

尿路感染症に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的臨床的検討

高木良雄・熊本悦明・広瀬崇興・岡山 悟・西島紀子

札幌医科大学泌尿器科学教室 (主任：熊本悦明教授)

本間昭雄・青山龍生

旭川赤十字病院泌尿器科

新しい β -lactamase 阻害剤 clavulanic acid と ticarcillin (TIPC) の配合剤である BRL 28500 について基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

1. 抗菌力：教室保存の尿路感染症分離菌の BRL 28500 と TIPC の両剤に対する MIC を MIC-2000 システムを用いて測定した接種菌量 (10^5 cfu/ml)。

E. coli は BRL 28500 に対しては $3.13 \mu\text{g/ml}$ と $100\sim 200 \mu\text{g/ml}$ に2つのピークを示し、TIPC に対しては $0.78\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ と $800 \mu\text{g/ml}$ 以上で2つのピークを示した。BRL 28500 に対しては TIPC に対し $800 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した株も、全株でそれより低値を示し、BRL 28500 が TIPC よりも優れた抗菌力を示した。*P. mirabilis*, Indole (+) *Proteus* spp. も、*E. coli* と同様の傾向を示した。*S. marcescens*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. では、TIPC 耐性株は BRL 28500 に対し MIC の低下を示したが、感受性株では両剤に差は認められなかった。*S. epidermidis*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* では、両剤間に MIC 分布の差を認めなかった。

2. 臨床的検討：BRL 28500 を複雑性尿路感染症 24 例に用い、臨床効果および副作用の検討を行った。投与量は、1回 0.8 g あるいは 1.6 g を1日2回、5日間あるいは10日間投与を行った。24 例中 UTI 薬効評価基準により臨床効果判定可能であったものは15例で、他の9例は主治医判定および副作用のみ検討を行った。投与5日目で UTI 薬効評価基準により臨床効果判定のできた15例における総合臨床効果は、著効4例、有効5例、無効6例で、総合有効率は60%であった。投与10日目に臨床効果判定をした14例では、総合有効率は71.4%であった。細菌学的効果は、治療開始前には15例より9菌種 21株が分離され、菌消失率は5日目で76%であった。このうち18株が β -lactamase 産生株であったが、これらの株の MIC は、全株とも BRL 28500 に対して TIPC よりも低い MIC を示した。

副作用は1例に下痢が出現し、3日後に投与を中止したが、その他の症例では自他覚的副作用は認められず、副作用出現率は4.2%であった。また、本剤によると思われる臨床検査値の異常は、1例に GOT, GPT の軽度の上昇が認められた。

BRL 28500 は、英国ビーチャム社で開発された β -lactamase 阻害剤である clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) の 1:15 の配合剤である。CVA および TIPC の構造式は Fig. 1 に示す。

本剤の特徴は、細菌が β -lactam 抗生剤を不活化するために産生する β -lactamase と CVA が不可逆的に結合し、 β -lactam 抗生剤に本来の抗菌力を発揮させることができることとされている。

今回、われわれは、本剤につき基礎的、臨床的検討を行ったので、その結果を報告する。

I. 材料ならびに方法

1. 抗菌力

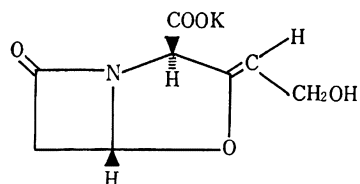
尿路感染症を有する患者の尿より分離した教室保存株

のうち、*Escherichia coli* 50株、*Proteus mirabilis* 50株、Indol (+) *Proteus* species 50株、*Klebsiella pneumoniae* 42株、*Enterobacter* species 44株、*Serratia marcescens* 50株、*Pseudomonas aeruginosa* 50株、*Citrobacter* species 34株、*Staphylococcus epidermidis* 35株 および *Enterococcus faecalis* 50株について、MIC-2000 システムを用いて、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。これらの細菌に対する MIC を測定した抗菌剤は TIPC, TIPC+CVA $2 \mu\text{g/ml}$, TIPC+CVA $10 \mu\text{g/ml}$, また BRL 28500 の比較薬剤として cefmetazole (CMZ), latamoxef (LMOX) に対する MIC も測定した。

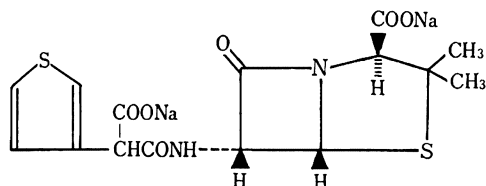
2. 臨床的検討

昭和 58 年 12 月から昭和 59 年 8 月まで札幌医科大学

Fig. 1 Chemical structures of clavulanic acid and ticarcillin



Potassium clavulanate



Sodium ticarcillin

学泌尿器科および旭川赤十字病院泌尿器科入院患者で、慢性複雑性尿路感染症を有する 24 例に BRL 28500 を投与し、治療成績を検討した。性別は、男 21 例、女 3 例で、年齢は 32~88 歳であった。投与量および投与方法は、BRL 28500 を 1 回 0.8~3.2 g を 1 日 2 回、朝夕、10 日間静脈注射にて投与した。臨床の効果判定は、UTI 薬効評価基準第 2 版に従って投与 5 日目に行い、また投与 10 日目にも同基準を準用して治療効果を検討した。投与 5 日目に UTI 薬効評価基準により治療効果を判定できた症例は、本剤を投与した 24 例中 15 例であった。

副作用については、他覚症状、所見の他、投与前後に一般臨床検査を施行し、投与前後における臨床検査の変動を検討した。

II. 成 績

(1) 抗菌力

1) *E. coli* (50 株) (Fig. 2)

TIPC の *E. coli* に対する MIC は、0.78~1.56 および 800 $\mu\text{g/ml}$ 以上にピークを有する 2 峰性の分布を示した。BRL 28500 でも、2 峰性の分布を示した。MIC 累積百分率では、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性菌では、BRL 28500 は TIPC と同等の抗菌力を示した。また、25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌に対しては CVA の β -lactamase 阻害作用が認められ、BRL 28500 が TIPC よりも強い抗菌力を示した。TIPC+CVA 10 $\mu\text{g/ml}$ では、全体として BRL 28500 よりやや良好な抗菌力を示した。TIPC+CVA 2 $\mu\text{g/ml}$ では、耐性菌で TIPC と TIPC+CVA 10 $\mu\text{g/ml}$ の中間の抗菌力を示し、耐性菌における CVA の β -lactamase 阻害作用が顕著にあらわれている。 β -lactamase

に影響を受けない CMZ, LMOX に対する MIC は、それぞれ 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下にピークを認め、BRL 28500 より抗菌力が優れていた。MIC₈₀ 値では TIPC が >800 $\mu\text{g/ml}$ であるのに対し、BRL 28500 では 100 $\mu\text{g/ml}$ と抗菌力の増強が明らかであった。

2) *K. pneumoniae* (42 株) (Fig. 3)

BRL 28500 の *K. pneumoniae* における MIC は 25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。MIC が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布する株は TIPC, BRL 28500 とともに 42 株中 5 株 (11.9%) と同数であったが、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布する株は、TIPC に対しては、全て 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布する耐性株であるが、BRL 28500 に対してはこのうち 6 株 (14.3%) が 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、これらの株は TIPC に CVA を配合することにより MIC が低下したと考えられる。BRL 28500 に対する MIC₅₀, MIC₈₀ 値はそれぞれ 25 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$ であり、TIPC の MIC₅₀ 値が 200 $\mu\text{g/ml}$, MIC₈₀ 値が >800 $\mu\text{g/ml}$ であるのと比較し、BRL 28500 のほうが強い抗菌力を示していた。BRL 28500 に対する MIC 分布は、CMZ, LMOX よりも明らかに偏り、抗菌力はこれら 2 剤よりも劣る成績であった。

3) *P. mirabilis* (50 株) (Fig. 4)

BRL 28500 の *P. mirabilis* に対する MIC は、0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認め、86% が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。TIPC に対して MIC が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した 7 株の耐性株では全株 BRL 28500 で低下を示したが、これらの MIC は 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。MIC 累積百分率では、LMOX より抗菌力は劣っていたが、CMZ よりも 1 段階優れた抗菌力を示した。MIC₅₀, MIC₈₀ 値は、ともに 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。

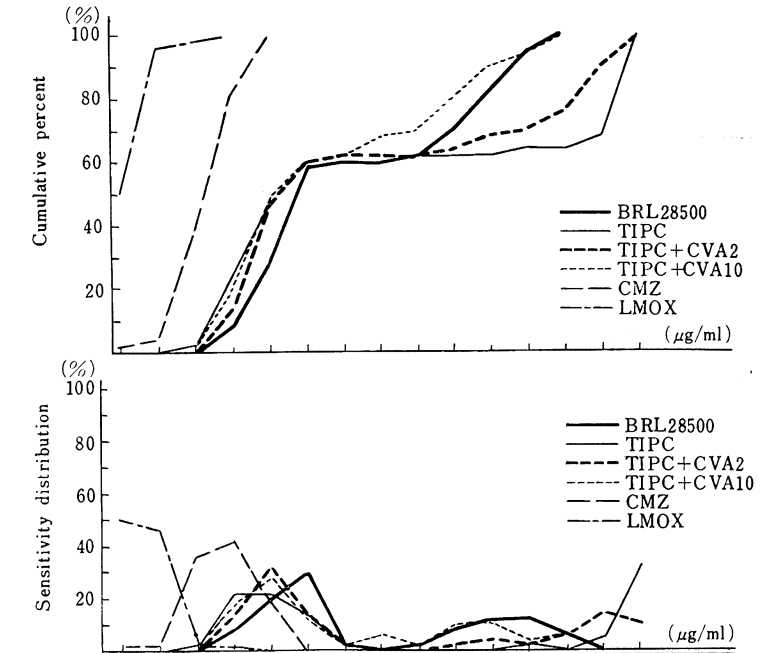
4) Indol (+) *Proteus* spp. (50 株) (Fig. 5)

