

複雑性尿路感染症に対する BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin)
と Cefatrizine propylene glycol の比較検討

河田 幸道・兼松 稔・西浦 常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

辻 一郎

北海道大学医学部泌尿器科学教室

熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科学教室

土田正義

秋田大学医学部泌尿器科学教室

折笠精一

東北大学医学部泌尿器科学教室

町田豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

大越正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

中内浩二

東京都養育院附属病院泌尿器科

名出頼男

名古屋保健衛生大学泌尿器科学教室

久住治男

金沢大学医学部泌尿器科学教室

吉田修

京都大学医学部泌尿器科学教室

石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

仁平寛己

広島大学医学部泌尿器科学教室

黒川一男

徳島大学医学部泌尿器科学教室

藤田幸利

高知医科大学泌尿器科学教室

百瀬俊郎

九州大学医学部泌尿器科学教室

江 藤 耕 作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

熊 沢 浄 一

佐賀医科大学泌尿器科学教室

岡 元 健 一 郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

上 野 一 恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

田 中 恒 男

東京大学医学部保健学科保健管理学教室

Amoxicillin (AMPC) と Clavulanic acid (CVA) の配合剤である BRL25000 (BRL) の、複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、Cefatrizine propylene glycol (CFT) を対照薬として比較検討を行なった。

BRL は1回 375 mg を1日3回, CFT は1回 250 mg を1日4回, 5日間経口投与した後に UTI 薬効評価基準により臨床効果の判定を行なったが、両群の背景因子には全く差は認められなかった。

総合臨床効果は BRL 投与群 147 例中、著効, 有効合わせて 86 例 (58.5%), CFT 投与群では、150 例中 56 例 (37.3%) と、BRL 投与群において有意に高い有効率であった。細菌学的効果も BRL 投与群では 78.9% と、CFT 投与群の 61.2% に比べ有意に高い細菌消失率であったが、菌種別には *S. faecalis*, *Enterobacter* sp. に対して CFT より優れていた。

自覚的副作用の発現率は BRL 投与群が 5.9%, CFT 投与群が 3.2% で差を認めず、また臨床検査の異常値発現率も BRL 投与群が 7 例 (10 件), CFT 投与群が 5 例 (10 件) で両群間に差を認めなかった。

BRL はカテーテル非留置の複雑性尿路感染症, 菌種別には *S. faecalis*, *Enterobacter* sp., *Serratia* sp. などによる尿路感染症に対して最もその特徴を発揮する有用な薬剤と考えられた。

BRL25000 (以下 BRL)¹⁾ は、英国ビーチャム社研究所で開発された薬剤で、Clavulanic acid (以下 CVA)²⁾ と Amoxicillin (以下 AMPC) の 1:2 の配合剤である。CVA (Fig. 1) 自体の抗菌力は弱いが、これが β -lactamase と不可逆的に結合してその活性を阻害することにより、 β -lactamase を産生するために AMPC に耐性の細菌に対しても、BRL は抗菌作用を示す点が特徴とされる。CVA の β -lactamase 阻害効果はその結合親和性の点から、主として penicillinase (PCase) 型のものにも示されるが、一部 cephalosporinase (CESase) 型のものにも示される。

これらのことから本剤は臨床的に AMPC が無効の症例に対しても効果を発揮することが期待され、事実、複雑性尿路感染症に対して AMPC より有意に優れた効果を示すことが確認されている³⁾。

われわれは本剤が penicillinase に安定になったことから、臨床的に cephalosporin 系の経口薬と同等また

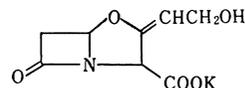
はそれ以上の効果も期待できるのではないかと考え、この点を客観的に評価する目的で、Cefatrizine propylene glycol (以下 CFT) を対照薬とした二重盲検法による比較検討を行なった。

I. 対象および検診方法

1. 対象疾患および患者条件

尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症を対象とし、患者条件としては 5 コ/hpf 以上の膿尿と 10^4 コ/ml 以上の細菌尿を有する 16 歳以上の症例とした。これらの症例は全国 19 大学およびその関連施設を昭和 57 年

Fig. 1 Chemical structure of potassium clavulanate



Potassium(Z)-(2R,5R)-3-(β -hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo [3,2,0] heptane-2-carboxylate

3月から同年6月までの間に受診した入院または外来症例である。

2. 供用薬剤

検討薬剤として1錠中 AMPC 250 mg (力価) と Potassium clavulanate 125 mg (力価) を含有する BRL 錠と、対照薬剤として1カプセル中に Cefatrizine propylene glycol 250 mg (力価) を含有する CFT カプセル (萬有製薬提供) を用いた。対照薬剤として CFT を選んだ理由は、今回の目的が BRL が cephalosporin 剤と同等またはそれ以上の効果を発揮し得るか否かを検討することにあり、その cephalosporin 系の内服剤としては CFT が最も広く尿路感染症の治療に用いられ、かつその薬効と安全性に対する評価が一定していることによる。

両剤は外観が全く異なるため、それぞれの薬剤と外観が全く同一の placebo を準備し、BRL を投与する群には BRL の実薬と CFT カプセルの placebo が、CFT を投与する群には CFT の実薬と BRL 錠の placebo が投与されるように実薬と placebo を組合せた。また両剤の投与回数異なるため、錠剤 15 錠とカプセル 20 カプセルを1症例分とし、5日分に分包したものを白箱に収め、“BC 経口剤”とラベルし、一連番号を付した。

薬剤の割付けはあらかじめコントローラー(田中恒男)が無作為に行ない、配当表に基づいて各施設に送付したが、薬剤照合表は検討期間終了までコントローラーが保管した。

薬剤の含量試験は薬剤割付け後、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤それぞれ5個について、臨床検討開始前と終了後の2回、星薬科大学薬剤学教室に依頼して行なった。また placebo についても同様に5個ずつを前後2回にわたり、主薬含有の有無についての確認試験に供した。

含有試験の方法は、AMPC については酸分解法、CVA はイミダゾール法、CFT は電位差滴定法により、また確認試験は BRL の placebo 錠ではノンヒドリン反応および紫外線吸収スペクトル法により AMPC を、イミダゾール法に準じた紫外線吸収スペクトル法により CVA の有無を検討した。CFT カプセルの placebo では、その水溶液に塩化アンモニウム・アンモニウム試液を加え、さらに4-アミノアンチピリン試液とフェリシアン化カリウム試液を加えたときに赤く呈色しないこと、および希水酸化ナトリウム試液を加えた後、1N 塩酸試液を加えたとき紅色を呈しないことにより、CFT を含有していないことを確認した。

3. 投与方法

BRL は1回1錠を1日3回毎食後に、また CFT は

1回1カプセルを1日4回、毎食後の3回と就寝前の1回に投与した。したがって1日投与量は BRL が 1,125 mg、CFT が 1,000 mg となるが、このような投与量を設定した理由は、複雑性尿路感染症に対する CFT の通常投与量が1日 1,000 mg であること、BRL については CFT と同量であることが望ましいが、BRL 錠の含有量の関係で CFT と同量の投与量を設定することが困難であるため、CFT の投与量に最も近い BRL の投与量として 1,125 mg を選んだ。なお投与期間は UTI 薬効評価基準^{4,5)}に従い5日間とした。

4. 臨床効果の判定

臨床効果の判定は投薬開始前後に検尿および尿培養を行ない、UTI 薬効評価基準に従い、膿尿と細菌尿の推移を指標として行なった。この場合、患者条件に違反した症例は除外し、また所定の期日に所定の検査が行なわれなかった症例などは脱落とし、いずれも臨床効果の判定は行なわないこととした。

自覚症状については症状を呈した症例についてのみ自覚症状に対する効果を検討し、総合臨床効果とは別に集計した。

これらの除外、脱落および臨床効果の判定は、研究代表者(西浦常雄)、コントローラー(田中恒男)、細菌学的検討担当者(上野一恵)および7名の共同研究者(水戸部勝幸、小野寺昭一、鈴木恵三、守殿貞夫、藤村宣夫、植田吾吾、河田幸道)からなる効果判定委員会において開鍵前に行なった。

