井好忠教授）

永田進一・築瀬一郎

佐賀県立病院好生館泌尿器科

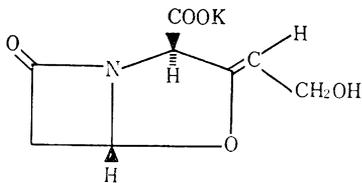
複雑性尿路感染症 10 例を対象に BRL 28500 の有効性・安全性を検討した。

UTI 薬効評価基準に合致した 8 例に対する本剤の総合臨床効果は著効 1 例，有効 5 例，無効 2 例，有効率 75.0% であった。自覚的副作用は全くなく，臨床検査値異常として S-GPT, ALP の上昇が 1 例に認められた。

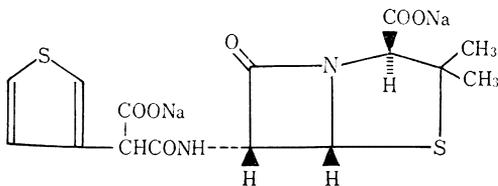
BRL 28500 は clavulanic acid(CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の比率で配合した注射用抗生物質である。CVA は  $\beta$ -lactamase inhibitor で，特に penicillinase 型および oxyimino cephalosporinase 型の  $\beta$ -lactamase と不可逆的に結合し，その酵素活性を永久に不活化する<sup>1-4)</sup>。一方，TIPC はグラム陽性・陰性菌に対して広範囲で強い殺菌力を有するペニシリン系抗生物質で，各種感染症に対する有効性・安全性が確認されているが，penicillinase 型の  $\beta$ -lactamase には加水分解を受けやすく不安定である。したがって，TIPC と CVA の配合剤である BRL 28500 はすべての型の  $\beta$ -lactamase に安定とされる<sup>4)</sup>。

今回，本剤の複雑性尿路感染症に対する有効性・安全性について検討したのでその成績を報告する。

Fig.1 Chemical structure of clavulanic acid and ticarcillin



Potassium clavulanate



Sodium ticarcillin

### I. 方法と対象

昭和 59 年 7 月から昭和 60 年 3 月の間に鹿児島大学泌尿器科ならびに佐賀県立病院好生館泌尿器科に入院した尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症 10 例（膀胱炎 5 例，腎盂腎炎 5 例）を対象にして，本剤を 1 回 1.6 g または 3.2 g，1 日 2 回，5 日間注射し，UTI 薬効評価基準第 2 版<sup>5)</sup>に従って検討した。対象症例は男子 7 名，女子 3 名であり，年齢は 17 歳から 70 歳（平均 51 歳）であった。基礎疾患としては腎結石が 3 例，膀胱尿管逆流，膀胱腫瘍，膀胱結石，神経因性膀胱が各 2 例，前立腺肥大症が 1 例に認められ，6 例にカテーテルが留置されていた。菌量不足の症例 7 と本剤投与前に尿中細菌が分離されなかった症例 10 は UTI 薬効評価基準の効果の判定から除外した。

### II. 成績

Table 1 に全症例の成績を示した。UTI 薬効評価基準に合致する 8 例において，膿尿に対する効果は正常化 2 例 (25.0%)，改善 3 例 (37.5%)，不変 3 例 (37.5%)，細菌尿に対する効果は消失 4 例 (50.0%)，菌交代 3 例 (37.5%)，不変 1 例 (12.5%) であり，総合臨床効果は著効 1 例，有効 5 例，無効 2 例，有効率 75.0% であった (Table 2)。疾患病態群別効果の検討では，単独菌感染群 5 例，複数菌感染群 3 例に対して，有効率はそれぞれ 100%，33% であった (Table 3)。細菌学的検討では，5 菌種 8 株に対し本剤は 88% の消失率を示した。また，本剤投与後出現菌として *Flavobacterium sp.*, *C. tropicalis*, *Y. L. O.* の各 1 株が分離された (Table 4)。

