

## 複雑性尿路感染症における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

坂上善成・山口 脩・白岩康夫

福島県立医科大学泌尿器科学教室

熊 佳伸

公立相馬病院泌尿器科

$\beta$ -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) との 1:15 の配合剤である BRL 28500 を 7 例の複雑性尿路感染症に投与し、その臨床的検討を行った。投与方法は本剤 1.6g を 1 日 2 回静注または点滴静注にて原則として 5 日間投与した。UTI 薬効評価基準による判定が可能であったのは 4 例であり、総合臨床効果は著効 1 例、有効 1 例、無効 2 例で有効率は 50% であった。

副作用として自他覚的症状は特に認められなかった。

BRL 28500 は、Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の割合で配合した注射用抗生物質製剤である。本剤をヒトに投与した場合の TIPC と CVA の薬動学的動態はそれぞれの単独投与とはほぼ同様で、良好な血清中濃度が得られ<sup>1)</sup>、尿中への排泄も速やかであり、安全性も確認されている。

今回我々は、複雑性尿路感染症に対して本剤を使用し、臨床効果と副作用について検討したので報告する。

### I. 対象および方法

対象は、1984 年 7 月より 1985 年 5 月までの期間に福島県立医科大学附属病院、公立相馬病院各泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症 7 例 (男性 4 例、女性 3 例) 年齢は 31 歳~64 歳 (平均男性: 44.5 歳、女性: 54.0 歳) 平均年齢 48.6 歳であった。

複雑性尿路感染症 7 例の内訳は急性腎盂腎炎 2 例、慢性腎盂腎炎 1 例、慢性膀胱炎 4 例であり、基礎疾患は尿路結石症 3 例、神経因性膀胱 4 例であった。また、カテーテル留置例は慢性膀胱炎の 1 例であった。

投与方法は本剤 1.6g を 1 日 2 回静注または点滴静注にて投与した。投与期間は 3 日間 1 例、5 日間 4 例、8 日間 2 例であった。(Table 1)

臨床効果は UTI 薬効評価基準 (第 2 版)<sup>2)</sup> とその補遺<sup>3)</sup> に準じて判定し、別に主治医による効果判定を行った。なお 8 日間投与例は基準通り 5 日目に判定、pyuria があるためさらに 3 日間投与を続けた。

### II. 成績

UTI 薬効評価基準に合致した複雑性尿路感染症 4 例の総合臨床効果は Table 2 の如くである。著効 1 例、有効 1 例、無効 2 例で、総合有効率は 50% であった。

UTI 病態群別臨床効果は Table 3 に示すとおりである。すなわち全例単独感染症例で、1 例のみカテーテル留置症例であった。1 群 1 例は無効、3 群 1 例は有効、4 群 2 例は著効および無効であった。

細菌学的効果についてみると Table 4 のように、投与前分離菌は 4 株で、その内訳は、*P. aeruginosa* 2 株、*P. putida* 1 株、*E. coli* 1 株であった。*P. aeruginosa*、*P. putida* がそれぞれ 1 株ずつ存続した。

投与後出現菌は Table 5 に示す *E. faecium* が 1 株みとめられた。

また 7 症例とも自他覚的副作用は認められなかった。本剤の投与前後の臨床検査値を Table 6 に示した。本剤によると思われる異常は認められなかった。

### III. 考察

感染症に対する化学療法の最近のトピックの 1 つは、細菌の産生する  $\beta$ -lactamase を不可逆的に阻害することのできる薬剤が登場したことである。BRL 28500 は  $\beta$ -lactamase 阻害剤 Clavulanic acid (CVA) と広域抗菌スペクトルをもつ Ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の割合で配合した抗生物質である。TIPC 耐性株に対し、CVA の添加によりグラム陽性菌からグラム陰性菌にわたり広範囲に強い抗菌力を持つようになり、R 因子伝達性のグラム陰性菌においては著明な抗菌力の増強が認められたといわれる<sup>4-7)</sup>。

