

複雑性尿路感染症に対する BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) と
Amoxicillin の二重盲検法による臨床評価

大川 光央・中嶋 孝夫・徳永 周二・元 井 勇
小泉 久志・庄田 良中・池田 彰良・川口 正一
中下英之助・三崎 俊光・黒田 恭一
金沢大学医学部泌尿器科学教室

中村 武夫・田近 栄司・岩佐 嘉郎
富山県立中央病院泌尿器科

酒 井 晃・萩 中 隆 博
富山赤十字病院泌尿器科

神 田 静 人・折 戸 松 男
富山市民病院泌尿器科

長 谷 川 真 常
長谷川医院

美 川 郁 夫・平 野 章 治
厚生連高岡病院泌尿器科

江 尻 進・竹 前 克 朗
高岡市民病院泌尿器科

小 島 明
市立砺波総合病院泌尿器科

宮 城 徹 三 郎・大 滝 三 千 雄
石川県立中央病院泌尿器科

北 川 清 隆
公立石川中央病院泌尿器科

亀 田 健 一・田 谷 正
市立小松総合病院泌尿器科

奥 村 良 二
公立加賀中央病院泌尿器科

南 後 千 秋・岡 所 明
福井赤十字病院泌尿器科

島 田 宏 一 郎・小 林 徹 治
福井県立病院泌尿器科

藤田 幸雄・熊 木 修・塚原 健治・宮崎 公臣
藤田病院泌尿器科

コントローラー

田 中 恒 男

東京大学医学部保健管理学教室

上 野 一 恵・渡 辺 邦 友

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

BRL25000 は、 β -lactamase 阻害薬である Clavulanic acid (CVA) と Amoxicillin (AMPC) の配合剤である。本剤の複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価することを目的に、AMPC を対照薬として、二重盲検法により比較検討した。方法は、BRL25000 は1回 375mg、AMPC は1回 250mg を1日4回、5日間経口投薬した。総症例数は269例で、うちUTI薬効評価基準に合致したBRL25000投薬群114例およびAMPC投薬群120例について臨床効果を検討し、副作用については再来院しなかった1例を除く268例について検討した。UTI薬効評価基準による総合臨床効果を有効率でみると、BRL25000投薬群75%、AMPC投薬群43%で前者が有意に優れている成績が得られた($P<0.01$)。これを膿尿および細菌尿に対する効果の面から検討すると、いずれもBRL25000投薬群が有意に優れていた。細菌学的には、グラム陰性桿菌全体に対してBRL25000で有意に高い細菌除去効果が認められた。自覚的副作用としてはBRL25000投薬群に6例、AMPC投薬群に4例、臨床検査値異常としては前者に3例、後者に2例認められたが、発現率に有意の差はなく、重篤なものは認められなかった。担当医による有用性判定でも、BRL25000投薬群が有意に優れており、本剤は複雑性尿路感染症治療薬として有効かつ有用性の高い薬剤と考えられた。

BRL25000 は Fig.1 に示した CVA と AMPC とが 1対2 の割合に配合された新しい経口剤である。CVA は、単独では抗菌力は弱く、抗菌薬としての臨床効果は期待できないが、細菌が産生する β -lactamase と不可逆的に結合してその作用を阻害する。そのため両薬を配合することにより、AMPC の抗菌力が強化されるとともに抗菌スペクトラムも拡大するといわれている¹⁾。

今回われわれは、複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性および有用性を AMPC を対照薬として、二重盲検法により比較検討したのでその成績を報告する。

I. 対象ならびに方法

1. 対象疾患および患者条件

対象疾患は、尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし、患者は金沢大学医学部泌尿器科および14関連施設に昭和56年1月から3月までに外来または入院中のUTI薬効評価基準^{2,3)}の患者条件を満足する16歳以上で、投薬前尿中白血球数5/hpf以上、投薬前尿中生菌数 10^4 /ml以上を有する患者とした。

2. 使用薬剤

本試験に用いた薬剤は下記の2剤である。

試験薬剤：1錠中 CVA 125mg および AMPC 250mg 含有

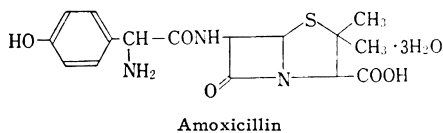
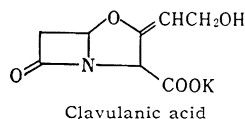
対照薬剤：1錠中 AMPC 250mg 含有

両薬剤間の非識別性については、コントローラーにより確認され、また使用された AMPC 錠は、Clamoxyl[®] capsule との cross over 法により bioavailability の同等性が確認されているものを用いた。なお、同等性試験は健康成人ボランティア14名を対象に行われ、血清中濃度、尿中排泄量および血清中濃度曲線下面積などについて比較し、いずれも推計学的に差がないことを確認した。

3. 薬剤の割付け

あらかじめコントローラーが両薬剤各々2症例分の計4症例分を1組とし無作為に割付けを行い、番号順に患者に投薬することとした。またコントローラーにkey code の保管、両薬剤の力価の公平性、key code の開封

Fig.1 Chemical structure of clavulanic acid and amoxicillin



および開封後のデータの不変更、推計処理の公平性などに対する保証を依頼した。

薬剤の含量試験は、コントローラーが無作為に抽出した薬剤について星薬科大学製剤学教室に依頼し、日本抗生物質医薬品基準の力価試験法に従って施行された。

4. 用法、用量および投薬期間

BRL25000 の投薬量は1回 375 mg, 1日4回の計 1.5 g, AMPC は1回 250 mg, 1日4回の計 1g で、毎食後および就寝前服用とし、投薬期間は5日間(20回投薬)とした。

5. 観察項目および観察日

投薬開始直前および投薬終了翌日に尿沈渣、尿細菌培養検査を行い、また臨床検査(赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数、GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ, BUN, 血清クレアチニン)は投薬前3日以内および終了後3日以内に施行した。副作用としての自覚症状は可能な限り毎日観察し、重篤な副作用が生じた場合は担当医の判断で投薬を中止できることとし、所見、処置および経過を調査表に記載することとした。

採尿方法は原則として男子は中間尿、女子はカテーテル尿とし、尿中細菌数は各施設で測定し、菌種の同定および MIC の測定は、岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設で一括して施行された。なお MIC の測定は、日本化学療法学会の測定法(再改訂)⁴⁾に従った。

6. 除外および脱落規定

- 1) 患者条件に違反した症例
- 2) 本試験直前の治療で AMPC およびその類似薬が使用された症例
- 3) 所定の検査が所定の時期に行われなかった症例
- 4) 規定通り投薬されなかった症例
- 5) 副作用のため投薬が中止された症例
- 6) 途中で emergency key が開封された症例
- 7) 薬効判定に影響があると考えられる薬剤が併用された症例
- 8) 効果判定委員会が除外あるいは脱落と判定した症例

なお、効果判定委員会は、研究代表者黒田恭一、コントローラー田中恒男、細菌学的検討代表者上野一恵および大川光央、中下英之助、三崎俊光、神田静人、美川郁夫、亀田健一、南後千秋より構成された。

7. 臨床効果判定および有用性判定

1) 効果判定委員会による判定

UTI 薬効評価基準^{2,3)}に準じて、膿尿に対する効果を陰性化、減少、不変の3段階、細菌尿に対する効果を陰性化、減少、菌交代、不変の4段階に判定し、これら膿

尿と細菌尿の推移に基づき総合臨床効果を著効、有効、無効の3段階に判定した。さらに細菌学的効果の判定のため、尿中分離菌株ごとに消失または存続に分け、これを菌種別消失率として集計した。また、これとは別に投薬前に認められなかった菌株が投薬後新たに出現した場合、これを投薬後出現菌として集計した。

