

## 尿路感染症に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の使用経験

熊澤 淨一・松本 哲朗・北田真一郎

九州大学医学部泌尿器科学教室

真崎善二郎・中牟田誠一・井口厚司

佐賀医科大学外科学講座泌尿器科部門

坂本公孝・大島一寛・椎 教次

福岡大学医学部泌尿器科学教室

石澤 靖之・長田幸夫

宮崎医科大学泌尿器科学教室

平田 耕造・森田一喜朗

国立福岡中央病院泌尿器科

相戸賢二・神崎仁徳

浜の町病院泌尿器科

原 三信・副島 司

三信会原病院泌尿器科

尾本徹男・安増哲生

九州厚生年金病院泌尿器科

永芳弘之・平野 遙

新日鉄八幡病院泌尿器科

天野拓哉・水町義信

北九州市立若松病院泌尿器科

伊東健治

九州労災病院泌尿器科

安東 定

北九州市立小倉病院泌尿器科

岩坪暎二・岩川愛一郎

総合脊損センター泌尿器科

蓑田國廣・木宮公一

宮崎県立宮崎病院泌尿器科

平田 弘・宮崎徳義

広島赤十字病院泌尿器科

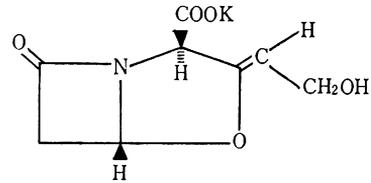
九州大学泌尿器科および関連 14 施設において、Ticarcillin (TIPC) と Clavulanic acid (CVA) の合剤である BRL 28500 の尿路感染症に対する有効性と安全性について検討した。試験期間は 1984 年 1 月より 12 月までで、慢性複雑性尿路感染症 45 例、急性単純性腎盂腎炎 1 例の合計 46 例について、BRL 28500 を 1 回 1.6 g または 3.2 g、1 日 2 回、5 日間連続で、点滴または静注投与した。

臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準（第二版）および同補遺に準じて行ったが、著効 7 例，有効 19 例，無効 14 例で有効率 65.0% であった。細菌学的には 51 株中 40 株消失し，78.4% の菌消失率であり， $\beta$ -lactamase 産生菌で 81.0% であり，非産生菌の 84.6% と同等の菌消失率であった。

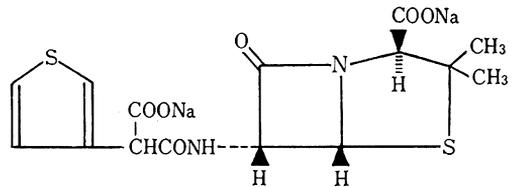
自他覚的副作用は全例において認められず，臨床検査値異常 5 例 6 件を認めたが，重篤なものはいなかった。

BRL 28500 は Ticarcillin (TIPC) と 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。CVA は英国ビーチャム社で開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤であり，Fig. 1 に示す化学構造式を有し，耐性菌の産生する  $\beta$ -lactamase (特にペニシラーゼ型) と不可逆的に結合し，その酵素活性を永久不活化する<sup>1)</sup>。我々は，すでに CVA と Amoxicillin (AMPC) の配合剤である BRL 25000 について臨床治験を経験し，CVA の配合による有用性を確認している<sup>2)</sup>。一方，TIPC はグラム陽性・陰性菌および嫌気性菌に対し，広範囲で強力な殺菌力を有する注射用ペニシリン系抗生物質で，忍容性が良好で，主として中等度から重度の感染症に広く使用されている<sup>3)</sup>。TIPC はセファロスポリナーゼ型の  $\beta$ -lactamase に安定であるが，ペニシラーゼ型の  $\beta$ -lactamase に不安定で加水分解を受けやすい。CVA はペニシラーゼ型の  $\beta$ -lactamase に強い阻害作用を有しており，TIPC と CVA の配合剤である BRL 28500 は全ての型の  $\beta$ -lactamase に対して安定となる。TIPC はすでに広く臨床に供され，その安全性については確立されており，また，CVA および BRL 28500 も動物およびヒトにおける各種安全性試験が実施され，配合剤とすることによる影響は特に認められていない。さらに，TIPC と CVA の薬力学的な挙動は，それぞれの単独投与とはほぼ同等で良好な血中濃度が得られ，尿中への排泄も速やかであることが報

