

尿路感染症に対する BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的ならびに臨床的検討

鈴木 恵 三

平塚市民病院泌尿器科

新しい経口の抗生物質 BRL25000 の基礎的検討と尿路感染症に対する治療成績、安全性に対する検討を行なった。

試験管内抗菌力は被検菌に *E. coli* と *Klebsiella* を用い、対照薬剤は Amoxicillin (AMPC) を用いた。*E. coli* 42 株の感受性比較では、Amoxicillin の MIC が $3.13 \mu\text{g/ml}$ と $\geq 800 \mu\text{g/ml}$ の 2 峰性の分布を示したのに対して、BRL25000 は、全株で $6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の 1 峰性の感受性を示した。 β -lactamase 活性(ほとんどが TEM 型)を有する *E. coli* 20 株では、Amoxicillin の MIC は $\geq 800 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性であったが、BRL25000 ではほとんどが $12.5 \mu\text{g/ml}$ の感受性であった。*Klebsiella* に対しても BRL25000 の抗菌活性は優れ、Amoxicillin の 4~5 倍の値であった。

尿路感染症 67 例に対して治療を行なった成績は、急性単純性症(膀胱炎 48 例、腎盂腎炎 2 例)の有効率 UTI 薬効評価基準で 50 例中 48 例(96%)、慢性複雑性症で(膀胱炎 8 例、腎盂腎炎 5 例) 13 例中 11 例(85%)であった。このうち、単純性膀胱炎で AMPC 無効例 10 に対する成績は 10 例中 9 例(90%)であった。

副作用の検討では、臨床検査を行なった 22 例では、すべて投与前後に本剤による影響と思われる異常値をみた例はなかった。自覚的副作用として、消化器症状 4 例(発現頻度 5.9%)、発疹 2 例(発現頻度 2.9%)をみた。このうち投与中止例は発疹 2 例(2.9%)であったが、その他は重篤なものではなく、すべて継続投与し中止後無処置で数日内に正常に復した。

BRL25000 は既存の合成 penicillin 剤に比べて、特にこれらの薬剤に耐性を示す *E. coli* や *Klebsiella* に有効であることが、基礎的、臨床的検討から確認できた。総体的に安全性にも、既存の同系薬剤に比べて特に問題となるべき点はないと考えられた。

BRL25000 は英国のピーチャム研究所で開発された新しい経口の抗生物質である。本剤は Amoxicillin (AMPC) とクラバン酸 (Clavulanic acid, CVA) が 2:1 の比で配合されている (Fig. 1)。この薬剤の特徴は、CVA が細菌の産生する β -lactamase に阻害剤として作用することを利用して、AMPC がこの酵素によって阻害を受けることなく、本来の抗菌力を発揮させることが可能であることにある¹⁾。したがって、臨床的には β -lactamase による AMPC 耐性が多くみられる *E. coli*, *Klebsiella* などによる感染症には、特に有用であることが推察できる。

今回筆者は、BRL25000 の *in vitro* における抗菌力の検討と尿路感染症 67 例に本剤を投与し、その有効性と安全性に対する検討を行なったので報告する。

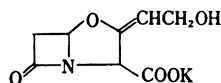
I. 材料と方法

(1) 基礎的検討

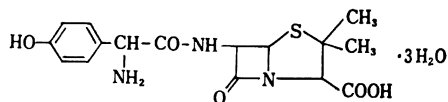
主として今回の臨床試験症例から分離した *E. coli* 42

株と *K. pneumoniae* 9 株について、対照薬剤に AMPC を用い、BRL25000 の MIC を測定した。感受性測定方法は、日本化学療法学会標準法²⁾を用い、接種菌量は 10^8

Fig. 1 Chemical structure of CVA and AMPC



Potassium clavulanate
 $\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}_5\text{K}$ (237.25)



Amoxicillin trihydrate

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (419.45)

Fig. 2 MICs of AMPC and BRL25000 on clinical isolates

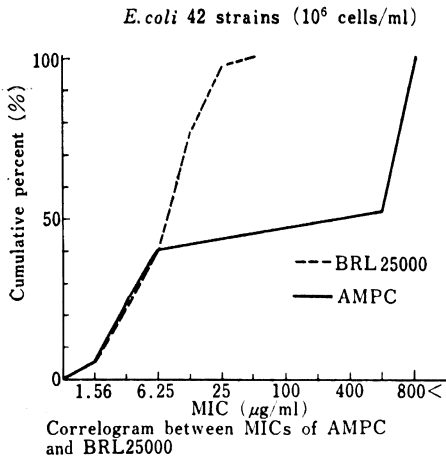
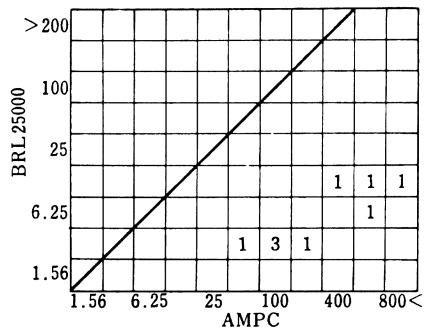
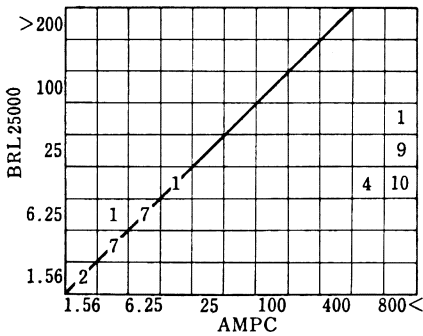
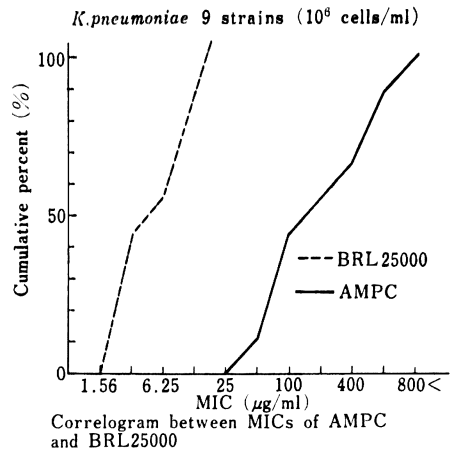


Fig. 3 MICs of AMPC and BRL25000 on clinical isolates



cells/ml とした。

次いで、これらの菌種のうち AMPC に耐性を示した株について、β-lactamase 活性を測定した。測定方法は Cephaloridine (CER) と Penicillin-G (PC-G) を基質として用い、spectrophotometer 法⁹⁾によった。

(2) 臨床的検討

(A) 対象

治療対象は、昭和 55 年 6 月から同年 12 月までの間に平塚市民病院泌尿器科を受診した外来患者で、尿路系に感染を認めた成人 (16 歳以上) 合計 67 例である。

疾患の内容は、急性単純性尿路感染症 51 例 (膀胱炎 49, 腎盂腎炎 2) と慢性複雑性症 16 例 (膀胱炎 10, 腎盂腎炎 6) である。

性別では、男性 4 例、女性 63 例である。単純性尿路感染症 51 例では、すべてが女性であった。年齢構成は 19~81 歳までに及んでいる。このうち 65 歳以上の高齢者は 11 名、16% を占めた。

