

## 急性単純性膀胱炎および慢性複雑性尿路感染症に対する BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の臨床評価

大川 光央・庄田 良中・菅田 敏明・沢 木 勝

島村 正喜・中下英之助・黒田 恭一

金沢大学医学部泌尿器科学教室

BRL25000 は、Amoxicillin と  $\beta$ -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid との 2 対 1 の配合剤である。本剤を女子の急性単純性膀胱炎および慢性複雑性尿路感染症に使用し、臨床効果を中心に検討した。

投薬方法は、急性単純性膀胱炎 22 例には 1 回 187.5 mg, 急性単純性膀胱炎 21 例および慢性複雑性尿路感染症 38 例には 1 回 375 mg をそれぞれ 1 日 3 回経口投薬し、効果の判定は原則として単純性では 3 日間、複雑性では 5 日間の投薬終了後に行なった。急性単純性膀胱炎の 1 回 187.5 mg 投薬群および 375 mg 投薬群の総合臨床効果は、前者で著効 17 例 (77%), 有効 5 例 (23%), 後者で著効 15 例 (71%), 有効 6 例 (29%) で有効率はいずれも 100% であった。慢性複雑性尿路感染症の総合臨床効果は、著効 16 例 (42%), 有効 15 例 (40%), 無効 7 例 (18%) で有効率は 82% であった。自覚的副作用として、下痢 2 例など計 4 例、臨床検査値異常として GOT 上昇 3 例など計 4 例が認められたが、重篤なものは認められなかった。

BRL25000 は、ペニシリン系抗生剤である Amoxicillin (AMPC) と  $\beta$ -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) (Fig. 1) との 2 対 1 の配合剤である。両剤を配合することにより、抗菌力が増強するとともに抗菌スペクトラムも拡大したといわれている<sup>1-4)</sup>。

われわれは、本剤を尿路感染症 (以下, UTI) に使用し、臨床的検討を行なうとともに、尿中分離菌の MIC についても測定したので報告する。

### I. 対象および方法

#### 1. 対象

臨床効果の検討対象となった症例は、昭和 55 年 5 月～昭和 55 年 12 月までに受診した単純性 UTI 43 例 (すべて女子の急性単純性膀胱炎で、年齢は 18～83 歳、平均 41.0 歳) (Table 1, 2) および複雑性 UTI 38 例 (慢性腎盂腎炎 2 例および慢性膀胱炎 36 例、性別では男子 23 例、女子 15 例、年齢は 28～88 歳、平均 64.1 歳) (Table 3) の計 81 例であった。なお、複雑性 UTI 38 例の尿路の基礎疾患の内訳は、神経因性膀胱 26 例、前立腺肥大症 6 例、神経因性膀胱・前立腺肥大症 1 例、その他 5 例であった。

自覚的副作用の観察は、投薬前尿中細菌数不足などにより臨床効果の検討対象外となった 2 症例をも含めた単純性 UTI 43 例、複雑性 UTI 38 例の計 83 例について行なった。

#### 2. 投薬方法および効果判定

投薬方法は、急性単純性膀胱炎 22 例には 1 回 187.5 mg, 急性単純性膀胱炎 21 例および複雑性 UTI 38 例には 1 回 375 mg をそれぞれ 1 日 3 回経口投薬した。効果の判定は、UTI 薬効評価基準<sup>5)</sup>に準じて、原則として急性単純性膀胱炎は 3 日間、複雑性 UTI は 5 日間の投薬終了後に行なった。

### II. 成績

#### 1. 臨床効果

急性単純性膀胱炎の 1 回 187.5 mg 投薬群 22 例の総合臨床効果は、著効 17 例 (77%), 有効 5 例 (23%) で有効率は 100% であった (Table 1, 4)。これを細菌学的効果の面から検討すると、投薬前に尿中より分離された *Escherichia coli* 17 株中 15 株, *Staphylococcus epidermidis* 4 株中 3 株など計 24 株中 21 株 (88%) が投薬後に消失した (Table 5)。投薬後出現菌としては、*Escherichia coli* 1 株など計 2 株が認められた

Fig. 1 Chemical structure of potassium clavulanate

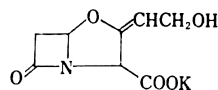


Table 1 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis treated with BRL25000  
(187.5mg × 3/day, p.o. 3 days)

(No. 1)

| Case No. | Name  | Age Sex | Symptoms*<br>( pain on urination ) | Pyuria | Bacteria*                                   |                     |                 |                 | Eva-luation** | Side effect |
|----------|-------|---------|------------------------------------|--------|---------------------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|---------------|-------------|
|          |       |         |                                    |        | Species                                     | Count               | M I C           |                 |               |             |
|          |       |         |                                    |        |                                             |                     | BRL25000        |                 |               |             |
|          |       |         |                                    |        |                                             |                     | 10 <sup>a</sup> | 10 <sup>b</sup> |               |             |
| 1        | F. M. | 66 F    | +++                                | +++    | <i>S. epidermidis</i>                       | 10 <sup>6</sup>     | 3.13            | 3.13            | Excellent     | —           |
|          |       |         | —                                  | —      | —                                           |                     |                 |                 |               |             |
| 2        | S. K. | 46 F    | +++                                | +      | <i>E. coli</i>                              | 10 <sup>5</sup>     | 1.56            | 0.78            | Excellent     | —           |
|          |       |         | —                                  | —      | —                                           |                     |                 |                 |               |             |
| 3        | T. K. | 70 F    | +++                                | +++    | <i>E. coli</i>                              | 10 <sup>7</sup>     | 6.25            | 6.25            | Excellent     | —           |
|          |       |         | —                                  | —      | —                                           |                     |                 |                 |               |             |
| 4        | H. T. | 33 F    | +++                                | ++     | <i>S. epidermidis</i><br><i>S. faecalis</i> | 10 <sup>6</sup>     | 0.78            | 0.78            | Excellent     | —           |
|          |       |         | —                                  | —      | —                                           |                     |                 |                 |               |             |
| 5        | N. T. | 29 F    | +++                                | +++    | <i>E. coli</i>                              | 10 <sup>6</sup>     |                 |                 | Moderate      | —           |
|          |       |         | —                                  | +      | —                                           |                     |                 |                 |               |             |
| 6        | T. K. | 56 F    | +                                  | +++    | <i>Acinetobacter</i><br>sp.                 | 10 <sup>5</sup>     | 100             | 50              | Excellent     | —           |
|          |       |         | —                                  | —      | —                                           |                     |                 |                 |               |             |
| 7        | S. N. | 31 F    | +++                                | +      | <i>S. epidermidis</i>                       | 10 <sup>6</sup>     | 25              | 12.5            | Moderate      | —           |
|          |       |         | —                                  | —      | <i>E. coli</i>                              | 3.3×10 <sup>3</sup> | 25              | 6.25            |               |             |
|          |       |         |                                    |        | <i>S. epidermidis</i>                       | 3.3×10 <sup>3</sup> | 1.56            | 0.78            |               |             |
| 8        | T. T. | 47 F    | ++                                 | ++     | <i>E. coli</i>                              | 10 <sup>4</sup>     | 25              | 25              | Moderate      | —           |
|          |       |         | —                                  | —      | <i>E. coli</i>                              | <10 <sup>3</sup>    | 50              | 50              |               |             |
| 9        | F. F. | 68 F    | ++                                 | +++    | <i>E. coli</i>                              | 10 <sup>5</sup>     | 12.5            | 12.5            | Excellent     | —           |
|          |       |         | —                                  | —      | —                                           |                     |                 |                 |               |             |
| 10       | T. A. | 69 F    | ++                                 | +++    | <i>E. coli</i>                              | 10 <sup>6</sup>     | 25              | 12.5            | Excellent     | —           |
|          |       |         | —                                  | —      | —                                           |                     |                 |                 |               |             |
| 11       | S. T. | 47 F    | ++                                 | +      | <i>E. coli</i>                              | >10 <sup>6</sup>    | 12.5            | 12.5            | Excellent     | —           |
|          |       |         | —                                  | —      | —                                           |                     |                 |                 |               |             |
| 12       | H. K. | 18 F    | ++                                 | +++    | <i>E. coli</i>                              | >10 <sup>6</sup>    | 6.25            | 3.13            | Moderate      | —           |
|          |       |         | —                                  | —      | <i>E. coli</i>                              | <10 <sup>3</sup>    | 25              | 25              |               |             |
| 13       | H. I. | 61 F    | +                                  | +      | <i>E. coli</i>                              | 10 <sup>7</sup>     | 6.25            | 6.25            | Excellent     | —           |
|          |       |         | —                                  | —      | —                                           |                     |                 |                 |               |             |
| 14       | Y. H. | 25 F    | ++                                 | +      | <i>S. epidermidis</i>                       | 10 <sup>6</sup>     | 0.39            | 0.39            | Moderate      | —           |
|          |       |         | —                                  | ++     | <i>E. cloacae</i>                           | 10 <sup>4</sup>     | > 800           | > 800           |               |             |
| 15       | K. I. | 26 F    | ++                                 | +++    | <i>E. coli</i>                              | 10 <sup>5</sup>     | 25              | 3.13            | Excellent     | —           |
|          |       |         | —                                  | —      | —                                           |                     |                 |                 |               |             |