Fig. 1 Chemical structures of CVA and TIPC



Potassium clavulanate



Sodium ticarcillin

告されている<sup>1)</sup>。

このような基礎的成績をふまえ，我々は九州大学泌尿器科および関連施設において尿路感染症患者に本剤を投与する機会を得たのでその臨床成績を報告する。

I. 投与対象と投与方法

投与対象は九州大学泌尿器科とその関連 14 施設に 1984 年 1 月より 12 月までの間に入院した複雑性尿路感染症 45 例と急性単純性腎盂腎炎 1 例の合計 46 症例であった。男性 34 例，女性 12 例で，年齢は 35 歳から

Fig. 2 Correlogram between MIC of BRL 28500 and TIPC

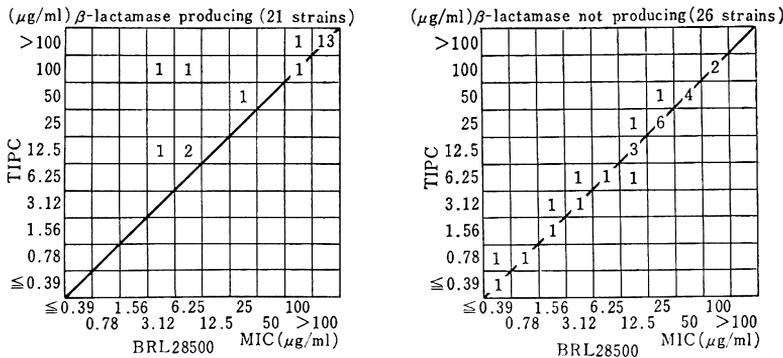


Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with BRL 28500

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment			Pyuria <sup>a)</sup>	Species	Count (/ml)	Bacteriuria <sup>a)</sup>		Evaluation		Side effect
				Dose (g×/day)	Route	Duration (day)				TIPC	MIC (10 <sup>6</sup> ) BRL 28500	UTI	Dr.	
1	58 M	C.C.C. <sup>b)</sup> Bladder tumor	G-4	1.6×2	D.I.	5	±	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>			Poor	Poor	—
2	73 M	C.C.C. B.P.H. <sup>c)</sup>	G-1	1.6×2	D.I.	5	+	<i>E. aerogenes</i> <i>E. aerogenes</i>	≥10 <sup>5</sup> <10 <sup>3</sup>			Moderate	Moderate	—
3	64 F	C.C.P. <sup>d)</sup> Renal stone		1.6×2	D.I.	5	+	N.F. (—)	10 <sup>3</sup>			Dropout	Unknown	—
4	45 F	C.C.P. Urethral stone	G-6	1.6×2	D.I.	5	+	<i>P. cepacia</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>P. cepacia</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>			Poor	Poor	—
5	35 F	C.C.P. V.U.R. <sup>e)</sup>		1.6×2	D.I.	5	+	<i>T. glabrata</i> <i>T. glabrata</i>				Dropout	Unknown	—
6	58 M	C.C.C. B.P.H.	G-1	1.6×2	D.I.	5	±	<i>P. aeruginosa</i> (—)	10 <sup>7</sup>	25	25	Moderate	Moderate	—
7	51 F	C.C.P. Renal stone	G-6	1.6×2	D.I.	5	±	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. albicans</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>4</sup>	3.13 12.5 12.5	3.13 6.25 12.5	Poor	Moderate	—
8	80 M	C.C.C. Neurogenic bladder	G-5	1.6×2	D.I.	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>Alcaligenes</i> sp. (—)	10 <sup>6</sup>	50 6.25	3.13 3.13	Moderate	Moderate	—
9	47 M	C.C.C. Neurogenic bladder		1.6×2	D.I.	3	±	<i>S. marcescens</i> (—)	10 <sup>5</sup>	50	50	Dropout	Poor	Eosino- phil ↑
10	53 F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	1.6×2	D.I.	5	±	<i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Alcaligenes</i> sp.	10 <sup>6</sup> 10 <sup>4</sup>	100 50 800	100 25 200	Moderate	Moderate	—
11	62 M	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	1.6×2	D.I.	5	±	<i>P. aeruginosa</i> (—)	10 <sup>7</sup>	12.5	12.5	Moderate	Moderate	Cylin- duria ↑

