

## 複雑性尿路感染症に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

森山 浩之・三田 憲明・世古 昭三

角井 徹・中野 博・仁平 寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

奥谷 阜也・舛知果夫・児玉 光人

厚生連尾道総合病院泌尿器科

Ticarcillin (TIPC) と  $\beta$ -lactamase 阻害剤である clavulanic acid (CVA) を 15 : 1 (力価比) の割合で配合した新しい注射用抗生物質製剤である BRL 28500 (BRL) の泌尿器科領域における臨床的検討を行った。

複雑性尿路感染症患者 23 例に対して 1 回に本剤を 0.8 g, 1.6 g ないし 3.2 g を点滴静注、1 日 2 回、5 日間投与し、UTI 判定基準に従って判定を行い以下の結果を得た。

1) 総合臨床効果は著効 8 例 (36.4%), 有効 11 例 (50%), 無効 3 例 (13.6%), 判定除外 1 例で、総合有効率は 86.4% (19/22) であった。

このうち、ticarcillin 耐性菌 [MIC ( $10^6$  または  $10^8$  cfu/ml);  $\geq 50 \mu\text{g}/\text{ml}$ , または  $\beta$ -lactamase 産生菌] 検出症例のみの有効率は 82.4% (14/17) で、 $\beta$ -lactamase 産生菌検出症例のみの有効率は 81.8% (9/11) であった。

2) 細菌学的効果は本剤投与前の分離菌種 27 株中 23 株が消失し、細菌消失率は 85.2% (23/27) であった。

このうち、ticarcillin 耐性菌 [MIC ( $10^6$  または  $10^8$  cfu/ml;  $\geq 50 \mu\text{g}/\text{ml}$  または  $\beta$ -lactamase 産生菌)] の消失率は、80.0% (16/20) で、 $\beta$ -lactamase 産生菌のみの消失率は、92.3% (12/13) であった。

3) 副作用は 1 例に嘔気が認められ、その発現率は 4.3% (1/23) であった。

BRL 28500 (BRL) は ticarcillin (TIPC) と  $\beta$ -lactamase 阻害剤である clavulanic acid (CVA) を 15 : 1 (力価比) の割合で配合した注射用抗生物質製剤である。今回、われわれは複雑性尿路感染症に対して BRL 28500 を投与し、臨床的検討を行ったのでその成績を報告する。

### I. 臨床的検討

#### 1. 対象と方法

対象は昭和 58 年 12 月より昭和 59 年 8 月までの期間の広島大学医学部附属病院泌尿器科および厚生連尾道総合病院泌尿器科の入院患者 23 例で、年齢は 38 歳～89 歳、性別は男子 12 例、女子 11 例、いずれも尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症症例である。基礎疾患の内容は膀胱腫瘍 6 例（うち 1 例は膀胱結石を合併、もう 1 例は放射線性膀胱炎を合併）、前立腺癌 3 例、放射線性膀胱炎 2 例、神経因性膀胱 2 例（うち 1 例は腎機能障害合併）、前立腺摘除術後 2 例（うち 1 例は腎機能障害合併）、腎結石 2 例、前立腺肥大症 1 例、尿管結石 1 例、膀胱結石 1 例、結腸癌膀胱浸潤 1 例、子宮頸癌膀胱浸潤 2 例である。

BRL 28500 投与前後に、男子は中間尿またはカテーテル尿、女子はカテーテル尿を採取して尿検査および尿の細菌学的検査を行い、UTI 薬効評価基準の複雑性尿路感染症の患者条件に合致するものを対象とした。

投与方法は 1 回に本剤 0.8 g (2 例), 1.6 g (17 例) ないし 3.2 g (4 例) をブドウ糖液または電解質液 100～500 ml に溶解して点滴静注を行い、これを 1 日 2 回、5 日間投与した。

臨床効果の判定は UTI 研究会の薬効評価基準（第 2 版）<sup>1)</sup> の複雑性尿路感染症における薬効評価基準に従い、著効 (excellent), 有効 (moderate), 無効 (poor) の 3 段階に大別した。あわせて、自覚症状および他覚所見の推移から主治医により著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に臨床効果判定した。

また、臨床分離菌の MIC を日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup> に従って、また同時に、菌の  $\beta$ -lactamase 産生の有無を発色セファロスボリン法<sup>3)</sup> により測定し、臨床効果との関連を検討した。