本剤は経口的抗菌剤であるので、対象として外来で治療が期待できる単純性症と、比較的基礎疾患の程度が軽

症な複雑性症を選んだ。したがって起炎菌に対する配慮を充分行ない、本剤の抗菌スペクトラムに属さない菌種はできるだけ除外した。この他に BRL25000 の特徴である β-lactamase 耐性菌による感染と思われた症例では、抗菌活性と β-lactamase 活性値の測定、薬剤の尿中濃度測定等を行なって臨床的評価の基礎的資料とした。

(B) 投与方法、投与量、投与期間

投与方法はすべて経口的である。用いた薬剤は白色の錠剤で、1 錠 375 mg で、この中に AMPC 250 mg と CVA 125 mg を含有している。

投与量は、単純性症のうち膀胱炎では 1 日 3 錠分 3、食後 30 分とし、期間は概ね 3~4 日である。腎盂腎炎では、同量を 6~7 日与えた。複雑性症では、同量を 5~14 日間与えた。本剤による治療を行なっている間は、他の抗菌性剤の投与を併用した例はない。なお投与開始前に、薬剤に対するアレルギー歴の有無を問診により確認し、すべてこうした既往歴をもたない患者に対する投与に限った。

Table 1 Correlation between MIC and activity of β -lactamase on AMPC resistant strains

No. (Case No.)	Organism	MICs ($\mu\text{g/ml}$) of				Activity of β -lactamase (u/mg of protein) ¹⁾			Type
		BRL25000		AMPC		CER	PC-G	Ratio (CER/ PC-G)	
		10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶				
1(2)	<i>E. coli</i>	50	25	>800	>800	0.85	7.07	0.12	TEM
2(4)	<i>E. coli</i>	25	12.5	>800	>800	0.24	1.95	0.12	TEM
3(7)	<i>E. coli</i>	12.5	12.5	>800	>800	0.05	0.43	0.12	TEM
4(11)	<i>E. coli</i>	25	12.5	>800	>800	0.26	2.54	0.10	TEM
5(26)	<i>E. coli</i>	12.5	12.5	800	800	0.08	0.55	0.14	TEM
6(31)	<i>E. coli</i>	50	50	>800	>800	1.06	2.45	0.43	
7(45)	<i>E. coli</i>	25	25	>800	>800	0.02	0.20	0.11	TEM
8(52)	<i>E. coli</i>	25	25	>800	>800	0.20	1.68	0.12	TEM
9(62)	<i>E. coli</i>	12.5	12.5	>800	>800	0.06	0.36	0.14	TEM
10(65)	<i>E. coli</i>	25	25	>800	>800	0.15	1.64	0.09	TEM
11	<i>E. coli</i>	12.5	12.5	>800	>800	0.07	0.63	0.11	TEM
12	<i>E. coli</i>	12.5	12.5	>800	>800	0.08	0.67	0.11	TEM
13	<i>E. coli</i>	25	12.5	>800	>800	0.17	1.62	0.11	TEM
14	<i>E. coli</i>	25	12.5	>800	>800	0.23	1.75	0.13	TEM
15	<i>E. coli</i>	12.5	12.5	800	800	0.08	0.69	0.12	TEM
16	<i>E. coli</i>	12.5	12.5	>800	800	0.09	0.73	0.12	TEM
17	<i>E. coli</i>	12.5	12.5	>800	>800	0.06	0.71	0.08	TEM
18	<i>E. coli</i>	25	25	>800	>800	0.10	0.31	0.31	
19	<i>E. coli</i>	25	25	>800	>800	0.16	1.70	0.10	TEM
20	<i>E. coli</i>	12.5	12.5	>800	800	0.06	0.41	0.14	TEM
21	<i>K. pneumoniae</i>	3.13	3.13	>800	200	0.007	0.02	0.35	
22	<i>K. pneumoniae</i>	3.13	3.13	400	100	0.03	0.04	0.75	
23	<i>K. pneumoniae</i>	12.5	12.5	>800	800	0.005	0.06	0.08	

1) β -lactamase was assayed by spectrophotometric method.

(C) 効果判定

単純性症、複雑性症ともに UTI 薬効評価基準⁴⁾と主治医の双方により効果判定を行なった。単純性症のうち腎盂腎炎については、未だ UTI 基準として明記された効果判定が確立されていないが、私見により膀胱炎における判定が準用できるものと判断し、これにならって判定をした。ただし症状に関しては、解熱効果を取り、判定日は5日とした。こうした方法は厳密性に欠けるきらいはあるが、大綱において誤りはないと思われる。投薬が判定日以上（単純性症で3~4日分投薬後、複雑性症で5日分投薬後）にわたった症例では、判定日に来院させ判定を行なったうえで、さらに完治目的で投与したものである。

効果判定から除外した例は、感染と認めなかったもの、副作用のため投与を中止したものなどで、UTI 基準で4例 (Case 44, 55, 61, 62), 主治医判定で3例 (Case 55, 61, 62) である。

II. 成 績

(1) 臨床分離株の感受性

(A) *E. coli* に対する感受性 (Fig. 2)

E. coli 42 株について 10^6 cells/ml 接種したときの成績を示した。AMPC の MIC は、3.13 $\mu\text{g/ml}$ 付近の感受性域と ≥ 800 $\mu\text{g/ml}$ の耐性域にそれぞれのピークを示す、明瞭な2峰性であった。これに対し BRL25000 では 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示したものは1株もなく、6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に感受性域を示す1峰性であった。

Table 2 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with BRL25000 (1)

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Species	Count	Bacteriuria*			Evaluation**		Side Effects	Remarks	
			Dose (mg×/day)	Duration (day)					AMPC 10 ⁶	MIC (μg/ml) of BRL25000	UT I	Dr.				
1	30 F	A. S. C.	0.375×3	4	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	
2	26 F	A. S. C.	0.375×3	3	++ +	+++ ++	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	> 10 ⁷ 10 ⁴	> 800 —	> 800 —	50 —	25 —	— —	— —	— —	— —
3	60 F	A. S. C.	0.375×3	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —
4	29 F	A. S. C.	0.375×3	5	+ —	+++ —	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	> 10 ⁷ 10 ⁴	> 800 —	> 800 —	25 25	12.5 12.5	— —	— —	— —	— —
5	27 F	A. S. P	0.375×3	3	++ —	+++ +	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> —	10 ⁷ 10 ⁶ —	0.78 —	0.39 —	0.39 —	0.39 —	— —	— —	— —	— —
6	56 F	A. S. C.	0.375×3	3	++ —	++ —	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁶ —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —
7	71 F	A. S. C.	0.375×3	6	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	> 800 —	> 800 —	25 —	25 —	— —	— —	— —	— —
8	39 F	A. S. C.	0.375×3	4	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	> 800 —	> 800 —	25 —	12.5 —	— —	— —	— —	— —
9	33 F	A. S. C.	0.375×3	3	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	3.13 —	3.13 —	3.13 —	3.13 —	— —	— —	— —	— —
10	61 F	A. S. C.	0.375×3	5	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ²	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —

* Before treatment
After treatment

** UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr. : Dr's evaluation

AMPC
poor

AMPC
poor

AMPC
poor

AMPC
poor

Table 2 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with BRL25000 (2)