<sup>a)</sup> Before treatment

After treatment

<sup>b)</sup> C.C.C. : Chronic complicated cystitis

<sup>c)</sup> B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

<sup>d)</sup> C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

<sup>e)</sup> V.U.R. : Vesico ureteral reflux

<sup>f)</sup> A.S.P. : Acute simple pyelonephritis

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment			Pyuria <sup>a)</sup>	Bacteriuria <sup>a)</sup>					Evaluation		Side effect
				Dose (g×/day)	Route	Duration (day)		Species	Count (/ml)	TIPC	MIC (10 <sup>6</sup> ) BRL 28500	β-lactamase	UTI	Dr.	
12	79 F	C.C.P. Nephroptosis	G-5	1.6×2	D.I.	5	#	<i>S. marcescens</i> <i>P. morgani</i>	10 <sup>7</sup>	200 200	200 200	(+) (+)	Moderate	Moderate	-
13	76 M	C.C.C. Post prostatectomy	G-6	1.6×2	D.I.	5	#	Coagulase (-) <i>Staphylococcus marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	>800 >800	>800 >800	(+) (+)	Moderate	Excellent	-
14	68 F	C.C.P. Urethral fistula	G-1	1.6×2	D.I.	5	#	<i>A. faecalis</i>	10 <sup>6</sup>	0.2	0.2	(-)	Moderate	Excellent	-
15	84 F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-1	1.6×2	D.I.	5	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup>	50	50	(-)	Poor	Excellent	-
16	78 M	C.C.C. Bladder tumor	G-6	1.6×2	D.I.	5	#	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>	10 <sup>7</sup>	100 .25	6.25 25	(+) (-)	Poor	Moderate	-
17	58 M	C.C.C. Bladder stone	G-5	1.6×2	D.I.	5	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>Candida</i> sp.	10 <sup>6</sup>	6.25 12.5	12.5 3.13	(-) (+)	Moderate	Moderate	-
18	61 M	C.C.C. Post prostatectomy	G-2	1.6×2	D.I.	5	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	25	25	(-)	Poor	Poor	-
19	84 M	C.C.C. B.P.H.	G-4	1.6×2	I.V.	5	#	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 <sup>7</sup>	100	100	(-)	Excellent	Excellent	-
20	68 M	C.C.C. Urethral stricture	G-1	1.6×2	I.V.	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	>800	>800	(+)	Poor	Moderate	-
21	57 M	C.C.P. Nephroptosis	G-5	1.6×2	D.I.	5	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. putida</i> <i>T. glabrata</i>	10 <sup>6</sup>	25 >800	12.5 >800	(-) (+) (-) (+)	Poor	Poor	-