BRL 28500 の Indol (+) *Proteus* spp. に対する MIC のピークは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に認められたが、全体としては 0.78~800 $\mu\text{g/ml}$ まで幅広い分布を示した。MIC 累積百分率では、TIPC よりはわずかに強い抗菌力を示していた。BRL 28500 の MIC₅₀, MIC₈₀ 値はそれぞれ、6.25 $\mu\text{g/ml}$, 25 $\mu\text{g/ml}$ を示し、CMZ, LMOX より、抗菌力が劣っていた。

5) *Enterobacter* spp. (44 株) (Fig. 6)

BRL 28500 の *Enterobacter* spp. に対する MIC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ から >800 $\mu\text{g/ml}$ まで広く分布し、11 株 (25%) が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下、33 株 (75%) が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布した。MIC₅₀, MIC₈₀ 値はそれぞれ 200 $\mu\text{g/ml}$, 800 $\mu\text{g/ml}$ で TIPC よりはやや良好な抗菌力を示し、CMZ とはほぼ同等の抗菌力を示した。抗菌力を測定した抗菌剤では LMOX が、最も良好な抗菌力を示し

Fig. 2 Sensitivity distribution of isolated *E. coli*, 50 strains (10⁵ cells/ml)



Drug	MIC	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	Total
BRL28500				4	10	15	1			1	4	6	6	3			50
TIPC			1	11	11	7	1							1	2	16	50
TIPC+CVA2				7	16	7	1			1	2	1	3	7	5		50
TIPC+CVA10			1	9	14	6	1	3	1	5	5	2	3				50
CMZ		1	1	18	21	9											50
LMOX		25	23	1	1												50

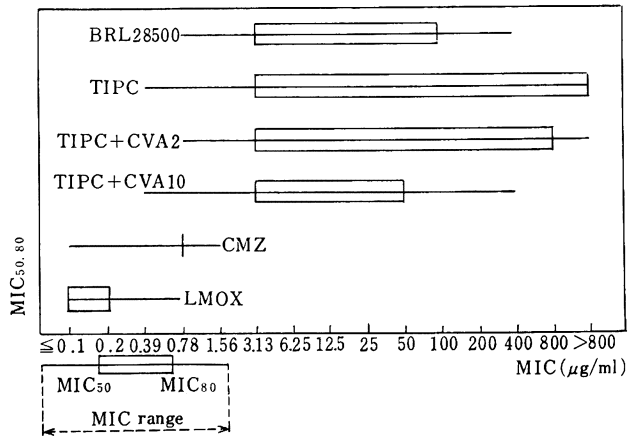
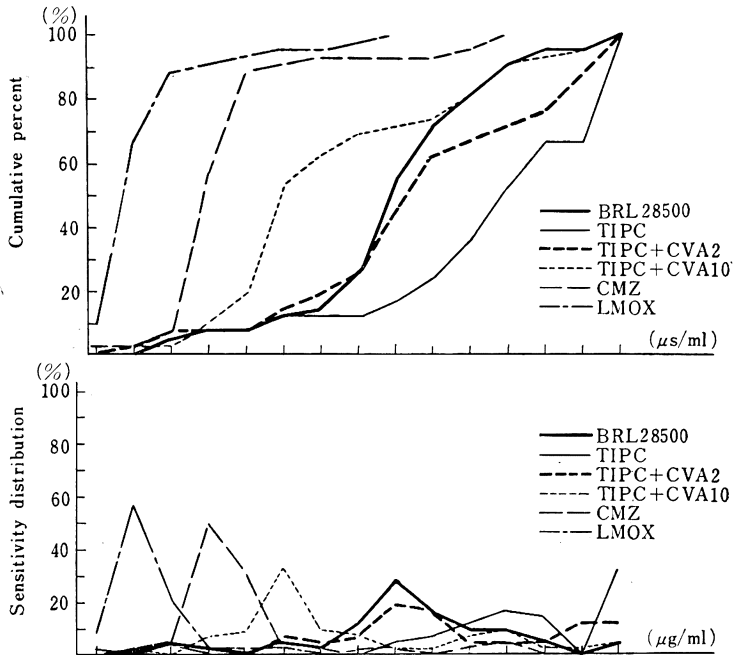


Fig.3 Sensitivity distribution of isolated *K. pneumoniae*, 42 strains (10⁵ cells/ml)



Drug \ MIC	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	Total
BRL 28500		2	1		2	1	5	12	7	4	4	2			2	42
TIPC		1	2						2	3	5	7	6		14	42
TIPC+CVA2		1	2		3	2	3	8	7	2	2	2	5	5		42
TIPC+CVA10		1		3	4	14	4	3	1	1	3	4	1	1	2	42
CMZ	1		2	21	13	1	1				1	2				42
LMOX	4	24	9	1	1	1		1	1							42

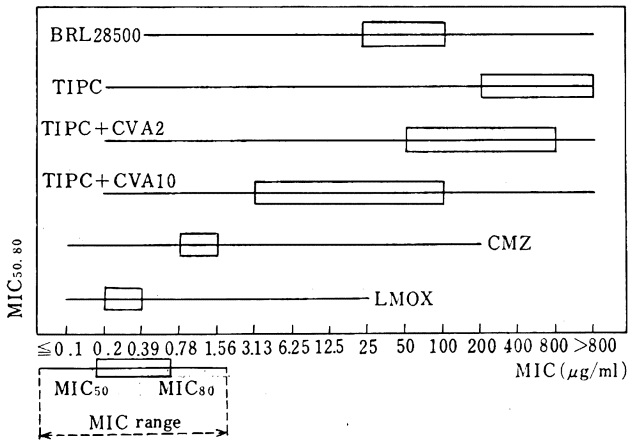


Fig. 4 Sensitivity distribution of isolated *P. mirabilis*, 50 strains (10^5 cells/ml)

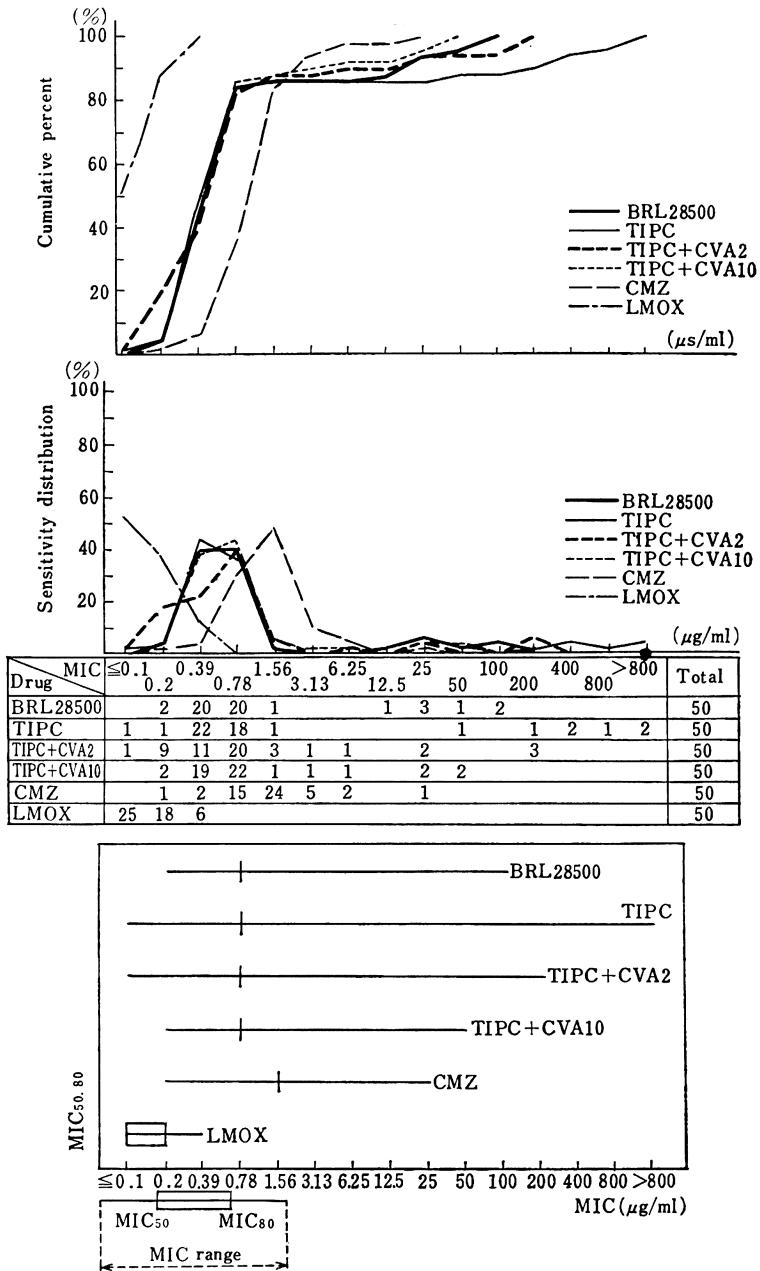


Fig. 5 Sensitivity distribution of isolated Indole (+) *Proteus* sp., 50 strains (10⁵ cells/ml)