2) 担当医による治療効果と有用性判定

担当医は、各自の判定基準により、治療効果を著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階に判定し、さらに副作用なども考慮して有用性を非常に満足、満足、不満足、非常に不満足 of 4段階に判定した。

8. 開封およびデータの解析方法

試験終了後、各施設試験参加者立ち会いのもとに、全症例の調査表記載内容を確認し、除外、脱落例の取り扱いなどについて検討した。

解析方法としては、データの性質に即して、WILCOXON の順位和検定 (Z_0), YATES の修正を行った χ^2 検定 (χ^2_0), FISHER の直接確率計算法 (P_0) などを用いて行い、両側確率 5% 以下を有意水準とした。

II. 成績

1. 検討薬剤の含量試験

本試験に用いられた両薬剤の含量は Table 1 のとおりで、いずれも規格に合致するものであった。

2. 検討症例数

総症例数は 269 例で、BRL 25000 投薬群(以下、BRL 25000 群) 132 例、AMPC 投薬群(以下、AMPC 群) 137 例であった。除外および脱落症例は、BRL 25000 群 18 例(13.6%), AMPC 群 17 例(12.4%)で、臨床効果判定可能症例は前者で 114 例、後者で 120 例であった(Table 2)。除外および脱落の頻度には、両群間に有意の差は認められなかった。除外および脱落の理由は Table 3 にまとめて示した。

3. 患者特性

1) 背景因子

背景因子として、性、年齢、体重、外来・入院の別、感染部位、尿路の基礎疾患、疾患病態群別、留置カテーテルの有無、膿尿の程度、尿中細菌数、BUN、血清クレアチニン、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼなどについて検討したが、いずれも両群間に有無の差は認

Table 1 Results of contents of test drugs

	BRL 25000		AMPC
	AMPC	CVA	
Content/tablet (%)	258.80 mg (103.5%)	128.96 mg (103.2%)	249.70 mg (99.9%)

Table 2 Patients studied

Patients	BRL 25000	AMPC	Statistical analysis
Total No. of cases	132	137	
No. of cases excluded	15	15	$\chi^2 = 0.007$ N.S.
No. of drop out cases	3	2	$P_0 = 0.965$ N.S.
No. of cases evaluated for clinical efficacy	114	120	$\chi^2 = 0.014$ N.S.
No. of cases evaluated for side effect	132	136	$P_0 = 1.000$ N.S.

Table 3 Reasons for exclusion and drop out

Reasons for exclusion	BRL 25000	AMPC	Statistical analysis
Bacteriuria less than 10^4 cells/ml	13	13	$\chi^2 = 4.000$ N.S.
Violation of examination days specified by protocol	1	0	
Violation of total dosage specified by protocol	0	2	
<i>Candida</i> or Y.L.O. infection	1	0	
Reasons for drop out	BRL 25000	AMPC	Statistical analysis
Patient not returned to hospital	0	1	$P_0 = 0.800$ N.S.
Discontinuation due to side effect	3	1	

められなかった (Table 4)。

2) 投薬前尿中分離菌

投薬前の尿中分離菌をまとめると Table 5 のとおりで、BRL25000 群 114 例から 157 株、AMPC 群 120 例から 173 株が分離された。菌種別にみると、BRL 25000 群では *Escherichia coli* 29 株、*Serratia marcescens* 19 株、*Streptococcus faecalis* 17 株、*Streptococcus* spp. 15 株、*Pseudomonas aeruginosa* 12 株などの順に、また AMPC 群では *Escherichia coli* 24 株、*Streptococcus faecalis* 22 株、*Pseudomonas aeruginosa* 19 株、*Serratia marcescens* 17 株などの順に多く分離されたが、分離頻度には両群間に有意の差は認められなかった。

これらの分離菌の MIC については Fig. 2 に示すとおりで、BRL25000 の BRL25000 群と AMPC 群の間、および AMPC の BRL25000 群と AMPC 群の間でそ

れぞれの MIC 分布に有意の差は認められなかった。一方、BRL25000 群における BRL25000 の MIC と AMPC 群における AMPC の MIC の比較では、前者が有意に小さかった。投薬前に両剤の MIC が測定された全菌株の成績を比較すると、BRL25000 の MIC が有意に小さかったことから (Fig. 3)、前述の MIC の差は薬剤自体の差、すなわち CVA が配合されたことによる差であり、背景因子としては問題がないものと考えられた。

4. 臨床効果

1) 総合臨床効果

総合臨床効果は Table 6 に示したとおりで、BRL25000 群では著効 41 例 (36%)、有効 45 例 (39%)、無効 28 例 (25%) で著効と有効を合わせた有効率 75%、一方 AMPC 群では著効 24 例 (20%)、有効 28 例 (23%)、無効 68 例 (57%) で有効率 43% であり、BRL

Table 4-1 Background characteristics

Characteristics		BRL 25000	AMPC	Statistical analysis
Sex	Male	93	93	$\chi^2_0=0.373$ N.S.
	Female	21	27	
Age	16 ~ 29	1	5	$\chi^2_0=5.412$ N.S. $Z_0=0.122$ N.S.
	30 ~ 39	1	2	
	40 ~ 49	6	6	
	50 ~ 59	16	18	
	60 ~ 69	33	23	
	70 ~ 79	45	52	
	80 ~	12	14	
Body weight (kg)	~ 49	36	34	$\chi^2_0=3.946$ N.S.
	50 ~ 59	37	53	
	60 ~	37	31	
	Unknown	4	2	
Status	Outpatient	68	68	$\chi^2_0=0.109$ N.S.
	Inpatient	46	52	
Site of infection	Kidney	18	11	$\chi^2_0=3.947$ N.S.
	Bladder	83	87	
	Prostatic bed	13	22	
Underlying disease	Neurogenic bladder	39	43	$\chi^2_0=5.164$ N.S.
	Prostatic hypertrophy	33	45	
	Cancer or Tumor	13	10	
	Urinary obstruction	12	5	
	Calculus or others	17	17	
Type of infection (UTI grouping)	Monomicrobial infection	Group 1	9	$\chi^2_0=6.629$ N.S.
		Group 2	10	
		Group 3	9	
		Group 4	48	
	Polymicrobial infection	Group 5	10	
		Group 6	28	
Catheter	Indwelt	19	29	$\chi^2_0=1.583$ N.S.
	Not indwelt	95	91	

25000 群が有意に優れていた ($P<0.01$)。

これを UTI 疾患病態群別に検討した成績を Table 7 に示した。第 3 および 4 群で BRL25000 群が有意に優れ、また単独菌および複数菌感染別に検討すると、いずれも BRL25000 群が有意に優れていた。留置カテーテルの有無別に検討すると Table 8 のとおりであり、カテーテル留置症例において BRL25000 群が AMPC 群に比べ高い有効率を示したが有意の差は認められず、カテーテル非留置症例において BRL25000 群が有意に優れていた。

2) 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果は Table 9 に示したとおりで、BRL 25000 群では正常化 46 例 (40%)、改善 17 例 (15%)、不変 51 例 (45%) で正常化と改善を合わせた改善率 55%、一方 AMPC 群では正常化 35 例 (29%)、改善 13 例 (11%)、不変 72 例 (60%) で改善率 40% であり、BRL25000 群が有意に優れていた ($P<0.05$)。

これを UTI 疾患病態群別に集計すると Table 10 のとおりとなる。各々の群についてはいずれも両群間に有意の差は認められなかった。留置カテーテルの有無別に検討すると Table 11 のとおりであり、カテーテル留置、非留置症例とも BRL25000 群が高い改善率を示したが、有意の差は認められなかった。