副作用は BRL 28500 投与によるアレルギー症状に注意し、さらに投与前後の末梢血、肝、腎機能などの臨床

Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter (Route)	UTI group	Treatment			Bacteruria *			Evaluation **			Side effect	Pre- treatment
					Daily dose (g×times)	Route	Duration (days)	Pyuria *	Species	Count (cfu/ml)	Effect	UTI	Dr.		
1 Y.M.	65 F	C.C.C. (Bladder tumor, Bladder stone)	—	G-4	0.8×2	D.I.	5	+	E. faecalis	10 <sup>5</sup>	Decreased	Moderate	Fair	—	
2 H.F.	85 F	C.C.C. (Bladder tumor)	—	G-4	0.8×2	D.I.	5	+	E. faecalis	<10 <sup>3</sup>	—	—	—	—	
3 R.T.	55 F	C.C.C. (Radiation cystitis)	+	G-1 (Urethra)	1.6×2	I.V.	5	+	S. marcescens	>10 <sup>5</sup>	—	—	Excellent	—	
4 K.N.	83 F	C.C.C. (Radiation cystitis)	+	G-1 (Urethra)	1.6×2	I.V.	5	—	E. faecalis	>10 <sup>5</sup>	—	—	Excellent	—	
5 I.F.	89 M	C.C.C. (Bladder tumor)	+	G-1 (Urethra)	1.6×2	D.I.	5	+	E. cloacae	>10 <sup>5</sup>	Unchanged	Poor	Poor	—	PIPC 2g×9days (Poor)
6 K.T.	72 M	C.C.C. (Prostatic tumor)	+	G-5 (Urethra)	1.6×2	D.I.	5	+	E. cloacae	>10 <sup>5</sup>	—	—	Excellent	—	
7 M.H.	84 M	C.C.C. (Prostatic tumor)	+	G-1 (Urethra)	1.6×2	D.I.	5	+	P. cepacia	10 <sup>5</sup>	—	—	Excellent	—	
8 B.O.	67 M	C.C.C. (Neurogenic bladder)	+	G-1 (Urethra)	1.6×2	D.I.	5	+	P. aeruginosa	—	—	—	Good	—	
9 T.M.	86 M	C.C.C. (B.P.H.)	+	G-1 (Urethra)	1.6×2	D.I.	5	+	A. calcoaceticus	>10 <sup>5</sup>	—	—	Good	—	
10 T.K.	38 M	C.C.C. (Ureteral stone)	—	G-4	1.6×2	D.I.	5	+	P. aeruginosa	>10 <sup>7</sup>	—	—	Good	—	
								—	S. aureus	>10 <sup>6</sup>	—	—	Good	—	

C.C.C. : Chronic complicated cystitis  
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis  
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

\* Before treatment      • After treatment

\*\* UTI : Criteria by the committee of UTI  
 Dr. : Dr's evaluation

Table 1-2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with BRL 28500

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter (Route)	UTI group	Treatment			Pyuria *			Bacteriuria *			Evaluation **			Side effect	Pre-treatment
						Daily dose (g×times)	Route	Duration (days)	Species	Count (cfu/ml)	Effect	UTI	Dr.						
11 C.I.	72 F	C.C.C. (Cancer of the sigmoid colon)	+	G-5 (Urethra)	1.6×2	D.I.	5	##	<i>E. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i>	>10 <sup>5</sup>	Unchanged	Poor	Fair	Nausea (1 st day) Continued	CTX 2 g×7 days (Poor)				
12 M.K.	85 F	C.C.C. (Cancer of the uterine cervix)	-	G-6	1.6×2	D.I.	5	+	<i>S. faecalis</i>	10 <sup>4</sup>	Unchanged	Poor	Fair	-					
13 S.I.	66 F	Acute pyelonephritis (Neurogenic bladder, Renal failure)	+	G-1 (Urethra)	1.6×2	D.I.	5	##	<i>Flavobacterium</i> : sp. <i>E. faecalis</i>	>10 <sup>5</sup>	Unchanged	Poor	Fair	-					
14 E.A.	73 M	C.C.P. (Bladder tumor, Radiation cystitis)	+	G-1 (Urethrostomy)	1.6×2	D.I.	5	##	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	Eliminated	Excellent	Excellent	-					
15 K.M.	72 F	C.C.P. (Bladder tumor)	+	G-5 (Urethra)	1.6×2	D.I.	5	##	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	Eliminated	Excellent	Excellent	-					
16 H.K.	54 F	C.C.P. (Renal stone)	-	G-3	1.6×2	D.I.	5	+	<i>P. vulgaris</i>	>10 <sup>5</sup>	Eliminated	Moderate	Poor	-	PIPC 4 g×7 days (Poor)				
17 S.T.	70 M	C.C.P. (Bladder stone)	-	G-3	1.6×2	D.I.	5	##	<i>A. calcoaceticus</i>	>10 <sup>5</sup>	Eliminated	Moderate	Good	-					
18 Y.M.	67 F	C.C.P. (Bladder tumor)	+	G-1 (Urethrostomy)	1.6×2	D.I.	5	±	<i>E. faecalis</i>	>10 <sup>5</sup>	Eliminated	Moderate	Good	-					
19 H.T.	71 M	C.C.C. (B.P.H.)	-	G-4	3.2×2	D.I.	5	+	<i>P. cepacia</i>	10 <sup>6</sup>	Eliminated	Excellent	Excellent	-					
20 Y.O.	78 M	C.C.C. (B.P.H., Renal failure)	-	G-2	3.2×2	D.I.	5	#	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>6</sup>	Eliminated	Moderate	Good	-					