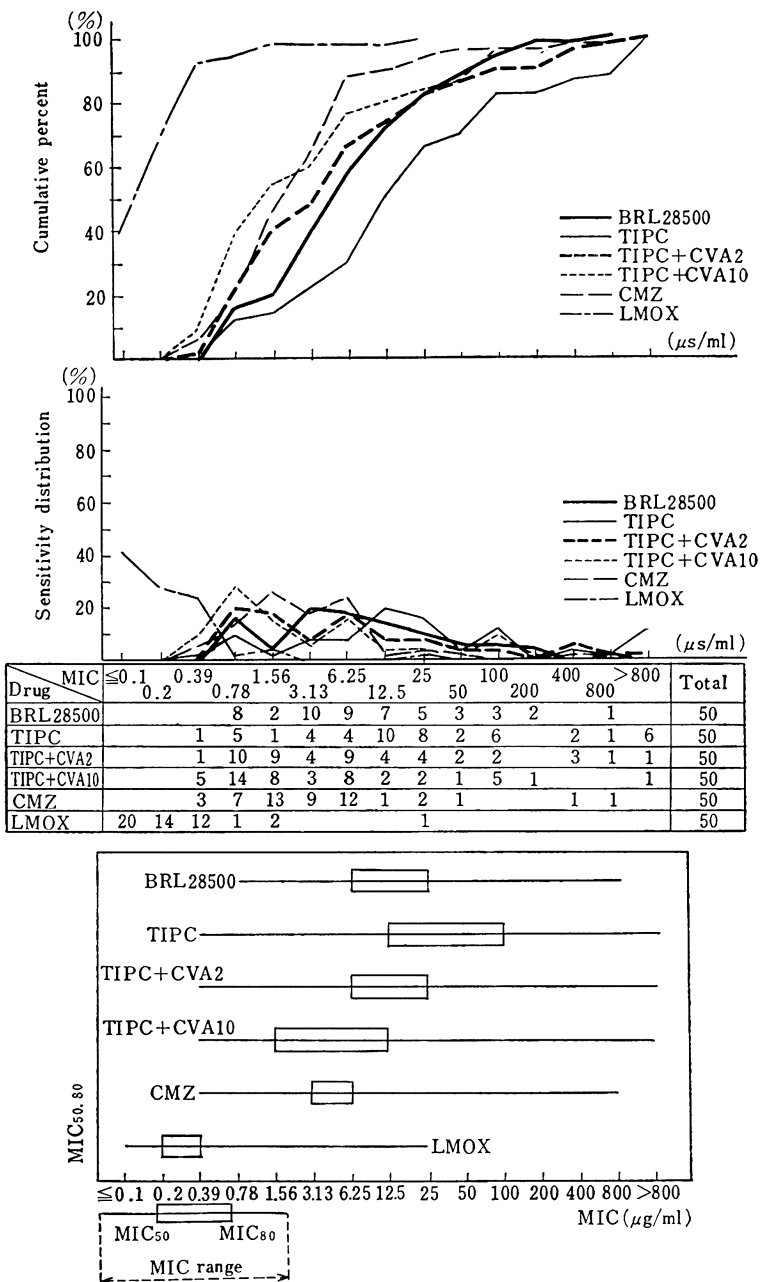


Fig. 6 Sensitivity distribution of isolated *Enterobacter* sp., 44 strains (10⁵ cells/ml)

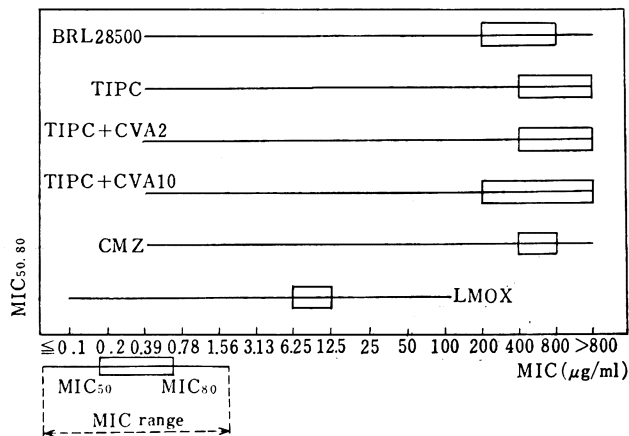
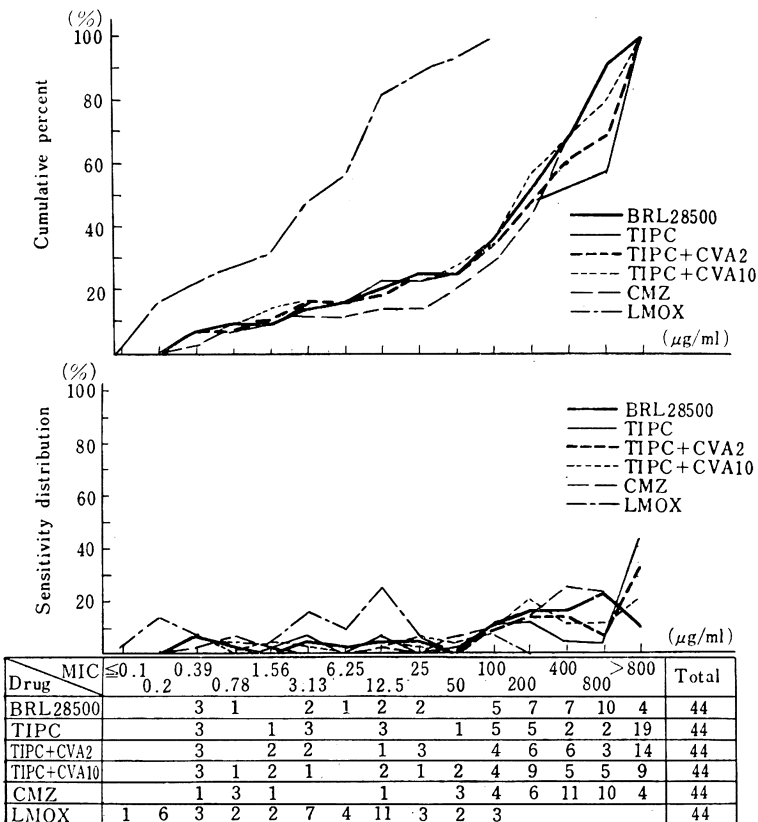


Fig. 7 Sensitivity distribution of isolated *Citrobacter* sp., 34 strains (10⁵ cells/ml)

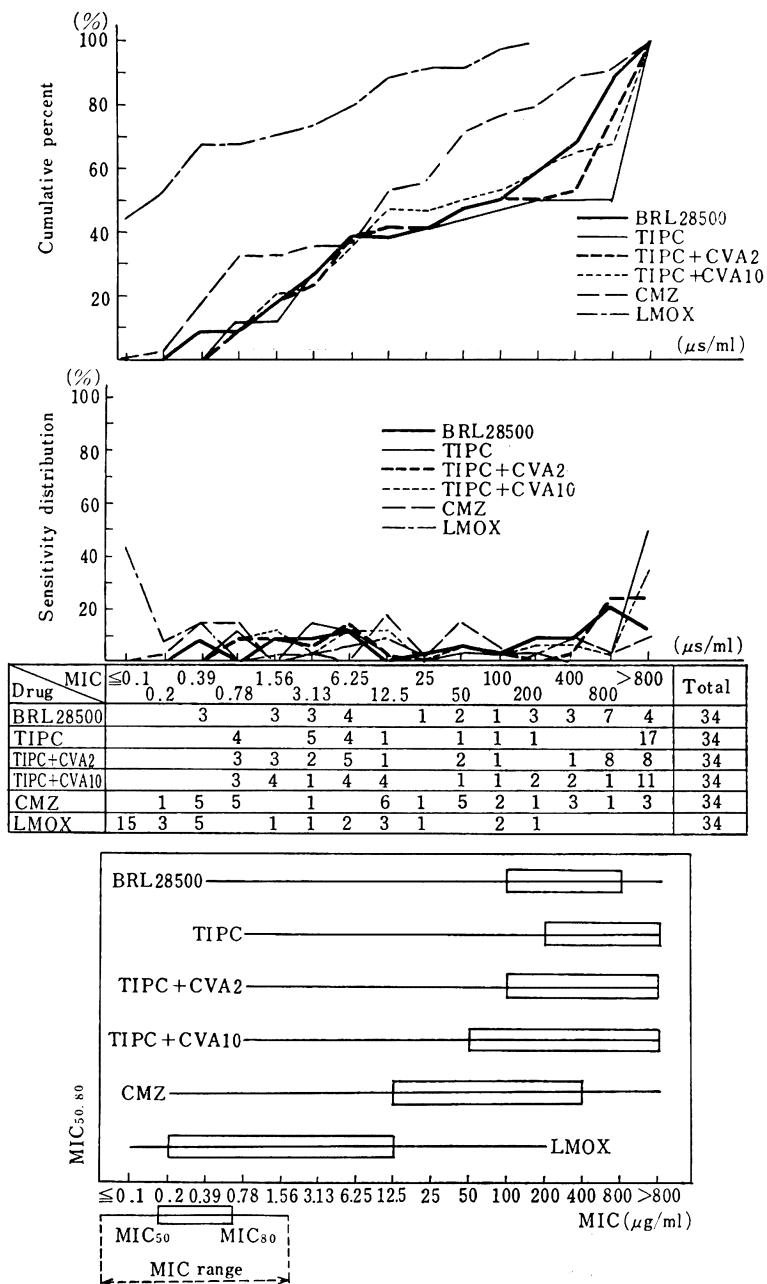


Fig. 8 Sensitivity distribution of isolated *S. marcescens*, 50 strains (10⁵ cells/ml)