UTI 薬効評価基準による臨床効果の判定とは別に治療担当医が独自の基準により判定した臨床効果についても検討したが、この場合は著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定することとした。

5. 分離菌の同定および MIC の測定

臨床検討期間中に分離された細菌は、岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設において、開鍵前に同定および MIC の測定を行なった。MIC の測定は日本化学療法学会標準法⁶⁾に従い 10^8 コ/ml と 10^6 コ/ml 菌液接種時について BRL、CFT および AMPC の MIC を測定したが、今回の検討には原則として 10^6 コ/ml 菌液接種時の MIC を用いることとした。

また MIC の測定と同時に β -lactamase 産生能の有無をも検討したが、 β -lactamase 活性は Chromogenic cephalosporin⁷⁾ (Glaxo 社) を用いる比色法により判定し、 β -lactamase 産生株についてはさらに β -lactamase の型別を CVA および Cefmetazole (CMZ) を用いた酵素阻害形式より、penicillinase (PCase) 型、cephalosporinase (CESase) 型、両者の混合型、両者のいずれでもない型に推定分類した。

6. 副作用の検討

副作用については除外、脱落症例を含めて検討可能なすべての症例について自覚的副作用と臨床検査値に及ぼす影響を検討した。副作用が発現した場合には投与薬剤との関連性を、UTI 薬効評価基準に従い、治療担当医が5段階に判定した。

7. 有用性

薬効と副作用などを総合して治療担当医が有用性を判定した。この場合、一端を“非常に満足”，他端を“非常に不満足”，その中央に“どちらともいえない”と記したアナログスケール上の適切な位置に“×”印を記入する方法を用いた。

8. 開鑿

検討期間終了後ケースカートを回収し、記載事項を確認した後、効果判定委員会において除外および脱落の判定、また完全に検討条件を満たした症例については、UTI 薬効評価基準にしたがい臨床効果の判定を行なった。

これらの判定に対する治療担当医の異議がないことを確認したうえで、研究参加者全員が出席し、コントローラー立会いのもとに開鑿が行われた。

9. 統計的解析

データの解析は χ^2 検定法、FISHER の直接確率計算法、WILCOXON の順位と検定法などを用いて行なったが、この場合、危険率は両側危険率を採用し、危険率5%を有意水準とした。なお図表中には危険率5%未満の場合に*、1%未満の場合に**印で示し、有意差の認められない場合には N. S. と示した。

II. 成績

1. 供用薬剤の含量

臨床検討開始前および終了後の2回にわたり行なわれ

た含量試験成績は AMPC は 101.5~101.7%、CVA は 101.7~104.6% であり、両剤とも規定の 90~120% の範囲内にあり、基準に合致するものであった。また placebo は両剤型とも主薬を全く含まないことが確認された。

2. 検討症例数

薬剤の投与が行なわれた症例は Table 1 に示すように総計 374 例であるが、このうち除外・脱落の 77 例を除く BRL 投与群の 147 例、CFT 投与群の 150 例について背景因子の検討、臨床効果、有用性の判定がなされた。

除外および脱落の理由は Table 2 に示したが、除外、脱落率に関して両群間に差は認められなかった。

3. 背景因子

各種の背景因子を検討した成績を一括して Fig. 2 に示したが、いずれの項目に関しても両群間に差は認められなかった。また原因菌分布も Table 3 のように両群間に差を認めず、両群ともに *S. faecalis*, *E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* などが多く分離されていた。

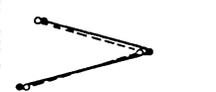
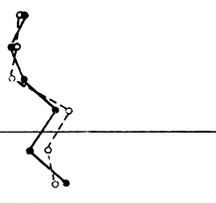
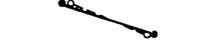
Table 1 Patients studied

Patient	BRL	CFT	χ^2 -test
Total number of patients	187	187	
No. of patients excluded	36	37	N. S.
No. of drop out patients	4	0	
No. of patients evaluated for clinical efficacy	147	150	
No. of patients evaluated for usefulness	147	150	N. S.
No. of patients evaluated for side effect	187	187	

Table 2 Reason for exclusion and drop out

Reason		BRL	CFT	χ^2 -test
Exclusion	Disease out of the object	3	1	N. S.
	Bacterial species not identified	8	6	
	Pyuria less than 5 cells/HPF	2	3	
	Bacteriuria less than 10^4 cells/ml	11	6	
	Negative urine culture	4	10	
	Missed the time of examination	4	4	
	Infection due to <i>Candida</i>	3	5	
	Others	1	2	
Sub total	36	37	—	
Drop out	Discontinued due to side effect	4	0	—
	Sub total	4	0	—
Total		40	37	—

Fig. 2 Background characteristics

Item	Category	(%)				Statistical analysis
		20	40	60	80	
Sex	Male Female					χ^2 -test N. S.
Age	16~29 30~39 40~49 50~59 60~69 70~79 80~					χ^2 -test N. S.
Site of infection	Kidney Bladder Prostatic bed					χ^2 -test N. S.
Type of infection	Monomicrobial infection Group 1 Group 2 Group 3 Group 4 Polymicrobial infection Group 5 Group 6					χ^2 -test N. S.
Catheter	Indwelt Not indwelt					χ^2 -test N. S.
Grade of pyuria	± + ++ ##					WILCOXON-test N. S.
Bacterial count	10 ⁴ 10 ⁵ 10 ⁶ ≧10 ⁷					WILCOXON-test N. S.
β-lactamase producing organism	- + Unknown					χ^2 -test N. S.
Symptoms	- +					χ^2 -test N. S.

BRL ●——● CFT ○---○

さらに原因菌に対する BRL, CFT, AMPC の MIC は, BRL 投与群から分離された 247 株中の 204 株, CFT 投与群から分離された 250 株中の 216 株について測定可能であったが, Fig. 3 のようにいずれの薬剤に関しても両群間に差を認めなかった。また MIC 測定株については β-lactamase 産生能をも検討したが, このうち β-lactamase 産生株は BRL 投与群に 63 株

(30.9%), CFT 投与群に 78 株 (36.1%) であり, その頻度に関して両群間に差を認めなかった ($P=0.3013$)。さらに β-lactamase の型別は Table 4 のように, 両群ともに PCase, CESase のいずれでもない型が最も多く, 次いで PCase 型となっており, この点に関しても両群間に差は認められなかった。

以上の結果から両群はほぼ対等な集団であり, したが

って両群の比較検討は充分可能と考えられた。

4. 分離菌に対する MIC

薬剤投与群に関係なく、投与前の尿中より分離された細菌 420 株に対する BRL, CFT, AMPC の MIC は、BRL の MIC が CFT および AMPC の MIC より有意に優れていたが、CFT と AMPC の MIC には差が認められなかった。これを β -lactamase 産生株と非産生株とに分けて検討すると、Fig. 4 のように 3 剤とも

Table 3 Organisms isolated from urine

	Isolate	BRL	CFT	χ^2 -test
GPC	<i>S.aureus</i>	1	3	N.S.
	<i>S.epidermidis</i>	9	9	N.S.
	<i>S.pyogenes</i>	1	0	N.S.
	<i>S.viridans</i>	1	0	N.S.
	<i>S.faecalis</i>	43	44	N.S.
	<i>Streptococcus</i> spp.	2	1	N.S.
	<i>Micrococcus</i>	1	0	N.S.
	Other GPC	0	1	N.S.
	Sub total	58	58	N.S.
	GNR	<i>E.coli</i>	44	46
<i>Citrobacter</i>		4	8	N.S.
<i>K.pneumoniae</i>		12	13	N.S.
<i>Klebsiella</i> spp.		7	4	N.S.
<i>Enterobacter</i>		13	18	N.S.
<i>S.marcescens</i>		26	18	N.S.
<i>S.liquesfaciens</i>		3	3	N.S.
<i>Serratia</i> spp.		1	1	N.S.
<i>P.vulgaris</i>		3	6	N.S.
<i>P.mirabilis</i>		10	8	N.S.
<i>P.morganii</i>		3	9	N.S.
<i>P.reitgeri</i>		3	0	N.S.
<i>Proteus</i> spp.		2	3	N.S.
<i>P.aeruginosa</i>		29	25	N.S.
<i>P.cepacia</i>		2	4	N.S.
<i>Pseudomonas</i> spp.		1	2	N.S.
<i>Acinetobacter</i>		10	14	N.S.
<i>Alcaligenes</i>		6	6	N.S.
<i>Achromobacter</i>		3	2	N.S.
Other GNR		7	2	N.S.
Sub total	189	192	N.S.	
Total	247	250	N.S.	