\* Before treatment

After treatment

\*\* Criteria by the committee of UTI

Table 1 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis treated with BRL25000  
(187.5mg×3/day, p.o. 3 days)

(No. 2)

| Case No. | Name  | Age Sex | Symptoms*<br>(pain on urination) | Pyuria | Bacteria*                                   |                 |                 |            | Eva-<br>luation** | Side<br>effect |
|----------|-------|---------|----------------------------------|--------|---------------------------------------------|-----------------|-----------------|------------|-------------------|----------------|
|          |       |         |                                  |        | Species                                     | Count           | M I C           |            |                   |                |
|          |       |         |                                  |        |                                             |                 | BRL25000        |            |                   |                |
|          |       |         |                                  |        |                                             | 10 <sup>6</sup> | 10 <sup>6</sup> |            |                   |                |
| 16       | Y. N. | 83 F    | ++                               | +++    | <i>E. coli</i><br><i>Flavobacterium</i> sp. | 10 <sup>4</sup> | 6.25<br>50      | 3.13<br>25 | Excellent         | —              |
|          |       |         | —                                | —      | —                                           |                 |                 |            |                   |                |
| 17       | K. T. | 39 F    | +                                | ++     | <i>E. coli</i>                              | 10 <sup>7</sup> | 100             | 100        | Excellent         | —              |
|          |       |         | —                                | —      | —                                           |                 |                 |            |                   |                |
| 18       | A. O. | 40 F    | +                                | ++     | <i>E. coli</i>                              | 10 <sup>6</sup> | 25              | 25         | Excellent         | —              |
|          |       |         | —                                | —      | —                                           |                 |                 |            |                   |                |
| 19       | K. W. | 53 F    | +                                | +++    | <i>E. coli</i>                              | 10 <sup>5</sup> | 0.78            | 0.78       | Excellent         | —              |
|          |       |         | —                                | —      | —                                           |                 |                 |            |                   |                |
| 20       | K. N. | 30 F    | ++                               | +      | <i>E. coli</i>                              | 10 <sup>7</sup> | 25              | 3.13       | Excellent         | —              |
|          |       |         | —                                | —      | —                                           |                 |                 |            |                   |                |
| 21       | E. E. | 32 F    | ++                               | +      | <i>E. coli</i>                              | 10 <sup>5</sup> | 1.56            | 0.78       | Excellent         | —              |
|          |       |         | —                                | —      | —                                           |                 |                 |            |                   |                |
| 22       | K. K. | 55 F    | ++                               | ++     | <i>E. coli</i>                              | 10 <sup>6</sup> |                 |            | Excellent         | —              |
|          |       |         | —                                | —      | —                                           |                 |                 |            |                   |                |

\* Before treatment

After treatment

\*\* Criteria by the committee of UTI

(Table 6)。

急性単純性膀胱炎の1回 375 mg 投薬群 21 例の総合臨床効果は、著効 15 例 (71%)、有効 6 例 (29%) で有効率は 100% であった (Table 2, 7)。これを細菌学的効果の面から検討すると、投薬前に尿中より分離された *Escherichia coli* 16 株中 14 株、*Staphylococcus epidermidis* 3 株中 2 株など計 24 株中 21 株 (88%) が投薬後に消失した (Table 8)。投薬後出現菌としては、*Escherichia coli* 1 株が認められた (Table 9)。

慢性複雑性 UTI 38 例の総合臨床効果は、著効 16 例 (42%)、有効 15 例 (40%)、無効 7 例 (18%) で有効率は 82% であった (Table 10)。これを UTI 薬効評価基準による疾患病態群別に検討した成績を Table 11 に示したが、単独菌感染 22 例および複数菌感染 16 例の有効率はそれぞれ 95% および 63% であった。またカテーテル留置症例は 6 例と少なかったが、その有効率は 67% (4/6) であった。細菌学的効果の面から検討

すると、投薬前に尿中より分離された *Escherichia coli* 12 株中 10 株、*Serratia marcescens* 7 株中 7 株、*Klebsiella pneumoniae* 5 株中 4 株、*Proteus mirabilis* 3 株中 3 株、*Streptococcus faecalis* 9 株中 9 株、*Staphylococcus epidermidis* 5 株中 5 株など計 60 株中 54 株 (90%) が本剤投薬後に消失した (Table 12)。

投薬後出現菌としては、*Pseudomonas aeruginosa* 3 株、*Proteus morganii* 5 株、*Escherichia coli* 1 株、*Serratia marcescens*, *Alcaligenes* spp. 各 2 株など計 21 株が認められた (Table 13)。なお、*Candida* spp. は 5 株認められた。また投薬前後に尿中より分離された菌株に対する本剤の MIC を、日本化学療法学会の MIC 測定改訂法に準じて測定した。測定成績は Table 1~3 の MIC 記入欄に記載した。MIC が測定された菌株数の比較的多かった *Escherichia coli* のうち投薬前に分離された 43 株についてみると、接種菌量 10<sup>6</sup> および 10<sup>8</sup> cells/ml における MIC の分布のピーク

Table 2 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis treated with BRL25000  
(375mg×3/day, p.o.3 days)