今回われわれは複雑性尿路感染症 7 例に本剤を使用した。UTI 薬効評価基準による判定は、著効 1 例、有効 1 例、無効 2 例で、総合有効率は 50% であり、BRL 28500 の新薬シンポジウムの成績 68% と比較するとやや低い有効率であった<sup>8)</sup>。

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*					Evaluation**		Side effects	Remarks
					Dose (g×1/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC (µg/ml)	β-lactamase	U.T.I.	Dr.			
								BRL 28500	TIPC	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>					
1	45 F	A.C.P. Ureteral stone	—	G-3	1.6×2	D.I.	5	+	10 <sup>3</sup>	—	50	50	—	+	—	Good	—
2	56 F	A.C.P. Ureteral stone	—	G-3	1.6×2	D.I.	5	±	10 <sup>7</sup>	—	3.13	3.13	3.13	—	—	Excellent	—
3	27 M	C.C.P. Renal stone	—	G-3	1.6×2	D.I.	3	##	10 <sup>3</sup>	—	200	>800	>800	+	—	Fair	Bacteriuria day 2 } day 8 } negative
4	61 F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	1.6×2	D.I.	5	±	—	—	—	—	—	—	—	Fair	—
5	31 M	C.C.C. Neurogenic bladder	+ (Urethra)	G-1	1.6×2	I.V.	8	##	10 <sup>5</sup>	—	50	50	>800	—	+	Good	Bacteriuria day 8 : negative
6	64 M	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	1.6×2	D.I.	5	##	10 <sup>5</sup>	—	25	25	25	+	—	Excellent	—
7	56 M	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	1.6×2	D.I.	8	##	10 <sup>6</sup>	—	100	100	100	+	—	Poor	—

A.C.P. : Acute complicated pyelonephritis  
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis  
 C.C.C. : Chronic complicated cystitis

\* : Before treatment  
 After treatment

\*\* : U.T.I. : Criteria by the committee by U.T.I.  
 Dr. : Dr's evaluation

Table 2 Overall clinical efficacy of BRL 28500 in complicated U.T.I.

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	1			1
Decreased					( %)
Replaced					( %)
Unchanged			1	1	2 (50%)
Efficacy on pyuria	1 (25%)	1 (25%)		2 (50%)	Case total 4
<input type="checkbox"/> Excellent		1 (25%)		Overall effectiveness rate  2 / 4 (50%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		1			
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)		2			

Table 3 Overall clinical efficacy of BRL 28500 classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st group (Catheter indwelt)	1 (25%)			1	0 / 1 ( %)
	2 nd group (Post prostatectomy)	( %)				/ ( %)
	3 rd group (Upper U.T.I.)	1 (25%)		1		1 / 1 (100%)
	4 th group (Lower U.T.I.)	2 (50%)	1		1	1 / 2 (50%)
	Sub total	4 (100%)	1	1	2	2 / 4 (50%)
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	( %)				/ ( %)
	6 th group (No catheter indwelt)	( %)				/ ( %)
	Sub total	( %)				/ ( %)
Total		4 (100%)	1	1	2	2 / 4 (50%)

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

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 (50%)	1
<i>P. putida</i>	1	0 (0%)	1
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	0
Total	4	2 (50%)	2

Table 5 Strains appearing after treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains (%)
<i>E. faecium</i>	1 (100%)
Total	1 (100%)

Table 6 Laboratory findings before and after treatment with BRL 28500

Case No.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	409	11.9	35.4	4100	23.5	26	10	4	10	0.9
	After	460	13.3	39.8	4800	24.9	23	8	4	7	0.8
2	Before	425	13.0	40.2	9600	32.7	34	14	5	22	1.0
	After	416	13.2	39.3	4800	30.4	23	11	6	13	0.7
3	Before	443	13.8	41.1	6000	24.6	12	6	8	10	1.1
	After	342	10.7	31.9	6600	45.0	35	31	6	12	1.4
4	Before	332	11.0	31.6	4500	17.2	25	11	5	5	0.8
	After	336	11.2	32.4	4600					7	0.7
5	Before	419	11.5	33.7	6000	22.2	16	6	5.2	20.2	0.8
	After*	485	13.3	39.4	7300	25.4	22	15	6.0	21.5	0.9
6	Before	460	14.8	43.2	7300	22.1	23	25	5.6	11.5	1.0
	After	444	14.3	43.0	6200		20	21	5.5	10.8	0.8
7	Before	458	13.7	43.2	5500	20.3	17	19	7.0	13.0	0.9
	After*	445	13.6	42.1	5300	18.9	15	20	6.4	7.3	0.9

