

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の泌尿器科領域 における基礎的・臨床的検討

磯松幸成・岡野 学・秋野裕信・村中幸二
蟹本雄右・清水保夫・河田幸道
福井医科大学泌尿器科学教室

Ticarcillin (TIPC) と β -lactamase inhibitor の一つである clavulanic acid (CVA) との合剤として開発された注射用抗生物質製剤 BRL 28500 について、尿路感染症に対する有用性を検討する目的で、基礎的ならびに臨床的検討を行った。

- 1) 教室保存株での BRL 28500 の抗菌力試験において *E. coli*, *K. pneumoniae* のうち、 β -lactamase 産生株に対して CVA 併用による抗菌力の増強がみられた。
- 2) 健康成人 3 人を対象として、BRL 28500 1.6 g を one shot 静注し尿中排泄を検討した結果、TIPC, CVA とも 0~2 時間でピークの尿中濃度が得られ、12 時間後における回収率はそれぞれ 86.47%, 54.76% であった。
- 3) 臨床試験は、10 人の複雑性尿路感染症患者に対して 1 回 1.6 g, 1 日量 3.2 g, 5 日間投与し、UTI 薬効評価基準に従い評価を行った。その成績は著効 2 例、有効 6 例、無効 2 例、総合有効率は 80% であった。
- 4) 本剤投与が原因と思われる自覚的副作用および血液生化学的異常を示した症例は 1 例もなかった。

Ticarcillin (TIPC) と β -lactamase inhibitor である clavulanic acid (CVA) を 15:1 の割合で配合した注射用抗生物質製剤 BRL 28500 について、尿路感染症に対する有用性を検討するために基礎的、ならびに臨床的検討を行った。

CVA は英国ビーチャム社が開発した β -lactamase 阻害剤であるが、それ自身の抗菌力は弱く単独で臨床応用することはできないものの、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という性質を有している¹⁾。一方、TIPC はグラム陽性・陰性菌および嫌気性菌に対し広範囲で強力な殺菌力を有する注射用 penicillin 系抗生物質であり、セファロスポリナーゼ型の β -lactamase には安定であるが、CVA の阻害作用の強いペニシリナーゼ型の β -lactamase には加水分解を受けやすいという性質を有している。この欠点を補い、すべての β -lactamase に対して安定性を有し、今日問題化している薬剤耐性菌にも抗菌力をもたせること、すなわち抗菌スペクトラムの拡大が CVA の併用により得られることが可能と考えられる²⁾。

そこで、CVA, TIPC ならびにその合剤である BRL 28500 を用いて基礎的細菌学的検討を行うとともに、複雑性尿路感染症に対し BRL 28500 を投与し臨床的検討も行った。

I. 基礎的検討

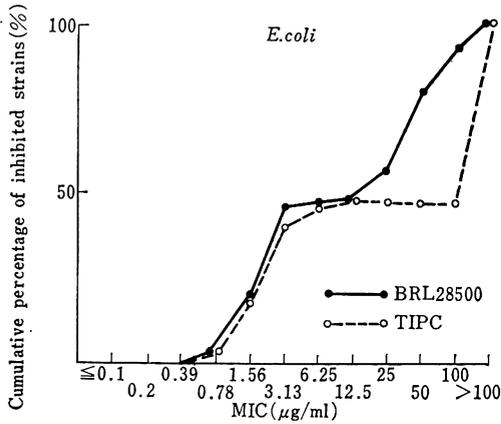
1. 抗菌力

複雑性尿路感染症由来の分離株についてニトロセフィンディスクとアンドメトリーペーパーを用いて β -lactamase 産生能を検討した。両法に陽性を示すものを β -lactamase high producer, ニトロセフィンディスク法のみ陽性を示すものを β -lactamase low producer とした。ニトロセフィンディスクに対し陽性を示した *E. coli* 40 株, *K. pneumoniae* 24 株, *P. aeruginosa* 38 株, *S. marcescens* 29 株について、BRL 28500 ならびに TIPC の MIC を日本化学療法学会標準法³⁾に従って接種菌量を 10^6 cfu/ml とし、Mueller-Hinton agar を用いて測定した。

