

慢性複雑性尿路感染症に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の治験

日 景 高 志・三 橋 慎 一・榊 鏡 年 清

東京厚生年金病院泌尿器科

Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) の配合剤である BRL 28500 を慢性複雑性尿路感染症に対して使用した。症例は9例で全例1回 1.6 g を1日2回5日間点滴静注した。その総合臨床効果は著効1, 有効4, 無効4で, 有効率 55.6% であった。投与前検出菌 16 株に対する除菌率は 81.3% であったが, β -lactamase 産生株は7株中 85.7% が除菌された。副作用については自覚症状・臨床検査値において異常は認めなかった。

BRL 28500 は英国ビーチャム社で開発した β -lactamase 阻害剤である 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 は主に PCase 型の β -lactamase に不安定な TIPC の効果を増強させるという¹⁾。このたび, 本剤を尿路感染症に対して使用する機会を得たので, その成績を報告する。

I. 対象および方法

投与対象は 1984 年 8 月より 1985 年 3 月までの期間に東京厚生年金病院泌尿器科に入院した慢性複雑性尿路感染症をもつ患者 9 例を選んだ。いずれも下部尿路感染症である。年齢は 52 歳から 89 歳で, 全例男性である。

BRL 28500 の投与方法は, 1 回 1.6 g を生理食塩水 100ml に溶解して 1 日 2 回朝夕点滴静注とし, 5 日間計 10 回投与した。投与開始前と投与終了翌朝に血液および尿を採取, 血液は所定の検査を行い, 尿は一般検査の他, 尿培養を施行し菌の同定および菌数算定し, また株式会社バイオスにおいて MIC および β -lactamase の有無を測定した。

薬効の判定は UTI 薬効評価基準第 2 版²⁾ に従って行った。

II. 成 績

Table 1 に全症例の概要を示した。全症例慢性下部尿路感染症で, UTI 群別では単独感染第 2 群が 2 例, 混合感染第 6 群が 7 例であった。これらの症例の投与前検出菌は *E. faecalis* 6, *S. epidermidis*, *E. coli*, *S. marcescens* 各 2, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter sp.*, *E. cloacae* 各 1 の計 16 株であり, このうち *S. epidermidis* 2, *S. aureus* 1, *S. marcescens* 2, *Acinetobacter sp.*, *E. cloacae* の各 1 は全て除菌された。また, *E. faecalis* は 6 株のうち 5 株, *E. coli* は 2 株のうち 1 株除菌され各 1 株が残存した。*P. aeruginosa* の 1 株は残存

した。結局, 全体としては 16 株中 13 株, 81.3% の除菌率であった。しかし, 菌交代も 3 例に見られ, その出現菌は *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *Flavobacterium sp.* および *P. cepacia* の 4 株であった (Table 2)。

各菌株の MIC は Table 1 に示した。MIC $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ ($10^6/\text{ml}$) を耐性, MIC $\leq 25 \mu\text{g/ml}$ ($10^6/\text{ml}$) を感受性とする, TIPC 耐性菌は MIC を測定した 20 株中 10 株 (50%) であった。このうち BRL 28500 感受性は 4 株に認められた。すなわち, *E. coli* 2, *S. aureus* 1, *P. cepacia* 1 の 4 株が TIPC に耐性で BRL 28500 に感受性があり, 一方で *E. faecalis* 4, *S. epidermidis* 1, *S. marcescens* 1 の 6 株は TIPC, BRL 28500 いずれにも耐性であった。 β -lactamase 産生は 9 株に認められたが, うち 8 株が BRL 28500 に感受性であり, このうち *S. marcescens*, *Acinetobacter sp.*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae* 各 1 の 4 株は TIPC にも感受性であった。 β -lactamase 産生の *S. marcescens* の 1 株は TIPC, BRL 28500 いずれにも耐性であった。

MIC と除菌の関係を見ると, 除菌された 12 株のうち *E. faecalis* 2, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *Acinetobacter sp.* 各 1 の 8 株はそれぞれ BRL 28500 に感受性であったが, *E. faecalis* 2, *S. epidermidis*, *S. marcescens* 各 1 の 4 株は高い MIC であったが除菌された。一方で *E. coli*, *P. aeruginosa* 各 1 株は感受性であったが, 残存した。