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms	Pyuria	Species	Count	Bacteriuria*				Evaluation**		Side Effects.	Remarks
			Dose (mg X/day)	Duration (day)					MIC (μ g/ml) of BRL25000	A M P C	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸		
11	32 F	A. S. C.	0.375 X 3	4	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	>10 ⁷ <10 ³	>800 —	>800 —	25 —	12.5 —	Moder. Good	Good	None	
12	32 F	A. S. C.	0.375 X 3	4	++ —	+++ —	<i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ <10 ³	— —	— —	— —	— —	Moder. Good	Good	None	
13	33 F	A. S. C.	0.375 X 3	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	— —	— —	— —	— —	Excel. Excel.	Excel.	None	
14	56 F	A. S. C.	0.375 X 3	5	+ —	+++ —	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴ <10 ³	— —	— —	— —	— —	Moder. Moder.	Good	None	
15	49 F	A. S. C.	0.375 X 3	4	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> <i>Candida</i>	10 ⁷ <10 ³	6.25 —	6.25 —	6.25 —	6.25 —	Excel. Excel.	Excel.	None	
16	30 F	A. S. C.	0.375 X 3	4	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	6.25 —	6.25 —	6.25 —	6.25 —	Excel. Excel.	Excel.	None	
17	19 F	A. S. C.	0.375 X 3	3	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> —	10 ⁷ —	1.56 —	1.56 —	1.56 —	1.56 —	Excel. Excel.	Excel.	Nausea	
18	64 F	A. S. C.	0.375 X 3	4	+ —	+ —	<i>E. coli</i> <i>S. anitryatus</i> <i>S. epidermidis</i> —	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴ —	6.25 0.78 0.39 —	6.25 0.78 0.78 —	6.25 0.78 0.78 —	6.25 0.78 0.78 —	Excel. Excel.	Excel.	None	
19	33 F	A. S. C.	0.375 X 3	4	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁷ —	6.25 —	6.25 —	6.25 —	6.25 —	Excel. Excel.	Excel.	None	
20	21 F	A. S. C.	0.375 X 3	3	++ —	+++ ±	<i>E. coli</i> <i>Acinetobacter</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ — <10 ³	100 —	50 —	100 —	25 —	Moder. Moder.	Good	None	

* Before treatment ** UTI : Criteria by the committee of UTI

After treatment Dr. : Dr.'s evaluation

Table 2 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with BRL25000 (3)

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Species	Count	Bacteriuria*			Evaluation**		Side Effects	Remarks	
			Dose (mg X/day)	Duration (day)					MIC (μ g/ml) of BRL25000	A.M.P.C.	UT I	Dr.				
21	27 F	A. S. C.	0.375 X 3	3	+	+	<i>M. luteus</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁶	6.25	10 ⁶	10 ⁶	3.13	3.13	Excel.	Excel.	None
22	24 F	A. S. C.	0.375 X 3	3	++	+	<i>E. coli</i> <i>Candida</i>	>10 ⁷ <10 ³	—	—	—	—	—	Excel.	Excel.	None
23	69 F	A. S. C.	0.375 X 3	3	++	+++	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	—	—	—	—	—	Excel.	Excel.	None
24	32 F	A. S. C.	0.375 X 3	3	++	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	50	50	0.39	0.39	0.39	Excel.	Excel.	None
25	24 F	A. S. C.	0.375 X 3	4	+	+++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	—	—	—	—	—	Excel.	Excel.	None
26	26 F	A. S. C.	0.375 X 3	3	++	+++	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Candida</i> <i>Y. L. O.</i>	10 ⁷ — — <10 ³	>800	>800	12.5	12.5	—	Excel.	Excel.	None
27	37 F	A. S. C.	0.375 X 3	4	++	+++	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	6.25 800	6.25 50	6.25 3.13	6.25 3.13	6.25 3.13	Excel.	Excel.	None
28	42 F	A. S. C.	0.375 X 3	5	++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	—	—	—	—	—	Excel.	Excel.	None
29	25 F	A. S. C.	0.375 X 3	3	++	+++	<i>E. coli</i> <i>GFC</i>	10 ⁷ 10 ²	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	Excel.	Excel.	Stomach discomfort

* Before treatment

** UTI: Criteria by the committee of UTI

* After treatment

Dr.: Dr's evaluation.

Table 2 - Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with BRL25000 (4)

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms	Pyuria*	Species	Bacteriuria*				Evaluation**		Side Effects	Remarks				
			Dose (mg × /day)	Duration (day)				Count	MIC (µg/ml) of BRL25000	AMPC	UT I	Dr.							
30	31 F	A. S. C.	0.375 × 3	3	++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	10 ⁴	6.25	Excel.	Good	Stomach discomfort	
31	29 F	A. S. C.	0.375 × 3	4	++	+++	<i>S. epidermidis</i>	<10 ³										None	AMPC poor
32	29 F	A. S. C.	0.375 × 3	4	++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	> 800	> 800	50	50	50	50	50	Moder.	Poor	None	
33	46 F	A. S. C.	0.375 × 3	4	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷								Excel.	Excel.	Stomach discomfort	
34	24 F	A. S. C.	0.375 × 3	4	++	+++	<i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁴ 10 ⁵	6.25 ≤ 0.1	6.25 ≤ 0.1	6.25 ≤ 0.1	6.25 ≤ 0.1	6.25 ≤ 0.1	6.25 ≤ 0.1	6.25 ≤ 0.1	Excel.	Excel.	None	
35	61 F	A. S. C.	0.375 × 3	2	++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷								Excel.	Excel.	None	
36	51 F	A. S. C.	0.375 × 3	4	++	+++	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁴	6.25 ≤ 0.1	6.25 ≤ 0.1	6.25 ≤ 0.1	6.25 ≤ 0.1	6.25 ≤ 0.1	6.25 ≤ 0.1	6.25 ≤ 0.1	Excel.	Good	None	
37	26 F	A. S. C.	0.375 × 3	4	++	+++	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	3.13	3.13	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	Excel.	Excel.	None	
38	26 F	A. S. C.	0.375 × 3	4	++	+++	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁴								Excel.	Excel.	None	

* Before treatment
After treatment

** UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr. : Dr's evaluation

Table 2 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with BRL 25000 (5)

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Species	Bacteriuria*				Evaluation**		Side Effects	Remarks	
			Dose (mg×/day)	Duration (day)				Count	MIC (µg/ml) of BRL 25000 AMP C	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶			U T I
39	20 F	A.S.C.	0.375×3	4	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	None	— —
40	27 F	A.S.C.	0.375×3	3	++ +	+++ +++	GPC <i>E. coli</i> GPC	10 ⁷ <10 ⁴ <10 ⁴	25 6.25 25	6.25 25	6.25 25	6.25 25	— —	— —	None	— —
41	36 F	A.S.C.	0.375×3	3	++ —	± —	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁵ —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	None	— —
42	61 F	A.S.C.	0.375×3	4	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁷ —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	None	— —
43	35 F	A.S.C.	0.375×3	4	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	None	— —
44	73 F	A.S.C.	0.375×1	1	— —	++ —	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> ND	10 ⁴ <10 ³ ND	>800 >800 —	>800 >800 —	25 12.5 —	25 6.25 —	— —	— —	Rash	— —
45	37 F	A.S.C.	0.375×3	3	+ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	None	— —
46	28 F	A.S.C.	0.375×3	3	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ³	— —	— —	— —	— —	— —	— —	None	— —
47	37 F	A.S.C.	0.375×3	4	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	None	— —