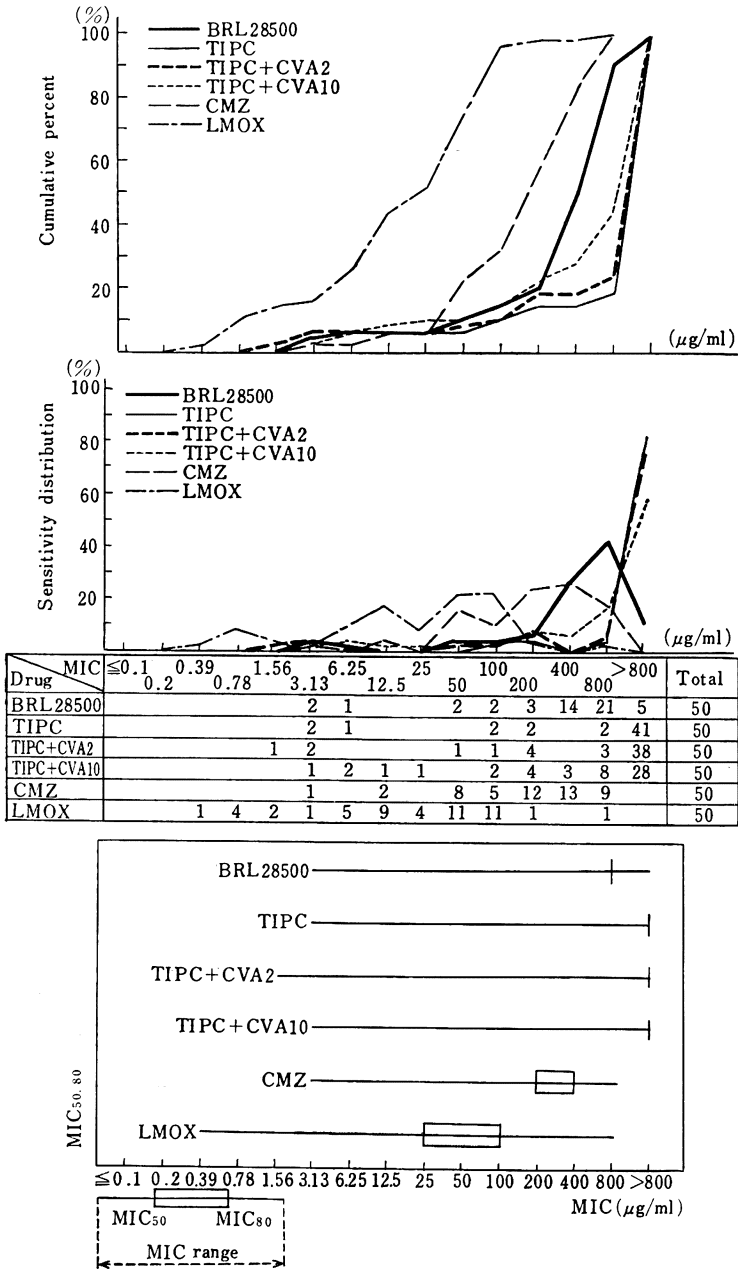


Fig. 9 Sensitivity distribution of isolated *P. aeruginosa*, 50 strains (10^8 cells/ml)

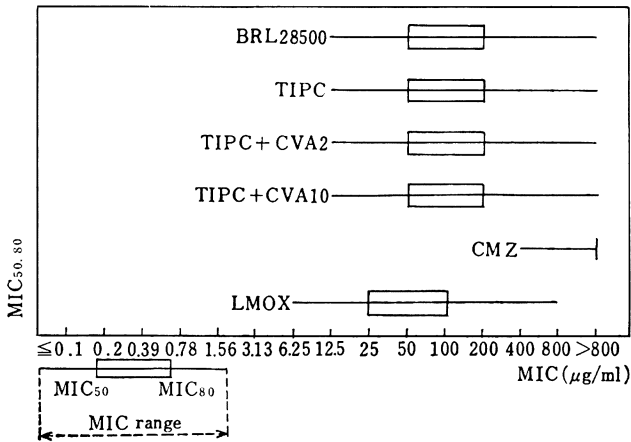
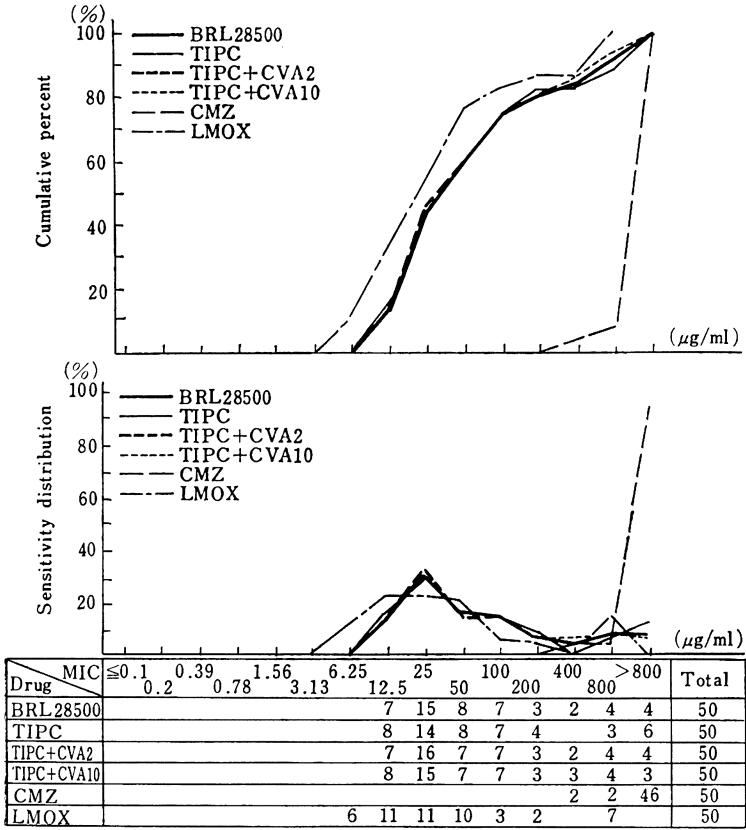


Fig. 10 Sensitivity distribution of isolated *S. epidermidis*, 35 strains (10⁵ cells/ml)

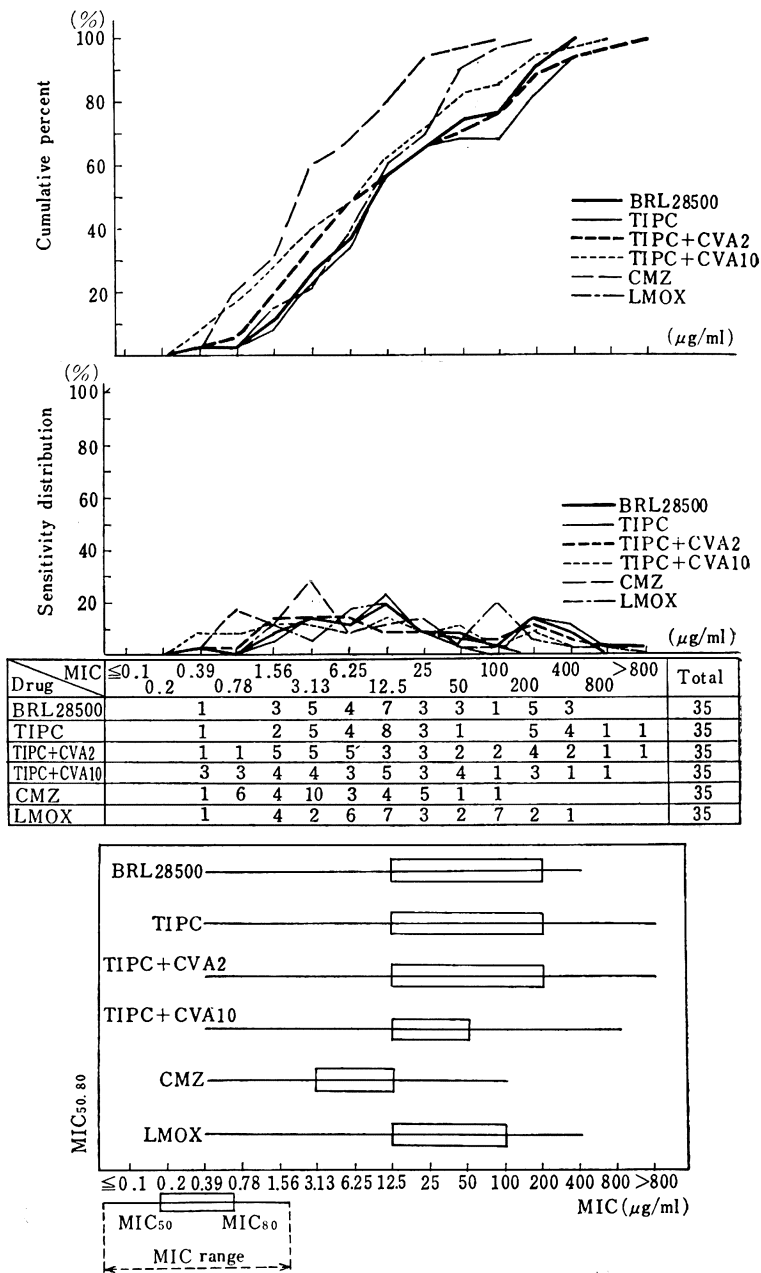
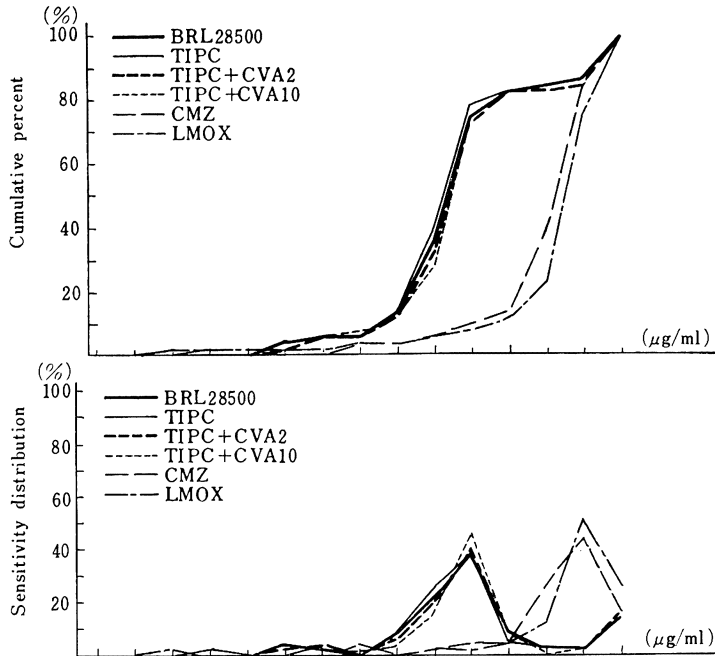
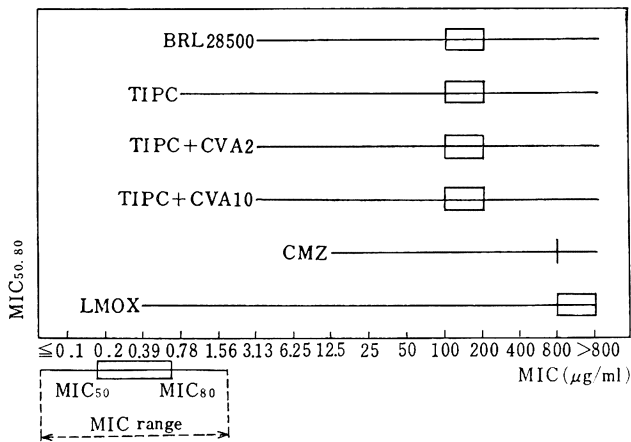