効果判定を行った 9 例と少数であったが, 一応 UTI 群別に有効性を判定すると Table 3 に見るように, 第 2 群で 2 例中 1 例が有効, 第 6 群で 7 例中 4 例が有効となった。Table 4 に UTI 基準による総合判定を表示すると, 細菌尿の消失は 5 例, 菌交代 2 例, 残存 2 例, 膿尿は正常化 1 例, 改善 1 例, 不変 7 例で, 結局, 著効 1, 有効 4, 無効 4, 合計して 55.6% の有効率と算定され

Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying condition)	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria *										Evaluation **		Side effect		
				Daily dose (g×times)	Route	Duration (days)		Species	Count (Cells/ml)	BRL 28500				MIC (μg/ml)				TIPC+ CVA 2	β- lacta- mase		U.T.I.	Dr.
										10 ⁶	25	100	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶					
1 W.S.	88 M	C.C.C. (B.P.H.)	G-6	1.6×2	D.I.	5	⚡ ⚡ ⚡ ⚡	 <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁸ ≥10 ³	25 100 100 100	25 100 100 100	100 100 100 50	100 100 100 50	6.25 100 100 100	6.25 100 100 100	+ — — —	Poor	Fair	(—)			
2 H.M.	67 M	C.C.C. (B.P.H.)	G-6	1.6×2	D.I.	5	⚡ ⚡ ⚡ ⚡	 <i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁶ <10 ³	50 100 100 100	50 25 400 100	50 100 100 100	50 100 100 100	50 100 100 25	— + — —	Moderate	Good	(—)				
3 J.M.	57 M	C.C.C. (B.P.H.)	G-2	1.6×2	D.I.	5	⚡ ⚡ ⚡ ⚡	 <i>E. faecalis</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁵ ≥10 ³	100 25	100 25	100 50	100 50	50 50	— + — —	Poor	Fair	(—)				
4 Y.Y.	81 M	C.C.C. (B.P.H.)	G-6	1.6×2	D.I.	5	⚡ ⚡ ⚡ ⚡	 <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁷ ≥10 ³	25 3.13 3.13 25	25 3.13 3.13 25	25 3.13 3.13 25	25 3.13 3.13 25	50 6.25 6.25 50	200 200 200 200	— + — —	Poor	Poor	(—)			
5 M.S.	74 M	C.C.C. (B.P.H.)	G-6	1.6×2	D.I.	5	+ — — —	 <i>S. chidermidis</i> <i>E. faecalis</i> (—)	10 ⁶	3.13 50	1.56 50	3.13 50	1.56 50	0.78 50	— — —	Excellent	Excellent	(—)				
6 K.S.	89 M	C.C.C. (Bladder tumor B.P.H.)	G-6	1.6×2	D.I.	5	⚡ ⚡ ⚡ ⚡	 <i>E. coli</i> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>P. aeruginosa</i> <i>Flaenbacterium</i> sp.	>10 ⁸ >10 ⁶	25 12.5 12.5 12.5	25 12.5 12.5 6.25	25 12.5 12.5 25	25 12.5 12.5 25	25 12.5 12.5 12.5	25 12.5 12.5 12.5	+ + + —	Poor	Poor	(—)			
7 S.F.	52 M	C.C.C. (Urethral stricture)	G-6	1.6×2	D.I.	5	± — — —	 <i>E. faecalis</i> <i>S. chidermidis</i> (—)	>10 ⁴	50 200	25 100	50 800	25 100	50 200	50 100	— — —	Moderate	Good	(—)			
8 T.H.	69 M	C.C.C. (B.P.H.)	G-2	1.6×2	D.I.	5	⚡ ⚡ ⚡ ⚡	 <i>E. cloacae</i> (—)	>10 ⁸	6.25	3.13	12.5	12.5	6.25	6.25	+ —	Moderate	Good	(—)			
9 K.K.	80 M	C.C.C. (B.P.H.)	G-6	1.6×2	D.I.	5	⚡ ⚡ ⚡ ⚡	 <i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i> (—)	>10 ⁷	>800 25	>800 12.5	>800 25	>800 12.5	>800 25	>800 12.5	+ —	Moderate	Good	(—)			