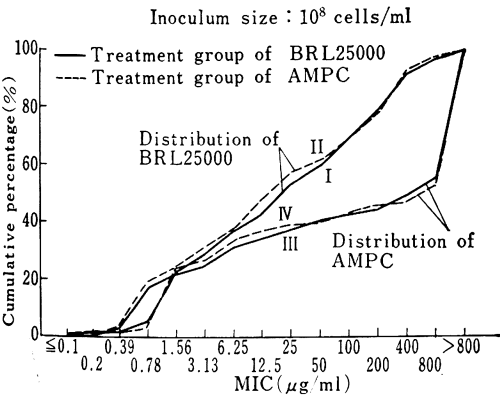
3) 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する効果は Table 12 に示したとおりで、BRL25000 群では陰性化 81 例 (71%)、減少 2 例 (2%)、菌交代 9 例 (8%) で陰性化と減少を合わせた減少率 73%、一方 AMPC 群では陰性化 40 例 (34%)、減少 4

Table 4-2 Background characteristics

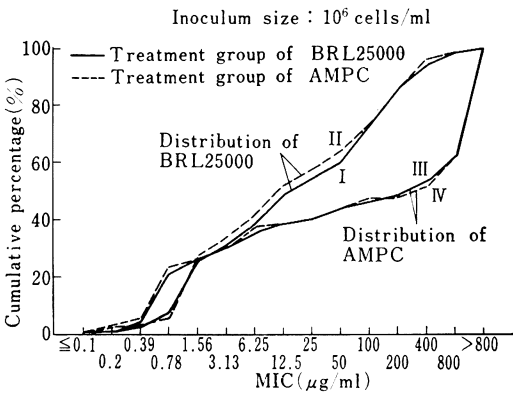
Characteristics		BRL 25000	AMPC	Statistical analysis
Grade of pyuria (cells/hpf)	± (5~ 9)	12	11	$Z_0=0.948$ N.S.
	+ (10~29)	31	22	
	++	38	52	
	+++	33	35	
Type of infection	Single organism	76	78	$\chi^2_0=2.186$ N.S. $Z_0=0.504$ N.S.
	Two organisms	33	31	
	Three or more organisms	5	11	
Count of bacteriuria	10^4	10	10	$\chi^2_0=0.151$ N.S.
	10^5	15	14	
	10^6	32	34	
	$\geq 10^7$	57	62	
BUN	Normal	69	87	$\chi^2_0=3.790$ N.S.
	Abnormal	18	9	
S-Creatinine	Normal	76	91	$P_0=0.129$ N.S.
	Abnormal	11	5	
GOT	Normal	76	88	$\chi^2_0=0.077$ N.S.
	Abnormal	10	9	
GPT	Normal	77	89	$\chi^2_0=0.068$ N.S.
	Abnormal	9	8	
Al-P	Normal	74	78	$\chi^2_0=0.740$ N.S.
	Abnormal	11	18	

Fig. 2-1 Comparison of MIC value between BRL25000 and AMPC groups (1)



Statistical analysis I-II : $Z_0=0.367$ N.S.
III-IV : $Z_0=0.027$ N.S.

Fig. 2-2 Comparison of MIC value between BRL25000 and AMPC groups (2)



Statistical analysis I-II : $Z_0=0.443$ N.S.
III-IV : $Z_0=0.162$ N.S.

例 (3%), 菌交代 17 例 (14%) で減少率 37% であり, BRL25000 群が有意に優れていた ($P<0.01$).

これを UTI 疾患病態群別に集計すると Table 13 のとおりとなる. 第 3, 4, 5 および 6 群において BRL25000 群が有意に優れており, また単独菌および複数菌感染別

に検討すると, いずれも BRL25000 群が有意に優れていた. 留置カテーテルの有無別に検討すると Table 14 のとおりであり, カテーテル留置および非留置症例いずれにおいても BRL25000 群が AMPC 群に比べ高い減少率を示し, BRL25000 群が有意に優れていた.

Table 5 Organisms isolated from urine

Isolates		BRL25000	AMPC	Statistical analysis
Gram-positive cocci	<i>S. aureus</i>	1	3	N.S.
	<i>S. epidermidis</i>	11	6	
	<i>Streptococcus</i> spp.	15	11	
	<i>S. faecalis</i>	17	22	
	Other GPC	1	0	
	Sub total	45	42	$\chi^2=0.605$ N.S.
Gram-negative rods	<i>E. coli</i>	29	24	N.S.
	<i>P. mirabilis</i>	3	6	
	<i>P.morganii</i>	6	1	
	<i>P. vulgaris</i>	2	3	
	<i>P. rettgeri</i>	4	2	
	<i>P. inconstans</i>	1	2	
	<i>Proteus</i> spp.	0	1	
	<i>K. pneumoniae</i>	4	11	
	<i>Klebsiella</i> spp.	6	6	
	<i>P. aeruginosa</i>	12	19	
	<i>P. cepacia</i>	4	5	
	<i>Pseudomonas</i> spp.	6	7	
	<i>S. marcescens</i>	19	17	
	<i>S. liquefaciens</i>	1	1	
	<i>Serratia</i> spp.	1	2	
	<i>Acinetobacter</i> spp.	4	5	
	<i>Citrobacter</i> spp.	4	6	
	<i>Enterobacter</i> spp.	4	7	
	<i>Flavobacterium</i> sp.	0	1	
	GNF-GNR ^{a)}	1	3	
	Other GNR	1	2	
	Sub total	112	131	$\chi^2=0.605$ N.S.
Total		157	173	$\chi^2=20.385$ N.S.

a) Glucose nonfermenting Gram-negative rods

Fig. 3-1 Comparison of MIC value between BRL25000 and AMPC groups (1)

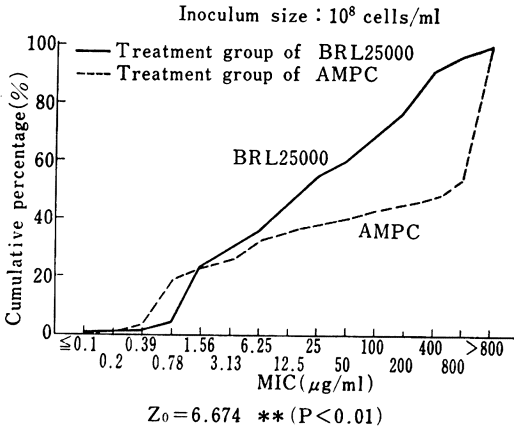


Fig. 3-2 Comparison of MIC value between BRL25000 and AMPC groups (2)

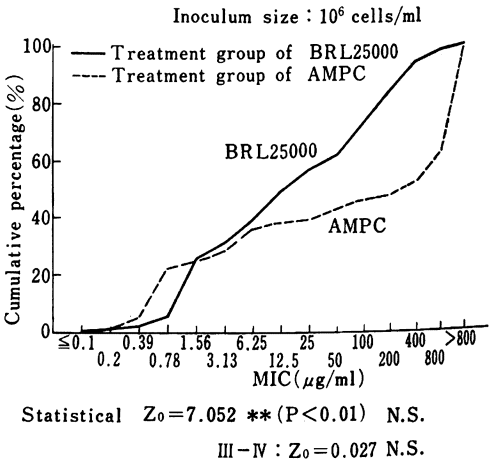


Table 6 Overall clinical efficacy

	Excellent (%)	Moderate (%)	Poor (%)	Total	Statistical analysis
BRL25000	41 (36%)	45 (39%)	28 (25%)	114	$Z_0 = 4.594^{**}$ ($P < 0.01$)
AMPC	24 (20%)	28 (23%)	68 (57%)	120	$\chi^2_0 = 23.597^{**}$ ($P < 0.01$)