β -lactamase 産生株に対する MIC は非産生株に対する MIC より有意に劣っていた。また非産生株に対する BRL の MIC は、AMPC の MIC と有意差を認めないが、産生株に対する BRL の MIC は AMPC の MIC より有意に優れており、CFT の MIC と同等であった。

菌種毎に 3 剤の MIC 分布を比較した場合、3 剤の MIC が大きく異なる菌種としては *S.faecalis* と *S.marcescens* が挙げられ、*S.faecalis* の場合 AMPC の MIC が BRL の MIC より優れているが、いずれも 90% 以上が MIC 1.56 μ g/ml 以下であり臨床効果に影響する差とは思われなかった。一方、CFT の MIC は 25 μ g/ml にピークを認め、BRL, AMPC に比べ有意に劣っており、また *S.marcescens* の場合、BRL の MIC が CFT, AMPC のいずれよりも有意に優れていたが、CFT と AMPC の MIC には差を認めていない。なお *Enterobacter* に対する MIC は、BRL が CFT より優れた傾向を示していた ($Z=1.7465$, $P=0.0807$)。

また β -lactamase 産生株は Table 5 のように *Citrobacter*, *Serratia* などに高頻度に認められ、全体としては 420 株中 141 株 (33.6%) が β -lactamase 産生株であったが、その型別としては PCase, CESase のいずれでもない型が産生株中の 46.8% を占め最も多く、次いで PCase 型が 34.8%、混合型 12.1% であり、CE Sase 型は 6.4% と最も低率であった。

5. 臨床効果

i) 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準により判定した総合臨床効果は、Table 6 のように BRL 投与群において有意に優れていた。これを UTI 疾患病態群毎に両剤間で比較すると、いずれの病態群においても BRL の効果が若干高く、特にカテーテル非留置の下部尿路単独感染症 (第 4 群) においては有意に高く、このため単独感染症全体としても BRL 投与群における効果が有意に高くなっている。

また総合臨床効果判定の指標とした膿尿効果と細菌尿効果との関係は Table 7 に示したが、膿尿効果、細菌尿効果ともに BRL 投与群において有意に優れていた。

ii) 治療担当医が判定した臨床効果

治療担当医が独自の基準で判定した臨床効果も、

Table 4 Type of β -lactamase

Drug \ Type	Penicillinase	Cephalosporinase	Penicillinase + Cephalosporinase	Other β -lactamase	Total (strains)	χ^2 -test
BRL	21	6	5	31	63	N.S.
CFT	28	3	12	35	78	