2) 実験成績

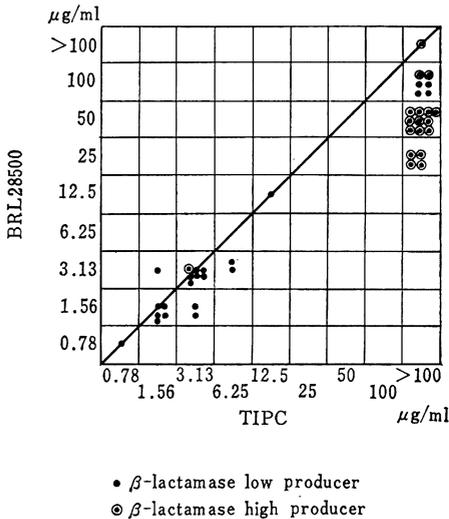
BRL 28500 の *E. coli* に対する MIC は TIPC に比べ全体的に 1 管程度優れていた (Fig. 1)。次に、*E. coli* 40 株の BRL 28500 および TIPC に対する感受性の相関をみると、TIPC の MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上である高度耐性菌 21 株中 20 株が、BRL 28500 の MIC で 1~3 管優れており、これらの株の 85% はアンドメトリーペーパーによっても β -lactamase 産生株と判定された。一方、TIPC の MIC が $25 \mu\text{g/ml}$ 以下の 19 株では、TIPC と BRL 28500 との間で MIC の差は認められな

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolated *E. coli* (40 strains)
Inoculum size : 10^6 cells/ml



	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL28500				1	7	10		1	4	10	6	1
TIPC				1	6	9	2	1				21

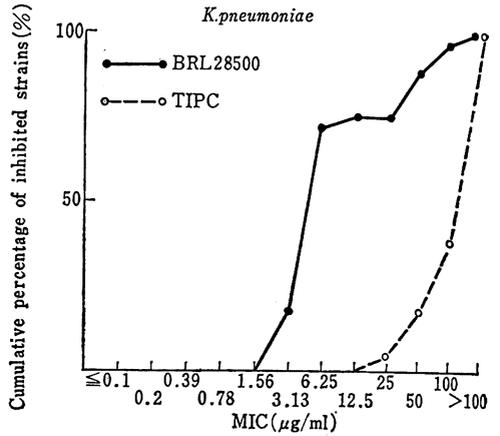
Fig. 2 MIC correlogram between BRL 28500 and TIPC against *E. coli* (40 strains)



かった。また、これらの株の 94.7% はアシドメトリーペーパーにより β -lactamase 非産生株と判定された (Fig. 2)。

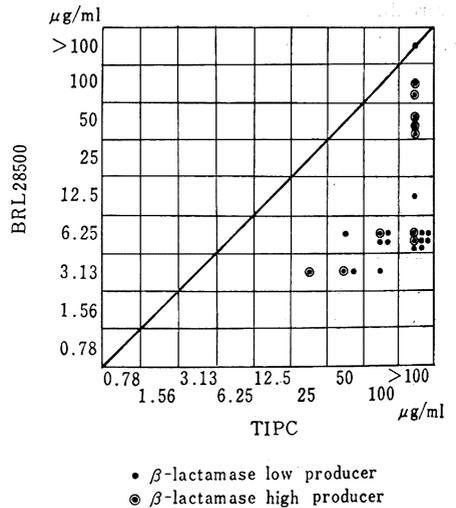
K. pneumoniae に対する MIC は 24 株中 15 株 (62.5%) が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性を示すのに比べ、BRL 28500 では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全体の 75% の株の発育を阻止し、平均 3.6 管優れていた (Fig. 3)。