\*\* UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr. : Dr's evaluation

\* Before treatment      After treatment

C.C.C. : Chronic complicated cystitis  
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis  
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

Table 1-3 Clinical summary of complicated UTI cases treated with BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter (Route)	Treatment			Pyuria*	Species	Bacteriuria *		Evaluation **		Side effect	Pre-treatment
				UTI group	Daily dose (g×times)	Route			Count (cfu/ml)	Effect	UTI	Dr.		
21 K.N.	77 M	Acute pyelocystitis (Prostatic tumor)	+	G-1	3.2×2	D.I.	5	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	Eliminated	Moderate	Good	-
22 T.A.	62 M	C.C.P. (Bilateral renal stone)	-	G-6	3.2×2	D.I.	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>4</sup>	Eliminated	Excellent	Excellent	-
23 M.H.	74 F	C.C.P. (Cancer of the uterine cervix)	+	-	1.6×2	D.I.	5	#	<i>C. albicans</i>	10 <sup>5</sup>	-	-	Undecided	-

C.C.C. : Chronic complicated cystitis  
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis  
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

\* Before treatment  
 After treatment

\*\* UTI : Criteria by the committee of UTI  
 Dr. : Dr's evaluation

検査所見について比較検討した。

## 2. 臨床成績

検討した症例 23 例の詳細を Table 1 に一括して示した。なお、23 例中 1 例 (Case No. 23) は投与前検出菌が *C. albicans* であったため効果判定から除外し、UTI 薬効評価判定は 22 例について実施した。

次に、膜尿および細菌尿に対する効果および総合臨床効果を Table 2 に示した。本剤投与による膜尿の推移は正常化 8 例 (36.4%), 改善 3 例 (13.6%), 不変 11 例 (50%) であった。

細菌尿は陰性化 18 例 (81.8%), 減少 1 例 (4.5%), 不変 3 例 (13.6%) であった。総合臨床効果は著効 8 例 (36.4%), 有効 11 例 (50%), 無効 3 例 (13.6%) で、その有効率は 86.4% (19/22) であった。

このうち  $\beta$ -lactamase 産生菌検出症例は 11 例で、その有効率は 81.8% (9/11) であった。また、尿路分離菌の TIPC 耐性菌を一応  $\beta$ -lactamase 産生菌または TIPC の MIC (10<sup>8</sup> または 10<sup>6</sup> cfu/ml) で 50  $\mu$ g/ml 以上<sup>4)</sup> とすると、TIPC 耐性菌検出症例は 17 例で、その有効率は 82.4% (14/17) と全症例の有効率 86.4% (19/22) とほぼ同等の成績であった。

疾患病態群別の治療効果を Table 3 に示した。単独菌感染と複数菌感染の有効率は、それぞれ 94.1% (16/17), 60% (3/5) であった。群別の有効率をみると、1 群 90% (9/10), 2 群 100% (1/1), 3 群 100% (2/2), 4 群 100% (4/4), 5 群 66.7% (2/3), 6 群 50% (1/2) であった。

細菌学的効果を Table 4 に示した。BRL 28500 投与前の分離菌株は 27 株で本剤投与後には 23 株が消失し、細菌消失率は 85.2% (23/27) であった。菌種別の消失率は *S. aureus*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *M. morganii*, *A. calcoaceticus*, *Alcaligenes* sp., *Flavobacterium* sp. などは全菌株消失し、いずれも 100%, *E. faecalis* 57.1% (4/7), *E. cloacae* 50% (1/2) であった。本剤投与後、新たな菌の出現した症例は認められなかった。

本剤投与前の分離菌株 27 株中 26 株について MIC を測定し、これらの MIC と細菌学的効果について検討した (Table 5, 6)。Table 5 は接種菌量 10<sup>6</sup> cfu/ml の場合であるが、*E. faecalis* は 25  $\mu$ g/ml から 50  $\mu$ g/ml に分布しており、50  $\mu$ g/ml の 3 株は消失しなかった。*E. cloacae* 2 株はいずれも高い MIC を示し、100  $\mu$ g/ml を超える 1 株は消失しなかった。また、*S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *M. morganii*, *Alcaligenes* sp. および *Flavobacterium* sp. の各 1 株は 100  $\mu$ g/ml を超える高度耐

Table 2 Overall clinical efficacy of BRL 28500 in complicated UTI (5 days treatment)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	8	3	7	18 (81.8%)
Decreased			1	1 (4.5%)
Replaced				
Unchanged			3	3 (13.6%)
Effect on pyuria	8 (36.4%)	3 (13.6%)	11 (50.0%)	Total 22
Excellent	8 (36.4%)	Overall effectiveness rate 19/22 (86.4%)		
Moderate	11 (50.0%)			
Poor (including failure)	3 (13.6%)			