自覚的副作用は全く認められなかったが，臨床検査値異常として 1 例 (症例 3) で S-GPT, ALP の上昇が認められた。

Table 1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with BRL 28500

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying disease	Catheter (Route)	U.T.I. group	Treatment		Bacteriuria*		Pyuria*	Evaluation		Side effects	Pretreatment (Clinical effect)
						Dose (g/day)	Route	Duration (day)	Species		Count (/ml)	UTI**		
1	69 F	39	C.C.C. Bladder stone	—	G-4	3.2×2	d.i.	5	<i>P. aeruginosa</i> —	10 <sup>6</sup> —	## ##	Moderate Good	—	—
2	72 M	41	C.C.C. B.P.H., B.-stone	Urethra	G-1	3.2×2	d.i.	5	<i>S. aureus</i> <sup>1)</sup> <i>C. tropicalis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	# —	Moderate Excellent	—	BAPC (Poor)
3	47 M	71	C.C.P. Renal stone	Kidney	G-5	3.2×2	i.v.	5	<i>P. aeruginosa</i> <sup>2)</sup> NF-GNR <i>Flavobacterium</i> sp.	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	## #	Poor	GPT ↑ ALP ↑	CPZ (Poor)
4	19 F	47	C.C.P. VUR	Urethra Kidney	G-1	3.2×2	d.i.	5	NF-GNR —	10 <sup>8</sup> —	## +	Moderate Good	—	AMA-1080 (Poor)
5	17 M	60	C.C.P. N.B., VUR	—	G-6	1.6×2	d.i.	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>Staphylococcus</i> sp.	10 <sup>4</sup> 10 <sup>3</sup>	# —	Excellent	—	SN-407 (Poor)
6	76 M	39	C.C.C. B.T.	—	G-4	1.6×2	i.v.	5	<i>S. epidermidis</i> —	10 <sup>7</sup> —	## ±	Moderate Good	—	—
7	71 M	52	C.C.C. B.T.	—	G-4	1.6×2	d.i.	5	<i>S. epidermidis</i> —	10 <sup>2</sup> —	+ +	Drop out Good	—	—
8	85 M	43	C.C.C. N.B.	Urethra	G-1	1.6×2	d.i.	5	NF-GNR Y.L.O.	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	## +	Moderate Good	—	—
9	35 F	49	C.C.P. Renal stone	Kidney	G-5	1.6×2	d.i.	5	<i>E. faecalis</i> <i>Flavobacterium</i> sp. <i>Flavobacterium</i> sp.	10 <sup>4</sup> 10 <sup>3</sup>	# +	Poor	—	CMX (Poor)
10	24 M	49	C.C.P. Renal stone	Kidney	G-1	1.6×2	d.i.	5	— —	— —	+ +	Drop out Unevalu- able	—	CFX (Unevalu- able)

\* Before After

\*\* UTI : Criteria by UTI committee

Dr. : Dr's evaluation

1) MIC (10<sup>8</sup>/10<sup>6</sup>) : BRL 28500 12.5/6.25, TIPC 50/25, TIPC+CVA 2μg/ml 12.5/3.13, β-lactamase (+)2) MIC (10<sup>8</sup>/10<sup>6</sup>) : BRL 28500 100/50, TIPC 100/50, TIPC+CVA 2μg/ml 100/50, β-lactamase (+)

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

B.T. : Bladder tumor

N.B. : Neurogenic bladder

VUR : Vesicoureteral reflux

Table 2 Overall clinical efficacy of BRL28500 in chronic complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	1	2	
Decreased				
Replaced	1	1	1	3 (37.5%)
Unchanged			1	1 (12.5%)
Efficacy on pyuria	2 (25.0%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	Case total 8
<input type="checkbox"/>	Excellent	1 (12.5%)	Overall effectiveness rate  6 / 8 (75.0%)	
<input type="checkbox"/>	Moderate	5 (62.5%)		
<input type="checkbox"/>	Poor	2 (25.0%)		