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolated *K. pneumoniae* (24 strains)
Inoculum size : 10^6 cells/ml



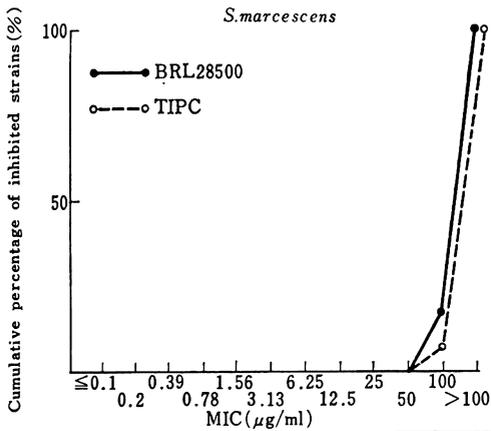
	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL28500						4	13	1		3	2	1
TIPC									1	3	5	15

Fig. 4 MIC correlogram between BRL 28500 and TIPC against *K. pneumoniae* (24 strains)



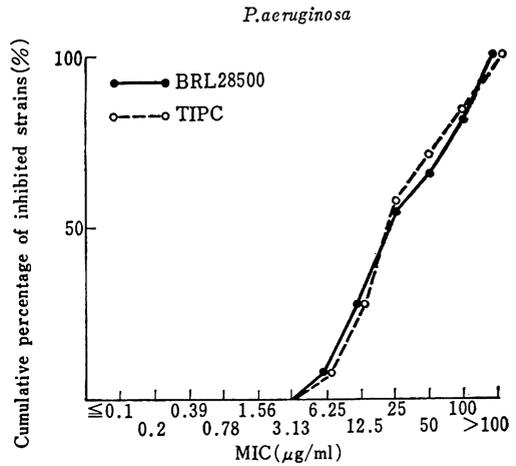
pneumoniae 24 株の BRL 28500 および TIPC に対する感受性の差と、アシドメトリーペーパーによる β -lactamase 産生の有無との間に関係は認められなかった (Fig. 4)。*S. marcescens* 29 株に対する TIPC と BRL 28500 の MIC 分布は互いに類似しており、ほとんどが高度耐性菌であった (Fig. 5)。*P. aeruginosa* 38 株に対する TIPC, BRL 28500 の MIC にも差を認めず、どち

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolated *S. marcescens* (29 strains)
Inoculum size : 10^8 cells/ml



	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL28500											5	24
TIPC										2	27	

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolated *P. aeruginosa* (38 strains)
Inoculum size : 10^8 cells/ml



	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL28500							3	8	10	4	6	7
TIPC							3	8	11	5	5	6

らも 25 $\mu\text{g/ml}$ をピークとして 6.25 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上にわたり幅広く分布していた (Fig. 6)。

2. 尿中濃度および尿中回収率

1) 実験方法

健康成人 3 人を対象として BRL 28500 1.6 g を one shot 静注した後、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間後に採尿し、各時間帯での尿中の TIPC と CVA の濃度を測定した。測定方法はビーチャム薬品試験研究所の示す方法⁴⁾ に準じて薄層カップ法にて測定した。寒天培地には TIPC 測定には Antibiotics medium No. 2 (Difco), CVA 測定には Nutrient agar (Oxoid) を使用し、標準希釈液の作製および検体の希釈には 0.1 M citrate buffer (pH 6.5) を用いた。TIPC の測定には試験菌として *P. aeruginosa* NCTC 10701 株, CVA には *K. pneumoniae* ATCC 29665 株を使用した。