Fig.11 Sensitivity distribution of isolated *E. faecalis*, 50 strains (10^8 cells/ml)



Drug	MIC	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	Total
BRL28500							2	1		4	11	19	4	1	1	7	50
TIPC				1			2		4	13	19	2	1	1	7	50	
TIPC-CVA2					1	2		3	10	20	5				1	8	50
TIPC+CVA10						2	1	1	2	8	23	4			1	8	50
CMZ									2		1	2	2	13	22	8	50
LMOX			1							1	1	1	2	6	25	13	50



た。

6) *Citrobacter* spp. (34 株) (Fig. 7)

BRL 28500 の *Citrobacter* spp. に対する MIC は、0.39 $\mu\text{g/ml}$ から 800 $\mu\text{g/ml}$ 以上に広く分布し、13 株 (38.2%) が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。抗菌力は、TIPC, TIPC+CVA 2 $\mu\text{g/ml}$, TIPC+CVA 10 $\mu\text{g/ml}$ とほぼ同等で、MIC 累積百分率および、MIC₅₀, MIC₈₀ 値では CMZ, LMOX より抗菌力が劣っていた。

7) *S. marcescens* (50 株) (Fig. 8)

BRL 28500 の *S. marcescens* に対する MIC は、47 株 (94%) が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、ほとんどの株が耐性であった。他の抗生剤では、LMOX が比較的良好的な抗菌力を示していた。

8) *P. aeruginosa* (50 株) (Fig. 9)

BRL 28500 の *P. aeruginosa* に対する MIC は、すべて 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。BRL 28500 は、TIPC と MIC 累積百分率、MIC₅₀, MIC₈₀ 値で、ほぼ同等の抗菌力を示し、CVA による β -lactamase 阻害作用は認められなかった。CMZ よりは良好的な抗菌力を示したが、LMOX よりは抗菌力が劣っていた。

9) *S. epidermidis* (35 株) (Fig. 10)

BRL 28500 の *S. epidermidis* に対する MIC は 0.39 ~ 400 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、TIPC もほとんど同じ傾向を示している。MIC 累積百分率および MIC₅₀, MIC₈₀ 値では TIPC と同等の抗菌力を示し、CVA の β -lactamase 阻害作用による抗菌力の増強は認められなかった。なお、LMOX もほぼ同程度の抗菌力を示し、今回 MIC を測定した抗生剤では、CMZ が最も良好的な抗菌力を示した。

10) *E. faecalis* (50 株) (Fig. 11)

BRL 28500, TIPC とともに *E. faecalis* に対する MIC は、100 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し、両剤に対しては 3 株 (6%) が感受性を示すのみであった。*S. epidermidis* と同様に CVA による抗菌力の増強は認められなかった。

2. 臨床的検討

慢性複雑性尿路感染症症例についての詳細を Table 1 に示す。症例 2, 9, 10, 15 は 1 回 0.8 g, 1 日 2 回投与であり、症例 7, 11 は、1 回 3.2 g を 1 日 2 回投与した症例である。その他の症例では、1 回 1.6 g を 1 日 2 回投与を行った。ただし、症例 3 および 5 では、各々、8 日目、あるいは 9 日目より、薬剤を 1 回 3.2 g 1 日 2 回投与とした。このうち、14 例については、10 日間の長期投与での総合臨床効果を検討することができた。

Table 2 は、本剤を 1 回 0.8, 1 日 2 回投与と症例のうち、5 日目判定のできた 4 例の総合臨床効果であるが、

著効 1 例、有効 1 例、無効 2 例で、総合有効率は 50% であった。

Table 3 は、本剤を 1 回 1.6 g 1 日 2 回投与した症例のうち 5 日目判定のできた 9 例の総合臨床効果であるが、著効 3 例、有効 3 例、無効 3 例で、総合有効率は 67% であった。

Table 4 は、1 回 3.2 g を 1 日 2 回投与した症例のうち、5 日目判定のできた 2 例の総合臨床効果であるが、有効 1 例、無効 1 例で、総合有効率は 50% であった。

Table 5 は、1 回 0.8 g から 3.2 g を 1 日 2 回投与した症例をあわせた 10 日間の長期投与と症例 14 例の総合臨床効果である。著効 3 例、有効 7 例、無効 4 例であり、有効率は 71% であった。その同症例における 5 日目の総合臨床効果を右下に示したが、有効率は 57% で、10 日間投与において、臨床効果が上昇する傾向が認められた。

Table 6 は、全投与症例をあわせ、UTI 病態群別にみた 5 日目の総合臨床効果である。G-1 群に対しては 4 例中著効 1 例、有効 2 例、無効 1 例で総合有効率 75%、G-2 群では 3 例中著効 1 例、有効 2 例で総合有効率 100%、G-4 群では 2 例中著効 1 例、有効 1 例で総合有効率 100%、G-5 群では 2 例中無効 2 例で総合有効率 0%、G-6 群では 4 例中、著効 1 例、無効 3 例で総合有効率は 25% であった。したがって、単独菌感染症全体では、9 例中著効 3 例、有効 5 例、無効 1 例で総合有効率は 88.9% と良好的な成績であったのに対し、複数菌感染症では、著効 1 例、無効 5 例で総合有効率 16.7% に過ぎなかった。

また、主治医判定を検討できた 23 例においては、著効 11 例、有効 3 例、やや有効 4 例、無効 5 例で、有効以上の有効率は 60.9% であった。

Table 7 は、病態群別による 10 日の長期投与後の判定である。G-1 群に対しては、3 例中有効 2 例、無効 1 例で、総合有効率は 66.7%、G-2 群では、3 例中、著効 1 例、有効 2 例で総合有効率 100%、G-4 群については、2 例中著効 1 例、有効 1 例で総合有効率 100%、G-5 群に対しては、2 例中無効 2 例で総合有効率 0%、G-6 群では、著効 1 例、有効 2 例、無効 1 例で、総合有効率は 75% であった。したがって、10 日間投与において、単独菌感染症では 8 例中著効 2 例、有効 5 例、無効 1 例で総合有効率 87.5% であったのに対し、複数菌感染症は、著効 1 例、有効 2 例、無効 3 例で総合有効率は 50% となり、5 日間投与と比較し、複数菌感染症では、総合有効率の上昇が単独菌感染よりも顕著であった。