Table 3 Overall clinical efficacy of BRL28500 classified by the type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1 st group (Catheter indwelt)	3 (37.5%)		3		100%
	2 nd group (Post prostatectomy)					
	3 rd group (Upper U.T.I.)					
	4 th group (Lower U.T.I.)	2 (25.0%)		2		100%
	Sub total	5 (62.5%)		5		100%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelt)	2 (25.0%)			2	0%
	6 th group (Catheter not indwelt)	1 (12.5%)	1			100%
	Sub total	3 (37.5%)	1		2	33%
Total		8 (100%)	1	5	2	75%

Table 4 Bacteriological response of BRL 28500 in complicated U.T.I.

Isolates	Isolated	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)		
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	3	3 (100%)		
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	0 (0%)	1	1
NF-GNR	3	3 (100%)		
<i>C. tropicalis</i>				1
Y.L.O.				1
Total	8	7 (88%)	1	3

Table 5 Laboratory findings before and after treatment with BRL 28500

Case No.		RBC ( $\times 10^4$ )	Hg (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $\times 10^2$ )	Eosi. (%)	Plat. ( $\times 10^4$ )	GOT (K.A.U.)	GPT (K.A.U.)	ALP (K.A.U.)	T-Biril. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cre. (mg/dl)
1	B	399	11.3	34.6	40		26	25	19	9.3	0.7	18.0	0.5
	A	388	11.3	33.8	42		26	23	20	8.9	0.7	17.5	0.5
2	B	400	12.4	37.1	284		35	10	4	10.7	0.8	24.8	0.7
	A	370	11.5	34.5	96		31	10	5	11.1	0.6	12.8	1.0
3	B	446	14.4	41.5	118		38	16	18	10.1	0.6	19.9	1.4
	A	399	12.9	37.6	90			38	48	32.0	0.8	15.7	1.3
4	B	479	14.3	42.6	119		30	7	2	8.0	1.1	13.0	1.2
	A	301	8.9	27.0	78			23	7	6.2		10.6	1.1
5	B	444	12.5	36.7	71	2	44	16	14	8.9	0.2	18.1	0.9
	A	463	12.9	38.2	49	1	45	14	8	10.2	0.3	12.9	1.0
6	B	435	13.3	40.8	47		21	35	11	10.6	0.7	14.8	1.1
	A	410	12.8	37.2	48		24	30	11	10.3	0.7	16.4	0.9
10	B	437	13.4	38.2	46		26	18	13	6.6		13.9	0.8
	A	342	10.7	29.2	43		24	18	19	6.0	0.3	11.3	0.8

B: Before A: After

### III. 考 察

$\beta$ -lactam 剤に対する耐性菌の多くは  $\beta$ -lactamase 産生菌である<sup>6)</sup>。したがって、新しい  $\beta$ -lactam 剤は (1)  $\beta$ -lactamase に安定な化学構造を有する薬剤、(2)  $\beta$ -lactamase inhibitor と既存の  $\beta$ -lactam 剤の併用による抗菌力の増強、抗菌スペクトルの拡大を目的として開発されてきた。

BRL 28500 は (2) を目的として開発され、CVA と TIPC が合剤になっている注射用製剤である。CVA は *Streptomyces culavuligerus* ATCC 27064 から産生される抗生物質で、それ自体の抗菌力は弱い、 $\beta$ -lactamase inhibitor としては progressive, irreversible に作用し、penicillinase 型 (RICHMOND 分類の I c, II, III, IV,

V 型) の  $\beta$ -lactamase およびブドウ球菌属産生の  $\beta$ -lactamase に対する阻害効果が強い<sup>2,3)</sup>。CVA は経口的に投与しても良好な血中濃度が得られるため、amoxicillin (AMPC) との合剤として開発され、すでに市販されている<sup>7,8)</sup>。一方、TIPC はすでに臨床に供されているペニシリン系抗生物質で<sup>9,10)</sup>、グラム陽性・陰性菌に強い殺菌力を有しており、cephalosporinase 型の  $\beta$ -lactamase には安定であるが、penicillinase 型の  $\beta$ -lactamase に不安定である。したがって、TIPC と CVA の配合剤 BRL 28500 はすべての型の  $\beta$ -lactamase に安定である<sup>4,9)</sup>。