Table 7 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group		Drug	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate	Statistical analysis
Mono- microbial infection	Group 1 (Catheter indwelt)	BRL25000	9 (8%)	1	4	4	56 %	$Z_0 = 0.315$ N.S.
		AMPC	10 (8%)	2	2	6	40 %	
	Group 2 (Post prostatectomy)	BRL25000	10 (9%)	0	8	2	80 %	$Z_0 = 1.890$ N.S.
		AMPC	19 (16%)	0	8	11	42 %	
	Group 3 (Upper UTI)	BRL25000	9 (8%)	4	4	1	89 %	$Z_0 = 2.076^*$ ($P < 0.05$)
		AMPC	7 (6%)	1	1	5	29 %	
	Group 4 (Lower UTI)	BRL25000	48 (42%)	26	15	7	85 %	$Z_0 = 2.054^*$ ($P < 0.05$)
		AMPC	42 (35%)	16	11	15	64 %	
	Sub total	BRL25000	76 (67%)	31	31	14	82 %	$Z_0 = 3.473^{**}$ ($P < 0.01$)
		AMPC	78 (65%)	19	22	37	53 %	
Poly- microbial infection	Group 5 (Catheter indwelt)	BRL25000	10 (9%)	1	2	7	30 %	$Z_0 = 1.801$ N.S.
		AMPC	19 (16%)	0	1	18	5 %	
	Group 6 (Catheter not indwelt)	BRL25000	28 (24%)	9	12	7	75 %	$Z_0 = 1.884$ N.S.
		AMPC	23 (19%)	5	5	13	43 %	
	Sub total	BRL25000	38 (33%)	10	14	14	63 %	$Z_0 = 3.119^{**}$ ($P < 0.01$)
		AMPC	42 (35%)	5	6	31	26 %	

Table 8 Influence of indwelling catheter on overall clinical efficacy

	Drug	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate	Statistical analysis
Indwelling catheter	BRL25000	19 (17%)	2	6	11	42%	$Z_0 = 1.761$ N.S.
	AMPC	29 (24%)	2	3	24	17%	
No indwelling catheter	BRL25000	95 (83%)	39	39	17	82%	$Z_0 = 3.972^{**}$ ($P < 0.01$)
	AMPC	91 (76%)	22	25	44	52%	

Table 9 Evaluation of efficacy on pyuria

	Cleared (%)	Decreased (%)	Unchanged (%)	Total	Statistical analysis
BRL25000	46 (40%)	17 (15%)	51 (45%)	114	$Z_0 = 2.242^* (P < 0.05)$ $\chi^2_0 = 4.867^* (P < 0.05)$
AMPC	35 (29%)	13 (11%)	72 (60%)	120	

Table 10 Efficacy on pyuria classified by type of infection

Group		Drug	No. of cases (% of total)	Cleared	Decreased	Unchanged	Cl. + Dec. (%)	Statistical analysis
Mono- microbial infection	Group 1	BRL 25000	9 (8%)	2	1	6	33 %	$Z_0 = 0.287$ N.S.
		AMPC	10 (8%)	3	1	6	40 %	
	Group 2	BRL 25000	10 (9%)	0	3	7	30 %	$Z_0 = 1.153$ N.S.
		AMPC	19 (16%)	1	1	17	11 %	
	Group 3	BRL 25000	9 (8%)	4	1	4	56 %	$Z_0 = 0.510$ N.S.
		AMPC	7 (6%)	1	3	3	57 %	
	Group 4	BRL 25000	48 (42%)	29	5	14	71 %	$Z_0 = 1.085$ N.S.
		AMPC	42 (35%)	21	4	17	60 %	
	Sub total	BRL 25000	76 (67%)	35	10	31	59 %	$Z_0 = 1.798$ N.S.
		AMPC	78 (65%)	26	9	43	45 %	
Poly- microbial infection	Group 5	BRL 25000	10 (9%)	1	3	6	40 %	$Z_0 = 1.722$ N.S.
		AMPC	19 (16%)	1	1	17	11 %	
	Group 6	BRL 25000	28 (24%)	10	4	14	50 %	$Z_0 = 0.115$ N.S.
		AMPC	23 (19%)	8	3	12	48 %	
	Sub total	BRL 25000	38 (33%)	11	7	20	47 %	$Z_0 = 1.344$ N.S.
		AMPC	42 (35%)	9	4	29	31 %	

Table 11 Influence of indwelling catheter on efficacy on pyuria

	Drug	No. of cases (% of total)	Cleared	Decreased	Unchanged	Cl. + Dec. (%)	Statistical analysis
Indwelling catheter	BRL 25000	19 (17%)	3	4	12	37 %	$Z_0 = 1.055$ N.S.
	AMPC	29 (24%)	4	2	23	21 %	
No indwelling catheter	BRL 25000	95 (83%)	43	13	39	59 %	$Z_0 = 1.758$ N.S.
	AMPC	91 (76%)	31	11	49	46 %	

Table 12 Evaluation of efficacy on bacteriuria

	Eliminated (%)	Decreased (%)	Replaced (%) / Unchanged (%)	Total	Statistical analysis
BRL 25000	81 (71%)	2 (2%)	9 (8%) / 22 (19%)	114	$Z_0 = 5.725^{**} (P < 0.01)$ $\chi^2_0 = 29.329^{**} (P < 0.01)$
AMPC	40 (34%)	4 (3%)	17 (14%) / 59 (49%)	120	

Table 13 Efficacy on bacteriuria classified by type of infection

Group	Drug	No. of cases (% of total)	Eliminated	Decreased	Replaced/Unchanged	El. + Dec. (%)	Statistical analysis
Mono- microbial infection	Group 1						
	BRL25000	9 (8%)	4	1	0 / 4	56 %	Z ₀ = 0.891 N. S.
	AMPC	10 (8%)	3	0	2 / 5	30 %	P ₀ = 0.510 N. S.
	Group 2						
	BRL25000	10 (9%)	8	0	0 / 2	80 %	Z ₀ = 1.890 N. S.
	AMPC	19 (16%)	8	0	2 / 9	42 %	P ₀ = 0.116 N. S.
	Group 3						
	BRL25000	9 (8%)	8	0	0 / 1	89 %	Z ₀ = 2.711** (P<0.01)
	AMPC	7 (6%)	1	1	0 / 5	29 %	P ₀ = 0.049* (P<0.05)
	Group 4						
Poly- microbial infection	BRL25000	48 (42%)	39	0	4 / 5	81 %	Z ₀ = 2.850** (P<0.01)
	AMPC	42 (35%)	22	1	6 / 13	55 %	χ ₀ ² = 6.150* (P<0.05)
	Sub total						
	BRL25000	76 (67%)	59	1	4 / 12	79 %	Z ₀ = 4.298** (P<0.01)
	AMPC	78 (65%)	34	2	10 / 32	46 %	χ ₀ ² = 16.263** (P<0.01)
	Group 5						
	BRL25000	10 (9%)	3	0	2 / 5	30 %	Z ₀ = 2.434* (P<0.05)
	AMPC	19 (16%)	0	0	4 / 15	0 %	P ₀ = 0.066 N. S.
	Group 6						
	BRL25000	28 (24%)	19	1	3 / 5	71 %	Z ₀ = 2.842** (P<0.01)
	AMPC	23 (19%)	6	2	3 / 12	35 %	χ ₀ ² = 5.449* (P<0.05)
	Sub total						
	BRL25000	38 (33%)	22	1	5 / 10	61 %	Z ₀ = 3.948** (P<0.01)
	AMPC	42 (35%)	6	2	7 / 27	19 %	χ ₀ ² = 12.767** (P<0.01)

Table 14 Influence of indwelling catheter on efficacy on bacteriuria

	Drug	No. of cases (% of total)	Eliminated	Decreased	Replaced/Unchanged	El. + Dec. (%)	Statistical analysis
Indwelling catheter	BRL25000	19 (17%)	7	1	2 / 9	42%	$Z_0=2.469^* (P<0.05)$
	AMPC	29 (24%)	3	0	6 / 20	10%	$P_0=0.028^* (P<0.05)$
No indwelling catheter	BRL25000	95 (83%)	74	1	7 / 13	79%	$Z_0=5.069^{**} (P<0.01)$
	AMPC	91 (76%)	37	4	11 / 39	45%	$\chi^2_0=21.326^{**} (P<0.01)$