2) 実験成績

TIPC, CVA の尿中濃度および尿中回収率は被検者 3 名の平均で示した。TIPC の尿中濃度は 0~2 時間で 11,368.5 $\mu\text{g/ml}$, 2~4 時間で 3,170.4 $\mu\text{g/ml}$, 4~6 時間で 803.5 $\mu\text{g/ml}$, 6~8 時間で 177.4 $\mu\text{g/ml}$, 8~12 時間で 43.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。それぞれの時間帯における TIPC の回収率は、67.22%, 14.46%, 3.49%, 0.90%, 0.40% であり、静注後 12 時間までの回収率は 86.47% であった。CVA の尿中濃度は 0~2 時間で 524.7 $\mu\text{g/ml}$, 2~4 時間で 84.3 $\mu\text{g/ml}$, 4~6 時間で 20.3 $\mu\text{g/ml}$,

6~8 時間で 5.2 $\mu\text{g/ml}$, 8~12 時間で 1.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、それぞれの時間帯における回収率は 47.16%, 5.71%, 1.31%, 0.40%, 0.18% であり、静注後 12 時間までの回収率は 54.76% であった。両剤とも尿中濃度は 0~2 時間にピークを認めた (Fig. 7)。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

昭和 59 年 1 月より 59 年 11 月までの期間に福井医科大学附属病院に入院した患者のうち、慢性複雑性腎盂腎炎 3 例、急性複雑性腎盂腎炎 1 例、慢性複雑性膀胱炎 6 例について BRL 28500 の臨床効果と安全性を検討した。薬剤の投与方法は BRL 28500 1.6 g を 1 日 2 回, one shot 静注にて 5 日間連続投与とした。臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準^{5,6)} に従って判定した。

また、投与前後の血液生化学的検査の推移および自他覚的副作用の有無を検討した。全症例を Table 1 に示す。

2. 成績

まず、膿尿に関しては、正常化が 6 例 (60%) にみられ、改善は 1 例 (10%) であり、不変 3 例 (30%) であり、細菌尿に関しては陰性化 5 例 (50%), 減少 1 例 (10%), 菌交代 2 例 (20%), 不変 2 例 (20%) であった。総合臨床効果は著効 2 例, 有効 6 例, 無効 2 例で著効と有効とをあわせた総合有効率は 80% であった (Table 2)。疾患病態群別の総合臨床効果では、カテー

Fig.7 Urinary excretion of TIPC & CVA after BRL 28500 1.6 g administration (n=3)