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

Group	No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Monomicrobial infection	1 st group (Catheter indwelt)	10 (45.5)	3	6	1 9/10 (90.0%)
	2 nd group (Post prostatectomy)	1 (4.5)		1	1/1 (100%)
	3 rd group (Upper UTI)	2 (9.1)	1	1	2/2 (100%)
	4 th group (Lower UTI)	4 (18.2)	3	1	4/4 (100%)
	Sub total	17 (77.3)	7	9	16/17 (94.1%)
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelt)	3 (13.6)		2	2/3 (66.7%)
	6 th group (Catheter not indwelt)	2 (9.1)	1		1/2 (50%)
	Sub total	5 (22.7)	1	2	3/5 (60.0%)
Total	22 (100)	8	11	3	19/22 (86.4%)

Table 4 Bacteriological response to BRL 28500 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. faecalis</i>	7	4 (57.1)	3
<i>S. aureus</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	2	2	
<i>P. aeruginosa</i>	2	2	
<i>P. cepacia</i>	2	2	
<i>P. mirabilis</i>	2	2	
<i>P. vulgaris</i>	1	1	
<i>E. coli</i>	2	2	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>M. morganii</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	2	1 (50.0)	1
<i>A. calcoaceticus</i>	2	2	
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1	
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1	
Total	27	23 (85.2)	4

\* Persisted : Regardless of bacterial count

N.B. : No. of strain appearing after BRL28500 treatment

性菌であったがいずれも消失した。Table 6 は  $10^8$  cfu/ml 接種時の MIC との関係をみたものである。MIC 分布が  $10^6$  cfu/ml 接種時のそれより 1~2 管程度高くなっているものもあるが、 $10^8$  cfu/ml 接種時の関係と大きな変化は認められなかった。

Table 7 は分離菌株 26 株について BRL 28500, TIPC, TIPC+CVA 2 (一定濃度の CVA 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を添加したときの TIPC の MIC) に対する MIC を示したものである。 $\beta$ -lactamase 産生菌 13 株中 12 株は TIPC に対して 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の高い MIC 値を示したが、BRL 28500 に対しては低値をとり、臨床的にも 11 株は消失していた。 $\beta$ -lactamase 産生菌の残り 1 株 (*P. aeruginosa*) は消失したが、これは TIPC, BRL 28500 の両者に対して同じ MIC 値をとったことにより、TIPC 本来の抗菌力によるものであったと考えられる。 $\beta$ -lactamase 非産生菌 13 株の MIC は両薬剤間に差はみられなかった。また、TIPC+CVA 2 に対する MIC は、BRL 28500 に対するそれと大きな差は認められなかった。

Table 8 は、 $\beta$ -lactamase 産生の有無と MIC および細菌学的效果についてまとめたもので、 $10^8$  cfu/ml でみると、 $\beta$ -lactamase 産生菌 13 株中、TIPC の MIC 50

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response to BRL 28500 treatment (1)

Species	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) of BRL 28500 (Inoculum size : $10^6$ cfu/ml)										Not done	Total
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>E. faecalis</i>						1/1	3/6					4/7
<i>S. aureus</i>	1/1											1/1
<i>S. marcescens</i>						1/1		1/1				2/2
<i>P. aeruginosa</i>							1/1	1/1				2/2
<i>P. cepacia</i>		1/1				1/1						2/2
<i>P. mirabilis</i>	2/2											2/2
<i>P. vulgaris</i>						1/1						1/1
<i>E. coli</i>							1/1				1/1	2/2
<i>K. pneumoniae</i>			1/1									1/1
<i>M. morganii</i>								1/1				1/1
<i>E. cloacae</i>								1/1	0/1			1/2
<i>A. calcoaceticus</i>		1/1	1/1									2/2
<i>Alcaligenes</i> sp.								1/1				1/1
<i>Flavobacterium</i> sp.									1/1			1/1
Total	3/3	2/2	2/2	2/2	2/2	5/8	1/1	5/6			1/1	23/27

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response to BRL 28500 treatment (2)

Species	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) of BRL 28500 (Inoculum size : $10^8 \text{ cfu}/\text{ml}$ )										Not done	Total
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>E. faecalis</i>									4/7			4/7
<i>S. aureus</i>	1/1											1/1
<i>S. marcescens</i>							1/1			1/1		2/2
<i>P. aeruginosa</i>								1/1		1/1		2/2
<i>P. cepacia</i>					1/1	1/1						2/2
<i>P. mirabilis</i>	2/2											2/2
<i>P. vulgaris</i>							1/1					1/1
<i>E. coli</i>								1/1			1/1	2/2
<i>K. pneumoniae</i>					1/1							1/1
<i>M. morganii</i>									1/1			1/1
<i>E. cloacae</i>							1/1	0/1				1/2
<i>A. calcoaceticus</i>		1/1	1/1									2/2
<i>Alcaligenes</i> sp.									1/1			1/1
<i>Flavobacterium</i> sp.									1/1			1/1
Total	3/3	1/1	3/3	1/1	1/1	7/10	1/1	5/6	1/1	23/27		