Table 15 Bacteriological response

Isolates		BRL 25000			AMPC			Statistical analysis (Wilcoxon test)
		No. of strains	Eradi- cated (%)	Per- sisted	No. of strains	Eradi- cated (%)	Per- sisted	
Gram- positive cocci	<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	0	3	3 (100%)	0	—
	<i>S. epidermidis</i>	11	11 (100%)	0	6	6 (100%)	0	—
	<i>Streptococcus</i> spp.	15	15 (100%)	0	11	11 (100%)	0	—
	<i>S. faecalis</i>	17	16 (94%)	1	22	18 (82%)	4	N.S.
	Other GPC	1	1 (100%)	0	0	0	0	—
	Sub total	45	44 (98%)	1	42	38 (90%)	4	N.S.
Gram- negative rods	<i>E. coli</i>	29	27 (93%)	2	24	12 (50%)	12	** (P<0.01)
	<i>P. mirabilis</i>	3	3 (100%)	0	6	4 (67%)	2	N.S.
	<i>P.morganii</i>	6	4 (67%)	2	1	0 (0%)	1	N.S.
	<i>P. vulgaris</i>	2	2 (100%)	0	3	3 (100%)	0	—
	<i>P. rettgeri</i>	4	2 (50%)	2	2	0 (0%)	2	N.S.
	<i>P. inconstans</i>	1	1 (100%)	0	2	2 (100%)	0	—
	<i>Proteus</i> spp.	0	0	0	1	1 (100%)	0	—
	Total of Indole (+) <i>Proteus</i>	13	9 (69%)	4	9	6 (67%)	3	N.S.
	<i>K. pneumoniae</i>	4	4 (100%)	0	11	6 (55%)	5	N.S.
	<i>Klebsiella</i> spp.	6	5 (83%)	1	6	2 (33%)	4	N.S.
	Total of <i>Klebsiella</i> spp.	10	9 (90%)	1	17	8 (47%)	9	* (P<0.05)
	<i>P. aeruginosa</i>	12	3 (25%)	9	19	6 (32%)	13	N.S.
	<i>P. cepacia</i>	4	3 (75%)	1	5	4 (80%)	1	N.S.
	<i>Pseudomonas</i> spp.	6	5 (83%)	1	7	6 (86%)	1	N.S.
	Total of <i>Pseudomonas</i> spp.	22	11 (50%)	11	31	16 (52%)	15	N.S.
	<i>S. marcescens</i>	19	15 (79%)	4	17	6 (35%)	11	** (P<0.01)
	<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100%)	0	1	0 (0%)	1	N.S.
	<i>Serratia</i> spp.	1	1 (100%)	0	2	1 (50%)	1	N.S.
	Total of <i>Serratia</i> spp.	21	17 (81%)	4	20	7 (35%)	13	** (P<0.01)
	<i>Acinetobacter</i> spp.	4	4 (100%)	0	5	4 (80%)	1	N.S.
	<i>Citrobacter</i> spp.	4	4 (100%)	0	6	3 (50%)	3	N.S.
	<i>Enterobacter</i> spp.	4	4 (100%)	0	7	2 (29%)	5	* (P<0.05)
	<i>Flavobacterium</i> sp.	0	0	0	1	1 (100%)	0	—
	GNF-GNR ^{a)}	1	1 (100%)	0	3	2 (67%)	1	N.S.
	Other GNR	1	1 (100%)	0	2	2 (100%)	0	—
	Sub total	112	90 (80%)	22	131	67 (51%)	64	** (P<0.01)
Total		157	134 (85%)	23	173	105 (61%)	68	** (P<0.01)

a) Glucose nonfermenting Gram-negative rods

4) 細菌学的効果

投薬前の全尿中分離株の消失率が菌種ごとに集計した成績を Table 15 に示した。全菌株についてみると、BRL25000 群では 157 株中消失 134 株 (85%)、存続 23 株 (15%)、一方 AMPC 群では 173 株中消失 105 株 (61%)、存続 68 株 (39%) であり、BRL25000 群が有意に高い消失率を示した ($P < 0.01$)。これをグラム陽性球菌についてみると、BRL25000 群の消失率 98%、AMPC の消失率 90% であったが有意の差は認められなかった。グラム陰性桿菌については、BRL25000 群の消失率 80%、AMPC 群の消失率 51% と前者が有意に高い消失率を示した。菌種別にみると、*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp. で BRL25000 群の消失率が有意に高かったが、他の菌種では両群間に有意の差は認められなかった。

投薬後出現菌として、BRL25000 群では *Pseudomonas aeruginosa* 9 株、*Proteus morganii* 4 株、*Acinetobacter* spp. 4 株など計 26 株、一方 AMPC 群では *Pseudomonas aeruginosa* 7 株、*Escherichia coli* 6 株、*Proteus morganii* 5 株、*Klebsiella* spp. 5 株、*Staphylococcus epidermidis* 4 株、*Proteus mirabilis* 4 株など計 50 株が分離された (Table 16)。なお *Candida* spp. は、BRL25000 群で 4 株、AMPC 群で 2 株認められた。投薬後出現菌が認められた症例を推計学的に検討すると、BRL25000 群の方が有意に少なかった (Table 17)。

次に各菌種の MIC と消失率との関係を Table 18 に一括して示した。BRL25000 群および AMPC 群のいずれにおいても、両接種菌量で 400 $\mu\text{g/ml}$ までの比較的高い MIC 値を示した菌株まで含め良好な消失率が得られた。

5. 担当医による治療効果判定

担当医による治療効果判定成績は Table 19-1 に示したとおりで、BRL25000 群では著効 41 例 (36%)、有効 40 例 (35%)、やや有効 10 例 (9%)、無効 23 例 (20%) で著効と有効を合わせた有効率 71%、一方 AMPC 群では著効 23 例 (19%)、有効 23 例 (19%)、やや有効 13 例 (11%)、無効 61 例 (51%) で有効率 38% であり、BRL25000 群が有意に優れていた ($P < 0.01$)。なお、参考までに担当医によるすべての判定症例についての解析結果を Table 19-2 に示したが、Table 19-1 の結果との間には差は認められなかった。

6. 副作用

BRL25000 群 132 例、AMPC 群 136 例について副作用を検討した。自覚的症狀は、BRL25000 群では 6 例に認められ、2 例は下痢で投薬 1 日目と 2 日目に発

Table 16 Strains appeared after treatment

Isolates	BRL25000	AMPC
	No. of strains	No. of strains
<i>S. epidermidis</i>	1 (3.8%)	4 (8.0%)
<i>E. coli</i>	0	6 (12.0%)
<i>P. mirabilis</i>	2 (7.7%)	4 (8.0%)
<i>P. morganii</i>	4 (15.4%)	5 (10.0%)
<i>P. vulgaris</i>	0	1 (2.0%)
<i>P. rettgeri</i>	0	2 (4.0%)
<i>Proteus</i> sp.	0	1 (2.0%)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (3.8%)	3 (6.0%)
<i>Klebsiella</i> spp.	0	5 (10.0%)
<i>P. aeruginosa</i>	9 (34.7%)	7 (14.0%)
<i>P. cepacia</i>	2 (7.7%)	1 (2.0%)
<i>Pseudomonas</i> sp.	1 (3.8%)	1 (2.0%)
<i>S. marcescens</i>	0	1 (2.0%)
<i>Acinetobacter</i> spp.	4 (15.4%)	2 (4.0%)
<i>Citrobacter</i> sp.	0	1 (2.0%)
<i>Enterobacter</i> spp.	0	2 (4.0%)
<i>Flavobacterium</i> sp.	0	1 (2.0%)
GNF-GNR ^{a)}	0	3 (6.0%)
Other GNR	2 (7.7%)	0
Total	26 (100%)	50 (100%)

a) Glucose nonfermenting Gram-negative rods

Table 17 Cases isolated new strains after treatment

Drug	No. of cases isolated new strains after treatment		Statistical analysis
	—	+	
BRL 25000	94	20	$Z_0 = 3.145^{**}$ ($P < 0.01$)
AMPC	77	43	