a) C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

e) V.U.R. : Vesico ureteral reflux

f) A.S.P. : Acute simple pyelonephritis

a) Before treatment

After treatment

b) C.C.C. : Chronic complicated cystitis

c) B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment			Pyuria <sup>a)</sup>	Bacteriuria <sup>a)</sup>				Evaluation		Side effect	
				Dose (g×/day)	Route	Duration (day)		Species	Count (/ml)	TIPC	MIC (10 <sup>6</sup> ) BRL 28500	β-lactamase	UTI		Dr.
22	82 M	C.C.C. Post prostatectomy	G-6	1.6×2	D.I.	5	##	<i>Alcaligenes sp.</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	0.78 800	0.78 400	(-) (+)	Poor	Moderate	-
23	81 M	C.C.C. Post prostatectomy	G-2	1.6×2	D.I.	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>C. freundii</i>	10 <sup>7</sup>	>800	25 800	(-) (+)	Poor	Poor	-
24	77 M	C.C.C. Neurogenic bladder	G-1	1.6×2	D.I.	5	-	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. pseudoaeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	25 25	25 12.5	(-) (-)	Moderate	Excellent	-
25	76 M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	1.6×2	D.I.	5	+	<i>S. marcescens</i> (-)	10 <sup>7</sup>	200	200	(+)	Excellent	Excellent	-
26	77 M	C.C.C. Post prostatectomy	G-2	1.6×2	I.V.	5	##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup> <10 <sup>5</sup>	>800 >800	200 200	(+) (+)	Moderate	Moderate	-
27	83 F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	1.6×2	I.V.	5	##	<i>S. marcescens</i> (-)	10 <sup>6</sup>	>800	200	(+)	Moderate	Moderate	-
28	64 F	C.C.P. Renal stone	G-3	1.6×2	D.I.	5	##	<i>K. pneumoniae</i> (-)	10 <sup>7</sup>	100	3.13	(+)	Excellent	Excellent	-
29	59 F	C.C.P. Renal stone	G-3	1.6×2	I.V.	5	##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	>800 >800	200 200	(+) (+)	Poor	Poor	-
30	77 M	C.C.C. B.P.H.	G-5	1.6×2	D.I.	5	##	<i>Flavobacterium sp.</i> <i>E. faecalis</i> (-)	10 <sup>5</sup>	50 50	25 50	(+) (-)	Excellent	Poor	PLT ↓
31	71 M	C.C.C. Bladder tumor		1.6×2	D.I.	5	+	<i>Penicillium sp.</i> (-)					Dropout	Poor	-
32	81 M	C.C.C. Prostatic tumor	G-4	1.6×2	D.I.	5	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. albicans</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	>800	100	(+)	Poor	Moderate	-

<sup>a)</sup> Before treatment<sup>b)</sup> After treatment<sup>a)</sup> C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis<sup>a)</sup> V.U.R. : Vesico ureteral reflux<sup>b)</sup> A.S.P. : Acute simple pyelonephritis<sup>b)</sup> C.C.C. : Chronic complicated cystitis<sup>c)</sup> B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

Table 1-4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with BRL 28500

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment			Pyuria <sup>a)</sup>	Species	Count (/ml)	Bacteriuria <sup>a)</sup>			Evaluation		Side effect
				Dose (g×/day)	Route	Duration (day)				MIC (10 <sup>6</sup> )	TIPC	BRL 28500	β-lactamase	UTI	
33	81 M	C.C.P. Neurogenic bladder	G-1	3.2×2	D.I.	5	## —	<i>P. aeruginosa</i> (—)	10 <sup>5</sup>	25	25	(—)	Excellent	Excellent	—
34	73 M	C.C.C. Prostatic tumor	G-6	3.2×2	D.I.	5	# ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>Candida</i> sp.	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	100 50	100 50	(+) (—)	Moderate	Excellent	—
35	58 M	C.C.C. Urethral stricture	G-4	3.2×2	D.I.	5	## ±	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>6</sup>	0.78	0.39	(—)	Moderate	Excellent	—
36	55 M	C.C.P. Vesical diverticulum		3.2×2	D.I.	5	+ —	Coagulase (—) <i>Staphylococcus</i> <i>S. epidermidis</i> (—)	10 <sup>3</sup>	3.13 1.56	6.25 1.56	(+) (+)	Dropout	Moderate	—
37	53 M	C.C.P. V.U.R.	G-1	3.2×2	D.I.	5	## —	<i>E. aerogenes</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>7</sup> <10 <sup>3</sup>	3.13 6.25	1.56 6.25	(—) (—)	Excellent	Excellent	ESR ↑
38	49 M	C.C.C. Post prostatectomy	G-2	3.2×2	D.I.	5	## +	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>7</sup>	6.25	6.25	(—)	Moderate	Moderate	—
39	53 M	C.C.C. Post prostatectomy	G-2	3.2×2	D.I.	5	## ##	<i>S. epidermidis</i> (—)	10 <sup>5</sup>	12.5	6.25	(+)	Moderate	Moderate	—
40	44 M	C.C.P. V.U.R.	G-1	3.2×2	D.I.	5	## ±	<i>P. aeruginosa</i> (—)	10 <sup>4</sup>	12.5	12.5	(—)	Moderate	Moderate	—
41	87 M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	3.2×2	D.I.	5	## #	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	12.5 800	12.5 800	(—) (+)	Poor	Fair	—
42	64 M	C.C.C. B.P.H.	G-4	3.2×2	D.I.	5	## —	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>7</sup>	1.56	1.56	(—)	Excellent	Excellent	—