Fig. 3 MIC distribution in two treatment groups

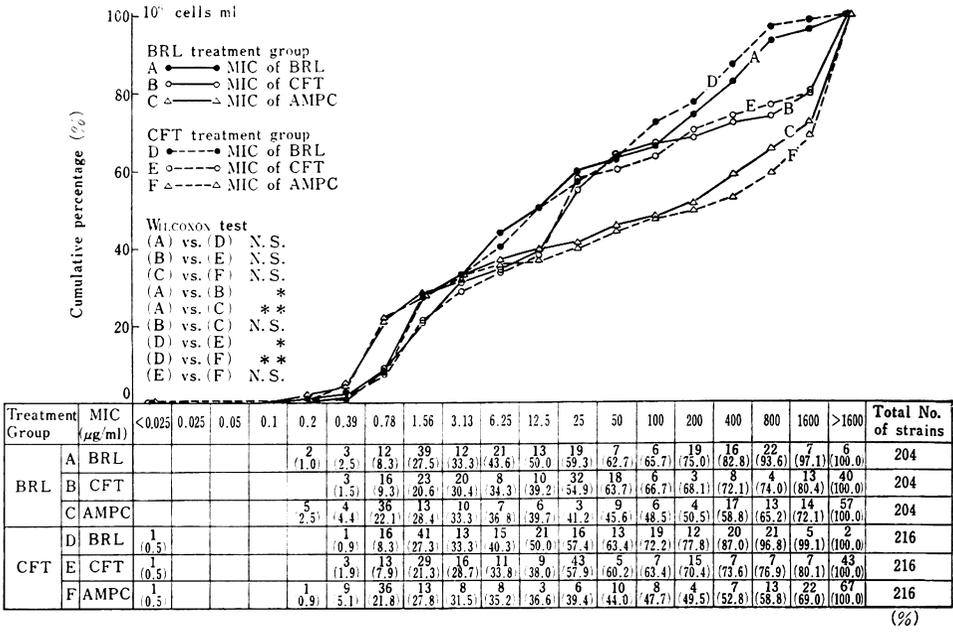


Fig. 4 Relation between MIC distribution and β -lactamase producing ability

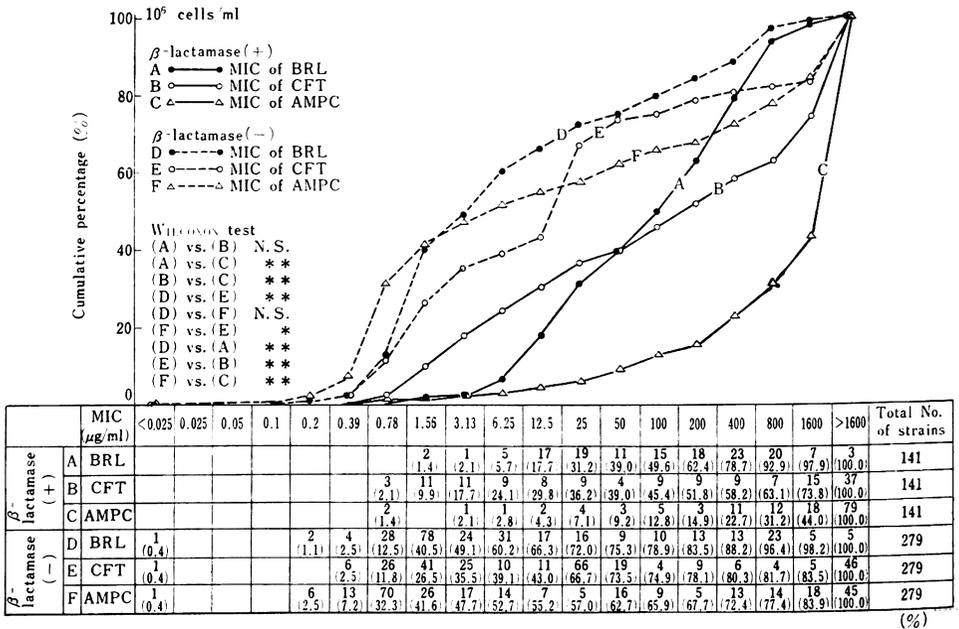


Table 5 Bacterial species and β -lactamase producing ability

	β -lactamase (+)					β -lactamase (-)	Total
	Penicillinase	Cephalosporinase	Penicillinase + Cephalosporinase	Other type of β -lactamase	Sub total		
<i>S. aureus</i>				1 (100.0)	1	2 (66.7)	3
<i>S. epidermidis</i>						15 (100.0)	15
<i>S. faecalis</i>						72 (100.0)	72
<i>Streptococcus</i> spp.						1 (100.0)	1
<i>E. coli</i>	13 (46.4)		1 (3.6)	14 (50.0)	28	47 (62.7)	75
<i>Citrobacter</i> spp.	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	8	3 (27.3)	11
<i>K. pneumoniae</i>	5 (45.5)			6 (54.5)	11	13 (54.2)	24
<i>Klebsiella</i> spp.			1 (50.0)	1 (50.0)	2	4 (66.7)	6
<i>Enterobacter</i> spp.	4 (33.3)	1 (8.3)	4 (33.3)	3 (25.0)	12	15 (55.6)	27
<i>S. marcescens</i>	13 (38.2)	2 (5.9)	6 (17.6)	13 (38.2)	34	8 (19.0)	42
<i>S. liquefaciens</i>	1 (20.0)		3 (60.0)	1 (20.0)	5	1 (16.7)	6
<i>P. vulgaris</i>	1 (50.0)			1 (50.0)	2	6 (75.0)	8
<i>P. mirabilis</i>	1 (100.0)				1	15 (93.8)	16
<i>P. morganii</i>	2 (33.3)	1 (16.7)		3 (50.0)	6	4 (40.0)	10
<i>P. rettgeri</i>	1 (100.0)				1	1 (50.0)	2
<i>Proteus</i> spp.						3 (100.0)	3
<i>P. aeruginosa</i>	1 (15.7)	1 (16.7)		4 (66.7)	6	42 (87.5)	48
<i>P. cepacia</i>		1 (33.3)		2 (66.7)	3	3 (50.0)	6
<i>Pseudomonas</i> spp.	1 (100.0)				1	1 (50.0)	2
<i>Acinetobacter</i>	3 (27.3)	1 (9.1)		7 (63.6)	11	10 (47.6)	21
<i>Alcaligenes</i>				4 (100.0)	4	7 (63.6)	11
<i>Achromobacter</i> spp.	1 (100.0)				1	4 (80.0)	5
Other GNR	1 (25.0)			3 (75.0)	4	2 (33.3)	6
Total	49 (34.8)	9 (6.4)	17 (12.1)	66 (46.8)	141	279 (66.4)	420

Table 6 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Type		Treatment group	No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effective rate (%)	WILCOXON test
Monomicro- bial infection	1st group (Catheter indwelt)	BRL CFT	17 (11.6) 17 (11.3)	2 2	6 2	9 13	47.1 23.6	N. S.
	2nd group (Post prostatectomy)	BRL CFT	7 (4.8) 10 (6.7)	2 1	3 2	2 7	71.5 30.0	N. S.
	3rd group (Upper UTI)	BRL CFT	15 (10.2) 9 (6.0)	5 2	6 3	4 4	73.3 55.6	N. S.
	4th group (Lower UTI)	BRL CFT	39 (26.5) 46 (30.7)	23 15	9 7	7 24	82.1 47.8	**
	Sub total	BRL CFT	78 (53.1) 82 (54.7)	32 20	24 14	22 48	71.8 41.5	**
Polymicro- bial infection	5th group (Catheter indwelt)	BRL CFT	24 (16.3) 31 (20.7)	4 2	3 5	17 24	29.2 22.6	N. S.
	6th group (Catheter not indwelt)	BRL CFT	45 (30.6) 37 (24.7)	9 5	14 10	22 22	51.1 40.5	N. S.
	Sub total	BRL CFT	69 (46.9) 68 (45.3)	13 7	17 15	39 46	43.5 32.4	N. S.
Total		BRL CFT	147(100.0) 150(100.0)	45 27	41 29	61 94	58.5 37.3	**

Table 7 Relation between efficacy on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria (%)	WILCOXON test
	Treatment group						
Eliminated	BRL		45	5	19	69 (46.9)	Efficacy on bacteriuria ** Efficacy on pyuria **
	CFT		27	4	11	42 (28.0)	
Decreased	BRL		3		2	5 (3.4)	
	CFT			1	5	6 (4.0)	
Replaced	BRL		9	3	17	29 (19.7)	
	CFT		5	3	16	24 (16.0)	
Unchanged	BRL		8	8	28	44 (30.0)	
	CFT		12	10	56	78 (52.0)	
Efficacy on pyuria (%)	BRL		65 (44.2)	16 (10.9)	66 (44.9)	147	
	CFT		44 (29.3)	18 (12.0)	88 (58.7)	150	

Table 8 Clinical assesment by the doctors in charge

Treatment group	Excellent (%)	Moderate (Cum. %)	Fair	Poor	Total	WILCOXON test
BRL	52 (35.4)	34 (58.5)	26	35	147	**
CFT	29 (19.3)	37 (44.0)	25	59	150	

Table 9 Effect on symptoms

Symptom	Treatment group	Resolved (%)	Improved (Cum. %)	Persisted	Total	WILCOXON test
Fever	BRL	10 (90.9)		1	11	N.S.
	CFT	10 (71.4)	1 (78.6)	3	14	
Urinary frequency	BRL	17 (37.8)	9 (57.8)	19	45	N.S.
	CFT	18 (38.3)	11 (61.7)	18	47	
Pain on urination	BRL	24 (68.6)	7 (88.6)	4	35	N.S.
	CFT	28 (72.7)	1 (76.3)	9	38	
Others	BRL	9 (81.8)		2	11	N.S.
	CFT	12 (70.6)		5	17	

Table 8 のように BRL 投与群において有意に優れていた。

iii) 症状に対する効果

症状を呈した症例における個々の症状に対する効果は、Table 9 のようにいずれの症状に対する効果も両群間で差を認めなかった。

iv) 細菌学的効果

細菌学的効果は Fig. 5 のように、BRL 投与群から分

離された 247 株中 195 株 (78.9%)、CFT 投与群から分離された 250 株中 153 株 (61.2%) が消失し、BRL 投与群において有意に高い細菌消失率が得られた。

これを菌種別にみると *S. faecalis* および *Enterobacter* の消失率が BRL 投与群において有意に高く、また *S. marcescens* の消失率も BRL 投与群において高い傾向を示した。他の大部分の菌種においても有意差ではないものの BRL 投与群における消失率が高く、このため

Fig. 5 Bacteriological response

BRL CFT

Isolate	No. of strains	Eradicated(%)				χ^2 -test	Isolate	No. of strains	Eradicated(%)				χ^2 -test
		20	40	60	80				20	40	60	80	
<i>S. aureus</i>	1 3	[Bar chart]				—	<i>Serratia</i> spp.	1 1	[Bar chart]				—
<i>S. epidermidis</i>	9 9	[Bar chart]				—	<i>P. vulgaris</i>	3 6	[Bar chart]				N.S.
<i>S. pyogenes</i>	1	[Bar chart]				—	<i>P. mirabilis</i>	10 8	[Bar chart]				N.S.
<i>S. viridans</i>	1	[Bar chart]				—	<i>P.morganii</i>	3 9	[Bar chart]				N.S.
<i>S. faecalis</i>	43 44	[Bar chart]				**	<i>P. rettgeri</i>	3	[Bar chart]				—
<i>Streptococcus</i> spp.	2 1	[Bar chart]				—	<i>Proteus</i> spp.	2 3	[Bar chart]				N.S.
<i>Micrococcus</i>	1	[Bar chart]				—	<i>P. aeruginosa</i>	29 25	[Bar chart]				N.S.
Other GPC	1	[Bar chart]				—	<i>P. cepacia</i>	2 4	[Bar chart]				N.S.
GPC Sub total	58 58	[Bar chart]				**	<i>Pseudomonas</i> spp.	1 2	[Bar chart]				—
<i>E. coli</i>	44 46	[Bar chart]				N.S.	<i>Acinetobacter</i>	10 14	[Bar chart]				N.S.
<i>Citrobacter</i> spp.	4 8	[Bar chart]				N.S.	<i>Alcaligenes</i>	6 6	[Bar chart]				N.S.
<i>K. pneumoniae</i>	12 13	[Bar chart]				N.S.	<i>Achromobacter</i>	3 2	[Bar chart]				N.S.
<i>Klebsiella</i> spp.	7 4	[Bar chart]				N.S.	Other GNR	7 2	[Bar chart]				N.S.
<i>Enterobacter</i> spp.	13 18	[Bar chart]				*	GNR Sub total	189 192	[Bar chart]				**
<i>S. marcescens</i>	26 18	[Bar chart]				N.S.	Total	247	[Bar chart]				**
<i>S. liquefaciens</i>	3 3	[Bar chart]				—		250	[Bar chart]				