* Before treatment ** UTI : Criteria by the committee of UTI

After treatment Dr. : Dr's evaluation

Table 2 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with BRL25000 (6)

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms	Pyuria*	Species	Bacteriuria*			Evaluation**		Side Effects	Remarks
			Dose (mg×/day)	Duration (day)				Count	AMPC	MIC (μg/ml) of BRL25000	U T I	Dr.		
48	33 F	A.S.C.	0.375×3	3	+++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁶	Excel.	Excel.	None	AMPC poor
49	19 F	A.S.C.	0.375×3	4	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	—	—	Moder.	Good	None	AMPC poor
50	23 F	A.S.P.	0.375×3	6	++	+	<i>M. luteus</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁷	0.39	0.39	Moder.	Excel.	None	
51	30 F	A.S.P.	0.375×3	7	+	+	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	>10 ⁴	1.56 >800	1.56 3.13	Excel.	Excel.	None	

* Before treatment — After treatment
 ** UTI: Criteria by the committee of UTI
 Dr.: Dr's evaluation

(B) *K. pneumoniae* に対する感受性 (Fig 3)
K. pneumoniae 9株について 10⁸ cells/ml 接種時の MIC を示した。AMPC の MIC は 50~≥800 μg/ml に分布しているのに対して、BRL25000 では全ての株が 3.12~12.5 μg/ml の感受性域に属していた。その抗菌活性は 4~5 管程度優っていた。

(2) 耐性菌の β-lactamase 活性 (Table 1)
E. coli 20 株と *K. pneumoniae* 3 株について測定した。なお、β-lactamase の活性測定は、群馬大学医学部微生物学教室で行なった。

E. coli についてみると 10⁶ と 10⁸ cells/ml 接種のいずれの場合でも BRL25000 と AMPC では極めて明らかな MIC の相違を示した。10⁶ cells/ml でみると BRL25000 の MIC はほとんどが 12.5 μg/ml であるが AMPC では、そのほとんどが ≥800 μg/ml の高度耐性であった。これら菌株はすべて β-lactamase 活性を有しており、PC-G を基質とした時の活性は、0.20~7.07 u/mg of protein であった。CER に対する酵素活性の比をとり、penicillinase 型または cephalosporinase 型かの別をみると、20 株中 18 株 (90%) が penicillinase 型 (TEM 型) の酵素産生株であることがわかった。

K. pneumoniae 3 株では *E. coli* においてみられたほど明らかな高い活性値ではないが、いずれも β-lactamase 活性を有していた。MIC の差では、10⁶ cells/ml の比較で BRL25000 が、3.13~12.5 μg/ml の感受性を示したのに対して、AMPC は 100~>800 μg/ml の高い MIC を示した。

(3) 臨床成績
 (A) 急性単純性尿路感染症

i) 総合成績 51 症例の成績一覧と UTI 薬効評価基準に基づく効果の分析は、Table 2 に示した。この基準に合致し、効果の判定が可能であったものは 50 例であった。除外した例は 1 例 (Case 44) で、投与 1 日後発疹を生じ中止したことによる。

全体の成績を総括したものが Table 3 である。総合有効率は 50 例中 48 例 (96%) と優れた成績であった。細菌尿、膿尿、症状の個々の反応についてみると、細菌尿には陰性化 (Eliminated) 50 例中 40 例 (80%)、減少 (Decreased) 50 例中 6 例 (12%)、不変 (Unchanged) 50 例中 4 例 (8%) で、総合成績では 50 例中 46 例 (92%) の有効率であった。膿尿に対する効果は正常化 (Cleared) 50 例中 44 例 (88%)、減少 (Decreased) 50 例中 3 例 (6%) で、総合成績では細菌尿に対する効果と類似の 50 例中 47 例 (94%) の有効率であった。症状

Table 3 Overall clinical efficacy of BRL25000 in acute simple cystitis

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Pyuria	36	3	1							40 (80%)
	5					1				6 (12%)
	3					1				4 (8%)
Efficacy on pain on urination										
48 (96%)										
Efficacy on pyuria										
44 (88%)										
Overall effectiveness rate 48/50 (96%)										
Excellent										
36 (72%)										
Moderate										
12 (24%)										
Poor (or Failed)										
2 (4%)										
Case total 50										
0										
3 (6%)										

に対する効果は全例 50 例中 50 (100%) に効果がみられ、完全に消失 (Resolved) したものは 50 例中 48 例 (96%)、軽快 (Improved) 50 例中 2 例 (4%) であった。

主治医判定では 51 例すべてが判定可能で著効 (Excellent) 51 例中 36 例 (71%)、有効 (Good) 51 例中 12 例 (24%)、やや有効 (Fair) 51 例中 1 例 (2%)、無効 (Poor) 51 例中 2 例 (4%) という成績で、総合有効率は 51 例中 48 例 (94%) の結果を得た。

ii) AMPC 耐性 *E. coli* による急性単純性膀胱炎 (ASC) に対する成績

今回検討を行なった単純性症のうち膀胱炎は 49 例である。このうち前投薬に AMPC が用いられ無効であったものは 10 例であった。これらの症例については起炎菌の感受性や一部の症例で β -lactamase 活性、薬剤内服後の尿中濃度などを測定し基礎的な考察資料とした。

(a) 基礎的検討：耐性菌の早期スクリーニング法として次のような方法を用いた。初診時に ASC と診断した患者に、外来で AMPC 500 mg を内服させた。自宅に Dip slide (栄研, ウリカルト) と採尿セットを持参させ、内服後 8 時間目に採尿させ、これを尿中濃度測定用の検体として翌日持参させた。この検体は自宅のフリーザーまたは冷蔵庫に保存するよう指示した。また尿の一部はこの時に Dip slide にもつけるよう指導した。これらの検体は翌日 (24 時間後) 外来に持参させ、Dip slide はさらに overnight で培養し、尿は濃度の測定に供した。ASC では薬剤が有効な場合にはこのような 1 回投与後 8 時間と 24 時間の反応をみることによって、その有用性が判断できる⁵⁾。Dip slide では夏で高温の場合は、室温に放置させておくと、翌日持参した時に既にコロニーの発育を観察できることもあり、これだけでもスクリーニングに役立つことがある。細菌学的検討ばかりでなく、膿尿、症状の観察も大いに有用で、結局これらを合わせて有効性をみた。AMPC 無効と診断した症例には BRL25000 を投与した。

Table 4 は AMPC 感受性菌と AMPC 耐性菌による ASC に AMPC を 500 mg 1 回投与した場合の 8 時間後の尿中細菌の動向と、薬剤濃度を測定した結果を示したものである。

AMPC に感受性を示す症例 1~3 では AMPC 500 mg 1 回投与後 8 時間で、尿中細菌はすべて陰性化している。これに対し AMPC 耐性菌による感染症例 4~6 (Case 2, 4, 7) までの細菌学的反応は、全例とも無効であった。AMPC の尿中濃度は感受性群では 193~329 $\mu\text{g/ml}$ であったのに対して、耐性菌群では 3 例とも β -lactamase により AMPC が分解され、 $<0.1 \mu\text{g/ml}$ で

Table 4 Comparison of bacteriological responses to ASC caused by AMPC sensitive or resistant strains 8 hours after AMPC administration