<sup>a)</sup> C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

<sup>b)</sup> V.U.R. : Vesico ureteral reflux

<sup>c)</sup> A.S.P. : Acute simple pyelonephritis

<sup>a)</sup> Before treatment

After treatment

<sup>b)</sup> C.C.C. : Chronic complicated cystitis

<sup>c)</sup> B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

Table 1-5 Clinical summary of complicated UTI cases treated with BRL 28500

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment			Pyuria <sup>a)</sup>	Bacteriuria <sup>a)</sup>				Evaluation		Side effect	
				Dose (g×/day)	Route	Duration (day)		Species	Count (/ml)	TIPC	MIC (10 <sup>6</sup> )	β-lactamase	UTI		Dr.
43	35 M	C.C.P. Renal stone	G-3	3.2×2	D.I.	5	# +	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 <sup>7</sup>	>800	400	(+)	Moderate	Excellent	-
44	65 M	C.C.C. Post prostatectomy	G-2	3.2×2	D.I.	5	# #	<i>E. cloacae</i> (-)	10 <sup>6</sup>	>800	400	(+)	Moderate	Excellent	-
45	77 M	C.C.C. B.P.H.	G-1	3.2×2	D.I.	5	# +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	25 50	25 50	(-) (-)	Poor	Excellent	-
46	35 F	A.S.P. <sup>b)</sup> (-)	-	3.2×2	D.I.	5	# -	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup>	1.56	1.56	(-)		Excellent	Eosinophil ↑ Monocyte ↑

<sup>a)</sup> Before treatment  
After treatment

<sup>b)</sup> C.C.C. : Chronic complicated cystitis

<sup>c)</sup> B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

<sup>d)</sup> C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

<sup>e)</sup> V.U.R. : Vesico ureteral reflux

<sup>f)</sup> A.S.P. : Acute simple pyelonephritis

Table 2 Overall clinical efficacy of BRL 28500 in complicated UTI (Total)

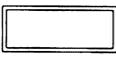
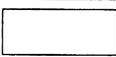
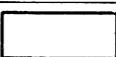
Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	7	6	6
Decreased			2	2 ( 5.0%)
Replaced	3	2	5	10 (25.0%)
Unchanged	2	2	5	9 (22.5%)
Efficacy on pyuria	12 (30.0%)	10 (25.0%)	18 (45.0%)	40
 Excellent	7 (17.5%)			Overall effectiveness rate  26/40 (65.0%)
 Moderate	19			
 Poor	14			

Table 3 Clinical efficacy according to the dosage administrated

Dose	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effective rate
1.6g×2/day	28	4	12	12	57.1%
3.2g×2/day	12	3	7	2	83.3%
Total	40	7	19	14	65.0%

Table 4 Overall clinical efficacy of BRL 28500 classified by the type of infection (Total)

Group		No. of patients (Shared rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	10 (25.0%)	2	5	3	70.0%
	2nd group (Post prostatectomy)	6 (15.0%)		4	2	66.7%
	3rd group (Upper UTI)	3 ( 7.5%)	1	1	1	66.7%
	4th group (Lower UTI)	10 (25.0%)	3	4	3	70.0%
	Sub total	29 (72.5%)	6	14	9	69.0%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	5 (12.5%)	1	3	1	80.0%
	6th group (Catheter not indwelt)	6 (15.0%)		2	4	33.3%
	Sub total	11 (27.5%)	1	5	5	54.5%
Total		40	7	19	14	65.0%