CVA が十分な  $\beta$ -lactamase 阻害効果を得るためには 2.0  $\mu$ g/ml 以上の濃度を 1~2 時間持続させる必要があり、血中濃度においてこれを満たすには CVA 0.1~0.2

Fig. 2-1 Laboratory findings before and after treatment with BRL 28500

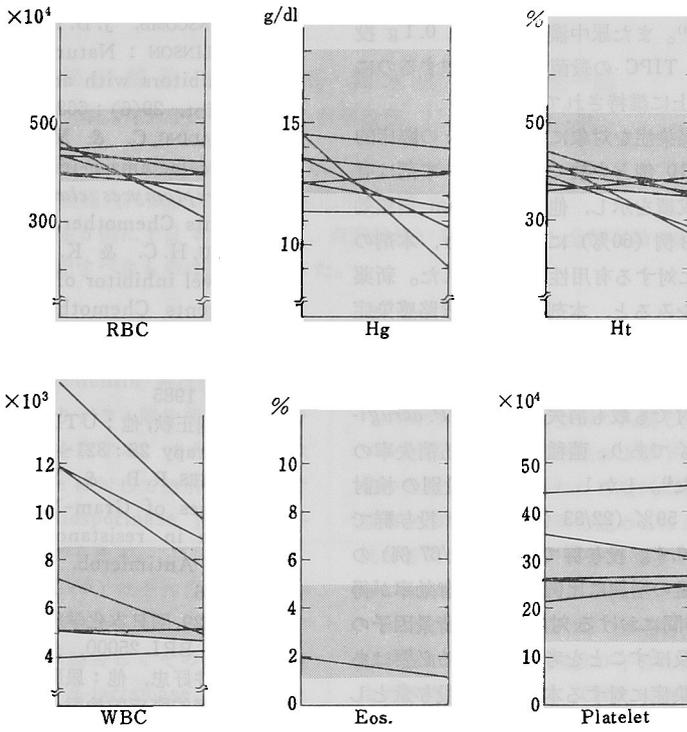
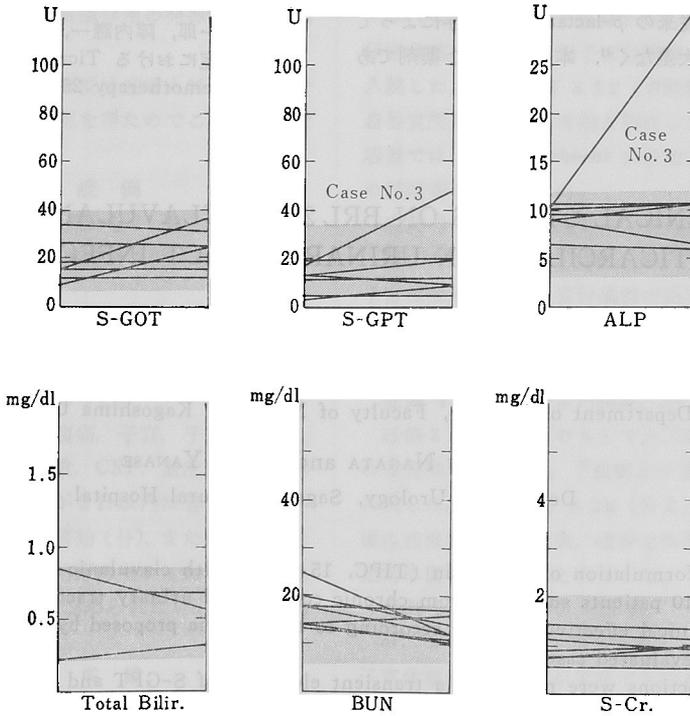