現、いずれも 6 日目に消失し、投薬を中止するまでには至らなかった。1 例は胃部不快感で、2 日目に発現し、4 日目に消失した。1 例は全身発赤が 2 日目に発現したため投薬を中止し、強力ミノファゲン C[®] 20 ml 静注と glutathione 製剤服用により 3 日目には消失した。1 例は投薬 1 日目に蕁麻疹が発現し、3 日目に投薬を中止することにより速やかに消失した。1 例は嘔気、嘔吐が 1 日目に出現したため投薬を中止したところ、特に処置することなく症状は改善した。一方、AMPC 群では 4 例に認められ、1 例は胃部不快感が 2 日目に発現し、6 日目に消失した。1 例は 2 日目に両手掌に発疹が認められ、投薬を中止したところ 3 日目に消失した。1 例は嘔気が 1 日目にみられたが、2 日目に消失したため投薬を継続した。1 例は 3 日目より下痢がみられ、投薬終了 2 日後に消失した (Table 20, 21)。

Table 18-1 Relation between MIC and bacteriological response

Isolates	Drug	MIC (μg/ml) Inoculum size 10 ⁶ cells/ml															No. of strains eliminated/No. of strains isolated	
		≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	Not done	Total
<i>Staphylococcus</i> spp.	BRL 25000 AMPC	1/1	1/1			2/2	3/3	2/2	1/1	1/1		1/1					4/4	12/12 9/9
					1/1	2/2	8/8	0/1	3/3						1/1			1/1 2/2
<i>S. faecalis</i>	BRL 25000 AMPC				1/1	10/12	3/5	1/1	1/1								2/2	15/15 11/11
					1/1	11/11	1/1										1/1	1/1
Other GPC	BRL 25000 AMPC																1/1	1/1
<i>E. coli</i>	BRL 25000 AMPC					1/1	1/1	7/7	7/7	8/10 2/2	3/3							27/29 12/24
					0/1	1/2	6/10										3/9	
<i>P. mirabilis</i>	BRL 25000 AMPC			1/2	1/1	2/2	2/3											3/3 4/6
Indole (+) <i>Proteus</i>	BRL 25000 AMPC								1/1	1/1	1/1	4/6	2/3			1/2 5/8		9/13 6/9
							2/2	1/1	1/1	4/5	3/3	1/1	1/1	2/10				
<i>Klebsiella</i> spp.	BRL 25000 AMPC																	9/10 8/17
<i>Pseudomonas</i> spp.	BRL 25000 AMPC			1/1						1/2	1/1	0/1	1/1	2/3	1/5 10/22	0/3 1/3		11/22 16/31
<i>Serratia</i> spp.	BRL 25000 AMPC											4/5	9/12 0/1	3/3 1/1	5/16		1/1 0/1	17/21 7/20
Other GNR	BRL 25000 AMPC			1/2		1/1			1/1	1/1	1/1	6/6 2/2	2/2 0/1	1/1	2/4	7/13	1/1	14/14 14/24
Total	BRL 25000 AMPC	1/1 (100%)	1/1 (100%)	4/6 (67%)	22/25 (88%)	5/8 (63%)	3/4 (75%)	8/12 (67%)	5/5 (100%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	5/6 (83%)	2/3 (67%)	1/2 (50%)	5/10 (50%)	32/78 (41%)	7/8 (88%)	134/157 (85%) 105/173 (61%)

Table 18-2 Relation between MIC and bacteriological response
No. of strains eliminated/No. of strains isolated

Isolates	Drug	MIC (μg/ml) Inoculum size 10 ⁴ cells/ml															Not done	Total
		≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	> 800		
Staphylococcus spp.	BRL 25000	1/1		1/1	3/3	4/4	2/2		1/1								12/12	
	AMPC	1/1			2/2		1/1										4/4	
S. faecalis	BRL 25000			1/1	2/2	8/8	2/3	1/1				1/1					16/17	
	AMPC			2/2	12/15	0/1	2/2	2/2									2/2	
Streptococcus spp.	BRL 25000																15/15	
	AMPC			1/1	9/9												1/1	
Other GPC	BRL 25000																1/1	
	AMPC																	
E. coli	BRL 25000					2/2		9/9	9/10	4/5	3/3						27/29	
	AMPC				0/1	1/1	3/5	4/7	1/1					0/2	3/7		12/24	
P. mirabilis	BRL 25000		1/2	1/1	1/2	2/2											3/3	
	AMPC				2/2	2/2											4/6	
Indole (+) Proteus	BRL 25000							1/1				2/2	5/7	1/3			9/13	
	AMPC						1/1							1/1	2/3	2/4	6/9	
Klebsiella spp.	BRL 25000					1/1	1/1	1/1	1/1	1/2	4/4						9/10	
	AMPC						1/1			1/1	3/3	1/2	1/1		0/1	2/9	8/17	
Pseudomonas spp.	BRL 25000							0/1	1/1			7/9	0/1	2/2	1/6	0/2	11/22	
	AMPC		1/1				2/2	2/2		1/1		1/2		3/3	2/4	6/18	16/31	
Serratia spp.	BRL 25000											1/1	8/9	6/9	1/1		17/21	
	AMPC									1/1					1/2	5/16	7/20	
Other GNR	BRL 25000		1/1	0/1	1/1	1/1			1/1	2/2	1/1	6/6	2/2				14/14	
	AMPC													2/3	3/5	4/9	14/24	
Total	BRL 25000	1/1		3/3	7/7	28/28	6/7	11/12	14/15	7/9	8/8	16/18	16/20	9/14	2/7	0/2	134/157	
	AMPC	1/1	3/4	3/4	25/30	3/4	4/6	10/13	1/1	3/3	5/6	3/5	1/1	6/7	8/17	22/63	(85%) 7/8 (61%)	

Table 19-1 Clinical assessment by attending doctors

	Excellent (%)	Moderate (%)	Fair (%)	Poor (%)	Total	Statistical analysis
BRL25000	41 (36%)	40 (35%)	10 (9%)	23 (20%)	114	$Z_0 = 4.862^{**} (P<0.01)$
AMPC	23 (19%)	23 (19%)	13 (11%)	61 (51%)	120	$\chi^2_0 = 23.918^{**} (P<0.01)$

Table 19-2 Clinical assessment by attending doctors

	Excellent (%)	Moderate (%)	Fair (%)	Poor (%)	Total	Statistical analysis
BRL25000	41 (33%)	42 (34%)	13 (11%)	27 (22%)	123	$Z_0 = 4.636^{**} (P<0.01)$
AMPC	25 (20%)	23 (18%)	14 (11%)	66 (52%)	128	$\chi^2_0 = 21.408^{**} (P<0.01)$

Table 20 Side effect

Side effect	BRL25000				AMPC				Statistical analysis
	#	++	+	Total (%)	#	++	+	Total (%)	
Diarrhea		1	1	2 (1.5%)			1	1 (0.7%)	$P_0 = 0.712$ N.S. $Z_0 = 0.711$ N.S.
Stomach discomfort			1	1 (0.8%)			1	1 (0.7%)	
Nausea							1	1 (0.7%)	
Nausea·Vomiting	1			1 (0.8%)					
Eruption	1			1 (0.8%)	1			1 (0.7%)	
Urticaria	1			1 (0.8%)					
Cases with side effect	3	1	2	6 (4.5%)	1	0	3	4 (2.9%)	
Cases evaluated for side effect	132				136				