* Before treatment
After treatment

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

Table 2 Bacteriological response to BRL 28500

Organisms	No. of strains	Eliminated	Persisted	Appeared
<i>E. faecalis</i>	7	5	1	1
<i>S. epidermidis</i>	2	2		
<i>S. aureus</i>	1	1		
<i>E. coli</i>	2	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	2		1	1
<i>S. marcescens</i>	2	2		
<i>Acinetobacter</i> sp.	1	1		
<i>Flavobacterium</i> sp.	1			1
<i>E. cloacae</i>	1	1		
<i>P. cepacia</i>	1			1
Total	20	13	3	4

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

(1.6g×2/day)

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)					
	2nd group (Post prostatectomy)	2		1	1	1/2 (50%)
	3rd group (Upper U.T.I.)					
	4th group (Lower U.T.I.)					
	Sub total	2		1	1	1/2 (50%)
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (Catheter not indwelt)	7	1	3	3	4/7 (57%)
	Sub total	7	1	3	3	4/7 (57%)
Total		9	1	4	4	5/9 (56%)

Table 4 Overall clinical efficacy of BRL 28500 in complicated UTI treatment
(1.6g×2/day)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	1	1	3	5 (56%)
Decreased				
Replaced			2	2 (22%)
Unchanged			2	2 (22%)
Effect on pyuria	1 (11%)	1 (11%)	7 (78%)	Patient total 9
Excellent	1 (11%)		Overall effectiveness rate 5/9 (55.6%)	
Moderate	4 (44%)			
Poor (including failure)	4 (44%)			

た。

安全性については Table 5 に各症例の臨床検査成績を示した。これらの検査で見ると特に問題となる変化は見られず、また症状の発現も認められなかった。

III. 考 按

最近 β -lactamase に不安定な抗生物質の効果を安定させる目的で β -lactamase 阻害剤と各種抗生物質の配合が試みられている。Clavulanic acid (CVA) はそれ自体の抗菌力は弱い β -lactamase を阻害する β -lactamase である。TIPC は RICHMOND 分類の Ic, II, III, IV, V 型の β -lactamase により不活性化されやすいが、CVA はこれらを阻害する。したがって、これらの β -lactamase 産生菌株においては抗菌力の増強が認められている¹⁾。

自験成績では MIC を測定した菌株 20 のうち 10 株が TIPC に耐性であった。この中で 4 株 (*E. coli* 2, *S. aureus* 1, *P. cepacia* 1) は BRL 28500 に感受性がありいずれも β -lactamase 産生菌であった。これらに *E. cloacae* を加えた 5 株は CVA の配合により抗菌力が増強されていると見られる。しかし、除菌されたものは 3 株であった。投与前検出菌 16 株のうち β -lactamase 産生菌は 7 株で 6 株が除菌された。一方、 β -lactamase 非産生菌は 8 株で 6 株が除菌された。これらを MIC との関連で見ると β -lactamase 産生株で除菌された 6 株は *S. marcescens* の 1 株を除く全てが BRL 28500 に感受性で

あるものの、非産生株では *E. faecalis*, *S. epidermidis* が高い MIC を示しながら除菌されている。この除菌により有効と判定されたものが 2 例あり、その病原性について再考する必要があるのかも知れない。また、症例 9 は *S. marcescens* が MIC > 800 でありながら除菌され有効と判定された症例である。西浦³⁾ の泌尿器科の全国集計での検出菌の MIC と細菌学的効果を見ても、かなり高い MIC でも除菌される傾向がある。特にグラム陽性菌は MIC の高い菌株が多いにもかかわらず除菌率にそれほど差がない。しかし、BRL 28500 の狙いである β -lactamase 産生菌に対する CVA の効果を自験例で見ると前述のごとく 9 株中 5 株に CVA による抗菌力の増強が認められた。このほとんどが除菌されたが、一方で症例 1 のように BRL 28500 感受性の *E. coli* の残存する例もあり、薬剤の投与量の問題が考えられる。前出、西浦の集計でも UTI 群別で第 2 群、第 6 群では 1 日投与量が 6.4 g の方が 3.2 g 投与に比較して有効率が高い傾向にあり、症例によっては投与量を増やすべきかもしれない。