\*During administration

細菌学的効果は *E. coli* は消失, *P. aeruginosa* 2 株のうち 1 株のみ消失, *P. putida* は 1 株がそのまま存続したが, 菌株数が少ないため明確な結論は出しにくいと思われる。

また, 7 例について自覚的副作用及び臨床検査値の異常は認められなかった。

今回, 検討し得た複雑性尿路感染症 7 例中 (1 例は有意検出菌なし)  $\beta$ -lactamase 産生株が 4 例 4 株 (*P. aeruginosa* 2 株, *S. aureus* 1 株, *S. marcescens* 1 株) に認められた。そのうち Case No. 7 の *P. aeruginosa* 1 株が産生株から非産生株に変わった以外すべて BRL 28500 の投与により消失した。

BRL 28500 の MIC 値と TIPC の値を比較検討すると Case No. 3 においてのみ  $10^8$ ,  $10^8/\text{ml}$  に差を認めた。また Case No. 1 と Case No. 5 (BRL 28500 投与後の *P. putida*) においては  $10^8/\text{ml}$  において差を認めたが  $10^8/\text{ml}$  では差を認めなかった。他の症例では差がなく配合の有効性は見い出せなかった。今後症例を増し

て検討する必要があると思われる。

#### 文 献

- 1) BENNETT, S.; R. WISE, D. WESTON & J. DENT: Pharmacokinetics and tissue penetration of ticarcillin combined with clavulanic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 831~834, 1983
- 2) 大越正秋, 河村信夫 (UTI 研究会代表): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準. *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 3) 大越正秋 (UTI 研究会代表): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (補遺). *Chemotherapy* 28: 1351~1358, 1980
- 4) THOMAS, M. F. Jr.; J. S. TAN, S. J. SALSTROM, L. A. JOHNSON & G. F. DOUGLAS: Timentin versus piperacillin or moxalactam in the therapy of acute bacterial infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 26: 310~313, 1984
- 5) BRAIN, G. S.; V. JOBANPUTRA & W. ZIMMERMANN: Binding of thienamycin and clavulanic acid to the penicillin-binding proteins of

- Escherichia coli* K-12. Antimicrob. Agents Chemother. 12 : 406~409, 1977
- 6) VAN LANDUYT, H. W.; B. DENOLF & A. LAMBERT : Comparative activity of Ticarcillin and ticarcillin plus clavulanic acid against  $\beta$ -lactamase-producing clinical Isolates. Proceedings of the 12th international congress of Chemotherapy 1 : 767~770, 1981
- 7) PAISLEY, J. W. & J. A. WASHINGTON II : Combined activity of clavulanic acid and ticarcillin against ticarcillin-resistant, gram-negative bacilli : Antimicrob. Agents Chemother. 14 : 224~227, 1978
- 8) 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL 28500。東京, 1985

CLINICAL STUDY ON BRL 28500  
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)  
IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

YOSHINARI SAKAGAMI, OSAMU YAMAGUCHI and YASUO SHIRAIWA  
Department of Urology, Fukushima Medical College

YOSHINOBU KUMA  
Department of Urology, Soma General Hospital

BRL 28500, a new antibiotic formulation consisting of one part clavulanic acid ( $\beta$ -lactamase inhibitor) plus 15 parts ticarcillin, was administered to 7 patients with complicated urinary tract infection. These patients were treated with BRL 28500 at a daily dose of 1.6 g $\times$ 2 for 5 days by intravenous bolus injection or intravenous drip infusion.

The 4 cases were evaluated by the criteria proposed by the UTI committee. The overall clinical efficacies of treatment were excellent in one case, moderate in one case and poor in 2 cases. The overall effectiveness rate was thus 50%.

No side effects due to the drug were observed.