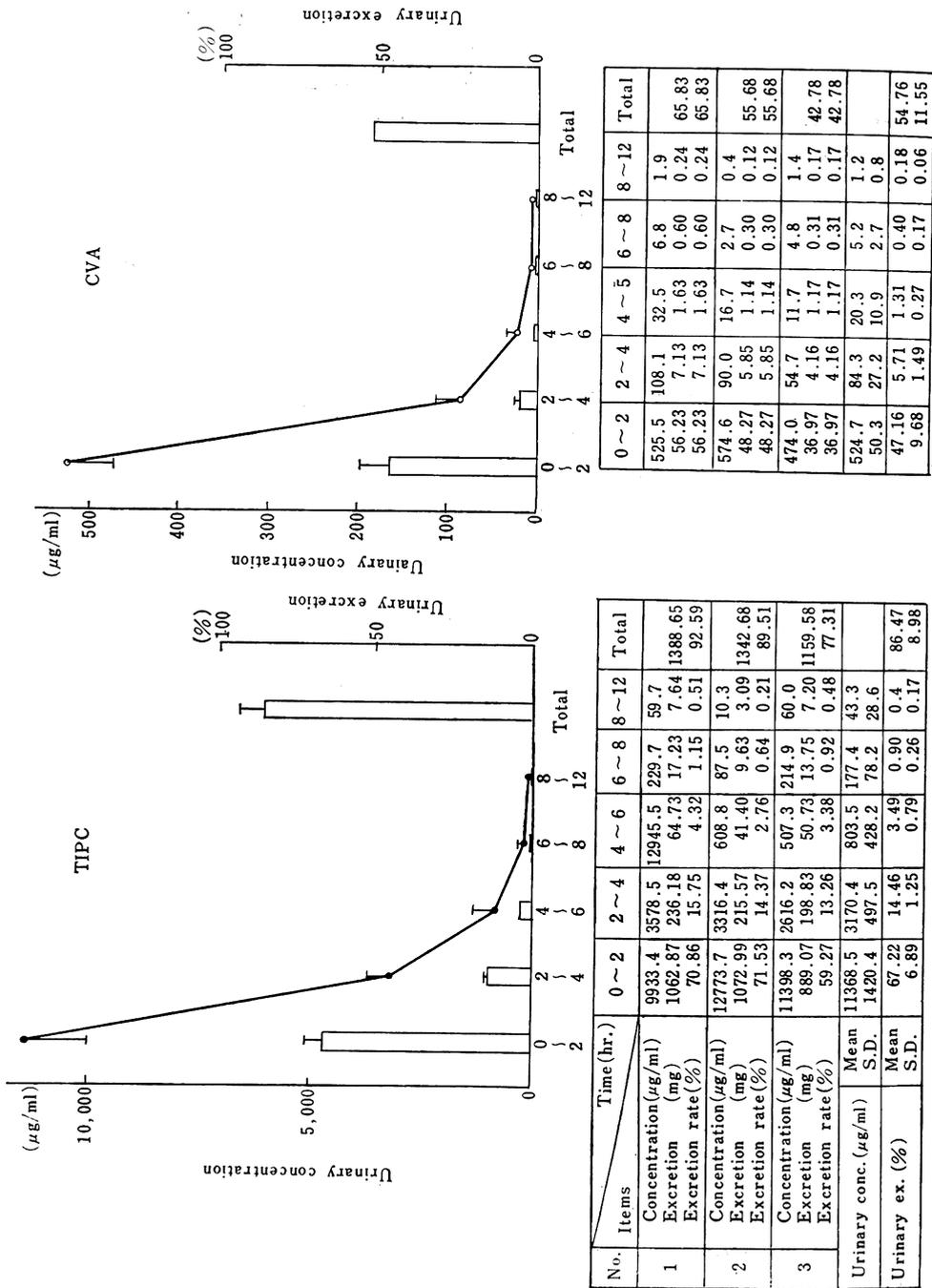


Table 2 Overall clinical efficacy of BRL 28500 in complicated U.T.I.
(1.6g×2/day, 5days treatment)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	2	1	2
Decreased			1	1 (10%)
Replaced	2			2 (20%)
Unchanged	2			2 (20%)
Effect on pyuria	6 (60%)	1 (10%)	3 (30%)	Patent total 10
<input type="checkbox"/> Excellent	2 (20%)		Overall effectiveness rate 8/10 (80%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	6			
<input type="checkbox"/> Poor	2			

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

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	2 (20%)		1	1	50%
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)				%
	3rd group (Upper U.T.I.)	2 (20%)	1	1		100%
	4th group (Lower U.T.I.)	2 (20%)	1	1		100%
	Sub total	6 (60%)	2	3	1	83%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	3 (30%)		2	1	67%
	6th group (Catheter not indwelt)	1 (10%)		1		100%
	Sub total	4 (40%)		3	1	75%
Total		10 (100%)	2	6	2	80%

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

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. faecalis</i>	2	1 (50%)	1
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	5	4 (80%)	1
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	
<i>M. morgani</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 (50%)	1
Total	15	12 (80%)	3 (20%)

* Regardless of bacterial count

テル留置の1群、5群では有効率はそれぞれ50%、67%であったが、他の群ではすべて100%であった(Table 3)。細菌学的効果では、10症例から分離された8菌種14株のうち薬剤投与後も存続したのは、*E. faecalis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* 各1株計3株のみで細菌消失率は78.6%であった(Table 4)。投与後出現菌は *Corynebacterium* sp. および *Candida* sp. がおのおの1