No.	Case	Age	Sex	Bacteria	Dose (mg)	Bacterial count (8hrs) (/ml)	Urinary conc. ($\mu\text{g/ml}$)	AMPC disc Sensitivity	MIC (10^6) of AMPC ($\mu\text{g/ml}$)	Result
1	F. S.	41	F	<i>E. coli</i>	500	$10^7 \rightarrow 0$	329	++	3.13	Excellent
2	K. Y.	49	F	<i>E. coli</i>	500	$10^4 \rightarrow 0$	210	++	0.39	Excellent
3	M. N.	37	F	<i>E. coli</i>	500	$10^4 \rightarrow 0$	193	+++	1.56	Excellent
4(2)	M. M.	71	F	<i>E. coli</i>	500	$>10^7 \rightarrow 10^6$	<0.1	-	>800	Poor
5(4)	K. K.	26	F	<i>E. coli</i>	500	$>10^7 \rightarrow >10^7$	<0.1	-	>800	Poor
6(7)	Y. S.	28	F	<i>E. coli</i>	500	$>10^7 \rightarrow >10^7$	<0.1	-	>800	Poor

あった。

Table 5 は AMPC 耐性 *E. coli* による ASC 10 例に対する AMPC による治療と、BRL25000 による治療成績を比較したものである。No. 1~6 までは、先に述べたような方法により AMPC 耐性と診断した症例で、No. 7~10 は前投薬として AMPC 0.75~1.5g、3~4 日間投与を受け無効であったものである。

分離菌の MIC または disc 感受性では、AMPC に対して $>800 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性か disc で耐性を示したもののばかりであった。症例 1~5 まででは BRL25000 に対する MIC を測定したが、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ が 3 例、 $25 \mu\text{g/ml}$ と $50 \mu\text{g/ml}$ がそれぞれ 1 例であった。

これらに対する AMPC の治療成績は 10 例全てが無効であった。BRL25000 による 3~4 日後の治療成績は、細菌学的立場からみると、消失 10 株中 7 株 (70%)、減少 10 株中 3 株 (30%) であった。膿尿に対しては正常化 10 株中 8 株 (80%)、不変 10 株中 2 株 (20%) であった。

UTI 薬効評価基準による総合成績は、Table 6 に示すごとく著効 10 株中 5 株 (50%)、有効 10 株中 4 株 (40%)、無効 10 株中 1 株 (10%) という結果であった (Table 6)。

なお尿中濃度を測定した例では、500 mg 投与後 8 時間後の値は、AMPC 単独だと 6 例中 (No. 1~6) 全てが $<0.1 \mu\text{g/ml}$ であったのに対して、CVA 存在下 (BRL 25000, 375 mg 投与) では、4 例が AMPC の有効濃度を測定し得た。その値は $46\sim 105 \mu\text{g/ml}$ であった。

これらのうち、5 例 (No. 1, 2, 3, 5, 6) の *E. coli* で β -lactamase 活性を測定したがいずれも酵素活性を認めなかった。

(B) 慢性複雑性尿路感染症

治療を行なった 16 症例の成績一覧は Table 7 に、UTI

Table 6 Summary on 10 cases of ASC infected by AMPC resistant *E. coli* strains

Bacteriological response		
Eliminated	7 / 10	70%
Decreased	3 / 10	30%

Overall efficacy by UTI evaluation

Excellent	5 / 10	50%
Good	4 / 10	40%
Poor	1 / 10	10%

薬効評価基準による総合効果は Table 8 に、病態群別有効率は Table 9 に示した。UTI 基準に合致した症例は 13 例で、3 例は除外した。除外した理由は発疹を生じたため投与を 1 日で中止した 1 例 (Case No. 55) と投与前の尿中細菌数が $<10^4/\text{ml}$ であった 2 例 (Case No. 61, 62) である。

全体の成績を示したものが Table 8 である。総合有効率は 13 例中 11 例 (85%) とこの種の感染症としてはかなり優れた成績であった。個々の反応についてみると、細菌尿には陰性化 13 例中 7 例 (54%)、減少 13 例中 3 例 (23%)、菌交代 13 例中 1 例 (8%)、不変 13 例中 2 例 (15%) で、総合的に 13 例中 11 例 (85%) という結果であった。膿尿に対しては、正常化 13 例中 6 例 (46%)、減少 13 例中 3 例 (23%)、不変 13 例中 4 例 (31%) で有効率としては 13 例中 9 例 (69%) であった。このうち AMPC が無効であった 3 例 (Case No. 54, 59, 60) に対する本剤の成績は著効 2、有効 1 で全

Table 5 Laboratory and clinical features of the AMPC resistant strains of *E. coli* ASC

No.	Case No.	Sex Age	Causative organism	MIC or disc sensitivity ($\mu\text{g/ml}$, 10^6)		β -lactamase activity ($\mu\text{g/mg}$ of protein)		AMPC therapy ²⁾		BRL25000 therapy ³⁾		Urinary concentration ⁴⁾ ($\mu\text{g/ml}$)		UTI ⁵⁾ evaluation of BRL25000	
				AMPC	BRL 25000	PC-G	CER	Bacterial count (/ml)	Pyuria	Bacterial count (/ml)	Pyuria	AMPC without CVA	AMPC with CVA		
1	2	M. M.	26	F	>800	25	7.07	0.85	>10 ⁷ →>10 ⁷	+++→+++	>10 ⁷ →10 ⁴	+++→+++	<0.1	N D	Poor
2	4	K. K.	29	F	>800	12.5	1.95	0.24	>10 ⁷ →>10 ⁷	+++→+++	>10 ⁷ →10 ⁴	+++→-	<0.1	70 (8.3)	Good
3	7	Y. S.	71	F	>800	12.5	0.43	0.05	>10 ⁷ →10 ⁶	+++→++	10 ⁶ →0	+→-	<0.1	59 (<0.1)	Good
4	8	Y. O.	39	F	>800	12.5	N D	N D	>10 ⁷ →10 ⁷	+++→+++	10 ⁷ →0	+++→-	<0.1	105 (11.5)	Excellent
5	31	T. S.	29	F	>800	50	2.45	1.06	>10 ⁷ →10 ⁶	+++→+++	10 ⁶ →10 ⁴	+++→-	<0.1	N D	Good
6	45	Y. O.	37	F	-	N D	0.20	0.02	>10 ⁷ →>10 ⁷	+++→+++	10 ⁷ →0	+++→-	<0.1	46 (3.0)	Excellent
7	46	Y. F.	28	F	-	N D	N D	N D	10 ⁷ →10 ⁷	+++→+++	10 ⁷ →0 [*]	+++→-	N D	N D	Excellent
8	47	M. F.	37	F	-	N D	N D	N D	10 ⁷ →10 ⁷	+++→+++	10 ⁷ →0	+++→-	N D	N D	Excellent
9	48	A. T.	33	F	-	N D	N D	N D	10 ⁷ →10 ⁷	+++→+++	10 ⁷ →0	+++→-	N D	N D	Excellent
10	49	M. I.	19	F	-	N D	N D	N D	10 ⁴ →10 ⁴	+→+	10 ⁴ →0	+→+	N D	N D	Good

1) β -lactamase was assayed by spectrophotometric method using PC-G or CER as substrate.