(No. 3)

| Case No. | Name  | Age Sex | Symptoms*<br>(pain on urination) | Pyuria | Bacteria*                                                 |                 |                                           |                                           | Eva-<br>luation** | Side<br>effect |
|----------|-------|---------|----------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|----------------|
|          |       |         |                                  |        | Species                                                   | Count           | M I C                                     |                                           |                   |                |
|          |       |         |                                  |        |                                                           |                 | BRL25000                                  |                                           |                   |                |
|          |       |         |                                  |        |                                                           |                 | 10 <sup>8</sup>                           | 10 <sup>9</sup>                           |                   |                |
| 23       | S. K. | 69 F    | ++                               | +++    | <i>E. coli</i>                                            | 10 <sup>8</sup> | 6.25                                      | 6.25                                      | Excellent         | —              |
|          |       |         | —                                | —      | —                                                         |                 |                                           |                                           |                   |                |
| 24       | N. N. | 21 F    | +++                              | +      | <i>E. coli</i>                                            | 10 <sup>5</sup> | 50                                        | 25                                        | Excellent         | —              |
|          |       |         | —                                | —      | —                                                         |                 |                                           |                                           |                   |                |
| 25       | Y. K. | 22 F    | +++                              | ++     | <i>E. coli</i>                                            | 10 <sup>6</sup> | 6.25                                      | 6.25                                      | Excellent         | —              |
|          |       |         | —                                | —      | —                                                         |                 |                                           |                                           |                   |                |
| 26       | K. H. | 36 F    | +++                              | +++    | <i>E. coli</i>                                            | 10 <sup>5</sup> | 6.25                                      | 6.25                                      | Excellent         | —              |
|          |       |         | —                                | —      | —                                                         |                 |                                           |                                           |                   |                |
| 27       | M. K. | 19 F    | +++                              | +++    | <i>E. coli</i>                                            | 10 <sup>7</sup> | 12.5                                      | 12.5                                      | Excellent         | —              |
|          |       |         | —                                | —      | —                                                         |                 |                                           |                                           |                   |                |
| 28       | M. Y. | 20 F    | +++                              | +++    | <i>S. epidermidis</i>                                     | 10 <sup>5</sup> | ≤ 0.1                                     | ≤ 0.1                                     | Excellent         | —              |
|          |       |         | —                                | —      | —                                                         |                 |                                           |                                           |                   |                |
| 29       | M. A. | 27 F    | +++                              | +++    | <i>E. coli</i>                                            | 10 <sup>5</sup> | 6.25                                      | 3.13                                      | Excellent         | —              |
|          |       |         | —                                | —      | —                                                         |                 |                                           |                                           |                   |                |
| 30       | A. T. | 47 F    | +++                              | +++    | <i>C. freundii</i>                                        | 10 <sup>7</sup> | 50                                        | 25                                        | Excellent         | —              |
|          |       |         | —                                | —      | —                                                         |                 |                                           |                                           |                   |                |
| 31       | Y. M. | 21 F    | +++                              | +      | <i>S. epidermidis</i>                                     | 10 <sup>6</sup> | 0.78                                      | 0.78                                      | Excellent         | —              |
|          |       |         | —                                | —      | —                                                         |                 |                                           |                                           |                   |                |
| 32       | Y. K. | 26 F    | +++                              | +++    | <i>β-streptococcus</i><br>sp.                             | 10 <sup>5</sup> | ≤ 0.1                                     | ≤ 0.1                                     | Moderate          | —              |
|          |       |         | —                                | +      | —                                                         |                 |                                           |                                           |                   |                |
| 33       | T. T. | 21 F    | ++                               | +++    | <i>E. coli</i>                                            | 10 <sup>5</sup> | 25                                        | 25                                        | Moderate          | —              |
|          |       |         | —                                | +      | —                                                         |                 |                                           |                                           |                   |                |
| 34       | J. N. | 29 F    | +                                | ++     | <i>E. coli</i><br><i>K. pneumoniae</i>                    | 10 <sup>7</sup> | 6.25<br>6.25                              | 6.25<br>6.25                              | Moderate          | —              |
|          |       |         | —                                | ±      | —                                                         |                 |                                           |                                           |                   |                |
| 35       | K. Y. | 36 F    | +                                | ++     | <i>E. coli</i><br><i>P. aeruginosa</i><br><i>H. alvei</i> | 10 <sup>7</sup> | $\frac{6.25}{12.5}$<br>$\frac{100}{12.5}$ | $\frac{6.25}{100}$<br>$\frac{6.25}{6.25}$ | Excellent         | —              |
|          |       |         | —                                | —      | —                                                         |                 |                                           |                                           |                   |                |
| 36       | Y. T. | 47 F    | +                                | +++    | <i>E. coli</i> <sup>3</sup>                               | 10 <sup>7</sup> | 12.5                                      | 6.25                                      | Excellent         | —              |
|          |       |         | —                                | —      | —                                                         |                 |                                           |                                           |                   |                |
| 37       | T. Y. | 37 F    | +                                | ++     | <i>E. coli</i>                                            | 10 <sup>7</sup> | > 100                                     | 50                                        | Excellent         | —              |
|          |       |         | —                                | —      | —                                                         |                 |                                           |                                           |                   |                |

\* Before treatment

After treatment

\*\* Criteria by the committee of UTI

Table 2 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis treated with BRL25000  
(375mg×3/day, p.o.3 days)

(No. 4)

| Case No. | Name  | Age Sex | Symptoms*<br>(pain on urination) | Pyuria | Bacteria*                               |                  |                 |                 | Eva-lution** | Side effect              |
|----------|-------|---------|----------------------------------|--------|-----------------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|--------------|--------------------------|
|          |       |         |                                  |        | Species                                 | Count            | M I C           |                 |              |                          |
|          |       |         |                                  |        |                                         |                  | BRL25000        |                 |              |                          |
|          |       |         |                                  |        |                                         |                  | 10 <sup>a</sup> | 10 <sup>b</sup> |              |                          |
| 38       | Y. T. | 19 F    | ++                               | +      | <i>S. epidermidis</i>                   | 10 <sup>4</sup>  | 0.2             | ≤ 0.1           | Moderate     | Epigas-tralgia (1st day) |
|          |       |         | —                                | —      | <i>E. coli</i><br><i>S. epidermidis</i> | <10 <sup>3</sup> | 6.25<br>0.39    | 6.25<br>0.39    |              |                          |
| 39       | T. S. | 26 F    | ++                               | ++     | <i>E. coli</i>                          | 10 <sup>7</sup>  | 6.25            | 6.25            | Moderate     | —                        |
|          |       |         | —                                | —      | <i>E. coli</i>                          | <10 <sup>3</sup> | 50              | 25              |              |                          |
| 40       | T. G. | 68 F    | +                                | ++     | <i>E. coli</i>                          | 10 <sup>6</sup>  | 12.5            | 12.5            | Excellent    | —                        |
|          |       |         | —                                | —      | —                                       |                  |                 |                 |              |                          |
| 41       | E. K. | 41 F    | ++                               | +++    | <i>E. coli</i>                          | 10 <sup>6</sup>  | 25              | 25              | Moderate     | —                        |
|          |       |         | —                                | —      | <i>E. coli</i>                          | <10 <sup>3</sup> | 25              | 25              |              |                          |
| 42       | K. M. | 38 F    | ++                               | +++    | <i>E. coli</i>                          | 10 <sup>6</sup>  | 6.25            | 3.13            | Excellent    | —                        |
|          |       |         | —                                | —      | —                                       |                  |                 |                 |              |                          |
| 43       | Y. T. | 68 F    | ++                               | ++     | <i>E. coli</i>                          | 10 <sup>6</sup>  | 6.25            | 6.25            | Excellent    | —                        |
|          |       |         | —                                | —      | —                                       |                  |                 |                 |              |                          |

\* Before treatment  
\* After treatment

\*\* Criteria by the committee of UTI

はいずれも 6.25 µg/ml にあり、前者で 17 株 (40%)、後者で 13 株 (30%) 認められた (Table 14)。また MIC が 100 µg/ml 以上であった菌株が数株認められたが、いずれも複雑性 UTI 由来のものであり、単純性 UTI 由来の菌株のほとんどについては両接種菌量とも 12.5 µg/ml 以下の MIC を示した。