Table 5 Strains* appearing after BRL 28500 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>Corynebacterium</i> sp.	1 (50%)
<i>Candida</i> sp.	1 (50%)
Total No. of strain	2 (100%)
No. of patients	2/10 (20%)

* Regardless of bacterial count

株ずつ認められた (Table 5)。

3. 副作用

すべての症例において自覚的副作用は認められなかった。投与前後の臨床検査値の変動をみると、症例8において、白血球増多およびBUNの上昇がみられたが、この症例においては悪性腫瘍の重症末期状態であり、白血球増多は肺炎併発によるものと考えられ、またBUN上昇も急速な蛋白異化によるものと想像され、本剤との因果関係はないものと思われ、他の9例では検査値の異常は認めなかった。

III. 考 察

近年、 β -lactam系抗生剤に対する耐性が問題となっ

Table 6 Laboratory findings before and after administration of BRL 28500

Case	B/A	WBC (/mm ³)	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Ht (%)	Hb (g/dl)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	GOT	GPT	Al-P (U/L)	BUN (mg/dl)	S-Creatinin (mg/dl)
1	B	10,900	390	34.3	11.5	36.2	16	8	186	10	0.8
	A	10,200	378	33.1	10.9	34.3	15	8	164	7	0.5
2	B	8,000	420	38.8	12.8	31.5	13	7	141	14	0.7
	A	5,700	396	36.3	12.2		13	16		11	0.7
3	B	5,300	474	37.9	12.0	21.1	13	13	288	14	1.2
	A	6,500	486	38.0	12.1	23.9	13	16	291	16	1.2
4	B	13,900	422	37.7	13.6		16	21	196	11	0.7
	A	5,300	405	39.0	13.2	24.9	16	19	198	11	0.8
5	B	2,900	365	34.7	11.4	27	14	14	177	15	0.9
	A	3,800	377	35.3	11.6	23.3	15	15	187	9	0.8
6	B	7,500	496	43.6	14.1	31.6	13	13	156	21	0.8
	A	7,200	451	39.6	12.9	28.6	21	16	146	28	0.8
7	B	4,500	389	37.7	11.9	12	49	51	200	19	1.0
	A	4,300	380	36.3	11.5	10	46	47	181	17	1.0
8	B	4,100	253	23.4	7.6	20.5	27	8	160	23	0.7
	A	11,500	214	20.5	6.5	16.9				42	0.8
9	B	2,200	211	18.2	6.0	39.5	33	14	421	13	0.5
	A	2,000	218	19.2	6.2	70.6	49	25	527	9	0.6
10	B	8,800	388	35.5	11.8	27.7	15	10	151	10	0.7
	A	8,600	401	37.0	12.4	31.7	15	16		14	0.8

B : Before, A : After

てきており、その対策として β -lactamase inhibitor の併用が注目をあびるようになった。BRL 28500 は、TIPC と β -lactamase inhibitor である CVA を 15:1 に配合したものであり、CVA が β -lactamase による TIPC の不活性化を防ぐことにより、TIPC 耐性菌に対してもその本来の抗菌力を発揮させるものと考えられる。われわれの基礎的検討でも、*E. coli*, *K. pneumoniae* のうち β -lactamase 産生株に対しては CVA 併用により抗菌力の増強が得られた。しかしながら、 β -lactamase に対する CVA の効果という点では *E. coli*, *K. pneumoniae* の間でやや異なる結果が得られた。すなわち、*E. coli* に関しては β -lactamase high producer に対しては CVA 併用により抗菌力の増強がみられたが、low producer (ニトロセフィンディスク法のみ陽性を示すもの) においては併用効果は認められず、一方、*K. pneumoniae* に関しては、high producer, low producer にかかわらず抗菌力の増強がみられ、この相違については今後の検討が必要であろうと思われた。

吸収排泄に関しては、TIPC, CVA とともに 0~2 時間でピークの尿中濃度が得られ、静注後 12 時間における回収率もそれぞれ 86.47%, 54.76% と高い値が得られ、尿路感染症の治療において有用であることが示唆された。