Fig. 2-2 Laboratory findings before and after treatment with BRL 28500



g の投与量で十分であるとの基礎および臨床的検討結果から、BRL 28500 の両成分の配合比は CVA/TIPC=1/15 に設定されている<sup>4)</sup>。また尿中濃度も CVA 0.1g 投与で4~6時間まで、TIPC の殺菌効果を増強するのに必要な 5.0 µg/ml 以上に維持されている<sup>4)</sup>。

今回、複雑性尿路感染症を対象に行った我々の臨床的検討では、症例数が 10 例と少数ではあるが、本剤は有効率 75% と良好な成績を示し、他の β-lactam 剤無効例に対しても 5 例中 3 例 (60%) に有効であり、本剤の β-lactamase 産生菌に対する有用性が示唆された。新薬シンポジウムの成績をみると、本剤は複雑性尿路感染症 287 例に対し 195 例 (68%) に有効以上の成績を示した。疾患病態群別検討では、各群で 50% 以上の有効率を示し、細菌学的検討でも最も消失率の低い *P. aeruginosa* の除菌率が 59% であり、菌種間における消失率の差も比較的小さかった<sup>4)</sup>。しかし、1 日投与量別の検討では 1.6g 投与群で 59% (22/33 例)、3.2g 投与群で 68% (124/183 例)、6.4g 投与群で 73% (49/67 例) の有効率であり、投与量の増加に比例して高い有効率が得られた<sup>4)</sup>。各投与量群間における対象症例の背景因子の差も有効率に影響を及ぼすことを考慮に入れる必要はあるが、複雑性尿路感染症に対する本剤の 1 日投与量として 1.6g は少ないと思われた。

副作用ならびに臨床検査値の異常についても新薬シンポジウムにおいて十分な検討がなされているが、発現頻度や内容については従来の β-lactam 剤の投与によって認められた副作用と大差なく<sup>4)</sup>、本剤は安全な薬剤であると考えられた。

## 文 献

- 1) BROWN, A. G.; D. BUTTERWORTH, M. COLE, G. HANSCOMB, J. D. HOOD, C. READING & G. N. ROLINSON: Naturally-occurring β-lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J. Antibiot.* 29(6): 668~669, 1976
- 2) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11(5): 852~857, 1977
- 3) NEU, H. C. & K. P. FU: Clavulanic acid, a novel inhibitor of β-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14 (5): 650~655, 1978
- 4) 第 34 回日本化学療法学会新薬シンポジウム, BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin). 東京, 1985
- 5) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準第 2 版。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 6) SYKES, R. B. & M. MATTHEWS: The β-lactamases of Gram-Negative bacteria and their role in resistance to β-lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2: 115~157, 1976
- 7) 第 29 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム, BRL 25000, 長崎, 1981
- 8) 大井好忠, 他: 尿路感染に対する BRL 25000 の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 30 (S-2): 542~537, 1982
- 9) 第 25 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム, Ticarcillin, 岐阜, 1977
- 10) 後藤俊弘, 大井好忠, 川島尚志, 角田和元, 岡元健一郎, 陣内謙一, 小島道夫, 永田進一: 尿路感染症における Ticarcillin の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 25(9): 2873~2882, 1977

## CLINICAL STUDIES ON BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN URINARY TRACT INFECTIONS

TOSHIHIRO GOTO, TSUYOSHI SHIMADA, MOTOSHI KAWAHARA,  
TAKASHI KAWABATA, NICHIRO SAKAMOTO and YOSHITADA OHI  
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

SHINICHI NAGATA and ICHIRO YANASE  
Devison of Urology, Saga Prefectural Hospital

BRL 28500, a formulation of ticarcillin (TIPC, 15 parts) with clavulanic acid (CVA, 1 part), was administered to 10 patients suffering from chronic complicated urinary tract infections.

The overall clinical effectiveness rate according to the criteria proposed by UTI committee in Japan was 75.0% (6/8 evaluated cases).

No adverse reactions were noted but a transient elevation of S-GPT and ALP was observed in one case.