## 2. 副作用

臨床効果判定不能例をも含めて副作用としての自覚症状を 83 例について観察するとともに、本剤投薬前後における赤血球数 (23 例)、血色素 (22 例)、白血球数 (23 例)、BUN (26 例)、血清クレアチニン (24 例)、GOT (26 例)、GPT (26 例)、アルカリフォスファターゼ (26 例)などを測定し比較検討した (Fig. 2)。自覚症状として、下痢 2 例、心窩部痛、めまい各 1 例の計 4 例が認められたが、いずれも軽度なものであった。臨床検査値異常としては 3 例に、GOT 上昇 2 件、GPT 上昇 2 件、アルカリフォスファターゼ上昇 2 件が認められたが、いずれも軽度なものであった。

## III. 考 按

新しい抗生剤である CVA は、単独ではほとんど抗菌力を有さないといわれているが、強力な β-lactamase

阻害作用を有し、AMPC と併用することにより相乗的に作用するのみでなく、*Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides fragilis* などにまで抗菌スペクトラムが拡大され、UTI にも効果が期待されている<sup>6-9)</sup>。

われわれは、AMPC と CVA の配合剤である BRL 25000 を急性単純性膀胱炎および慢性複雑性 UTI に使用し、UTI 薬効評価基準に準じて効果の判定を行なった。また臨床効果判定不能例などを含めて副作用を観察するとともに、尿中分離菌の一部について MIC を測定した。

急性単純性膀胱炎 43 例の総合臨床効果を有効率でみると 100% となり満足すべき結果であり、1 日 187.5 mg 投薬群 22 例と 375 mg 投薬群 21 例との間に差は認められなかった。これを著効率でみると、前者で 77%、後者で 71% であり、ほぼ同等の成績が得られたことにより、少数例の成績からではあるが急性単純性膀胱炎に対しては 1 日 187.5 mg×3 で充分なる臨床効果が期待できるものと考えられた。

慢性複雑性 UTI 38 例の総合臨床効果を有効率でみると 82% となり、経口剤としては極めて高い有効率が得られた。これを疾患病態群別にみると、単独菌感染例が

Table 3 Clinical summary of complicated UTI treated with BRL25000  
(375mg × 3 /day, p.o.5 days )

(No. 5 )

| Case No. | Name  | Age Sex | Diagno-<br>sis                    | Catheter<br>(Route) | U T I<br>Group | Pyuria* | Bacteria                                   |                     |                 |                 | Eva-<br>luation ** | Side<br>effect                              |
|----------|-------|---------|-----------------------------------|---------------------|----------------|---------|--------------------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|--------------------|---------------------------------------------|
|          |       |         | Under-<br>lying<br>con-<br>dition |                     |                |         | Species                                    | Count               | M I C           |                 |                    |                                             |
|          |       |         |                                   |                     |                |         |                                            |                     | BRI.25000       |                 |                    |                                             |
|          |       |         |                                   |                     |                |         |                                            |                     | 10 <sup>3</sup> | 10 <sup>3</sup> |                    |                                             |
| 44       | K. M. | 68<br>M | CCC                               | -                   | G - 6          | +++     | <i>S. marcescens</i><br><i>C. freundii</i> | 10 <sup>6</sup>     | > 100<br>100    | > 100<br>100    | Excellent          | -                                           |
|          |       |         | BPH                               |                     |                | -       | -                                          |                     |                 |                 |                    |                                             |
| 45       | K. Y. | 62<br>M | CCC                               | -                   | G - 6          | +++     | <i>S. marcescens</i><br><i>K. oxytoca</i>  | 7 × 10 <sup>3</sup> | > 100<br>3.13   | > 100<br>3.13   | Excellent          |                                             |
|          |       |         | NB                                |                     |                | -       | -                                          |                     |                 |                 |                    |                                             |
| 46       | R. T. | 30<br>F | CCC                               | -                   | G - 6          | +++     | <i>P. aeruginosa</i><br><i>E. coli</i>     | 5 × 10 <sup>3</sup> | > 100<br>> 100  | > 100<br>> 100  | Moderate           | -                                           |
|          |       |         | NB                                |                     |                | -       | <i>P. aeruginosa</i><br><i>C. freundii</i> | < 10 <sup>3</sup>   | > 100<br>> 100  | > 100<br>100    |                    |                                             |
| 47       | Y. F. | 60<br>M | CCC                               | -                   | G - 4          | +       | <i>S. marcescens</i>                       | > 10 <sup>6</sup>   | > 100           | > 100           | Excellent          | -                                           |
|          |       |         | NB                                |                     |                | -       | <i>P. aeruginosa</i>                       | 10 <sup>2</sup>     | > 100           | > 100           |                    |                                             |
| 48       | S. A. | 67<br>M | CCC                               | -                   | G - 6          | ++      | <i>S. marcescens</i><br><i>C. freundii</i> | 10 <sup>6</sup>     | > 100<br>100    | > 100<br>100    | Moderate           | -                                           |
|          |       |         | BPH                               |                     |                | ±       | -                                          |                     |                 |                 |                    |                                             |
| 49       | S. Y. | 46<br>F | CCP                               | -                   | G - 3          | +++     | <i>S. epidermidis</i>                      | 5 × 10 <sup>4</sup> | 0.78            | 0.39            | Moderate           | -                                           |
|          |       |         | Renal<br>stone                    |                     |                | -       | <i>E. coli</i>                             | 10 <sup>4</sup>     | 25              | 12.5            |                    |                                             |
| 50       | O. K. | 82<br>F | CCC                               | Urethra             | G - 1          | +       | <i>E. coli</i>                             | > 10 <sup>6</sup>   | > 100           | > 100           | Moderate           | -                                           |
|          |       |         | NB                                |                     |                | +++     | -                                          |                     |                 |                 |                    |                                             |
| 51       | H. N. | 75<br>F | CCC                               | -                   | G - 6          | +       | <i>S. marcescens</i><br><i>S. faecalis</i> | > 10 <sup>6</sup>   | > 100<br>0.78   | > 100<br>0.78   | Moderate           | GOT ↑<br>(25→53)<br>Al-P ↑<br>(262→<br>348) |
|          |       |         | NB                                |                     |                | -       | <i>E. cloacae</i><br><i>P. morganii</i>    | 4 × 10 <sup>3</sup> | > 100<br>> 100  | > 100<br>> 100  |                    |                                             |
| 52       | K. K. | 60<br>M | CCC                               | -                   | G - 4          | +++     | <i>K. pneumoniae</i>                       | > 10 <sup>6</sup>   | 6.25            | 3.13            | Moderate           | -                                           |
|          |       |         | NB                                |                     |                | ±       | -                                          |                     |                 |                 |                    |                                             |
| 53       | K. K. | 53<br>F | CCC                               | -                   | G - 4          | +++     | <i>S. faecalis</i>                         | > 10 <sup>6</sup>   | 0.78            | 0.39            | Excellent          | Dizziness<br>(3rd day)<br>GPT ↑<br>(16→57)  |
|          |       |         | NB                                |                     |                | -       | -                                          |                     |                 |                 |                    |                                             |
| 54       | A. H. | 75<br>F | CCC                               | -                   | G - 4          | +++     | <i>P. mirabilis</i>                        | > 10 <sup>6</sup>   | 1.56            | 1.56            | Excellent          | -                                           |
|          |       |         | NB                                |                     |                | -       | -                                          |                     |                 |                 |                    |                                             |
| 55       | T. N. | 78<br>M | CCC                               | Urethra             | G - 1          | +++     | <i>E. coli</i>                             | > 10 <sup>6</sup>   | 3.13            | 3.13            | Moderate           | Diarrhea<br>(3rd day)<br>discontinued       |
|          |       |         | Pro<br>static Ca.                 |                     |                | ±       | -                                          |                     |                 |                 |                    |                                             |

CCC : Chronic complicated cystitis  
NB : Neurogenic bladder  
CCP : Chronic complicated pyelonephritis  
BPH : Benign prostatic hypertrophy