Table 10 Relation between MIC and bacteriological response

(Inoculum size : 10⁶ cells/ml)

Treatment group	Drug \ MIC	MIC									
		<0.025	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25
BRL	BRL					2/2	3/3	12/12	38/39	9/12	16/21
	CFT						3/3	13/16	20/23	18/20	6/8
	AMPC					5/5	4/4	35/36	10/13	10/10	6/7
CFT	BRL	1/1					1/1	15/16	29/41	11/13	12/15
	CFT	1/1					3/3	11/13	23/29	14/16	9/11
	AMPC	1/1				1/1	8/9	25/36	12/13	7/8	6/8
Treatment group	Drug \ MIC	MIC									
		12.5	25	50	100	200	400	800	1600	>1600	Total
BRL	BRL	12/13	16/19	7/7	6/6	16/19	10/16	10/22	3/7	0/6	160/204
	CFT	10/10	31/32	15/18	6/6	3/3	8/8	2/4	8/13	17/40	160/204
	AMPC	5/6	2/3	9/9	5/6	4/4	11/17	9/13	12/14	33/57	160/204
CFT	BRL	14/21	10/16	6/13	13/19	4/12	6/20	8/21	1/5	0/2	131/216
	CFT	3/9	32/43	4/5	6/7	6/15	4/7	2/7	3/7	10/43	131/216
	AMPC	2/3	5/6	7/10	5/8	3/4	6/7	6/13	10/22	27/67	131/216

(Eradicated/Total)

Table 11 Bacteriological responses of sensitive and resistant strains

Treatment group	MIC of	Sensitive (MIC \leq 100 μ g/ml)		Resistant (MIC \geq 200 μ g/ml)		χ^2 -test
		No. of str.	Eradicated (%)	No. of str.	Eradicated (%)	
BRL	BRL	134	121 (90.3)	70	39 (55.7)	**
	CFT	136	122 (89.7)	68	38 (55.9)	**
	AMPC	99	91 (91.9)	105	69 (65.7)	**
CFT	BRL	156	112 (71.8)	60	19 (31.7)	**
	CFT	137	106 (77.4)	79	25 (31.6)	**
	AMPC	103	79 (76.7)	113	52 (46.0)	**

Table 12 Bacteriological responses of β -lactamase producing and non-producing strains

Treatment group	β -lactamase producing strains		β -lactamase non-producing strains		χ^2 -test
	No. of str.	Eradicated (%)	No. of str.	Eradicated (%)	
BRL	63	50 (79.4)	141	110 (78.0)	N.S.
CFT	78	46 (59.0)	138	85 (61.6)	N.S.
χ^2 -test	*		**		

Table 13 Strains appearing after treatment

Isolate	BRL	CFT	χ^2 -test
	No. of strains (%)	No. of strains (%)	
<i>S. aureus</i>	0 (0)	1 (1.1)	N.S.
<i>S. epidermidis</i>	2 (2.7)	3 (3.4)	N.S.
<i>S. faecalis</i>	2 (2.7)	9 (10.2)	N.S.
<i>Streptococcus</i> spp.	0 (0)	1 (1.1)	N.S.
Other GPC	2 (2.7)	1 (1.1)	N.S.
<i>E. coli</i>	1 (1.4)	3 (3.4)	N.S.
<i>Citrobacter</i> spp.	3 (4.1)	0 (0)	N.S.
<i>K. pneumoniae</i>	0 (0)	3 (3.4)	N.S.
<i>Klebsiella</i> spp.	2 (2.7)	0 (0)	N.S.
<i>Enterobacter</i> spp.	7 (9.5)	6 (6.8)	N.S.
<i>S. marcescens</i>	4 (5.4)	11 (12.5)	N.S.
<i>S. liquefaciens</i>	2 (2.7)	0 (0)	N.S.
<i>P. vulgaris</i>	1 (1.4)	0 (0)	N.S.
<i>P. mirabilis</i>	1 (1.4)	1 (1.1)	N.S.
<i>P. morganii</i>	5 (6.8)	1 (1.1)	N.S.
<i>P. rettgeri</i>	1 (1.4)	4 (4.5)	N.S.
<i>Proteus</i> spp.	0 (0)	2 (2.3)	N.S.
<i>P. aeruginosa</i>	14 (18.9)	15 (17.0)	N.S.
<i>P. maltophilia</i>	0 (0)	1 (1.1)	N.S.
<i>P. cepacia</i>	0 (0)	2 (2.3)	N.S.
<i>Pseudomonas</i> spp.	4 (5.4)	5 (5.7)	N.S.
<i>Flavobacterium</i>	2 (2.7)	2 (2.3)	N.S.
<i>Acinetobacter</i>	2 (2.7)	7 (8.0)	N.S.
Other GNR	5 (6.8)	6 (6.8)	N.S.
<i>Fungi</i>	14 (18.9)	4 (4.5)	**
Total	74 (100)	88 (100)	

グラム陽性球菌全体、グラム陰性桿菌全体としてみた場合にも、いずれも BRL 投与群における消失率が有意に高かった。しかし *P. aeruginosa* に対する効果は、BRL 投与群で 20.7%、CFT 投与群で 12.0% と、ともに極めて低い消失率であった。

MIC の測定を行ない得た BRL 投与群の 204 株、CFT 投与群の 216 株における BRL、CFT、AMPC の MIC と細菌学的効果との関係は、Table 10 に示したようにいずれも MIC が 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上となると消失率が低下する傾向が認められる。そこで $\text{MIC} \leq 100 \mu\text{g/ml}$ と $\text{MIC} \geq 200 \mu\text{g/ml}$ の 2 群に分けて、それぞれの細菌消失率を検討すると、Table 11 のようにいずれの場合も $\text{MIC} \leq 100 \mu\text{g/ml}$ の株の消失率が $\text{MIC} \geq 200 \mu\text{g/ml}$ の株の消失率よりも高く、また AMPC 耐性菌に BRL を投与したときの消失率 65.7% は、CFT を投与したときの 46.0% より有意に高く ($\chi^2=7.7707, P=0.0053$)、さらに CFT 耐性菌に BRL を投与したときの消失率 55.9% も、CFT を投与したときの 31.6% より有意に高くなっている ($\chi^2=7.8039, P=0.0052$)。

また $\text{MIC} \geq 200 \mu\text{g/ml}$ を耐性菌と考えた場合、BRL 耐性菌の頻度は 31.0%、CFT は 35.0%、AMPC は 51.9% であり、耐性菌の頻度に関して BRL と CFT には有意差を認めないが、AMPC 耐性菌の頻度は BRL、CFT のいずれよりも有意に高くなっている。

一方 β -lactamase 産生の有無と細菌学的効果の関係は Table 12 のように、BRL 投与群、CFT 投与群ともに産生菌に対する効果と非産生菌に対する効果に差を認