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

$\mu\text{g}/\text{ml}$  以上は全 13 株で、このうち 10 株が BRL 28500 の MIC  $50 \mu\text{g}/\text{ml}$  以上、3 株が  $25 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下で、その菌消失率は 92.3% (12/13) であった。また、 $\beta$ -lactamase 非産生菌 13 株中 TIPC の MIC  $50 \mu\text{g}/\text{ml}$  以上は、7 株で、7 株とも *E. faecalis* であるが BRL 28500 の MIC も  $50 \mu\text{g}/\text{ml}$  以上で、その消失率は、57.1% (4/7) であった。これは、*E. faecalis* 以外の  $\beta$ -lactamase 産生菌に対しては、CVA の  $\beta$ -lactamase 阻害作用を十分反映して優れた細菌学的效果を示したが、 $\beta$ -lactamase 非産生菌の *E. faecalis* に対しては、CVA の  $\beta$ -lactamase 阻害効果を示さず、その理由は、耐性機構の相違によるものと考えられた。なお、 $10^8 \text{ cfu}/\text{ml}$  においても、同様の結果であった。

全体として、TIPC 耐性菌 [MIC ( $10^6$  または  $10^8 \text{ cfu}/\text{ml}$ ) ;  $\geq 50 \mu\text{g}/\text{ml}$  または  $\beta$ -lactamase 産生菌] の菌消失率は、80.0% (16/20) であった。

安全性については、本剤を投与した全 23 例について検討し、本剤投与によると思われる副作用としては、Case No. 11 で投与 1 日目より嘔気を認めたが、投与継続可能で速やかに消失した。また、血液、生化学的臨床検査の異常は 23 例全例に認められなかった (Table 9)。

## II. 考 按

近年、penicillin 系、cephem 系抗生物質の使用頻度の上昇とともに、これら薬剤に対する耐性菌の増加が臨床

上重要な問題となってきた。この原因の一つには  $\beta$ -lactamase 産生による耐性菌の出現がある。これら耐性菌への対策として  $\beta$ -lactamase に安定な構造を持つ誘導体の開発が行われている他に、新しい方向として  $\beta$ -lactamase 酵素活性を阻害する薬剤を  $\beta$ -lactamase に不活化されやすい既存の  $\beta$ -lactamase 薬剤と併用する方法がある<sup>6)</sup>。CVA は後者の考え方沿って開発されたもので、それ自身の抗菌力は弱く単独で臨床応用することはできないが、耐性菌が産生する  $\beta$ -lactamase (特に penicillinase 型) と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久不活化する作用を有する<sup>7)</sup>。TIPC はグラム陽性・陰性菌および嫌気性菌に対して広範囲で強力な殺菌力を有する  $\beta$ -lactam 薬剤であり、中等度から重度の感染症に対して広く使用されている。TIPC は CVA の阻害作用が弱い cephalosporinase 型の  $\beta$ -lactamase には安定であるが、CVA の阻害作用が強い penicillinase 型の  $\beta$ -lactamase には加水分解を受けやすいので、TIPC と CVA の配合剤である BRL 28500 はすべての型の  $\beta$ -lactamase に対して安定となる。著者らの臨床成績でも本剤の複雑性尿路感染症における総合有効率は 86.4% (19/22) と良好で、さらに細菌学的效果をみても 27 株中 23 株 (85.2%) に消失がみられた。TIPC 単独投与時の総合有効率 36.8% (7/19)、細菌学的效果では細菌消失が 25 株中 9 株 (36%) であったことと比較して

Table 7-1 Correlation between MICs and bacteriological response in BRL 28500 treatment

Case No. (Name)	Species*	BRL 28500		TIPC		TIPC + CVA 2 **		$\beta$ -lactamase	Effect on Bacteriuria	Dr's evaluation
1 Y.M.	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	—	Decreased	Fair
	<i>E. faecalis</i>	50	50	50	50	50	50	—	—	—
2 H.F.	<i>S. marcescens</i>	25	25	800	800	25	25	+	Eliminated	Excellent
	<i>E. faecalis</i>	50	25	50	25	25	12.5	—	—	—
3 R.T.	<i>E. faecalis</i>	50	25	50	25	25	12.5	—	—	—
	<i>E. cloacae</i>	400	200	>800	>800	400	400	+	Unchanged	Poor
4 K.N.	<i>E. cloacae</i>	800	400	>800	>800	800	800	+	—	—
	<i>E. faecalis</i>	50	50	50	50	50	50	—	—	—
5 I.F.	<i>P. capsicia</i>	12.5	12.5	200	25	6.25	3.13	+	—	—
	<i>P. aeruginosa</i>	50	50	50	50	50	50	+	—	—
6 K.T.	<i>Alaaligenes</i> sp.	200	200	>800	>800	400	200	+	—	—
	<i>A. calcoaceticus</i>	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	3.13	—	—	—
7 M.H.	<i>P. aeruginosa</i>	200	200	>800	>800	200	200	+	—	—
	<i>S. aureus</i>	0.78	0.78	1.56	1.56	0.78	0.78	—	—	—
8 B.O.	<i>E. faecalis</i>	50	50	50	50	50	50	—	—	—
	<i>P. mirabilis</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.39	—	—	—
9 T.M.	<i>P. aeruginosa</i>	200	200	>800	>800	200	200	+	—	—
	<i>E. faecalis</i>	0.78	0.78	1.56	1.56	0.78	0.78	—	—	—
10 T.K.	<i>S. aureus</i>	0.78	0.78	1.56	1.56	0.78	0.78	—	—	—
	<i>E. faecalis</i>	50	50	50	50	50	50	—	—	—
11 C.I.	<i>P. mirabilis</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.39	—	—	—
	<i>E. faecalis</i>	50	50	50	50	50	50	—	—	—
12 M.K.	<i>Flavobacterium</i> sp.	800	800	>800	>800	800	800	+	—	—
	<i>E. faecalis</i>	50	50	50	50	50	50	—	—	—
* Before treatment After treatment		** MIC of TIPC in the presence of CVA 2 $\mu$ g/ml								