Table 5 Bacteriological response to BRL 28500 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. aureus</i>	2	2(100%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1(100%)	
Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>	1	1(100%)	
<i>E. faecalis</i>	3	3(100%)	
<i>E. coli</i>	4	4(100%)	
<i>C. freundi</i>	1	1(100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	3	3(100%)	
<i>Klebsiella</i> sp.	1	1(100%)	
<i>E. cloacae</i>	1	1(100%)	
<i>E. aerogenes</i>	2	1( 50%)	1
<i>S. marcescens</i>	10	5( 50%)	5
<i>P. morgani</i>	1	1(100%)	
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1(100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	16	12( 75%)	4
<i>P. cepacia</i>	1		1
<i>A. faecalis</i>	1	1(100%)	
<i>Alcaligenes</i> spp.	2	2(100%)	
Total	51	40( 78.4%)	11

\* Regardless of bacterial count

87歳に分布していた。投与方法は1回1.6gないし3.2gの朝・夕2回静注および点滴静注投与で投与期間は5日間とした。

## II. 臨床効果および副作用の判定

本剤投与開始日と投与終了翌日に臨床症状の観察と検査を行い、臨床効果はUTI薬効評価基準(第二版)<sup>9)</sup>および同補遺<sup>9)</sup>に準じて判定した。副作用についてはアレルギー反応など自覚的症狀を検討し、投与前後の臨床検査として一般血液検査(RBC, Hb, Ht, WBC, Pltsなど)血液生化学検査(GOT, GPT, ALP, BUN, Crなど)、一般尿検査(蛋白, 糖, ウロビリノーゲンなど)を測定した。

## III. 成績

45例の複雑性尿路感染症に本剤を投与し、32例は1回1.6g, 13例は1回3.2gの投与であった(Table 1)。UTI薬効評価基準に合致した症例は40例で、著効7例、有効19例、無効14例で総合有効率65.0%であった(Table 2)。投与量別には1回1.6g投与群では28例中著効4例、有効12例で有効率57.1%、1回3.2g投与群では12例中著効3例、有効7例で有効率

83.3%であった(Table 3)。疾患病態群別では、第1群70.0%、第2群66.7%、第3群66.7%、第4群70.0%、第5群80.0%、第6群33.3%であり、第1群および第5群のカテーテル留置症例においても有効率が高かった(Table 4)。

細菌学的効果では分離菌51株のうち40株消失し、菌消失率78.4%であった。*E. faecalis*を含めグラム陽性菌7株は全て消失し、グラム陰性菌でも*E. coli*, *Klebsiella* sp., *Alcaligenes* spp.などはすべて消失したが、*S. marcescens*は10株中5株、*P. aeruginosa*は16株中4株残存した(Table 5)。MICと細菌学的効果の関係をTable 6に示した。12.5 μg/ml以下のMICを示した株は18株中17株消失した。*S. marcescens*の9株はすべて100 μg/ml以上のMICを示した。*P. aeruginosa*では25 μg/mlにMICのピークがみられた。β-lactamase産生について検討された菌株は47株で、そのうち21株がβ-lactamase産生株であり、その細菌学的効果との関係をTable 7に示した。グラム陽性菌では4株がβ-lactamase産生株であったが、4株とも菌は消失した。グラム陰性菌では17株がβ-lactamase産生株であったが、13株(76.5%)消失した。β-lactamase産生株も非産生株も細菌学的効果に違いがなかった。*S. marcescens*は9株全てがβ-lactamase産生株であったが、そのうち5株が菌消失した。*P. aeruginosa*では2株がβ-lactamase産生株であり、2株とも消失した。次に、β-lactamase産生株21株のうち、TIPCに対するMICが50 μg/ml以上であったものは18株であったが、このうち3株は本剤に対するMICが25 μg/ml以下を示し、細菌も全て消失した。β-lactamase非産生株では1例の例外を除いてTIPCと本剤のMICに大きな変動はなかった(Table 8)。MIC分布とTIPCおよび本剤のMIC相関図をTable 9, Fig. 2に示したが、β-lactamase産生株ではTIPCに対するMICに比してBRL 28500に対するMICが感受性側に偏位した株が7株みられた。本剤の投与後出現菌はグラム陽性菌3株、グラム陰性菌6株、真菌5株であった(Table 10)。

安全性に関しては投与された全症例について検討したが、自・他覚的副作用は全く認めなかった。Table 11に本剤投与前後の主な臨床検査値を示したが、大きな変動をみなかった。Table 12に臨床検査値の変動に対する主治医の判定との関係を示したが、本剤と関係あるかもしれないと判定された変動が5例6件にみられ、好酸球、単球、血小板、血沈、円柱尿などであった。