めないが、それぞれに対する効果を両剤間で比較すると、BRL の効果はいずれに対しても CFT より優れていた。菌種別には β -lactamase 非産生菌の中では *S. faecalis* に対する効果が BRL 投与群の 36 株中 36 株 (100%)、CFT 投与群 36 株中 24 株 (66.7%)、 β -lactamase 産生菌の中では *S. marcescens* に対する効果が BRL 投与群の 20 株中 13 株 (65.0%)、CFT 投与群 14 株中 3 株 (21.4%) と、いずれも BRL 投与群において有意に高かった。

v) 投与後出現細菌

投与後出現細菌は Table 13 のように BRL 投与群では 55 例 (37.4%) から 74 株、CFT 投与群では 63 例 (42.0%) から 88 株が認められたがその出現頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。しかし菌種の内訳では BRL 投与群における *Candida* および YLO の出現頻度が CFT 投与群に比べ有意に高かった。また有意差ではないが CFT 投与群における *S. faecalis*、*S. marcescens* の出現頻度が BRL 投与群のそれより若干高かった。*P. aeruginosa* の出現頻度は両群ともに高かった。

6. 副作用

自覚的副作用については除外、脱落例を含めて、投薬の行なわれた両群各 187 例のすべてについて検討可能であった。その頻度は Table 14 に示すように BRL 投与群では 11 例 (5.9%)、12 件、CFT 投与群では 6 例 (3.2%)、7 件であったが、その発生頻度に関して有意差は認められなかった。その内訳は両群ともに胃腸障害

Table 14 Side effect

Treatment group	Age	Sex	Appearing date	Type of side effect	Severity of symptoms	Relation to the drug	χ^2 -test
BRL	80	M	5th day	Anorexia	+	Probable	N.S.
	62	F	1st day	Diarrhea	+	Probable	
	58	F	1st day	Nausea	+	Definite	
	51	F	1st day	Nausea	+	Definite	
	68	F	2nd day	Hot flushes, Redness	+	Definite	
	46	M	2nd day	Abdominal pain	+	Definite	
	61	M	3rd day	Stomach discomfort	+	Possible	
	64	M	2nd day	Anorexia	+	Possible	
	64	M	3rd day	Abdominal pain	+	Probable	
	32	F	3rd day	Eruption	+	Definite	
89	M	1st day	Vomiting	+	Probable		
CFT	61	F	4th day	Loose stools	+	Possible	N.S.
	57	F	3rd day	Eructation	+	Possible	
	76	M	Unknown	Loose stools	+	Possible	
	61	F	4th day	Redness, Pruritus	+	Probable	
	78	M	2nd day	Diarrhea	+	Definite	
	64	F	2nd day	Stomach discomfort	+	Probable	

Table 15 Changes in laboratory test results

Item	Treatment group	Total of patients	Doctor's evaluation								Un-changed	Improved	
			Aggravated (Relation to drug)						Sub total	Un-changed			Improved
			Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not					
RBC	BRL	146								143 (97.9)	3 (2.1)		
	CFT	141						1 (0.7)	1 (0.7)	139 (98.6)	1 (0.7)		
Hb	BRL	146								142 (97.3)	4 (2.7)		
	CFT	141						1 (0.7)	1 (0.7)	139 (98.6)	1 (0.7)		
Ht	BRL	146								144 (98.6)	2 (1.4)		
	CFT	140						1 (0.7)	1 (0.7)	138 (98.6)	1 (0.7)		
WBC	BRL	146							2 (1.4)	2 (1.4)	126 (86.3)	18 (12.3)	
	CFT	142		1 (0.7)			1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	126 (88.7)	13 (9.2)
Segmentation	B	BRL	51							51 (100.0)			
		CFT	54							54 (100.0)			
	E	BRL	51		1 (2.0)		1 (2.0)	1 (2.0)		1 (2.0)	49 (96.1)		
		CFT	54		1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.7)				51 (94.4)	1 (1.9)	
	N	BRL	51					1 (2.0)		1 (2.0)	50 (98.0)		
		CFT	54		1 (1.9)		1 (1.9)				53 (98.1)		
	L	BRL	51					2 (3.9)		2 (3.9)	48 (94.1)	1 (2.0)	
		CFT	54		1 (1.9)		1 (1.9)				53 (98.1)		
	M	BRL	51								50 (98.0)	1 (2.0)	
		CFT	54								54 (100.0)		
S-GOT	BRL	147		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	141 (95.9)	2 (1.4)		
	CFT	144		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)		1 (0.7)	1 (0.7)	137 (95.1)	4 (2.8)		
S-GPT	BRL	147		1 (0.7)		1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	143 (97.3)	1 (0.7)		
	CFT	144		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)		1 (0.7)	1 (0.7)	137 (95.1)	4 (2.8)		
Al-Pase	BRL	142		1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.1)	134 (94.4)	3 (2.1)		
	CFT	140						2 (1.4)	2 (1.4)	133 (95.0)	5 (3.6)		
BUN	BRL	147			3 (2.0)	3 (2.0)		1 (0.7)	1 (0.7)	138 (93.9)	5 (3.4)		
	CFT	145			1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	4 (2.8)	135 (93.1)	5 (3.4)		
S-Cr	BRL	147			1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.7)	1 (0.7)	141 (95.9)	4 (2.7)		
	CFT	144					2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	139 (96.5)	4 (2.8)		
No. of patients with aggravated laboratory test result		BRL	7/147 (4.8)				10/147 (6.8)						
		CFT	5/145 (3.4)				9/145 (6.2)						
χ^2 -test			N. S.				N. S.						

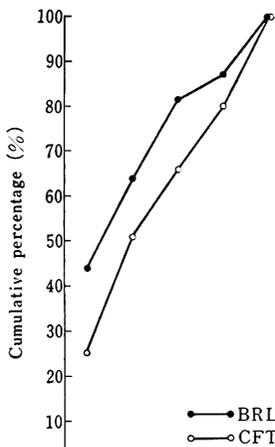
() Percent of total

Table 16 Cases with aggravation in laboratory test result

Treatment group	Age	Sex	Items and changes of abnormal values
BRL	80	M	Eosino. (5→11%)
	79	M	S-GOT (34.5→43.0)
	66	F	S-GOT (8.2→44.3→15.7*) S-GPT (3.5→21.4→15.3*)
			Al-P (6.8→13.1→11.5*)
	79	M	Al-P (81→127)
	68	F	BUN (17.5→40.9)
	58	F	BUN (18→25)
	69	M	BUN (36→58) S-Cr (1.51→2.18)
CFT	58	M	WBC (7,000→2,200→5,100*) Eosino. (3→11→7%*) Neutro. (74→18→68%*) Lymph. (20→66→19%*)
	70	M	Eosino. (7→23%*)
	68	M	S-GOT (26→50) S-GPT (33→45)
	69	M	S-GOT (39→72) S-GPT (36→61)
	70	M	BUN (22→28)

* Follow up

Fig. 6 Usefulness



Usefulness score (mm)	100-80	79-60	59-40	39-20	19-0	Total No. of patients
BRL	No. of patients (65) (44.2)	29 (19.7)	26 (17.7)	8 (5.4)	19 (12.9)	147
CFT	No. of patients (38) (25.3)	39 (26.0)	22 (14.7)	21 (14.0)	30 (20.0)	150
Wilcoxon test			**			

が最も多く、また副作用のため投薬を中止した症例は BRL 投与群に 4 例、CFT 投与群に 2 例あった。

薬剤投与と関係があると思われた臨床検査値の異常は、Table 15 のように BRL 投与群に 7 例 (10 件)、CFT 投与群に 5 例 (10 件) 認められたが、その内訳は Table 16 のように重篤なものはなく、かつ一過性変化と考えられた。

7. 有用性

薬効と副作用などを総合して治療担当医が判定した有用性は、Fig. 6 のように BRL に対して有意に高い評価

が与えられ、これを数値で示した場合、平均値は BRL 投与群で 67.2±30.9、CFT 投与群で 54.8±31.8 であった。

III. 考 察

1. MIC について

BRL は AMPC に CVA を配合することにより、β-lactamase による AMPC の不活化を阻害し、AMPC 耐性菌に対してもスペクトルを拡大することを目的として開発された薬剤である。