自験少数例ではあるが UTI 群別に見た総合効果は第 2 群 2 例中 1 例、第 6 群 7 例中 4 例合計して 9 例中 5 例 (55.6%) が有効と判定された。これらの中には BRL 28500 の MIC の高いグラム陽性菌の除菌により有効となったものが 3 例あるなど、今ひとつ本剤の特色が生かされない結果となった。しかし、細菌学的には CVA 配

Table 5-1 Laboratory finding of BRL 28500

Case No. Name	Hemanalysis												Prot. T. (Sec.)
	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Stab. (%)	Seg. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Plate. ($\times 10^4$)	
1 W.S. A	373	10.6	31.0	4,900	2.0	4.0	71.0	6.0	65.0	20.0	3.0	28.6	12.6
	377	10.9	34.5	6,500	0.0	2.0	67.0	5.0	62.0	27.0	3.0	29.0	13.1
2 H.M. A	499	13.3	41.8	6,300	2.0	3.0	59.0	4.0	55.0	35.0	1.0	33.9	12.2
	514	13.7	42.6	8,100	0.0	2.0	76.0	10.0	66.0	19.0	3.0	26.6	12.8
3 J.M. A	412	11.6	33.6	6,900	3.0	2.0	67.0	5.0	62.0	24.0	4.0	89.4	13.2
	398	11.2	34.9	5,300	0.0	4.0	63.0	5.0	58.0	28.0	5.0	27.7	12.2
4 Y.Y. A	375	10.0	34.7	3,600	0.0	3.0	53.0	5.0	48.0	38.0	6.0	30.3	13.1
	327	9.4	30.9	5,900	0.0	1.0	69.0	9.0	60.0	25.0	5.0	28.4	13.6
5 M.S. A	477	13.5	39.4	8,400	0.0	1.0	82.0	3.0	79.0	14.0	3.0	26.5	12.6
	453	13.4	39.1	5,500	0.0	2.0	92.0	4.0	88.0	5.0	1.0	22.9	12.7
6 K.S. A	365	10.8	31.8	4,600	0.0	0.0	70.0	8.0	62.0	27.0	3.0	23.4	12.5
	380	10.6	32.0	7,100	1.0	4.0	65.0	7.0	58.0	22.0	8.0	25.1	11.6
7 S.F. A	508	14.0	40.5	8,000	1.0	0.0	62.0	13.0	49.0	32.0	5.0	37.5	11.1
	490	12.9	39.6	8,000	1.0	1.0	56.0	7.0	49.0	39.0	3.0	32.5	11.6
8 T.H. A	364	10.7	32.2	7,000	5.0	3.0	63.0	1.0	62.0	26.0	3.0	28.9	12.3
	370	10.6	32.9	6,000	1.0	2.0	49.0	3.0	46.0	41.0	7.0	22.1	11.6
9 K.K. A	468	12.6	36.8	7,500	0.0	3.0	75.0	3.0	72.0	22.0	0.0	46.6	
	450	14.2	41.0	7,400	1.0	7.0	59.0	3.0	56.0	33.0	0.0	45.9	
B : Before	A : After												

合による TIPC の抗菌力の増強効果は評価して良いと思われた。

文 献

- 1) 三橋 進：第 33 回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム，BRL 28500 (Clavulanic acid-

Ticarcillin)。1985

- 2) 大越正秋：UTI 薬効評価基準（第 2 版）。Chemotherapy 28：324～341，1980
- 3) 西浦常雄：第 33 回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム，BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin)。1985

CLINICAL STUDY OF BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

TAKASHI HIKAGE, SHINICHI MITSUHASHI and TOSHIKIYO MASUKAGAMI
Urological Clinic, Tokyo Kosei Nenkin Hospital

BRL 28500, a formulation containing 15 parts of ticarcillin and 1 part of clavulanic acid, was administered to nine patients diagnosed as suffering from chronic complicated urinary tract infections. All nine cases received BRL 28500 1.6 g×2/day by drip infusion for 5 days.

Clinical effects were excellent in one, moderate in four and poor in four cases. The overall effectiveness rate was thus 55.6%. Bacteriologically, out of a total of 16 strains, 13 strains (81.3%) were eradicated.

Neither subjective adverse reaction nor abnormal laboratory finding related to the drug was observed.