2) The responses were observed at one or two days after administration 500mg of AMPC a day in the case #1 ~ #6.

In #7 ~ #10 cases, the evaluations were made at 3 ~ 4 days after giving AMPC 0.75 ~ 1.5g a day.

3) The responses were observed in 3 or 4 days.

4) Urinary concentrations were assayed in 8 hours after administration 500mg of AMPC or 375mg of BRL25000. () CVA conc.

5) Determined at 3 or 4 days' treatment.

ND: Not done

Table 7 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with BRL25000 (1)

Case No.	Age Sex	Diagnosis		U.T.I. group	Treatment with BRL25000		Pyuria*	Species	Count	Bacteriuria*				Evaluation**		Side effects	Remarks
		Underlying condition			Daily dose (mg×time)	Days				AMPC 10 ⁸	AMPC 10 ⁶	BRL25000 10 ⁸	BRL25000 10 ⁶	U T I	Dr.		
52	62 M	CCP		G-3	0.375×3	5	+++	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	>800	>800	12.5	12.5	Moder.	Good	None	
		BPH					-	<i>E. coli</i> <i>Candida</i>	<10 ³ <10 ³	>800	>800	12.5	12.5				
53	32 F	CCP		G-3	0.375×3	14	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	—	—	—	Poor	Poor	None	PPA poor
		r-VUR r-Stone					+++	<i>E. coli</i>	10 ⁴	—	—	—	—				
54	26 F	CCP		G-3	0.375×3	5	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	—	—	—	—	Excel.	Excel.	None	PMPC poor
		l-VUR					-	—	—	—	—	—	—				
55	72 M	CCP			0.375×2	1	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	>800	>800	>100	>100	N.E.	N.E.	Rash	
		BPH						—	—	—	—	—	—				
56	48 F	CCP		G-3	0.375×3	5	+++	<i>M. luteus</i>	10 ⁷	—	—	—	—	Excel.	Excel.	None	
		VUR					-	—	—	—	—	—	—				
57	29 F	CCP		G-6	0.375×3	10	+	<i>E. coli</i> GPC	10 ⁷ 10 ⁸	25	1.56	25	1.56	Moder.	Good	None	
		VUR					+	GPC	<10 ²	—	—	—	—				
58	66 M	CCC		G-4	0.375×3	7	+++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	—	—	—	—	Moder.	Good	None	
		Bladder cancer					±	—	—	—	—	—	—				
59	44 F	CCC		G-4	0.375×3	5	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁴	—	—	—	—	Moder.	Poor	None	AMPC poor
		Herpes genitalis					+++	<i>E. coli</i>	<10 ³	—	—	—	—				
60	79 F	CCC		G-4	0.375×3	5	++	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	>800	>800	50	50	Excel.	Good	None	AMPC poor
		Urethral caruncle					-	<i>P. aeruginosa</i>	<10 ³	>800	>800	>100	>100				

* Before treatment ** UTI : Criteria by the committee of UTI
 After treatment Dr : Dr's evaluation

Table 7 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with BRL25000 (2)

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment with BRL25000		Pyuria*	Species	Count	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Daily dose (mg×time)	Days				AMPC	MIC (µg/ml) of BRL25000	UT I	Dr.			
61	37 F	C C C Bladder cancer		0.375×3	4	±	G N R	<10 ²	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁵	N. E.	N. E.	None	
62	70 F	C C C Urethral caruncle		0.375×3	3	±	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	<10 ⁵ 10 ⁴	—	—	—	N. E.	N. E.	None	
63	67 F	C C C Uterus cancer	G-4	0.375×3	5	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	—	—	—	Excel.	Excel.	None	
64	77 M	C C C B P H	G-4	0.375×3	5	+++	<i>S. faecalis</i>	10 ¹	0.78	0.78	0.78	Moder.	Good	None	
65	47 F	C C C Urethral stricture	G-6	0.375×3	8	++	<i>M. luteus</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	>10 ⁷ 10 ³ 10 ³	>800 100 >800	3,13 25	3,13 25	Excel.	Excel.	None	
66	81 F	C C C Bladder cancer	G-6	0.375×3	6	++	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	>800 3,13 >800	>100 3,13 400	>100 3,13 400	Poor	Poor	None	
67	79 F	C C C Urethral stricture	G-6	0.375×3	5	+++	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> G N B	>10 ⁴ >10 ⁷	—	—	—	Moder.	Fair	None	

* Before treatment ** UTI: Criteria by the committee of UTI
 After treatment Dr : Dr's evaluation

例に有効であった。

Table 9 は病態群別の有効率であるが、全体として症例数が少なく、この成績からは特に言及することを避けたい。ただ本剤が内服薬であるということから、対象の多くは、必然的に 3, 4, 6 群となり、このうち起炎菌が *E. coli*, *Klebsiella* といった菌種で、基礎疾患の程度の軽いものが選ばれることになる。

なお主治医判定では著効 (Excellent) 13 例中 4 例 (31%), 有効 (Good) 13 例中 5 例 (38%), やや有効 (Fair) 13 例中 1 例 (8%), 無効 (Poor) 13 例中 3 例 (23%) で全体の有効率は 13 例中 9 例 (69%) であった。

(C) 菌種別有効率

単純性症と複雑性症を合わせた全症例から投与前に分離された菌別効果は Table 10 に示した。

最も多く検出した *E. coli* に対する有効率は 54 株中 43 株 (79.6%) で、このうち AMPC 耐性であった菌株では 11 株中 5 株 (45.5%) の有効率であった。*Klebsiella* には 4 株中 3 株 (75%) の有効率を示し総合的には 86 株中 70 株、菌消失率 81.4% であった。

3) 副作用

i) 臨床検査値の変動

全症例 67 例中、単純性症 12 例、複雑性症 10 例の計 22 例について、BRL25000 による治療前後の末梢血、肝機能、腎機能値について検討した。その成績は Table 11 に示した。

これらの結果から、全例本剤によると思われる異常値を示したものはみられなかった。なお投与前に肝機能値で GOT, GPT がやや高値をみた例 (Case No. 54) では、投与後 GOT 43.4→24.2, GPT 38.6→14.7 と正常に復していた。Case No. 57 では GOT 49.0→51.5, GPT 31.8→40.2 の動きを示したが、本剤の影響はなかったものとみて差し支えない。

ii) 自覚的副作用 (Table 12)

自覚的副作用として消化器系の異常を訴えたものが 4 例と発疹をみた例が 2 例あった。消化器症状 4 例の内容は、胃部不快感 3, 嘔気 1 例で、このうち中止した例はなかった。こうした症状は比較的軽くすべて継続投与可能で、治療終了後ただちに症状は軽快した。発疹をみた 2 例は、いずれも投与 1 日後に生じたものである。軀幹に麻疹状に生じ、軽い痒痒を伴っていた。ただちに投与を中止したが、治療を行なうことなく 2 日以内に正常に復した。