事実、今回の検討に際して分離された尿中細菌に対する BRL の MIC は、AMPC の MIC より明らかに優れており、ことに β-lactamase 非産生菌に対する両剤の MIC には差が認められないのに、産生菌に対する MIC では BRL が AMPC より有意に優れており、CVA の配合効果が示されたといえよう。

しかし β-lactamase 産生菌に対する BRL の MIC は、非産生菌に対するよりなお劣っており、このことは同じ β-lactamase でもその型別によっては CVA の阻害効果が全く及ばない、あるいは不十分な場合があることを示している。

一方 CFT の MIC と比較した場合、β-lactamase 産生菌に対しては AMPC の MIC は CFT より有意に劣っているのに対し、BRL の MIC は CFT のそれと差を認めていない。すなわち AMPC に CVA を配合することにより、β-lactamase 産生の尿路感染菌に対する MIC は CFT と同等になったといえることができよう。

β-lactamase 非産生菌に対しては、BRL の MIC が CFT より有意に優れていたが、これは非産生菌の中に

S. faecalis が多数含まれていたためと考えられる。

これを菌種別にみた場合、BRL の MIC は *S. marcescens*, *Enterobacter*, *S. faecalis* などに対して CFT より優れていたが、*P. aeruginosa* に対しては両剤ともに全く抗菌力を示さなかった。

2. 臨床効果について

今回の検討における BRL 投与群の総合臨床効果は、CFT 投与群の成績に比べ有意に優れていたが、これを疾患病態群毎に比較した場合にも、いずれの病態でも BRL の効果が優れており、特に第 4 群においては有意差を示した。

しかし疾患病態群別効果を BRL 投与群内で比較したとき、第 1 群と第 5 群のいずれもカテーテル留置症例に対する効果は、ともに 50% 以下と低率であった。このような傾向は他の薬剤でも同様にみられるところであり、その理由としてカテーテル留置症例における特有な原因菌分布の偏りが挙げられている⁸⁾。今回の場合もカテーテル留置症例では *S. faecalis*, *E. coli* の分離頻度が低く、代わって *P. aeruginosa* の分離頻度が高くなっており、このため分離菌に対する BRL の MIC もカテーテル留置症例において耐性側に偏る傾向を示していた ($Z=1.7757$, $P=0.0758$)。これに加えてカテーテル留置症例では菌交代の頻度が高いこと、細菌尿効果に比べ膿尿効果が低いことなども総合臨床効果を低くする要因と考えられており、今回の検討でも例外ではなかったと考えられる。

また今回の CFT 投与群でも全く同様の傾向が認められており、その原因も BRL 投与群の場合と全く同一と考えられる。

カテーテル留置の有無と総合臨床効果との関係を検討してみると、カテーテル留置症例 (第 1 群と第 5 群) に対する有効率は BRL 投与群で 41 例中 15 例 (36.6%)、CFT 投与群で 48 例中 11 例 (22.9%) と両群間に有意差を認めない ($\chi^2=1.3915$, $P=0.2382$)。しかしカテーテル非留置症例 (第 2, 第 3, 第 4, 第 6 群) に対する有効率は BRL 投与群の 106 例中 71 例 (67.0%) に対し CFT 投与群では 102 例中 45 例 (44.1%) と、BRL 投与群において有意に高く ($\chi^2=10.1082$, $P=0.0015$)、また BRL 投与群の群内で、カテーテル留置症例に対する効果と非留置症例に対する効果を比較した場合、非留置症例に対する効果が有意に優れている ($\chi^2=10.0341$, $P=0.0015$)。これらのことから、BRL はカテーテル非留置の尿路感染症に用いた場合により有用度の高い薬剤であるといえよう。

一方、細菌学的効果も BRL 投与群において有意に高かったが、これを β -lactamase 産生株と非産生株とに

分けて比較した場合、いずれも BRL 投与群の細菌学的効果が有意に高かった。このうち β -lactamase 非産生株については BRL の MIC が CFT のそれより有意に優れていることがその理由と考えられる。これは先にも述べたように β -lactamase 非産生株の中に *S. faecalis* が多く含まれていることによるものであり、事実、*S. faecalis* に対する効果は BRL 投与群において有意に高く、この *S. faecalis* を除くと、 β -lactamase 非産生株に対する効果は BRL 投与群で 105 株中 74 株 (70.5%)、CFT 投与群で 102 株中 61 株 (59.8%) と、BRL 投与群で若干高いが有意差とはなっていない ($\chi^2=2.1486$, $P=0.1427$)。

一方 β -lactamase 産生株については、BRL と CFT の MIC に有意差を認めず、また臨床的に細菌学的効果の低下する $\text{MIC} \geq 200 \mu\text{g/ml}$ の耐性株が占める割合も BRL で 141 株中 71 株 (50.4%)、CFT で 77 株 (54.6%) と差を認めないため、その理由は必ずしも明確ではない。しかし耐性菌の中でも特に高度耐性の $\text{MIC} \geq 1,600 \mu\text{g/ml}$ の株の消失率は、BRL 投与群で 23.1%、CFT 投与群で 26.0% とともに著しく低く、この高度耐性菌が $\text{MIC} \geq 200 \mu\text{g/ml}$ の耐性菌の中で占める頻度が BRL の場合は 71 株中 10 株 (14.1%) であるのに対し、CFT では 77 株中 52 株 (67.5%) と極めて高いことから、この点が影響したものと考えられる。

菌種別細菌学的効果では *S. faecalis*, *Enterobacter*, *S. marcescens* に対して BRL の効果が高かったが、これらの菌種に対する BRL の MIC はいずれも CFT より優れていたことから、抗菌力の差がそのまま細菌学的効果に反映したものと考えられる。

投与後出現細菌の認められた症例の頻度は両群間に差を認めず、また複雑性尿路感染症における一般的出現頻度の範囲内であると考えられた。しかしその内訳では、BRL 投与群の場合 *Candida* および YLO の出現頻度が高い点が注目された。

最近の新しい広域抗生物質によって複雑性尿路感染症を治療した場合、投与後出現細菌としての *Candida* および YLO の出現頻度が高いことは既に指摘したところであり⁹⁾、また尿路における常定性は一般に低く、したがってその病原的意義も必ずしも明確ではないといふものの、今回の BRL 投与群から分離された *Candida* および YLO の菌数は、 10^3 コ/ml 以下は 5 株のみで、他はすべて 10^4 コ/ml 以上であったことから、今後 BRL による複雑性尿路感染症の治療に際しては注意を要すると思われる。

3. 副作用について

今回の検討において BRL 投与群にみられた副作用は、

頻度に関しては CFT 投与群と差を認めず、また全国集計で得られた 1,460 例中因果関係があると思われた 72 例 (4.9%) の成績¹⁰⁾ともほぼ同等であった。

またその内訳では、12 件中 9 件までが消化器症状であったが、経口剤としてはむしろ低率であり、AMPC の副作用¹¹⁾と比較しても同等以下であることから、CVA 配合による副作用の増強もないものと思われた。