Table 8 は、複雑性尿路感染症症例から起炎菌として分離された 9 菌種 21 株に対する細菌学的効果である。

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

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Catheter (Route)	UTI group	Treatment			Pyuria *	Symptoms*	Bacteriuria*						Evaluation**			Side effects Remarks		
					Dose (g x 1/day)	Route	Days			Count	Species	BRL 28500	TIPC	TIPC+CVA(2)	β -lactamase	UTI 5 days	UTI 10 days	Dr. 5 days/10 days			
1 I.W. M	75	Chr. cystitis Urethral injury	+ Cystostomy	G-1	1.6 x 2	i.v.	5	-	-	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	400	400	+	Excellent	Excellent/	-	
2 K.S. M	88	Chr. cystitis Prostatic cancer	+ Urethra	G-1	0.8 x 2	i.v.	10	-	-	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	50	50	+	Moderate	Moderate	Good/	-
3 Y.K. M	74	Chr. cystitis B.P.H.	+ Urethra	G-1	1.6 x 2 3.2 x 2	i.v.	7 3	-	-	10 ⁷	100	100	100	100	100	100	+	Moderate	Moderate	Good/	-
4 M.A. F	71	Chr. pyelonephritis *Status of ureterostomy Post op. B.T.	+ Ureter	G-1	1.6 x 2	i.v.	10	-	-	10 ⁵	>800	>800	>800	>800	>800	>800	-	Poor	Poor	Poor/	-
5 G.K. M	71	Chr. cystitis B.N.C.	-	G-2	1.6 x 2 3.2 x 2	i.v.	8 2	+++	-	10 ⁶	200	200	200	200	200	200	+	Excellent	Moderate	Excellent/	-
6 A.K. M	71	Chr. cystitis op. B.P.H.	-	G-2	1.6 x 2	i.v.	10	-	-	10 ⁵	400	200	200	200	200	200	+	Moderate	Excellent	Excellent/	-
7 K.K. M	74	Chr. cystitis op. B.P.H.	-	G-2	3.2 x 2	i.v.	10	-	-	10 ⁴	400	200	200	200	200	200	+	Moderate	Moderate	Excellent	-
8 K.Y. M	81	Chr. cystitis op. B.P.H.	-	G-4	1.6 x 2	i.v.	10	-	-	10 ⁶	100	100	100	100	100	100	+	Moderate	Excellent	Excellent/	-

* Before treatment
 * : UTI : Criteria by the committee of UTI
 After 5 days treatment
 Dr. : Dr's evaluation
 After 10 days treatment
 B.T. : Bladder tumor
 Symptoms : Pollakisuria or micturition
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
 B.N.C. : Bladder neck constricture

Table 1-2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*						Evaluation**			Side effects Remarks				
					Dose (g×t/day)	Route Days			Count	Species	BRL 28500 10 ⁶	TIPC 10 ⁶	TIPC 10 ⁸	TIPC+CVA(2) 10 ⁶	TIPC+CVA(2) 10 ⁸	β-lactamase	UTI 5 days		UTI 10 days	Dr. 5 days/ 10 days		
9 G.N.	79 M	Chr. cystitis	—	G-4	0.8×2	i.v.	10	—	—	10 ⁶	<i>S. marcescens</i>	400	>800	>800	800	400	+	Excellent	Moderate	Excellent/	—	
		10 ⁵								<i>E. faecalis</i>	50	100	50	25	—	—						
10 M.K.	71 F	Chr. pyelonephritis	+ Nephrostomy	G-5	0.8×2	i.v.	10	—	+	10 ⁶	<i>S. marcescens</i>	100	>800	>800	200	200	+	Poor	Poor	Poor/	—	
		10 ⁴								<i>S. marcescens</i>	200	100	>800	200	200	—						
11 T.H.	75 M	Chr. cystitis	+ Urethra	G-5	3.2×2	i.v.	10	—	±	10 ⁷	<i>P. aeruginosa</i>	6.25	12.5	12.5	12.5	12.5	+	Poor	Poor	Poor/	—	
		10 ⁵								<i>E. faecalis</i>	50	50	50	50	50	—						
12 S.M.	84 M	Prostatic cancer	—	G-6	1.6×2	i.v.	10	—	—	10 ⁶	<i>P. aeruginosa</i>	100	400	400	200	100	+	Excellent	Moderate	Excellent/	—	
		10 ⁶								<i>E. faecium</i>	50	50	50	50	50	—						
13 S.I.	82 M	Chr. cystitis	—	G-6	1.6×2	i.v.	10	—	±	10 ⁷	<i>K. oxyloca</i>	50	>800	>800	100	25	+	Poor	Excellent	Fair/	—	
		10 ⁵								<i>S. marcescens</i>	200	200	200	100	50	—						
											10 ³	<i>E. faecium</i>	400	400	400	400	—					
											10 ⁷	<i>S. marcescens</i>	100	50	50	100	25	+				
											10 ⁵	<i>S. marcescens</i>	200	200	200	200	200	+				
											<10 ³	<i>T. glabrata</i>	—	—	—	—	—	—				
											—	<i>Candida</i> sp.	—	—	—	—	—	—				

* Before treatment
After 5 days treatment
After 10 days treatment

** UTI : Criteria by the committee of UTI
Dr. : Dr's evaluation
B.N.C. : Bladder neck constricture
N.g.B. : Neurogenic bladder
E.T. : Bladder tumor
B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

Symptoms : Pollakisuria or micturition
E.T. : Bladder tumor

Table 1-3 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Catheter (Route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Species	Count	Bacteriuria*						Evaluation**			Side effects Remarks								
					Dose (g x t/day)	Route	Days				BRL 28500	TIPC	TIPC + CVA(2)	β -lactamase	UTI 5 days	UTI 10 days	Dr. 5 days/10 days											
14 S.H.	75 M	Chr. cystitis Post op. B.P.H.	—	G-6	1.6 x 2	i.v.	10	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	400	>800	400	400	+	Poor/	—						
									<i>S. marcescens</i>	—	—	—	—	100	>800	200	200	+	Moderate									
									<i>A. calcoaceticus</i>	10 ³	6.25	12.5	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	+										
15 M.K.	80 M	Chr. cystitis Prostatic cancer	—	G-6	0.8 x 2	i.v.	10	±	<i>E. cloacae</i>	10 ³	400	>800	400	400	25	50	100	50	25	+	Fair/	—						
									<i>Staphylococcus sp.</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			—	—	—	—	—	
									<i>Candida sp.</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			—	—	—	—	—	—
16 N.M.	67 M	Chr. pyelonephritis B.P.H. Bilateral hydronephrosis	—	—	1.6 x 2	i.v.	10	—	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	25	800	400	100	50	50	50	50	50	50	+	Excellent/	—					
									<i>E. faecalis</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			—	—	—	—	
									<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	200	800	400	400	200	200	200	200	200	200	200			200	200	200	200	—
17 T.Y.	78 M	Chr. cystitis B.N.C.	—	—	0.8 x 2	i.v.	10	—	<i>F. odoratum</i>	10 ⁵	200	100	100	25	25	25	25	25	25	+	Excellent/	—						
									<i>A. faecalis</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			—	—	—	—	—	
									<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50			50	50	50	50	50	—
18 N.M.	71 M	Chr. cystitis B.P.H.	+	Urethra	0.8 x 2	i.v.	10	+	<i>E. faecium</i>	<10 ³	800	>800	800	800	800	>800	800	800	—	Good/	—							
									<i>S. epidermidis</i>	10 ³	100	800	100	50	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5			12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	—	
									<i>E. faecalis</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			—	—	—	—	—	—	—
19 S.T.	87 F	Chr. cystitis B.T.	—	—	0.8 x 2	i.v.	10	+	<i>P. cephalica</i>	10 ³	>800	>800	>800	>800	>800	>800	>800	>800	>800	—	Fair/	—						
									<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	12.5	25	25	25	25	25	25	25	25	25			25	25	25	25	25	—
									<i>E. faecalis</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			—	—	—	—	—	—

* Before treatment
 After 5 days treatment
 After 10 days treatment

** UTI : Criteria by the committee of UTI
 Dr. : Dr's evaluation
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
 B.N.C. : Bladder neck constricture
 B.T. : Bladder tumor

Table 1-4 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Catheter (Route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Species	Count	Bacteriuria*						Evaluation**			Side effects Remarks
					Dose (g x t day)	Route	Days				BRL 28500	TIPC	TIPC + CVA(2)	β - lactamase	UTI 5 days	UTI 10 days	Dr. 5 days/ 10 days			
20 S.M.	84 M	Chr. cystitis	+ Urethra		-	-	+	/	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	+				
		6.25								6.25	100	6.25	3.13	3.13						
21 S.U.	47 M	Prostatic cancer			-	-	-	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	+				Fair/
		1.56								0.78	6.25	3.13	0.78	0.78						
22 K.S.	83 M	Chr. cystitis Post op. B.P.H.	+ Cystostomy		-	-	-	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	+				Poor/
		400								400	>800	>800	400	400						
23 H.I.	32 M	Chr. cystitis N.g.B.	+ Cystostomy		-	-	+	10 ³	10 ³	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	+				Excellent/
		300								200	>800	>800	400	200						
24 K.I.	46 M	Chr. cystitis Urethral injury	+ Cystostomy		-	-	-	10 ⁷	10 ⁷	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	+				Excellent/
		0.78								0.78	0.78	0.78	0.78	0.78						

* Before treatment
 After 5 days treatment
 After 10 days treatment
 ** UTI : Criteria by the committee of UTI
 Dr. : Dr's evaluation
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
 N.g.B. : Neurogenic bladder

Table 2 Overall clinical efficacy of BRL28500 in complicated U.T.I.
(0.8g×2/day, 5days treatment)