全体の発現頻度は、消化器症状 67 例中 4 例 (5.9%), 発疹 67 例中 2 例 (2.9%) であった。

III. 考 察

1. 基礎的検討

1) 臨床分離株の感受性

E. coli に対する感受性試験では、対照の AMPC の MIC 分布が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と >800 $\mu\text{g/ml}$ の 2 峰性のピークがみられたのに対して、BRL25000 では 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した株がなく 1 峰性で 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあった。この明らかな抗菌力の差は、BRL25000 が CVA の配合により *E. coli* の産生する penicillinase 活性を抑制し、その結果 AMPC の抗菌活性がこの酵素の影響を受けることなく発揮されている証左とみてよい。ただし AMPC 耐性菌に対する BRL25000 の MIC は、AMPC 感受性菌のそれよりやや劣る傾向がみられた。即ち感受性菌にはほぼ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC に対し、耐性菌では 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ で 1~2 管程度抗菌力が劣った成績であった。

K. pneumoniae では、AMPC の MIC が 50~800 $\mu\text{g/ml}$ と全般に抗菌活性が劣ったのに対して、BRL25000 は 3.12~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC で、すべてが感受性域であり、AMPC に比べて 4~5 管優れた感受性を示した。*K. pneumoniae* では、AMPC 耐性 *E. coli* に対する MIC よりむしろ優れた成績であった。こうした差は、酵素の性質の違いや、cell wall の構造の違いなどによって、薬剤の target への取り込みに差のあることで説明できるものと思われる。

2) 耐性菌の β -lactamase 活性

AMPC 耐性 *E. coli* はほとんどが R プラスミド由来の penicillinase 産生の TEM 型であり、AMPC に対する MIC は $\geq 800 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性であった。酵素活性と MIC レベルが必ずしも一致しているとはいえないが、MIC をさらに 800 $\mu\text{g/ml}$ 以上のレベルで検討を行なうと、その関連性がより一致するかも知れない。

こうした耐性菌に対する BRL25000 の感受性は、先にも触れたように、ほとんどが 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、対照の AMPC の MIC が $\geq 800 \mu\text{g/ml}$ であるのに対し極めて明瞭な差を示した。こうした抗菌活性の差が BRL25000 のもっとも大きな特徴である。

2. 臨床的検討

1) 急性単純性尿路感染症

一般にこの種の感染症に対しては、どの種の抗菌剤を用いても、高い有効率を得ることは常識的であり、逆に低い有効率 (およそ 80% 以下) のものはもはや抗菌剤としての用をなさないといっても過言ではない。本剤の有効率は、50 例中 48 例 (96%) と極めて優れた結果であったが、この成績は単純性症が、一般的にどの薬剤でも高い有効率を示すということを配慮しても、なお優れたものの一つに属するものと思われる。これはこの種の感染症のほとんどが *E. coli* に起因することが多く、

Table 8 Overall clinical efficacy of BRL25000 in complicated U.T.I.

Bacteriuria	Pyuria		Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Cleared				
Eliminated	5		2		7 (54%)
Decreased	1			2	3 (23%)
Replaced			1		1 (8%)
Unchanged				2	2 (15%)
Efficacy on pyuria	6 (46%)		3 (23%)	4 (31%)	Case total 13
	Excellent		5 (38%)	Overall effectiveness rate 11/13 (85%)	
	Moderate		6		
	Poor(or Failed)		2		

Table 9 Overall clinical efficacy of BRL25000 classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	0				
	2nd group (Post prostatectomy)	0				
	3rd group (Upper UTI)	4 (31%)	2	1	1	3/4 (75%)
	4th group (Lower UTI)	5 (38%)	2	3		5/5 (100%)
	Sub total	9 (69%)	4	4	1	8/9 (89%)
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	0				
	6th group (No catheter indwelt)	4 (31%)	1	2	1	3/4 (75%)
	Sub total	4 (31%)	1	2	1	3/4 (75%)
Total		13 (100%)	5	6	2	11/13 (85%)

Table 10 Bacteriological response to BRL25000

Isolates	No. of strains (AMPC-resistant)	Eliminated		Persisted	
		(%)	AMPC-resistant (%)	(%)	AMPC-resistant (%)
<i>E. coli</i>	54 (11)	43 (79.6)	5 (45.5)	11 (20.4)	6 (54.5)
<i>K. pneumoniae</i>	4 (4)	3 (75.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100.0)			
<i>P. aeruginosa</i>	1 (1)	1 (100.0)	1 (100.0)		
<i>S. faecalis</i>	3	3 (100.0)			
<i>A. antifratus</i>	1	1 (100.0)			
<i>Acinetobacter</i>	1	1 (100.0)			
<i>M. luteus</i>	4	4 (100.0)			
<i>S. aureus</i>	2	2 (100.0)			
<i>S. epidermidis</i>	12 (1)	10 (83.3)	1 (100.0)	2 (16.7)	
GPC	2			2 (100.0)	
GNR	1	1 (100.0)			
Total	86 (17)	70 (81.4)	10 (58.8)	16 (18.6)	7 (41.2)

Table 11 Laboratory findings before and after treatment with BRL25000 (Simple UTI)

Case No.		RBC	Hb	Ht	WBC	Pt	GOT	GPT	Al-P	BUN	S-Cr.
		($\times 10^4$)	(g/dl)	(%)	(/mm ³)	($\times 10^4$ /mm ³)	(u)	(u)	(KAu)	(mg/dl)	(mg/dl)
	Normal range	m420~540 f360~480	m16±2 f14±2	m38~52 f34~44	4,000~ 9,000	10~ 25	5~ 40	0~ 35	2.5~ 10.0	7~ 20	0.6~ 1.7
4	Before	441	13.5	38.8	8,900	35.1	16.8	6.3	6.4	11.9	1.1
	After	363	10.9	31.7	4,200	35.7	12.9	7.4	5.4	12.9	1.0
5	Before	434	12.3	35.9	17,200						
	After	407	11.6	34.3	8,300						
7	Before	432	13.4	39.6	5,400	19.6	17.5	11.6	7.2	15.9	1.0
	After	438	13.9	40.5	4,800	19.3	18.2	8.9	7.0	17.8	0.9
12	Before	475	14.1	41.1	6,200	17.3	27.0	12.4	5.0	14.4	1.0
	After	457	13.4	39.1	5,200	13.7	29.9	16.7	5.5	10.0	0.9
17	Before	427	12.3	35.4	4,400	20.8	14.2	3.8	5.8	12.4	0.9
	After	409	11.8	34.4	4,000	20.5	14.6	4.0	6.1	13.7	1.0
22	Before	431	10.8	31.0	4,100	25.0	19.8	8.5	5.9	10.5	1.1
	After	434	10.8	31.9	4,000	23.0	13.4	7.2	5.6	8.1	1.1
23	Before	387	12.2	35.5	8,800	16.9	24.8	4.7	6.3	18.3	1.3
	After	378	11.8	34.8	6,400	16.4	29.3	8.7	5.7	10.2	1.3
29	Before	433	13.5	38.0	8,000	18.9					
	After	436	13.6	38.7	6,100	18.9					
36	Before	424	12.9	37.3	9,100	22.4	16.5	8.2	11.0	13.8	1.2
	After	417	12.5	36.9	6,100	23.6	21.5	6.9	10.3	19.8	1.1
37	Before	424	13.2	38.2	5,900	15.5	19.5	5.3		12.9	1.3
	After	417	13.0	37.2	3,800	26.1	18.4	5.3		11.7	1.2
44	Before	400	14.0	43.3	7,800	18.8					
	After	420	12.5	35.5	7,600	19.6					
46	Before	495	14.9	41.8	13,400	20.5	15.6	7.4	6.6	16.5	1.3
	After	438	12.7	35.8	5,900	24.9	16.6	6.3	4.6	16.9	1.1
52	Before	419	13.1	38.5	21,000	19.9	21.7	8.3	6.1	16.7	1.4
	After	434	13.2	38.4	5,900	22.3	29.7	12.0	7.3	14.9	1.2
53	Before	414	12.6	37.2	6,000	27.7	15.3	14.8	4.9	8.8	1.4
	After	416	12.9	37.5	6,900	23.4	23.0	13.6	4.9	8.5	1.1
54	Before	378	11.1	32.5	4,600	19.3	43.4	38.6	4.9	7.5	1.0
	After	420	12.5	32.8	6,200	22.5	24.2	14.7	3.9	10.1	1.1
55	Before	499	15.8	46.0	4,300	13.2	22.6	11.2	7.0	15.1	1.2
	After	427	15.0	43.2	4,200	13.5	21.9	10.8	7.0	17.9	1.4
57	Before	442	13.8	40.5	5,200		49.0	31.8	8.4		
	After	470	14.8	43.2	4,800		51.5	40.2	8.2		
59	Before	389	12.3	35.2	3,700	15.4					
	After	405	12.2	35.8	3,600	15.6					
63	Before	429	13.8	39.5	7,000	17.9	20.7	8.5	7.3	16.8	1.1
	After	438	14.0	39.7	5,400	14.8	21.9	10.0	7.3	16.1	1.2
65	Before	449	14.2		7,900	18.3	26.3	13.1	7.9		
	After	457	15.3		9,800	23.6	19.3	12.0	7.2		
66	Before	419	12.8	37.1	5,300	29.2	30.0	5.5	4.1	19.0	1.3
	After	437	13.2	38.3	4,900	26.0	23.1	7.8	4.7	20.9	1.4
67	Before	370	12.2	35.5	10,800	31.5	10.6	5.6	5.1	6.1	1.1
	After	337	11.3	32.8	10,700	23.7	11.4	4.2	4.2	6.5	0.9