MIC: ( $\mu$ g/ml)

Table 7-2 Correlation between MICs and bacteriological response in BRL 28500 treatment

Case No. (Name)	Species*	BRL 28500		TIPC		TIPC + CVA 2 **		Effect on Bacterium	Dr's evaluation
		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>		
13 S.I.	<i>S. marcescens</i> (-)	200	200	>800	>800	200	200	+	Excellent
14 E.A.	<i>E. faecalis</i> (-)	50	50	50	50	50	50	-	Good
15 K.M.	<i>M. morganii</i> <i>P. vulgaris</i> (-)	400	200	>800	800	400	400	+	Poor
16 H.K.	<i>P. mirabilis</i> (-)	0.78	0.78	0.78	0.78	0.2	0.2	-	Excellent
17 S.T.	<i>A. calcoaceticus</i> (-)	3.13	3.13	6.25	6.25	3.13	3.13	-	Good
18 Y.M.	<i>E. faecalis</i> (-)	50	50	50	50	50	50	-	Good
19 H.T.	<i>P. aeruginosa</i> (-)	6.25	3.13	3.13	3.13	1.56	1.56	-	Excellent
20 Y.O.	<i>E. cloacae</i> (-)	100	100	400	400	100	100	+	Good
21 K.N.	<i>E. coli</i> (-)	50	50	>800	>800	100	50	+	Good
22 T.A.	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> (-)	6.25	6.25	200	100	1.56	1.56	+	Excellent

\* Before treatment  
After treatment

\*\* MIC of TIPC in the presence of CVA 2 µg/ml

MIC : (µg/ml)

Table 8 Correlation between  $\beta$ -lactamase productivity and MIC against TIPC and BRL 28500 and bacteriological response

Inoculum size	No. of strains	$\beta$ -lactamase productivity		MIC against TIPC No. of strains	MIC against BRL 28500 No. of strains	Bacteriological response (Eradication ratio %)			
$10^6$ cfu/ml	26	Producing strains	13 (50%)	$\geq 50\mu\text{g}/\text{ml}$	12 (92.3%)	$\geq 50\mu\text{g}/\text{ml}$	9	8/9 (88.9)	11/12 (91.7%)
				$\leq 25\mu\text{g}/\text{ml}$	1 (0.8%)	$\geq 50\mu\text{g}/\text{ml}$	—	3/3	
		Non-producing strains	13 (50%)	$\geq 50\mu\text{g}/\text{ml}$	6 (46.2%)	$\geq 50\mu\text{g}/\text{ml}$	6	3/6 (50)	3/6 (50.0%)
				$\leq 25\mu\text{g}/\text{ml}$	7 (53.8%)	$\geq 50\mu\text{g}/\text{ml}$	—	7/7 (100)	
	26	Producing strains	13 (50%)	$\geq 50\mu\text{g}/\text{ml}$	13 (100%)	$\geq 50\mu\text{g}/\text{ml}$	10	9/10 (90)	12/13 (92.3%)
				$\leq 25\mu\text{g}/\text{ml}$	—	$\leq 25\mu\text{g}/\text{ml}$	3	3/3 (100)	
		Non-producing strains	13 (50%)	$\geq 50\mu\text{g}/\text{ml}$	7 (53.8%)	$\geq 50\mu\text{g}/\text{ml}$	7	4/7 (57.1)	4/7 (57.1%)
				$\leq 25\mu\text{g}/\text{ml}$	6 (46.2%)	$\leq 25\mu\text{g}/\text{ml}$	6	6/6 (100)	

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

も、本剤の臨床的有効性は十分満足できるものと考えられる。副作用としては 23 例中の 1 例に嘔気がみられたが重篤なものはなく、本剤は臨床的にも安全性が高い薬剤であると考えられた。