一方、臨床的検討では複雑性尿路感染症 10 例に本剤が投与され、著効 2 例、有効 6 例、無効 2 例と総合有効率は 80% と優れた成績が得られた。これを疾患病態群別にみると、カテーテル留置群の 1, 5 群では有効率は 50%, 67% であり、他群の 100% に比べれば劣るものの、全国集計の結果¹⁾ (61%, 50%) と同様の傾向を示し、これは他剤に比べても優れた成績といえよう。次に分離菌全体について BRL 28500 の MIC 別に消失株数をみると、MIC 50 μ g/ml の *E. faecalis*, MIC 12.5 μ g/

ml の *P. aeruginosa*, MIC 100 μ g/ml の *S. marcescens* 1 株ずつが残存したものの、これらの株はカテーテル留置症例から分離されたものであった。他の MIC 100 μ g/ml 以上の株でも比較的良く消失している株がみられた。今回われわれが検討した症例から分離された 13 株中、 β -lactamase 産生株は 3 株と少なかった。これら 3 株は TIPC の MIC が 400 μ g/ml 以上の高度耐性株にかかわらず 3 株中 2 株が消失した。河田ら⁷⁾ による細菌の検討では、複雑性尿路感染症由来の分離菌においてグラム陽性球菌 69 株中 β -lactamase high producer, low producer は各 11.1% みられ、一方、グラム陰性桿菌 231 株では high producer が 32.9% low producer が 43.7% と高い頻度が報告されており、今後もその傾向は続くものと考えられ、これら耐性株に対して BRL 28500 の特徴が最もよく発揮されるものと思われる。

今回検討した 10 症例中、自他覚的副作用を認めたものではなく、血液生化学的検査でも本剤投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

以上の結果から、 β -lactamase 産生株が増加している現在 BRL 28500 は複雑性尿路感染症の治療に有用な薬剤であるといえる。

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 (Clavulanic acid-Ticarcillin)。1985
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法、*Chemotherapy* 29(1): 78~79, 1981
- 3) 大越正秋、他：UTI (尿路感染症) 薬効評価基準、*Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 4) 大越正秋、他：UTI (尿路感染症) 薬効評価基準補遺、*Chemotherapy* 28: 1352~1358, 1980
- 5) 河田幸道、他 (11 施設)：複雑性尿路感染症に対する Sultamicillin と Cefadroxil の比較検討：*Chemotherapy* 33: 685~708, 1985

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BRL 28500
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)
IN THE UROLOGICAL FIELD

YUKISHIGE ISOMATSU, MANABU OKANO, HIRONOBU AKINO, KOJI MURANAKA,
YUSUKE KANIMOTO, YASUO SHIMIZU and YUKIMICHI KAWADA
Department of Urology, Fukui Medical School

Fundamental and clinical studies have been performed on BRL 28500, a formulation comprising clavulanic acid and ticarcillin, to evaluate its clinical effect in the treatment of urinary tract infections.

1. Against β -lactamase producing strains of *E. coli* and *K. pneumoniae* the antibacterial activity of ticarcillin was potentiated by the addition of clavulanic acid.

2. 1.6 g of BRL 28500 was intravenously administered to three healthy male volunteers. It was observed that both ticarcillin and clavulanic acid achieved peak urinary concentrations during the 2 hours following administration. 12-hour urinary excretion rates were 86.5% for ticarcillin and 54.8% for clavulanic acid.

3. 1.6 g of BRL 28500 was given b.i.d. for five days to 10 patients with complicated urinary tract infections. Evaluation of the efficacy of BRL 28500 was performed in accordance with the criteria proposed by the UTI Committee in Japan. The overall efficacy rate was 80% and the efficacy was evaluated as excellent in 2 patients, good in 6, poor in 2.

4. No side effects or abnormal laboratory findings were observed associated with administration of BRL 28500.