また臨床検査の異常値発現頻度も低率であり、しかも軽度かつ一過性の変化であることから、BRL は副作用の少ない、安全な薬剤と考えてよいと思われた。

〈謝辞〉本研究にご参加いただいた施設および担当医を以下に記し、深甚なる謝意を表します。

本研究に参加した施設および医師名

1. 北海道大学医学部(泌尿器科)辻 一郎・丸 彰夫
2. 札幌医科大学(泌尿器科)熊本悦明・酒井 茂
3. 市立酒田病院(泌尿器科)水戸部勝幸・高見沢昭彦
4. 王子総合病院(泌尿器科)江夏朝松
5. 秋田大学医学部(泌尿器科)土田正義
6. 十和田泌尿器科病院 木村行雄
7. 仙北組合総合病院(泌尿器科)森 久
8. 水戸協同病院(泌尿器科)小泉雄一郎・石塚源造
9. 東北大学医学部(泌尿器科)折笠精一・光川史郎・大沼徹太郎・目時利林也・鈴木康義・松下昌人
10. 東京慈恵会医科大学(泌尿器科)町田豊平・小野寺昭一
11. 東海大学医学部(泌尿器科)大越正秋・河村信夫・岡田敬司
12. 東京都養育院附属病院(泌尿器科)中内浩二
13. 名古屋保健衛生大学(泌尿器科)名出頼男・浅野晴好
14. 平塚市民病院(泌尿器科)鈴木恵三
15. 国家公務員共済組合連合会立川病院(泌尿器科)長久保一郎
16. 国立埼玉病院(泌尿器科)池田直昭・織田孝英
17. 金沢大学医学部(泌尿器科)久住治男・大川光央・平野章治・岡所 明
18. 福井県済生会病院(泌尿器科)鳥村正喜
19. 社会保険鳴和総合病院(泌尿器科)折戸松男
20. 京都大学医学部(泌尿器科)吉田 修・桐山奮夫・岡田裕作
21. 大阪赤十字病院(泌尿器科)高橋陽一・松田公志・堀井泰樹
22. 大津市民病院(泌尿器科)林 正
23. 神戸大学医学部(泌尿器科)石神襄次・守殿貞夫・荒川創一

24. 岡山大学医学部(泌尿器科)大森弘之・赤沢信幸
25. 岡山赤十字病院(泌尿器科)近藤 淳
26. 岡山市立市民病院(泌尿器科)難波克一
27. 岡山済生会病院(泌尿器科)白神健志
28. 玉野市民病院(泌尿器科)片山泰弘
29. 津山中央病院(泌尿器科)赤枝輝明
30. 広島大学医学部(泌尿器科)仁平寛己・石野外志勝
31. 県立広島病院(泌尿器科)福重 満・江原省治・中本貴久
32. 松山赤十字病院(泌尿器科)白石恒雄
33. 徳島大学医学部(泌尿器科)黒川一男・藤村宣男・湯浅健司
34. 徳島市民病院(泌尿器科)小倉邦博・淡河洋一
35. 高知医科大学(泌尿器科)藤田幸利・近藤捷嘉・平野 学
36. 九州大学医学部(泌尿器科)百瀬俊郎・妹尾康平・北田真一郎・河野博己
37. 三信会原病院(泌尿器科)原 三信・山口秋人・藤澤保仁
38. 久留米大学医学部(泌尿器科)江藤耕作・植田省吾・中山 実
39. 佐賀医科大学(泌尿器科)熊沢浄一・真崎善二郎・中牟田誠一
40. 鹿児島大学医学部(泌尿器科)岡元健一郎・大井好忠
41. 鹿児島市立病院(泌尿器科)坂本日朗・阿世知節夫
42. 国立都城病院(泌尿器科)小島道夫・島田 剛
43. 佐賀県立病院好生館(泌尿器科)永田進一・八木静男
44. トヨタ病院(泌尿器科)堀江正宣
45. 岐阜大学医学部(嫌気性菌実験施設)上野一恵・渡辺邦友・大庭浪江
46. 東京大学医学部(保健学科保健管理学教室)田中恒男

文 献

- 1) 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: 389~393, 1978
- 2) BROWN, A. G.; D. BUTTERWORTH, M. COLE, G. HANSCOMB, J. D. HOOD, C. READING & G. N. ROLINSON: Naturally-occurring β -lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J. Antibiot.* 29: 668~669, 1976
- 3) 大川光央, 他 (14 施設): 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。Chemotherapy 31 (S-2): 44~63, 1983
- 4) 大越正秋, 河村信夫: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
 - 5) 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: 1351~1358, 1980
 - 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
 - 7) O'CALLAGHAN, C. H.; A. MORRIS, S. M. KIRBY & A. H. SHINGLER: Novel method of detection of β -lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1: 283~288, 1972
 - 8) 河田幸道, 西浦常雄: 複雑性尿路感染症における病態と薬効との関係について。日泌尿会誌 70: 523~533, 1979
 - 9) 河田幸道, 他 (7施設及び関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) と Cefazolin の比較検討。Chemotherapy 29(S-1): 912~929, 1981
 - 10) 武部和夫: 新薬シンポジウム BRL25000 (副作用)。第29回日本化学療法学会総会 (演) 長崎, 1981
 - 11) 大久保保: 新薬シンポジウム Amoxicillin (臨床成績・副作用)。第21回日本化学療法学会総会 (演), 札幌, 1973

COMPARATIVE STUDIES OF BRL25000 (CLAVULANIC ACID-
AMOXICILLIN) AND CEFATRIZINE IN COMPLICATED
URINARY TRACT INFECTIONS

YUKIMICHI KAWADA, MINORU KANEMATSU and TSUNEO NISHIURA
Department of Urology, Gifu University School of Medicine

ICHIRO TSUJI
Department of Urology, Hokkaido University, School of Medicine

YOSHIAKI KUMAMOTO
Department of Urology, Sapporo Medical College

SEIGI TSUCHIDA
Department of Urology, Akita University, School of Medicine

SEIICHI ORIGASA
Department of Urology, Tohoku University, School of Medicine

TOYOHEI MACHIDA
Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine

MASAAKI OHKOSHI
Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

KOJI NAKAUCHI
Department of Urology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

YORIO NAIDE
Department of Urology, Fujitagakuen University, School of Medicine

HARUO HISAZUMI
Department of Urology, Kanazawa University, School of Medicine

OSAMU YOSHIDA
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

JOJI ISHIGAMI
Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

HIROYUKI OHMORI
Department of Urology, Okayama University, School of Medicine

HIROMI NIHIRA
Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine

KAZUO KUROKAWA
Department of Urology, Tokushima University, School of Medicine

YUKITOSHI FUJITA
Department of Urology, Kochi Medical School

SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine Kyushu University

KOHSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

JOICHI KUMAZAWA

Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Kagoshima University, School of Medicine

KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

TSUNEO TANAKA

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

A double-blind comparison of BRL25000, formulation of amoxicillin and clavulanic acid in 2:1 ratio, and cefatrizine propylene glycol was carried out in the treatment of complicated urinary tract infections. Patients received either 1,125 mg of BRL25000 in 3 divided doses or 1,000 mg of cefatrizine in 4 divided doses a day for 5 days by oral administration.

All patients had pyuria of 5 or more WBCs per high power field, bacteriuria of 10⁴ or more bacteria per ml of urine and underlying urinary disease. The overall clinical efficacy of the treatment was evaluated by the criteria proposed by the UTI Committee in Japan as excellent, moderate or poor.

Of the 297 patients admitted to the study, 147 received BRL25000 and 150 received cefatrizine. No significant difference in background characteristics was observed between the 2 treatment groups. Excellent and moderate responses were obtained in 58.5% of the patients receiving BRL25000 and 37.3% of the patients receiving cefatrizine. This difference was statistically significant ($P < 0.01$). The overall bacteriological eradication rates obtained were 78.9% of 247 strains in the BRL25000 group and 61.2% of 250 strains in the cefatrizine group. This difference was also significant ($P < 0.01$). When the bacteriological responses to treatment were compared between the 2 groups according to bacterial species, eradication rates of *S. faecalis* and *Enterobacter* were significantly higher in the BRL25000 group.

Subjective side effects were observed in 11 patients (5.9%) in BRL25000 group and 6 patients (3.2%) in cefatrizine group. Drug related aggravations of laboratory test results were observed in 7 patients in the BRL25000 group and 5 patients in the cefatrizine group. There were no significant difference between the two treatment groups regarding the incidence of side effects and BRL25000 appeared to be as well tolerated as cefatrizine.

From the results obtained in this study, we concluded that BRL25000 was useful in the treatment of complicated urinary tract infections, especially those in patients without indwelling catheters and was significantly more effective than cefatrizine in those due to *S. faecalis*, *Enterobacter* or *Serratia*.