Table 3 Clinical summary of complicated UTI treated with BRL25000  
(375mg × 3 /day. p.o.5 days)

(No. 6)

| Case No. | Name  | Age Sex | Diagnosis            | Catheter (Route) | UTI group | Pyuria* | Bacteria                                                         |                     |                     |                     | Evaluation** | Side effect |
|----------|-------|---------|----------------------|------------------|-----------|---------|------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------|-------------|
|          |       |         | Underlying condition |                  |           |         | Species                                                          | Count               | MIC                 |                     |              |             |
|          |       |         |                      |                  |           |         |                                                                  |                     | BRL25000            |                     |              |             |
|          |       |         |                      |                  |           |         |                                                                  |                     | 10 <sup>6</sup>     | 10 <sup>6</sup>     |              |             |
| 56       | M. K. | 80 M    | CCC                  | Urethra          | G - 5     | +++     | <i>P. rettgeri</i><br><i>S. marcescens</i><br><i>S. faecalis</i> | 10 <sup>7</sup>     | 200<br>800<br>0.78  | 200<br>400<br>0.78  | Moderate     | -           |
|          |       |         | BPH                  |                  |           | -       | <i>P. morganii</i><br><i>P. aeruginosa</i>                       | 10 <sup>7</sup>     | > 100<br>> 100      | > 100<br>> 100      |              |             |
| 57       | H. Y. | 71 F    | CCC                  | -                | G - 4     | +++     | <i>E. coli</i>                                                   | 10 <sup>7</sup>     | 12.5                | 12.5                | Excellent    | -           |
|          |       |         | NB                   |                  |           | -       | -                                                                |                     |                     |                     |              |             |
| 58       | M. O. | 71 F    | CCC                  | -                | G - 6     | ++      | <i>P. mirabilis</i><br><i>E. coli</i>                            | 10 <sup>7</sup>     | 25<br>> 100         | 12.5<br>> 100       | Poor         | -           |
|          |       |         | NB                   |                  |           | +       | <i>P. morganii</i>                                               | 10 <sup>7</sup>     | > 100               | > 100               |              |             |
| 59       | K. M. | 84 M    | CCC                  | Urethra          | G - 1     | ++      | <i>S. marcescens</i>                                             | 10 <sup>6</sup>     | > 100               | > 100               | Excellent    | -           |
|          |       |         | NB                   |                  |           | -       | -                                                                |                     |                     |                     |              |             |
| 60       | T. H. | 69 M    | CCC                  | -                | G - 4     | ++      | <i>S. epidermidis</i>                                            | 10 <sup>6</sup>     | 1.56                | 0.39                | Moderate     | -           |
|          |       |         | BPH                  |                  |           | ±       | -                                                                |                     |                     |                     |              |             |
| 61       | T. K. | 70 F    | CCC                  | -                | G - 6     | +       | <i>P. morganii</i><br><i>Moraxella</i><br><i>S. faecalis</i>     | 8 × 10 <sup>5</sup> | 200<br>12.5<br>0.78 | 200<br>6.25<br>0.78 | Moderate     |             |
|          |       |         | NB                   |                  |           | -       | <i>Pseudomonas</i> sp.                                           | 10 <sup>4</sup>     | 25                  | 6.25                |              |             |
| 62       | M. E. | 56 M    | CCC                  | -                | G - 4     | +++     | <i>P. rettgeri</i>                                               | 10 <sup>6</sup>     | 200                 | 100                 | Excellent    | -           |
|          |       |         | NB                   |                  |           | -       | -                                                                |                     |                     |                     |              |             |
| 63       | S. I. | 74 M    | CCC                  | -                | G - 4     | ++      | <i>E. coli</i>                                                   | 10 <sup>6</sup>     | 6.25                | 6.25                | Excellent    | -           |
|          |       |         | NB                   |                  |           | -       | -                                                                |                     |                     |                     |              |             |
| 64       | S. N. | 63 M    | CCC                  | -                | G - 4     | +++     | <i>E. coli</i>                                                   | 10 <sup>6</sup>     | 25                  | 12.5                | Excellent    |             |
|          |       |         | NB                   |                  |           | -       | -                                                                |                     |                     |                     |              |             |
| 65       | S. T. | 65 M    | CCC                  | -                | G - 6     | ++      | <i>P. mirabilis</i><br><i>S. epidermidis</i>                     | 10 <sup>5</sup>     | 25<br>0.2           | 12.5<br>0.2         | Excellent    | -           |
|          |       |         | BPH                  |                  |           | -       | -                                                                |                     |                     |                     |              |             |
| 66       | K. S. | 28 F    | CCC                  | -                | G - 6     | +       | <i>K. pneumoniae</i><br><i>S. faecalis</i>                       | 10 <sup>4</sup>     | 6.25<br>0.39        | 6.25<br>0.39        | Excellent    | -           |
|          |       |         | NB                   |                  |           | -       | -                                                                |                     |                     |                     |              |             |
| 67       | S. O. | 73 F    | CCC                  | -                | G - 4     | ++      | <i>K. pneumoniae</i>                                             | 10 <sup>7</sup>     | 3.13                | 3.13                | Moderate     | -           |
|          |       |         | NB                   |                  |           | -       | <i>Flavobacterium</i> sp.<br><i>Alcaligenes</i> sp.              | 5 × 10 <sup>3</sup> | > 100<br>25         | 100<br>12.5         |              |             |

CCC : Chronic complicated cystitis

NB : Neurogenic bladder

CCP : Chronic complicated pyelonephritis

BPH : Benign prostatic hypertrophy

Table 3 Clinical summary of complicated UTI treated with BRL25000  
(375mg×3/day, p.o.5 days)

(No. 7)