: Discontinued dosing
++ : Treatment on side effect and continued dosing
+ : No treatment on side effect and continued dosing

Table 21 Cases with side effect

Drug	Sex	Age	Side effect			Administration
			Type	Appeared date	Disappeared date	
BRL25000	F	72	Diarrhea	2nd day	6th day	Continued
	F	72	Eruption	2nd day	3rd day	Discontinued
	F	77	Urticaria	1st day	3rd day	Discontinued
	M	73	Diarrhea	1st day	6th day	Continued
	M	66	Stomach discomfort	2nd day	4th day	Continued
	F	63	Nausea·Vomiting	1st day	2nd day	Discontinued
AMPC	F	60	Stomach discomfort	2nd day	6th day	Continued
	M	60	Eruption	2nd day	3rd day	Discontinued
	F	71	Nausea	1st day	2nd day	Continued
	M	57	Diarrhea	3rd day	7th day	Continued

Table 22 Deterioration in laboratory test results

Item	BRL 25000		AMPC		Statistical analysis
	Surveyed cases	Deteriorated cases	Surveyed cases	Deteriorated cases	
Decreased in WBC count	88	1	92	0	$P_0=0.908$ N. S.
Elevated GOT	86	2	97	0	
Elevated GPT	86	2	97	2	
Cases	88	3	97	2	

Table 23 Cases with deterioration in laboratory test results

Drug	Sex	Age	Items and changes of abnormal values
BRL25000	M	54	WBC (9,200→2,800), GOT (19→50)
	M	75	GPT (26→40)
	M	83	GOT (23→55), GPT (14→36)
AMPC	M	71	GPT (22→56)
	M	80	GPT (25→37)

Table 24-1 Classification of utility of drug

	Sufficiently satisfactory	Satisfactory	Unsatisfactory	Useless	Total	Statistical analysis
BRL25000	58 (51%)	34 (30%)	5 (4%)	17 (15%)	114	$Z_0=4.443^{**}$
AMPC	35 (29%)	26 (22%)	15 (12%)	44 (37%)	120	($P<0.01$)

Table 24-2 Classification of utility of drug

	Sufficiently satisfactory	Satisfactory	Unsatisfactory	Useless	Total	Statistical analysis
BRL25000	59 (45%)	45 (34%)	5 (4%)	23 (17%)	132	$Z_0=4.462^{**}$
AMPC	37 (27%)	28 (21%)	18 (13%)	53 (39%)	136	($P<0.01$)

臨床検査値異常は、BRL25000 群では 3 例に計 5 件認められ、その内訳は白血球減少 1 件、GOT 上昇 2 件、GPT 上昇 2 件であった。なお白血球減少は 1 か月後の検査で正常値に復していた。AMPC 群では、2 例に 2 件の GPT 上昇が認められたが、2 例とも投薬終了 5 日後には正常値に復していた (Table 22, 23)。自他覚的副作用、臨床検査値異常とも、その発現率には両群間に有意の差は認められなかった。

7. 有用性

担当医による有用性判定成績は Table 24-1 に示したとおりで、BRL25000 群では非常に満足 58 例 (51%)、満足 34 例 (30%)、不満足 5 例 (4%)、非常に不満足 17 例 (15%) で非常に満足と満足を含合わせた満足率 81%、一方 AMPC 群では非常に満足 35 例 (29%)、満足 26 例 (22%)、不満足 15 例 (12%)、非常に不満足

44 例 (37%) で満足率 51% であり、BRL25000 群が有意に有用性ありとする成績が得られた ($P<0.01$)。なお、参考までに担当医によるすべての判定症例についての解析結果を Table 24-2 に示したが、Table 24-1 の結果との間に差は認められなかった。

III. 考 按

今回われわれは、複雑性尿路感染症を対象にして、新しく開発された β -lactamase 阻害剤である CVA と AMPC との配合剤である BRL25000 の有効性、安全性および有用性を評価する目的で、AMPC を対照薬剤とした二重盲検法による臨床評価を行った。

CVA は細菌が産生する β -lactamase と不可逆的に結合することによりその活性を阻害する。そのため β -lactam 抗生剤と併用することにより、 β -lactamase 産生細菌に対しても抗菌力が発揮できると考えられてい

る。一方、AMPC はすでに経口ペニシリン剤の一つとして一般臨床で繁用され、その臨床評価が確立された抗生剤である。また AMPC 服用後の血中濃度推移は、CVA と類似のパターンを示し、配合剤として投薬された場合にはほぼ一定の濃度比で存在することが証明されている。両剤の配合比率に関しては、各種臨床分離株を用いての AMPC と CVA の種々の組合せ濃度での *in vitro* の成績、および CVA 濃度を有効かつ最小限にとどめる目的から、AMPC と CVA の比を 2 対 1 とすることが最適比として設定された^{1,5-7)}。両薬を配合することにより、抗菌力が増強したのみでなく、*Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides fragilis* など今まで抗菌スペクトラムが拡大し、尿路感染症にも本剤の効果が期待されている⁸⁻¹¹⁾。

ところで、今回対照薬剤を AMPC とした理由は、これにより CVA を配合したことによる有効性、安全性および有用性を明確に比較できると判断したためである。また 1 日投薬量は、まず対照薬の AMPC は現在認められている常用量である 1g (分 4) とし、BRL25000 は、AMPC 含量を対照薬と同量の 1g と設定することにより 1.5g (分 4) とした。BRL25000 の 1 日投薬量 1.5g は、全国集計の成績¹⁾を考慮しても妥当なものと考えられ、また対照薬と同量の AMPC とすることにより配合効果をさらに明確にしうるものと考えられた。

複雑性尿路感染症の診断基準および臨床効果の判定は、UTI 薬効評価基準^{2,3)}に準じて行い、投薬期間も同基準に従って 5 日間とした。これに自覚的副作用、臨床検査値の変動を検討するとともに、担当医による治療効果および有用性判定も加え、それぞれについて推計学的解析を行った。また尿中分離菌については可及的に MIC を測定した。なお、UTI 薬効評価基準は抗菌薬の客観的薬効評価を目的としたものであり、5 日間の投薬期間についても薬効評価の面からみて、また多くの症例が長期投薬を必要としないことを考慮するとほぼ妥当と考えられる。しかし、有用性に関しては他領域の治療判定基準のそれと意味づけが若干異なるものと考えられる。

総症例数は 269 例で、BRL25000 および AMPC が投薬された症例はそれぞれ 132 例および 137 例であった。除外・脱落例は全体の 13% 弱であり、臨床効果判定可能症例数は、BRL25000 群 114 例、AMPC 群 120 例であった。除外例のほとんどは投薬前の尿中細菌数不足であり、脱落例の多くは副作用による投薬中止例であった。なお、約 10% の症例で菌数不足のため除外となったのは、できるだけ正確を期すため、尿培養検査を投薬開始直前とした結果、培養結果を待たずに試験を開始

せざるをえなかったためと考えられた。両群間の患者特性の比較では、いずれも有意の差は認められず、両群間における臨床評価の比較は十分に可能であると判断された。

UTI 薬効評価基準に準じて判定した総合臨床効果の比較では、BRL25000 群が AMPC 群に比べ有意に優れているとの成績が得られた。また総合臨床効果を判定する 2 つの指標である膿尿および細菌尿に対する効果の比較でも、いずれも BRL25000 群が有意に優れていた。