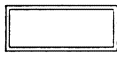
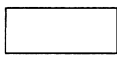
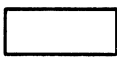
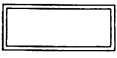
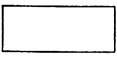
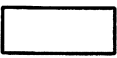
Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	1		1
Decreased				(%)
Replaced				(%)
Unchanged	1		1	2 (50%)
Effect on pyuria	2 (50%)	(%)	2 (50%)	Case total 4
 Excellent	1 (25%)		Overall effectiveness rate 2/4 (50%)	
 Moderate	1 (25%)			
 Poor	2 (50%)			

Table 3 Overall clinical efficacy of BRL28500 in complicated U.T.I.
(1.6g×2/day, 5days treatment)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	3		2
Decreased				(%)
Replaced	1		1	2 (22%)
Unchanged	1	1		2 (22%)
Effect on pyuria	5 (56%)	1 (11%)	3 (33%)	Case total 9
 Excellent	3 (33%)		Overall effectiveness rate 6/9 (67%)	
 Moderate	3 (33%)			
 Poor	3 (33%)			

起炎菌種では、*S. marcescens* が8株と最も多く、次に *P. aeruginosa* の4株、*E. cloacae*、*E. faecalis* の2株、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*、*S. hyicus*、*E. faecium* がそれぞれ1株であった。それらの菌消失率は

76.2%であり、特にかっこの β -lactamase 産生株のみをみると、菌消失率は、18株中14株の77.8%であった。一方、5日間投与後の出現菌は、*E. faecium* 2株、*E. cloacae* 1株、*K. pneumoniae* 1株、*A. calcoaceticus*

Table 4 Overall clinical efficacy of BRL 28500 in complicated U.T.I.
(3.2g×2/day, 5 days treatment)

Pyuria \ Bacteriuria	Pyuria			Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated			1	1 (50%)
Decreased				(%)
Replaced				(%)
Unchanged		1		1 (50%)
Effect on pyuria	(%)	1 (50%)	1 (50%)	Case total 2
	Excellent	(%)	Overall effectiveness rate 1/2 (50%)	
	Moderate	1 (50%)		
	Poor	1 (50%)		

Table 5 Overall clinical efficacy of BRL 28500 in complicated U.T.I.
(0.8~3.2g×2/day, 10 days treatment)

Pyuria \ Bacteriuria	Pyuria			Effect on bacteriuria		
	Cleared	Decreased	Unchanged			
Eliminated	3	1		4 (29%)		
Decreased						
Replaced	4	2	2	8 (57%)		
Unchanged		1	1	2 (14%)		
Effect on pyuria	7 (50%)	4 (29%)	3 (21%)	Case total 14		
	Excellent	3 (21%)	Overall effectiveness rate 10/14 (71%)			
	Moderate	7 (50%)			Excellent	3 (21%)
	Poor	4 (29%)			Moderate	5 (36%)
			Poor	6 (43%)		
				8/14 (57%)		

5 days result in same cases

1株, *P. cepacia* 1株, *Corynebacterium* 1株, *Candida* sp. 1株, *T. glabrata* 2株の計 10 株であった。

Table 9 は、複雑性尿路感染症例起炎菌の MIC と菌消失率との関連性である。グラム陰性桿菌では、MIC

が 6.25 から >100 µg/ml まで広く分布し、菌消失率は 17 株中 13 株 76.5% であった。グラム陽性球菌では、菌消失率は 4 株中 3 株 75% であった。

3. 副作用

Table 6 Overall clinical efficacy of BRL 28500 classified by the type of infection (after 5 days treatment)

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1 st group (Catheter indwelt)	4 (26.7%)	1	2	1	75 %
	2 nd group (Post prostatectomy)	3 (20 %)	1	2		100 %
	3 rd group (Upper U.T.I.)					
	4 th group (Lower U.T.I.)	2 (13.3%)	1	1		100 %
	Sub total	9 (60 %)	3	5	1	88.9%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelt)	2 (13.3%)			2	0 %
	6 th group (Catheter not indwelt)	4 (26.7%)	1		3	25 %
	Sub total	6 (40 %)	1		5	16.7%
Total		15 (100 %)	4	5	6	60 %

Table 7 Overall clinical efficacy of BRL 28500 classified by the type of infection (after 10 days treatment)

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1 st group (Catheter indwelt)	3 (21.4%)		2	1	66.7%
	2 nd group (Post prostatectomy)	3 (21.4%)	1	2		100 %
	3 rd group (Upper U.T.I.)					
	4 th group (Lower U.T.I.)	2 (14.3%)	1	1		100 %
	Sub total	8 (57.1%)	2	5	1	87.5%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelt)	2 (14.3%)			2	0 %
	6 th group (Catheter not indwelt)	4 (28.6%)	1	2	1	75 %
	Sub total	6 (42.9%)	1	2	3	50 %
Total		14 (100 %)	3	7	4	71.4%

Table 8 Bacteriological response to BRL 28500 in complicated U.T.I. (after 5 days treatment)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	Strains appearing* after 5 days treatment	Strains appearing* after 10 days treatment
<i>S. marcescens</i>	8 [8]	6 [6](75%)	2 [2](25%)		
<i>P. aeruginosa</i>	4 [4]	2 [2](50%)	2 [2](50%)		1
<i>E. cloacae</i>	2 [2]	2 [2](100%)		1 [1]	
<i>E. coli</i>	1 [1]	1 [1](100%)			
<i>K. pneumoniae</i>	1 [1]	1 [1](100%)		1	
<i>K. oxytoca</i>	1 [1]	1 [1](100%)			
<i>E. faecalis</i>	2	2 (100%)			2
<i>S. hyicus</i>	1 [1]	1 [1](100%)			
<i>E. faecium</i>	1		1 (100%)	2	2
<i>A. calcoaceticus</i>				1 [1]	
<i>P. cepacia</i>				1 [1]	
<i>Corynebacterium</i> sp.				1	
<i>Flavobacterium</i> spp.					2 [1]
<i>A. faecalis</i>					1 [1]
<i>Staphylococcus</i> sp.					1 [1]
<i>Candida</i> spp.				1	5
<i>T. glabrata</i>				2	
Total	21 [18]	16 [14](76.2%)	5 [4](23.8%)	10	14

* Regardless of bacterial count

[] : β -lactamase (+)

本剤投与による副作用を検討できた 24 例中、本剤によると思われる下痢を 1 例に認めた。副作用出現率は、4.2% であった。この例は、3 日後に投与を中止し、その後、改善した。

次に、各種臨床検査に対する影響を Fig. 12~15 に示す。末梢血液検査（赤血球、Ht、Hb、白血球、血小板）では、本剤によると思われる異常は認められなかった。

肝機能検査（GOT、GPT、Al-P、総 Bilirubin）においては、1 例で GOT が 33 から 50、GPT が 45 から 69 へ上昇した。腎機能検査（BUN、S-creatinine）においては 1 例で BUN が 15 から 24 へ上昇したが、これは基礎疾患によるもので本剤との因果関係はないと考えられた。

Fig. 12 Influence of BRL 28500 on clinical laboratory examination

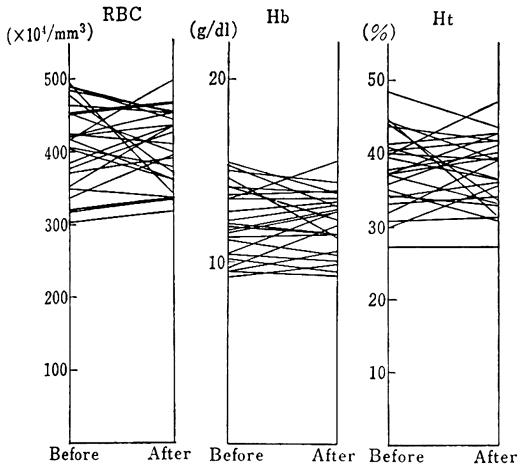


Fig. 13 Influence of BRL 28500 on clinical laboratory examination

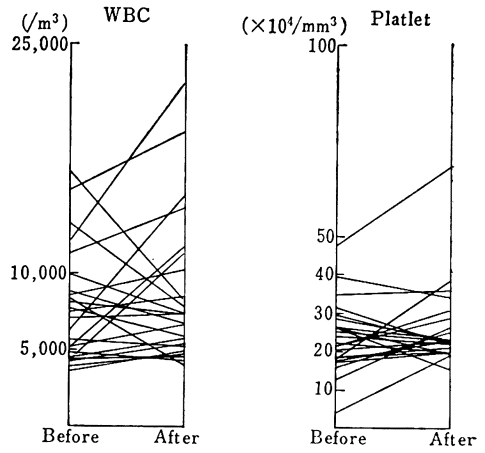


Fig. 14 Influence of BRL 28500 on clinical laboratory examination

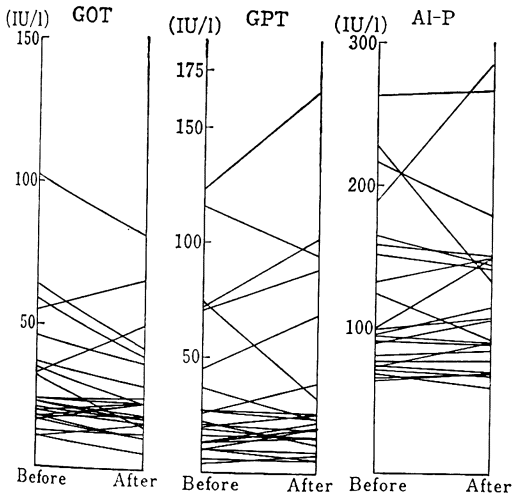
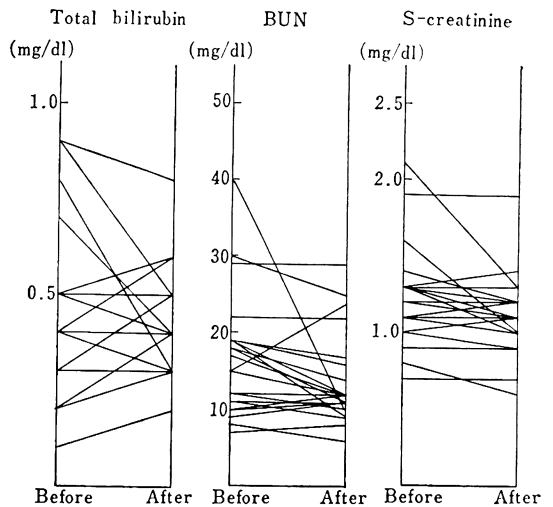