## 文 献

- 大越正秋、他：UTI 薬効評価基準（第2版）。Chemotherapy 28 : 324~341, 1980
- MIC 測定法改定委員会：最小発育阻止濃度(MIC) 測定再改定について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- O'CALLAGHAN, C. H.; A. MORRIS, S. M. KIRBY & A. H. SHINGLER: Novel method for detection of  $\beta$ -lactamase by using a chromogenic cephalosporin substrate. Antimicrob. Agents Chemother. 1(4) : 283~288, 1972
- 小酒井 望、他：尿路感染症分離菌 *Esherichia coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter* 及び *Proteus* に対する経口並びに注射用抗菌・抗生剤の抗菌力比

較（第3報 1981年）その2・感受性推移。Jpn. J. Antibiot. 36(6) : 1504~1519, 1983

- GEORGOPAPADAKOU, N. H. & F. Y. LIU: Binding of  $\beta$ -lactam antibiotics to penicillin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus faecalis*: relation to antibacterial activity. Antimicrob. Agents Chemother. 18 (5) : 834~836, 1980
- 横田 健： $\beta$ -lactam 薬剤の進歩、とくに Monobactam について。Jpn. J. Antibiot. 34(12) : 1525~1539, 1981
- 横田 健、関口玲子、東 映子：Clavulanic acid の  $\beta$ -lactamase 阻害様式と、 $\beta$ -lactamase 感受性抗生物質との協力作用の関係。Chemotherapy 30(S-2) : 11~19, 1982
- 藤井元広、中野 博、仁平寛巳：複雑性尿路感染症に対する Ticarcillin の使用経験。Chemotherapy 25(9) : 2857~2866, 1977

Table 9-1 Laboratory findings of BRL 28500

Case No. Name	RBC ( $\times 10^6$ )	Ht (%)	WBC (/ $\text{mm}^3$ )	Baso. (%)	Hemanalysis						Liver function				Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)		
					Eosino. (%)	Seg. (%)	Monocytic (%)	Plate. ( $\times 10^4$ )	Prot.T. (Sec.)	GOT (KA)	GPT (KA)	Al-P (KAU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (1h)			
1 Y.M.	B 366	13.1	38.9	3,100	4	25	9	20	36	4	15.6	10.4	98	86	9.3	0.6	329	13.0	0.4
	A 311	11.7	33.1	2,400	0	8	22	26	37	5	13.7	10.7	74	81	9.5	0.9	336	9.0	0.6
2 H.F.	B 310	10.3	29.2	4,100	1	3	15	40	24	6	17.3	9.6	14	3	6.9	0.4	336	16.0	1.0
	A 329	10.7	31.2	4,700	1	10	13	36	16	16	24.9	10.2	16	2	9.1	0.3	453	13.0	1.3
3 R.T.	B 283	8.2	25.1	6,200							42.1		13	11	5.5	0.2	14.0	1.1	
	A 299	9.1	27.1	5,200							42.0		15	10	5.7	0.2	12.0	1.0	
4 K.N.	B 287	9.3	27.8	4,800							4.6		11	12	5.7	0.6	13.0	1.1	
	A 233	7.8	23.0	3,600							6.1		21	24	6.6	0.5	14.0	0.9	
5 I.F.	B 324	7.3	25.0	8,900	0	0	16	65	17	2	42.3		25	16	15.5	0.4	43.8	1.9	
	A 341	7.8	25.6	9,300							45.7		28	8	19.4	0.2	30.8	1.8	
6 K.T.	B 358	11.2	33.1	5,400							26.7		16	13	6.5	1.0	11.8	0.7	-
	A 379	11.5	34.4	3,700							28.7		15	8	6.9	0.8	9.1	0.9	+
7 M.H.	B 377	10.6	33.8	10,800							14.3		16	7	10.8	0.3	8.0	0.6	
	A 395	11.3	36.0	12,400							19.2		16	8	10.5	0.3	11.0	0.9	
8 B.O.	B 421	14.2	42.6	5,400							39		30	9.0	0.7	8.0	0.7	-	5
	A 432	14.7	42.7	3,800							50		38	9.2	0.6	7.7	0.6	-	5
9 T.M.	B 354	10.2	31.3	7,900							24.0		10	4	8.4	0.4	17.6	0.7	-
	A 375	10.9	33.2	6,400							22.2		8	3	6.5	0.3	13.3	0.7	-
10 T.K.	B 488	13.0	45.3								22.3		13	11	7.1	0.4	17.9	0.8	-
	A 493	14.8	45.7								24.1		9	8	6.5	0.3	14.1	1.2	
11 C.I.	B 367	9.5	30.1	10,300	0	1	19	61	15	4	11.8		15	9	4.7	0.6	9.4	0.6	+
	A 343	8.9	27.9	7,200	0	3	39	47	10	0	36.6		16	11	4.6	0.3	7.4	0.5	3+
12 M.K.	B 406	10.1	32.0	4,900							20.4		19	13	6.5	0.3	12.9	0.6	
	A 424	10.2	32.5	5,300							24.2		17	11	6.6	0.4	13.6	0.6	+