| Case No. | Name  | Age Sex | Diagno-<br>sis                    | Catheter<br>(Route) | U T I<br>Group | Pyuria* | Bacteria                                                                             |                   |                             |                             | Eva-<br>luation | Side<br>effect                                                        |
|----------|-------|---------|-----------------------------------|---------------------|----------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------|
|          |       |         | Under-<br>lying<br>con-<br>dition |                     |                |         | Species                                                                              | Count             | M I C                       |                             |                 |                                                                       |
|          |       |         |                                   |                     |                |         |                                                                                      |                   | BRL25000                    |                             |                 |                                                                       |
|          |       |         |                                   |                     |                |         |                                                                                      |                   | 10 <sup>6</sup>             | 10 <sup>8</sup>             |                 |                                                                       |
| 68       | H. U. | 59<br>M | CCC                               | —                   | G - 4          | ++      | <i>S. aureus</i>                                                                     | 10 <sup>7</sup>   | 3.13                        | 3.13                        | Moderate        | —                                                                     |
|          |       |         | Bladder<br>tumor                  |                     |                | ±       | —                                                                                    |                   |                             |                             |                 |                                                                       |
| 69       | Z. U. | 49<br>M | CCP                               | Kidney              | G - 5          | +       | <i>P. vulgaris</i><br><i>Moraxella</i><br><i>Alcaligenes</i>                         | 10 <sup>7</sup>   | $\frac{25}{100}$<br>50      | $\frac{12.5}{50}$<br>6.25   | Poor            | Diarrhea<br>(4th day)                                                 |
|          |       |         | NB                                |                     |                | ++      | <i>P. aeruginosa</i><br><i>P. vulgaris</i><br><i>S. faecalis</i><br><i>S. aureus</i> | 10 <sup>7</sup>   | $\frac{25}{0.78}$<br>25     | $\frac{100}{0.78}$<br>12.5  |                 |                                                                       |
| 70       | S. N. | 88<br>M | CCC                               |                     | G - 6          | ++      | <i>S. faecalis</i><br><i>S. epidermidis</i>                                          | 10 <sup>7</sup>   | 0.78<br>1.56                | 0.78<br>0.78                | Moderate        |                                                                       |
|          |       |         | BPH                               |                     |                | ++      | —                                                                                    |                   |                             |                             |                 |                                                                       |
| 71       | H. K. | 39<br>M | CCC                               | —                   | G - 4          | +       | <i>P. aeruginosa</i>                                                                 | 10 <sup>7</sup>   | > 100                       | > 100                       | Excellent       | GOT ↑<br>(6→48→24)<br>GPT ↑<br>(16→86→29)<br>ALP ↑ (9.5<br>→10.5→9.4) |
|          |       |         | NB                                |                     |                | —       | —                                                                                    |                   |                             |                             |                 |                                                                       |
| 72       | T. N. | 60<br>M | CCC                               | —                   | G - 6          | ++      | <i>P. fluorescens</i><br><i>Moraxella</i> sp.<br><i>Alcaligenes</i> sp.              | 10 <sup>6</sup>   | $\frac{200}{400}$<br>12.5   | $\frac{12.5}{200}$<br>6.25  | Poor            | —                                                                     |
|          |       |         | BPH<br>NB                         |                     |                | +       | <i>P. morganii</i><br><i>S. marcescens</i>                                           | 10 <sup>5</sup>   | $\frac{200}{100}$<br>> 100  | $\frac{12.5}{100}$<br>> 100 |                 |                                                                       |
| 73       | K. M. | 60<br>M | CCC                               | Urethra             | G - 5          | +       | <i>K. pneumonia</i><br><i>P. aeruginosa</i><br><i>S. faecalis</i>                    | 10 <sup>7</sup>   | $\frac{6.25}{800}$<br>0.78  | $\frac{3.13}{400}$<br>0.78  | Poor            | —                                                                     |
|          |       |         | NB                                |                     |                | ++      | <i>P. aeruginosa</i>                                                                 | 10 <sup>7</sup>   | > 100                       | > 100                       |                 |                                                                       |
| 74       | Y. I. | 65<br>F | CCC                               | —                   | G - 4          | +       | <i>S. faecalis</i>                                                                   | 10 <sup>7</sup>   | 0.78                        | 0.78                        | Moderate        | —                                                                     |
|          |       |         | NB                                |                     |                | —       | <i>P. morganii</i>                                                                   | 10 <sup>4</sup>   | > 100                       | > 100                       |                 |                                                                       |
| 75       | T. O. | 70<br>M | CCC                               | —                   | G - 6          | ++      | <i>S. epidermidis</i><br><i>E. coli</i><br><i>K. pneumoniae</i>                      | 10 <sup>5</sup>   | $\frac{12.5}{6.25}$<br>3.13 | $\frac{3.13}{6.25}$<br>3.13 | Poor            | —                                                                     |
|          |       |         | NB                                |                     |                | +       | <i>K. pneumoniae</i><br><i>P. milabilis</i><br><i>E. coli</i>                        | 10 <sup>4</sup>   | $\frac{25}{50}$<br>12.5     | $\frac{12.5}{25}$<br>6.25   |                 |                                                                       |
| 76       | T. K. | 55<br>F | CCC                               | —                   | G - 4          | +++     | <i>E. coli</i>                                                                       | 10 <sup>7</sup>   | 6.25                        | 6.25                        | Excellent       | —                                                                     |
|          |       |         | NB                                |                     |                | —       | —                                                                                    |                   |                             |                             |                 |                                                                       |
| 77       | S. Y. | 82<br>M | CCC                               | —                   | G - 4          | +++     | <i>S. faecalis</i>                                                                   | 10 <sup>5</sup>   | 0.78                        | 0.78                        | Moderate        |                                                                       |
|          |       |         | Pro-<br>static Ca.                |                     |                | ++      | —                                                                                    |                   |                             |                             |                 |                                                                       |
| 78       | A. A. | 66<br>F | CCC                               | —                   | G - 4          | +++     | <i>E. coli</i>                                                                       | 5×10 <sup>5</sup> | 12.5                        | 12.5                        | Excellent       | —                                                                     |
|          |       |         | Urethral<br>caruncle              |                     |                | —       | —                                                                                    |                   |                             |                             |                 |                                                                       |
| 79       | T. A. | 55<br>M | CCC                               | —                   | G - 6          | +       | <i>E. coli</i><br><i>K. oxytoca</i>                                                  | 10 <sup>7</sup>   | 3.13<br>6.25                | 3.13<br>3.13                | Poor            |                                                                       |
|          |       |         | NB                                |                     |                | +++     | <i>E. coli</i><br><i>Acinetobacter</i> sp.<br><i>Alcaligenes</i> sp.                 | 10 <sup>6</sup>   | $\frac{6.25}{50}$<br>> 100  | $\frac{3.13}{25}$<br>> 100  |                 |                                                                       |

CCC: Chronic complicated cystitis

NB: Neurogenic bladder

CCP: Chronic complicated pyelonephritis

BPH: Benign prostatic hypertrophy



Table 7 Overall clinical efficacy of BRL25000 in acute uncomplicated cystitis (375 mg×3/day, p.o. 3 days )

| Symptom                             |                      | Resolved |            |              | Improved |            |              | Persisted                                      |            |              | Effect on bacteriuria |
|-------------------------------------|----------------------|----------|------------|--------------|----------|------------|--------------|------------------------------------------------|------------|--------------|-----------------------|
| Pyuria                              |                      | Cleared  | De-creased | Un-cha-neged | Cleared  | De-creased | Un-cha-neged | Cleared                                        | De-creased | Un-cha-neged |                       |
| Bacteriuria                         | Eliminated           | 15       | 3          |              |          |            |              |                                                |            |              | 18 (86%)              |
|                                     | Decreased (Replaced) | 3        |            |              |          |            |              |                                                |            |              | 3 (14%)               |
|                                     | Unchanged            |          |            |              |          |            |              |                                                |            |              |                       |
| Effect on pain on micturition       |                      | 21       |            |              |          |            |              |                                                |            |              | Patient total<br>21   |
| Effect on pyuria                    |                      | 18       |            |              | 3        |            |              |                                                |            |              |                       |
| <div></div> Excellent               |                      |          |            |              | 15 (71%) |            |              | Overall effectiveness rate<br><br>21/21 (100%) |            |              |                       |
| <div></div> Moderate                |                      |          |            |              | 6 (29%)  |            |              |                                                |            |              |                       |
| <div></div> Poor(including failure) |                      |          |            |              | 0        |            |              |                                                |            |              |                       |

Table 5 Bacteriological effect of BRL25000 in acute uncomplicated cystitis (187.5 mg×3/day, p.o.3 days )

| Isolate                   | No. of strains | Eradicated (%) | Persisted* |
|---------------------------|----------------|----------------|------------|
| <i>E. coli</i>            | 17             | 15 ( 88 )      | 2          |
| <i>Acinetobacter</i> sp.  | 1              | 1 (100)        | 0          |
| <i>Flavobacterium</i> sp. | 1              | 1 (100)        | 0          |
| <i>S. epidermidis</i>     | 4              | 3 ( 75 )       | 1          |
| <i>S. faecalis</i>        | 1              | 1 (100)        | 0          |
| Total                     | 24             | 21 ( 88 )      | 3          |

\* Persisted : Regardless of bacterial count

Table 6 Strains\* appearing after BRL25000 treatment in acute uncomplicated cystitis (187.5 mg×3/day, p.o.3 days )

| Isolate           | No. of strains (%) |        |
|-------------------|--------------------|--------|
| <i>E. coli</i>    | 1                  | ( 50 ) |
| <i>E. cloacae</i> | 1                  | ( 50 ) |
| Total             | 2                  | (100)  |