細菌学的効果についてみると、BRL25000 群におけるグラム陽性球菌の消失率は 98% と極めて高く、投薬前に分離された 45 株中 *Streptococcus faecalis* 1 株のみが残存したにすぎなかった。また AMPC 群におけるグラム陽性球菌の消失率も 90% と高く、そのため両群間に有意の差は認められなかった。一方、グラム陰性桿菌の消失率は、BRL25000 群において有意に高く、また菌種別検討でも *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia marcescens*, *Enterobacter* spp. において有意の差が認められた。これらの菌種のうち *Escherichia coli* 以外は AMPC に耐性化傾向が強く、CVA の配合により抗菌スペクトラムが拡大したと解釈できよう。ただし、*Serratia marcescens* および *Enterobacter* spp. の MIC の多くは 100~400 $\mu\text{g/ml}$ 内に分布し、感染症全体からみれば効果が期待しにくい MIC 値であった。しかし尿路感染症に限ってみれば、全国集計成績¹⁾でも両菌種の消失率は高く、これは本剤が高い尿中濃度を示すこと、および尿中濃度が重要な役割を果たすと考えられている尿路感染症に特異な成績とも考えられた。

担当医の治療効果判定成績についての比較でも、BRL25000 群は AMPC 群に比べ優れており、本剤の難治性といわれている複雑性尿路感染症に対する有効性は、本試験により評価されたものと考えられた。

副作用に関して、自覚症状については両群とも下痢などの胃腸障害が中心で、重篤なものは認められず、発生頻度も低率で、両群間に有意の差は認められなかった。また臨床検査値異常についても重篤なものはなく、両群間に有意の差は認められなかった。AMPC が安全性の高い薬剤であることを考慮すると、BRL25000 の安全性も本試験により評価され得たものと考えられた。

担当医による有用性判定でも、BRL25000 群が AMPC 群に比べ有意に有用性ありとする成績が得られたが、これは以上の成績を反映した結果と考えられ、BRL25000 は複雑性尿路感染症に対して有用性の高い薬剤であることが、本試験により、客観的に評価しえたものと考えられた。

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, 長崎
- 2) 大越正秋, 河村信夫 (UTI 研究会代表): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準. *Chemotherapy* 28(2): 321~341, 1980
- 3) 大越正秋 (UTI 研究会代表): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (補遺). *Chemotherapy* 28(10): 1351~1358, 1980
- 4) 五島堯智子, 徐 慶一郎, 河喜多龍祥, 小酒井望, 三橋 進, 西野武志, 大沢伸孝, 田波 洋: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29(1): 76~79, 1981
- 5) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11 (5): 852~857, 1977
- 6) NEU, H. C. & K. P. FU: Clavulanic acid, a novel inhibitor of β -lactamases. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14 (5): 650~655, 1978
- 7) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: *In vitro* study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxycillin, and carbenicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13 (3): 389~393, 1978
- 8) 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 (ROLINSON, G. N. & A. WATSON, ed.) *Excerpta Medica*, Amsterdam, pp. 127~131, 1980
- 9) BALL, A. P.; A. M. GEDDES, P. G. DAVEY, I. D. FARRELL & G. R. BROOKES: Augmentin in amoxycillin-resistant urinary tract infection. In: Augmentin: Clavulanate-potentiated amoxycillin: Proceedings of the First Symposium (ROLINSON, G. N. & A. WATSON, ed.) *Excerpta Medica*, Amsterdam, pp. 132~137, 1980
- 10) REEVES, D. S.; P. J. ELLIOT, H. A. HOLT, S. T. CHAPMAN & Z. MOIADDEDI: A clinical trial of Augmentin in urinary tract infection. In: Augmentin: Clavulanate-potentiated amoxycillin: Proceedings of the First Symposium (ROLINSON, G. N. & A. WATSON, ed.) *Excerpta Medica*, Amsterdam, pp. 138~144, 1980
- 11) 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 β -lactamase-producing bacteria. In: Augmentin: Clavulanate-potentiated amoxycillin: Proceedings of the First Symposium (ROLINSON, G. N. & A. WATSON, ed.) *Excerpta Medica*, Amsterdam, pp. 145~153, 1980

A DOUBLE BLIND CLINICAL TRIAL OF BRL25000 (CLAVULANIC
ACID-AMOXICILLIN) AND AMOXICILLIN IN COMPLICATED
URINARY TRACT INFECTIONS

MITSUO OHKAWA, TAKAO NAKAJIMA, SHUJI TOKUNAGA, ISAMU MOTOI,
HISASHI KOIZUMI, RYOCHU SHODA, AKIYOSHI IKEDA, SHOICHI KAWAGUCHI,
EINOSUKE NAKASHITA, TOSHIMITSU MISAKI and KYOICHI KURODA
Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

TAKEO NAKAMURA, EIJI TAJIKA and YOSHIRO IWASA
Department of Urology, Toyama Prefectural Central Hospital

AKIRA SAKAI and TAKAHIRO HAGINAKA
Department of Urology, Toyama Red Cross Hospital

SHIZUTO KANDA and MATSUO ORITO
Department of Urology, Toyama Municipal Hospital

MASATSUNE HASEGAWA
Hasegawa Clinic

IKUO MIKAWA and SHOJI HIRANO
Department of Urology, Koseiren Takaoka General Hospital

SUSUMU EJIRI and KATSURO TAKEMAE
Department of Urology, Takaoka Municipal Hospital

AKIRA KOJIMA
Department of Urology, Tonami General Hospital

TETSUSABURO MIYAGI and MICHIO OHTAKI
Department of Urology, Ishikawa Prefectural Central Hospital

KIYOTAKA KITAGAWA
Department of Urology, Ishikawa Central Hospital

KENICHI KAMEDA and TADASHI TAYA
Department of Urology, Komatsu Municipal Hospital

RYOJI OKUMURA
Department of Urology, Kaga Central Hospital

CHIAKI NANGO and AKIRA OKASHO
Department of Urology, Fukui Red Cross Hospital

KOICHIRO SHIMADA and TETSUJI KOBAYASHI
Department of Urology, Fukui Prefectural Hospital

YUKIO FUJITA, OSAMU KUMAKI, KENJI TSUKAHARA and KIMIOMI MIYAZAKI
Department of Urology, Fujita Hospital

TSUNEO TANAKA

Department of Health Administration, School of Health Sciences,
Faculty of Medicine, University of Tokyo

KAZUE UENO and KUNITOMO WATANABE

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University, School of Medicine

A randomised double blind comparison of BRL25000 (1.5 g/day) and amoxicillin (1 g/day), administered orally for 5 consecutive days, was conducted in patients with complicated urinary tract infections. There was no significant difference in the background features or the pretreatment urinary leucocyte and bacterial counts, at least 5 leucocytes/hpf and 10^4 bacterial cells/ml respectively, of the 234 patients, 186 males and 48 females included in the study. Clinical efficacy, assessed by reduction or elimination of bacteriuria and pyuria, was evaluated according to the criteria established by the UTI committee in Japan.

Analysis of the clinical results showed that BRL25000 was significantly more efficacious ($P < 0.01$) than amoxicillin in the treatment of both monomicrobial 82% (62/76) responded to BRL25000 and 53% (41/78) to amoxicillin therapy, and polymicrobial infections where the observed response to BRL25000 was 63% (24/38) and to amoxicillin 26% (11/42). Excellent plus moderate responses were obtained in 75% of 114 patients receiving BRL25000 and in 43% of 120 patients receiving amoxicillin. Bacteriological evaluation established that BRL 25000 was significantly more effective than amoxicillin in the treatment of infections caused by *Escherichia coli*, *Serratia* spp., *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp. and both drugs were highly effective in the treatment of infections caused by gram-positive bacteria. There was no significant difference in the adverse reactions observed between the two treatment groups.

From the results of this study it was concluded that, at the dose levels employed BRL25000 was clinically and bacteriologically more effective than amoxicillin with a comparable low incidence of side effects.