B : Before

A : After

Table 9-2 Laboratory findings of BRL 28500

Case No.	Name	Hematology								Liver function																
		RBC ( $\times 10^6$ )	Hb (g/dL)	Ht (%)	WBC (/ $\mu\text{m}^3$ )	Baso. (%)	Eosino. (%)	Stab. (%)	Seg. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Plate. ( $\times 10^3$ ) (%)	Prot.T. (Sec.)	GOT (KA)	GPT (KA)	Al.P (KAU)	T-Bil (mg/dl) (W.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	ESR (1h)	CRP	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)		
13 S.I.	B	208	7.0	19.6	6,800							24.2	6	2	9.5	0.5	39.0	4.5	19	142	3.7	107				
	A	205	6.8	19.5	5,600							24.8	10	5	9.5	0.4	32.0	3.9		139	4.5	102				
14 E.A.	B	308	9.0	26.0	4,700	1	10	13	36	16	16	32.7	24	24	7.8	0.3	224	14.0	1.2	2+	132	140	4.3	105		
	A	334	9.2	27.9	5,100	4	5	22	26	32	6	33.2	21	19	7.0	0.3	317	12.0	1.1	2+	140	139	4.5	105		
15 K.M.	B	389	11.5	31.3	17,900	0	0	54	25	17	2	31.2	9.7	19	17	11.0	0.5	332	3.0	0.5	2+	50	135	4.8	94	
	A	367	11.0	32.3	17,400	0	5	47	32	7	7	28.3	9.7	19	19	11.9	0.6	316	4.0	0.6	3+	62	128	4.0	94	
16 H.K.	B	412	12.8	38.0	4,600	2	3	12	8	67	6	28.2	12	8	16.1	0.5	362	15.0	0.6	-	5	145	4.4	109		
	A	401	12.5	36.5	6,000	1	5	21	26	37	8	31.3	28	32	12.1	0.6	566	25.0	0.7	-	3	146	5.1	107		
17 S.T.	B	426	12.8	37.9	4,600							20.5	7	2	3.6	0.4	13.1	0.9	2+	18	141	3.7	100			
	A	425	12.7	38.4	4,200							22.8	8	5	4.5	0.2	13.1	1.0			144	3.9	102			
18 Y.M.	B	266	8.4	26.3	5,400							16.3	15	14	11.5	0.3	49.1	2.5	-	77	140	5.2	107			
	A	281	8.9	27.8	5,400							18.8	37	25	13.3	0.2	48.9	2.1		97	138	4.5	103			
19 H.T.	B	392	12.4	36.8	4,800							19.9	19	22	9.0	0.5	17.0	1.1		2	137	4.0	107			
	A	370	11.5	34.1	6,400							23.2	21	23	9.3	0.3	16.0	1.1			138	4.4	106			
20 Y.O.	B	373	11.3	34.1	8,200							43.0	16	11	7.6	0.4	41.0	2.4			137	5.0	103			
	A	392	11.6	34.9	7,900							23.3	13	13	8.1	0.3	32.0	2.3			137	4.4	102			
21 K.N.	B	180	5.4	15.7	7,100	12	3	29	27	23	6	44.6	31	23	3.7	0.3	17.0	1.0		20	140	4.4	105			
	A	365	10.8	32.5	7,200							42.1	29	14	3.8	0.3	14.0	1.0			138	4.1	105			
22 T.A.	B	359	11.6	34.0	6,000							26.6	59	632	5.5	0.9	12.0	0.9			134	3.5	99			
	A	362	11.7	34.2	5,800							25.8	60	613	5.7	1.0	13.0	1.0			135	3.6	101			
23 M.H.	B	324	11.5	35.2	8,100							42.4	25	17	9.7	0.5	21.0	1.1			131	4.9	98			
	A	313	11.2	35.0	6,500							24.5	23	13	9.8	0.4	11.5	0.9			136	4.4	98			

B : Before  
A : After

## EVALUATION OF BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

HIROYUKI MORIYAMA, NORIAKI SANDA, SHOZO SEKO,

TORU SUMII, HIROSHI NAKANO and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

TAKUYA OKUTANI, CHIKAO MASU, MITSUTO KODAMA

Department of Urology, Koseiren Onomichi General Hospital

A new antibiotic BRL 28500, comprising ticarcillin and clavulanic acid ( $\beta$ -lactamase inhibitor), was intravenously administered to 23 patients with complicated urinary tract infection.

The results were as follows: 22 patients were evaluated by the criteria of the UTI committee, but one is excluded because of *C. albicans* isolated. Excellent in 8 cases, moderate in 11 cases, poor in 3 cases and the overall effectiveness rate was 86.4% (19/22).

Bacteriological outcome was as follows: Eradicated in 23 strains (85.2%), persisted 4 strains (14.8%), out of 27 strains isolated.

As for side effects, nausea was observed in only one patient out of 23 patients and no abnormalities of laboratory findings were found.