\* Regardless of bacterial count

Table 8 Bacteriological effect of BRL25000 in acute uncomplicated cystitis (375 mg×3/day, p.o.3 days )

| Isolate                  | No. of strains | Eradicated (%) | Persisted* |
|--------------------------|----------------|----------------|------------|
| <i>E. coli</i>           | 16             | 14 ( 88 )      | 2          |
| <i>K. pneumoniae</i>     | 1              | 1 (100)        | 0          |
| <i>P. aeruginosa</i>     | 1              | 1 (100)        | 0          |
| <i>C.freundii</i>        | 1              | 1 (100)        | 0          |
| <i>H. alvei</i>          | 1              | 1 (100)        | 0          |
| <i>S. epidermidis</i>    | 3              | 2 ( 67 )       | 1          |
| <i>Streptococcus</i> sp. | 1              | 1 (100)        | 0          |
| Total                    | 24             | 21 ( 88 )      | 3          |

\* Persisted : Regardless of bacterial count

Table 9 Strains\* appearing after BRL25000 treatment in acute uncomplicated cystitis (375 mg×3/day, p.o.3 days )

| Isolate        | No. of strains (%) |       |
|----------------|--------------------|-------|
| <i>E. coli</i> | 1                  | (100) |
| Total          | 1                  | (100) |

\* Regardless of bacterial count

Table 11 Overall clinical efficacy of BRL25000 classified by the type of infection

| Group                   |                                  | No. of patient (Percent of total) | Excellent | Moderate | Poor | Overall effectiveness rate (%) |
|-------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------|----------|------|--------------------------------|
| Monomicrobial infection | 1st group (Catheter indwelt)     | 3 ( 8 )                           | 1         | 2        |      | 100                            |
|                         | 2nd group (Post prostatectomy)   | 0 ( 0 )                           |           |          |      |                                |
|                         | 3rd group (Upper UTI)            | 1 ( 2 )                           |           | 1        |      | 100                            |
|                         | 4th group (Lower UTI)            | 18 (47)                           | 11        | 6        | 1    | 94                             |
|                         | Sub total                        | 22 (58)                           | 12        | 9        | 1    | 95                             |
| Polymicrobial infection | 5th group (Catheter indwelt)     | 3 ( 8 )                           |           | 1        | 2    | 33                             |
|                         | 6th group (Catheter not indwelt) | 13 (34)                           | 4         | 5        | 4    | 69                             |
|                         | Sub total                        | 16 (42)                           | 4         | 6        | 6    | 63                             |
| Total                   |                                  | 38 (100)                          | 16        | 15       | 7    | 82                             |

Table 10 Overall clinical efficacy of BRL25000 in complicated U.T.I.  
(375 mg×3/day, p.o. 5 days )

| Pyuria<br>Bac-<br>teriuria    | Cleared | Decreased | Un-<br>changed                                     | Effect on<br>bacteriuria |
|-------------------------------|---------|-----------|----------------------------------------------------|--------------------------|
| Eliminated                    | 16      | 5         | 3                                                  | 24(63%)                  |
| Decreased                     | 1       |           |                                                    | 1( 3%)                   |
| Replaced                      | 6       |           | 3                                                  | 9(24%)                   |
| Unchanged                     |         |           | 4                                                  | 4(10%)                   |
| Effect on<br>pyuria           | 23      | 5         | 10                                                 | Patient<br>total<br>38   |
| Excellent                     |         | 16 (42%)  | Overall effective-<br>ness rate<br><br>31/38 (82%) |                          |
| Moderate                      |         | 15 (40%)  |                                                    |                          |
| Poor (includ-<br>ing failure) |         | 7 (18%)   |                                                    |                          |

Table 12 Bacteriological effect of BRL25000 in complicated UTI

| Isolate                   | No. of strains | Eradicated (%) | Persisted* |
|---------------------------|----------------|----------------|------------|
| <i>E. coli</i>            | 12             | 10 ( 83 )      | 2          |
| <i>S. marcescens</i>      | 7              | 7 (100)        | 0          |
| <i>K. pneumoniae</i>      | 5              | 4 ( 80 )       | 1          |
| <i>P. mirabilis</i>       | 3              | 3 (100)        | 0          |
| <i>P. aeruginosa</i>      | 3              | 1 ( 33 )       | 2          |
| <i>Moraxella</i> spp.     | 3              | 3 (100)        | 0          |
| <i>K. oxytoca</i>         | 2              | 2 (100)        | 0          |
| <i>C. freundii</i>        | 2              | 2 (100)        | 0          |
| <i>Alcaligenes</i> spp.   | 2              | 2 (100)        | 0          |
| <i>P. morganii</i>        | 1              | 1 (100)        | 0          |
| <i>P. rettgeri</i>        | 2              | 2 (100)        | 0          |
| <i>P. vulgaris</i>        | 1              | ( 0 )          | 1          |
| <i>P. fluorescens</i>     | 1              | 1 (100)        | 0          |
| <i>Flavobacterium</i> sp. | 1              | 1 (100)        | 0          |
| <i>S. faecalis</i>        | 9              | 9 (100)        | 0          |
| <i>S. epidermidis</i>     | 5              | 5 (100)        | 0          |
| <i>S. aureus</i>          | 1              | 1 (100)        | 0          |
| Total                     | 60             | 54 ( 90 )      | 6          |

\* Persisted: Regardless of bacterial count

全体の 58% を占め、またカテーテル留置例の第 1 および第 5 群が 16% しかなかったことなど比較的難治例が少なかったことにも一因しているものと考えられるが、これらの条件を考えても前述の有効率は十分に評価できよう。この成績を細菌学的効果の面からみると、AMPC がほとんど抗菌力を有さなかった *Klebsiella pneumoniae* にも効果が期待できる成績が得られており、グラム陰性および陽性菌を問わず全分離菌について 90% の高い消失率が得られた。また少数株ではあるが投薬前に分離された *Serratia marcescens* 7 株がすべて尿中から消失したことは注目し値しよう。なお 7 株に対する本剤の MIC はすべて、両接種菌量とも 100  $\mu\text{g/ml}$  以上で、細菌学的成績と必ずしも一致しない結果であり、今後の検討を要しよう。

副作用に関しては、自覚的には胃腸障害を中心に 4 例みられたが、いずれも軽度なものであった。また臨床検査値は、対象が外来患者中心で、かつ観察期間が短いこともあり充分に検索できなかったきらいはあるが、特に重篤な変動は認められなかった。

以上、BRL25000 を UTI 患者に投薬し、本剤が単純性・複雑性を問わず UTI に対して充当なる治療効果が期待できるものと考えられた。

Table 13 Strains\* appearing after BRL25000 treatment in complicated UTI

| Isolate                   | No. of strains (%) |       |
|---------------------------|--------------------|-------|
| <i>P. aeruginosa</i>      | 3                  | ( 14) |
| <i>P.morganii</i>         | 5                  | ( 23) |
| <i>E. coli</i>            | 1                  | ( 5)  |
| <i>S. marcescens</i>      | 2                  | ( 9)  |
| <i>Alcaligenes</i> spp.   | 2                  | ( 9)  |
| <i>P. mirabilis</i>       | 1                  | ( 5)  |
| <i>C. freundii</i>        | 1                  | ( 5)  |
| <i>E. cloacae</i>         | 1                  | ( 5)  |
| <i>Acinetobacter</i> sp.  | 1                  | ( 5)  |
| <i>Flavobacterium</i> sp. | 1                  | ( 5)  |
| <i>S. faecalis</i>        | 1                  | ( 5)  |
| <i>S. aureus</i>          | 1                  | ( 5)  |
| <i>Pseudomonas</i> sp.    | 1                  | ( 5)  |
| Total                     | 21                 | (100) |