Fig. 15 Influence of BRL 28500 on clinical laboratory examination



III. 考 案

近年、ペニシリン系、およびセフェム系の β -lactam 系抗生剤は、抗菌スペクトラムの広さと安全性に優れていることより、広く臨床使用されている。しかし、これらの抗生剤に対し、耐性となる β -lactamase 産生菌による感染症の増加が問題となってきた。CVA は、1977 年 *Streptomyces clavuligerus* の代謝産物として発見され、penicillinase (PCase) 型 β -lactamase と不可逆的に結合し、その酵素活性を不活化することが明らかとなっている。CVA は *in vitro* では、penicillin 系抗生剤の併用による MIC の低下が報告されている。また、すでに CVA と amoxicillin (AMPC) の 1:2 の合剤である BRL 28500 においては CVA の β -lactamase 阻害作用による抗菌力の増強が明らかとなっている⁶⁾。

新しく英国ビーチャム社で開発された BRL 28500 は、 β -lactamase 阻害剤の CVA と TIPC を配合した注射用抗生剤である。今回、私たちは本剤に関し若干の基礎的、臨床的検討を行ったので、その結果について考察を加えたい。

1. 抗菌力

本剤は、TIPC と同様にグラム陰性菌、グラム陽性菌に対して広範囲なスペクトラムを持つ。しかも β -lactamase 産生 TIPC 耐性菌に対しても、CVA により抗菌力が増強されることが知られている。今回の MIC の測定は、MIC 2000 システムで行なったが、角井ら⁷⁾が、 10^5 cfu/ml の接種菌量で日本化学療法学会標準法の

10^6 cfu/ml の接種菌量での結果と、高い一致率が認められることを報告しており、当施設では、 10^5 cfu/ml の接種菌量で、MIC 2000 システムを用いて、MIC の測定を行なっている。我々の検討では、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Indole (+) Proteus spp.* において、TIPC 耐性菌に対して明らかな抗菌力の増強が認められた。またそれらの耐性菌に対する CVA 2 μ g/ml あるいは 10 μ g/ml を一定量加えた TIPC の MIC は CVA の量が 10 μ g/ml と多い程、良好な成績を示しており、CVA の β -lactamase 阻害作用が顕著にあらわれていた。したがって、本剤は、上述の各種グラム陰性菌の TIPC 耐性菌に対して抗菌力の増強が認められることから、それら耐性菌に対する臨床効果が期待できる。

2. 臨床的検討

今回の複雑性尿路感染症において、5 日目判定では、著効 4 例、有効 5 例、無効 6 例で総合臨床効果は 60% であった。感染症治療における抗生剤の投与期間についての検討として、10 日間の長期投与後の臨床効果をみた。10 日間投与の成績は 5 日間投与より有効率が上昇 (17%) しており、複雑性尿路感染症に対しては、治療薬として BRL 28500 を用いても抗菌剤の 5 日間投与よりも、10 日間の長期投与の方が、有効率を高めることができるのではないかと思われた。また、UTI 群別にみると、単独菌感染症では、5 日目で 88.9% と満足のいく結果であった。一方、複数菌感染症では、16.7% と有効率はやや劣っていたが、10 日間投与では、50% の有効

Table 9 Relation between MIC and bacteriological response in BRL 28500 5 days treatment

Isolates	MIC (μ g/ml) (Inoculum size : 10^6 cells/ml)										Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>S. marcescens</i>									2/4	4/4	6/8
<i>P. aeruginosa</i>					0/1		1/2		1/1		2/4
<i>E. cloacae</i>								2/2			2/2
<i>E. coli</i>							1/1				1/1
<i>K. pneumoniae</i>										1/1	1/1
<i>K. oxytoca</i>							1/1				1/1
<i>E. faecalis</i>								2/2			2/2
<i>S. hyicus</i>										1/1	1/1
<i>E. faecium</i>										0/1	0/1
Total					0/1		3/4	2/2	5/7	6/7	16/21 (76.2%)

No. of eradicated strains/No. of isolated strains

率が得られ、この原因は、G-6 群のカテーテル非留置例における複数菌感染の有効率が 75% に上昇したからであり、このような症例では、BRL 28500 の長期投与が有効であると思われた。したがって、本剤は、複雑性尿路感染症の治療薬として有用な薬剤と考えられた。

また、起炎菌として、21 株中 18 株が β -lactamase 産生株で、この β -lactamase 産生株の菌消失率は、18 株中 14 株 77.8% で、 β -lactamase 産生株に対して良好な成績であった。したがって、近年、増加傾向にある β -lactam 抗生剤に耐性を示す菌に特に有効な薬剤と考えられた。

副作用については、下痢が 1 例に出現したが重症なものではなく、投与中止後改善した。また、本剤によると思われる臨床検査値異常として、1 例に GOT, GPT の軽度の上昇が出現したのみで本剤は安全に投与できる薬剤と思われた。

以上をまとめると、本剤は、最近増加傾向にある β -lactamase 産生 TIPC 耐性菌による複雑性尿路感染症に対し有用な薬剤であり、また安全に投与できる薬剤と考えられた。

文 献

- 1) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents Chemother. 11(5): 852~857, 1976
- 2) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 3) WISE, R.; J. M. ANDEREWES & K. A. BEDFORD: *In vitro* study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxycillin, and carbenicillin. Antimicrob. Agents Chemother. 13(3): 389~393, 1978
- 4) DUMON, L.; P. ADRIAENS, J. ANNE & H. EYSEN: Effect of clavulanic acid on the minimum inhibitory concentration of benzylpenicillin, ampicillin, carbenicillin, or cephalothin against clinical isolates resistant to beta-lactam antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother. 15(2): 315~317, 1979
- 5) PAISLEY, J. W. & J. A. WASHINGTON II.: Combined activity of clavulanic acid and ticarcillin against ticarcillin-resistant, Gram-Negative bacilli. Antimicrob. Agents Chemother. 14(2): 224~227, 1978
- 6) 酒井 茂, 熊本悦明, 西尾 彰, 丸田 浩, 長谷川昌子: 尿路感染症に対する BRL 25000(Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的臨床的検討。Chemotherapy, 30: 402~412, 1982
- 7) 角井 徹, 中野 博, 世古昭三, 榊知果夫, 畑地康助, 仁平寛巳: MIC 2000 システムによる MIC 測定法の検討: 日本化学療法学会標準法による MIC 測定との比較, Chemotherapy, 33: 537~543, 1985

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON BRL 28500
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)

YOSHIO TAKAGI, YOSHIAKI KUMAMOTO, TAKAOKI HIROSE,
SATORU OKAYAMA and NORIKO NISHIJIMA

Department of Urology, Sapporo medical College (Director : Prof. Y. KUMAMOTO)

AKIO HONMA and TATSUO AOYAMA

Department of Urology, Japan Red Cross Asahikawa Hospital

Basic and clinical studies have been carried out on BRL 28500, an antibacterial formulation of clavulanic acid (CVA) and ticarcillin (TIPC). The results of the studies were as follows :

1. Antibacterial activity (MIC) : The MICs of both BRL 28500 and TIPC were determined against several bacterial species isolated from patient with urinary tract infections. The MIC distributions of BRL 28500 and TIPC against *E. coli*, showed 2 peaks at 3.13 $\mu\text{g/ml}$ and 100~200 $\mu\text{g/ml}$, and 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ and 800 $\mu\text{g/ml}$ or more, respectively. It was found that strains which showed MICs of TIPC 800 $\mu\text{g/ml}$ or more were inhibited by lower concentrations of BRL 28500. Thus, BRL 28500 was shown to have superior antibacterial activity compared with TIPC against *E. coli*. Similar patterns were found in the strains of *P. mirabilis* and Inodole(+) *Proteus spp.* Furthermore, MICs of BRL 28500 were lower than those of TIPC against *Enterobacter spp.* which were resistant to TIPC but there was no difference between the two antibacterial agents' MIC distributions against sensitive strains or against strains of *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae*.

2. Clinical results : A total of 24 patients with chronic complicated urinary tract infections were treated with 0.8 or 1.6 g BRL 28500 twice a day for 5 or 10 days. Clinical efficacy in 15 of the 24 cases was evaluated according to the U. T. I. criteria in Japan. The efficacy rate was 60% including four excellent, five good and six poor cases. The bacteriological efficacy was 76% (16 of 21 strains eradicated). 18 of the 21 strains were β -lactamase producing strains, against which BRL 28500 showed a lower MIC than TIPC. As for side effect, diarrhea was observed in a case and there was slight elevation of S-GOT, S-GPT in one case but neither was severe.