Table 12 Incidence of Side effect

Total No. of cases		67	
No. of cases with side effect		6 (8.9%)	
		Continued	Discontinued
		4	2
Symptoms	Nausea Vomiting	1	0
	Stomach discomfort	3	0
	Rash	0	2

G.I.T. disorder 4/67(5.9%)

Hypersensitivity 2/67(2.9%)

in vitro で示されたように、本剤が *E. coli* に対して明らかな耐性を示したものがなく、ことから容易に納得できるものである。

特に AMPC 耐性 *E. coli* による単純性膀胱炎で AMPC 無効例に対し 90% の有効率を示したことは、本剤の有用性をもっとも位置づけるものである。これは、尿中濃度の検討からも明らかなように、 β -lactamase 産生菌では、この酵素により AMPC が分解され、抗菌活性を失ってしまうのに対して、BRL25000 は CVA により水解されることなく抗菌活性を保つことによると考えてよい。ただし、こうした AMPC 耐性菌の BRL25000 の感受性には、*in vitro* 抗菌力においても示されているように、AMPC 感受性菌に比べて 1~2 管劣るので、臨床面での切れ味も AMPC 感受性菌の AMPC の効果に比べてやや劣る傾向がみられた。10 例中 3 例が治療後菌減少したがなお 10^4 /ml の菌残存がこれを示している。こうした症例では通常の投与日数よりも長く治療を行なうと効果が得られることが多い。7 日程度で治癒しない例では、一つの限界と考え他剤に変更することが常道であろう。

2) 慢性複雑性尿路感染症

この種の感染症に経口薬剤を投与する時には、症例を厳選する必要があることはいうまでもない。13 例中 11 例 (85%) の高い有効率を得たことは本剤の有用性を示

したことの証左でもあるが、*E. coli*, *Klebsiella* を主とした基礎疾患の程度の軽いものを選んで治療を行なったことも大きな要因である。重ねて症例の選択の重要性を指摘しておきたい。

3) 副作用

臨床検査値では検討した 22 例ですべて異常をみなかったが、今回の検討では比較的期間が短かったことにもよると思う。長期にわたる例では、既存の同系薬剤と同様に肝機能値をもっとも重視してチェックする必要がある。

自覚的副作用では、消化器障害をもっとも留意すべき点であるが、この程度の発現頻度と程度が軽いことからみて安全性において、同系内服剤として特に問題となることはないと思われる。発疹はアレルギー症状の典型的な例であり、この種の薬剤の宿命的な副作用であるが、早期に気づき、多くは患者が自主的に中止してしまうので大事に至らない。今回の検討でも、2 例とも 1 日後に発現しているが中止後ただちに軽快した。投与前にあらかじめ、問診によるチェックや、注意を与えておけばかなり防げる副作用である。

文 献

- 1) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11(5): 852~857, 1977
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。 *Chemotherapy* 23(8): 1~2, 1975
- 3) SAMUNI, A.: A direct spectrophotometric assay and determination of MICHAELIS constants for the β -lactamase reaction. *Anal. Biochem.* 63: 17~26, 1975
- 4) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第二版)。 *Chemotherapy* 28(2): 324~341, 1980
- 5) 鈴木恵三, 名出頼男, 藤田民夫, 置塩則彦, 浅野晴好, 山越 剛, 岡田敬司: 抗菌剤少量投与方法の薬効の動力的観察; Cefatrizine と Cephalexin の急性単純性膀胱炎治療における比較。 *Chemotherapy* 28(2): 115~128, 1980

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON BRL25000
(CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN)
IN THE URINARY TRACT INFECTION

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

The basic, clinical and safety evaluation of BRL25000, a new oral antibiotic consisting of amoxicillin and clavulanic acid, was investigated in urinary tract infections.

The *in vitro* antibacterial activity of BRL25000 was measured against the clinical isolates of *E. coli* and *Klebsiella* and amoxicillin was used as a control drug. The MICs of 42 strains of *E. coli* against BRL25000 ranged from 6.25 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$ and showed one peak, while that of amoxicillin ranged from 3.13 to ≥ 800 $\mu\text{g/ml}$. The 20 strains of *E. coli* (β -lactamase producing) were shown to be highly resistant (≥ 800 $\mu\text{g/ml}$) to amoxicillin, and almost all of them were inhibited by 12.5 $\mu\text{g/ml}$ of BRL25000. The type of β -lactamase detected was almost all penicillinase of TEM type. BRL25000 showed 4 to 5 tubes stronger MIC than amoxicillin.

The total number of the clinical cases was 67 including 48 cases of acute simple cystitis, 2 acute pyelonephritis, 8 chronic complicated cystitis and 5 complicated pyelonephritis. The clinical effective rate was 96% (48/50) in acute simple cases, and 85% (11/13) in chronic cases. Ten cases, which had no response when pretreated by amoxicillin, showed a 90% (9/10) effective rate.

As for side effects, no abnormal clinical laboratory findings were observed after administration of BRL25000 in the 22 cases studied. Four cases of abdominal discomfort and 2 cases of skin rash were found during treatment of BRL25000, and administration were discontinued in the 2 cases of skin rash.

I concluded that BRL25000 showed good tolerance and effectiveness in urinary tract infections caused by the β -lactam antibiotics resistant strains, for example *E. coli* and *Klebsiella*.