\* Regardless of bacterial count

Table 14 Susceptibility of 43 strains of *E. coli* to BRL25000

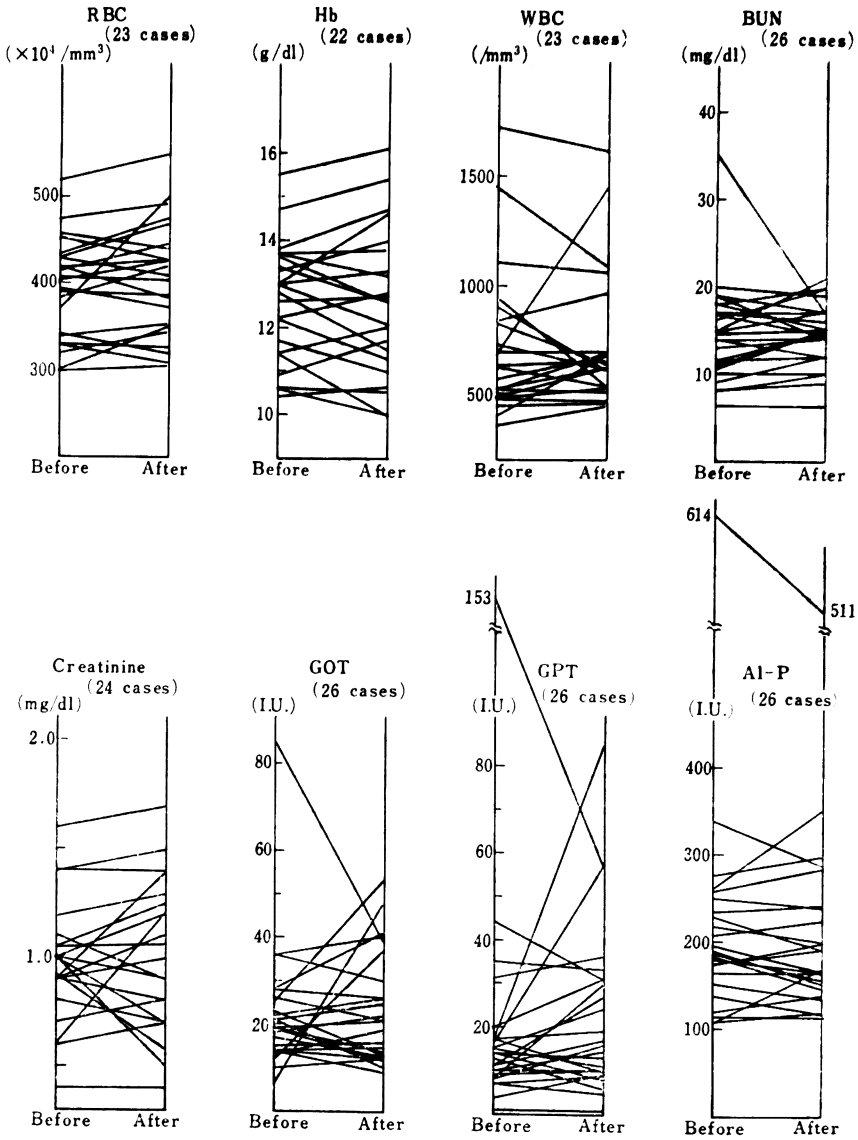
|                                      | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |      |      |      |    |    |     |      |
|--------------------------------------|--------------------------|------|------|------|------|----|----|-----|------|
|                                      | 0.78                     | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| BRL25000<br>10 <sup>8</sup> cells/ml | 1                        | 2    | 2    | 17   | 7    | 8  | 1  | 1   | 4    |
| 10 <sup>6</sup> cells/ml             | 3                        |      | 9    | 13   | 8    | 5  | 1  | 1   | 3    |

文 献

1) 第 29 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。BRL25000, 1981  
2) READING, C. & M. COLE : Clavulanic acid : a beta-lactamase inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents & Chemother. 11(5) : 852~857, 1977  
3) NEU, H. C. & K. P. FU : Clavulanic acid, a novel inhibitor of  $\beta$ -lactamases. Antimicrob. Agents & Chemother. 14(5) : 650~655, 1978  
4) WISE, R. ; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD : *In vitro* study of clavulanic acid combination with penicillin, amoxycillin and carbenicillin. Antimicrob. Agents & Chemother. 13(3) : 389~393, 1978  
5) 大越正秋, 他 : UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28(2) : 321~341, 1980  
6) BEALE, A. S. ; K. R. COMBER, A. R. WHITE & R.

SUTHERLAND : Activity of Augmentin *in vitro* and *in vivo* against urinary tract pathogens. In : Augmentin : Clavulanate-potentiated amoxycillin : Proceedings of the First Symposium, Excerpta Medica Amsterdam (ROLINSON, G. N. & A. WATSON) pp. 127~131, 1980  
7) BALL, A. P. ; A. M. GEDDES, P. G. DAVEY, I. D. FARRELL & G. R. BROOKES : In : Augmentin : Clavulanate-potentiated amoxycillin : Proceedings of the First Symposium, Excerpta Medica, Amsterdam (ROLINSON, G. N. & A. WATSON) pp. 132~137, 1980  
8) REEVES, D. S. ; P. J. ELLIOT, H. A. HOLT, S. T. CHAPMAN & Z. MOJADDEDI : A clinical trial of Augmentin in urinary tract infection. In : Augmentin : Clavulanate-potentiated amoxycillin : Proceedings of the First Symposium, Excerpta Medica, Amsterdam (ROLINSON, G. N. & A. WATSON) pp. 138~144, 1980

Fig.2 Change in laboratory finding study by BRL25000 administration



- 9) LEIGH, D. A. ; M. FREETH, K. BRADNOCK, J. M. MARRINER & D. NISBET : Augmentin (amoxycillin and clavulanic acid) therapy in complicated urinary tract infections due to  $\beta$ -lactamase-producing bacteria. In : Augme

ntin : Clavulanate-potentiated amoxycillin : Proceedings of the First Symposium, Excerpta Medica, Amsterdam (ROLLINSON, G. N. & A. WATSON) pp. 145-153, 1980

## CLINICAL EVALUATION OF BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) IN URINARY TRACT INFECTIONS

MITSUO OHKAWA, RYOCHU SHODA, TOSHIAKI SUGATA, MASARU SAWAKI,  
MASAYOSHI SHIMAMURA, EINOSUKE NAKASHITA and KYOICHI KURODA  
Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

Clavulanic acid is a new compound of very weak antibacterial activity, but which is a potent inhibitor of bacterial  $\beta$ -lactamases. BRL25000, a formulation comprising amoxicillin and clavulanic acid, might be expected to exhibit strong antimicrobial activities.

In the present study, the clinical efficacy and safety of BRL25000 was evaluated in patients with urinary tract infections. Forty-three patients with acute uncomplicated cystitis received 562.5 mg or 1,125 mg of BRL25000 administered t.i.d. for 3 days and 38 patients with chronic complicated urinary tract infections received 1,125 mg of BRL25000 administered t.i.d. for 5 days.

The response to BRL25000 therapy in patients with acute uncomplicated cystitis was excellent in 74 % and moderate in 26% with an overall effectiveness of 100%, whereas the response in cases with complicated urinary tract infections was excellent in 42%, moderate in 40% and poor in 18% with an overall effectiveness of 82%.

Drug related side effects were observed in 4 patients consisting of 2 cases of diarrhea and one each of epigastralgia and dizziness. Laboratory abnormalities were observed in 3 patients consisting of 3 cases of elevated GOT, 2 cases of elevated GPT, and 2 cases of elevated alkaline phosphatase.