## IV. 考察

尿路感染症においては広い抗菌スペクトラムを有し、尿中排泄率が良好で、しかも安全性の高いβ-lactam系

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response in BRL 28500 treatment ( $10^6$  cells/ml)

Isolates	MIC ( $\mu$ g/ml) Inoculum size $10^6$ cells/ml										Not done	Total	
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>S. aureus</i>				1/1	1/1								2/2
<i>S. epidermidis</i>					1/1								1/1
Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>										1/1			1/1
<i>E. faecalis</i>								3/3					3/3
<i>E. coli</i>	1/1		1/1	1/1	1/1								4/4
<i>C. freundii</i>									1/1				1/1
<i>K. pneumoniae</i>				1/1	1/1					1/1			3/3
<i>Klebsiella</i> sp.											1/1		1/1
<i>E. cloacae</i>										1/1			1/1
<i>E. aerogenes</i>			1/1									0/1	1/2
<i>S. marcescens</i>										5/9		0/1	5/10
<i>P. morgani</i>										1/1			1/1
<i>Flavobacterium</i> sp.							1/1						1/1
<i>P. aeruginosa</i>						4/5	5/7	0/1	2/2	1/1			12/16
<i>P. cepacia</i>												0/1	0/1
<i>A. faecalis</i>	1/1												1/1
<i>Alcaligenes</i> spp.		1/1		1/1									2/2
Total	2/2	1/1	2/2	4/4	4/4	4/5	6/8	3/4	4/4	9/13	1/4		40/51

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 7  $\beta$ -lactamase activity and bacteriological response to BRL 28500 on clinical isolates from complicated UTI

Isolates	$\beta$ -lactamase (+)		$\beta$ -lactamase (-)	
	No. of strains	Bacteriological effect	No. of strains	Bacteriological effect
<i>S. aureus</i>	2	2/2 (100%)		
<i>S. epidermidis</i>	1	1/1 (100%)		
<i>E. faecalis</i>			3	3/3 (100%)
Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>	1	1/1 (100%)		
Subtotal	4	4/4 (100%)	3	3/3 (100%)
<i>E. coli</i>			4	4/4 (100%)
<i>C. freundii</i>			1	1/1 (100%)
<i>K. pneumoniae</i>	3	3/3 (100%)		
<i>E. cloacae</i>	1	1/1 (100%)		
<i>E. aerogenes</i>			1	1/1 (100%)
<i>S. marcescens</i>	9	5/9 (55.6%)		
<i>P. morgani</i>	1	1/1 (100%)		
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1/1 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	2	2/2 (100%)	14	10/14 (71.4%)
<i>A. faecalis</i>			1	1/1 (100%)
<i>Alcaligenes</i> spp.			2	2/2 (100%)
Subtotal	17	13/17 (76.5%)	23	19/23 (82.6%)
Total	21	17/21 (81.0%)	26	22/26 (84.6%)

Table 8 MIC of BRL 28500, TIPC and bacteriological response on clinical isolates from complicated UTI

$\beta$ -lactamase activity	No. of strains	Sensitivity of TIPC		Sensitivity of BRL 28500		Bacteriological effect
		$\geq 50 \mu\text{g/ml}$		$\geq 50 \mu\text{g/ml}$		
( + )	21	$\geq 50 \mu\text{g/ml}$	18	$\geq 50 \mu\text{g/ml}$	15	11/15 ( 73.3%)
				$\leq 25 \mu\text{g/ml}$	3	3/3 (100%)
		$\leq 25 \mu\text{g/ml}$	3	$\geq 50 \mu\text{g/ml}$	0	—
				$\leq 25 \mu\text{g/ml}$	3	3/3 (100%)
( - )	26	$\geq 50 \mu\text{g/ml}$	7	$\geq 50 \mu\text{g/ml}$	6	5/6 ( 83.3%)
				$\leq 25 \mu\text{g/ml}$	1	1/1 (100%)
		$\leq 25 \mu\text{g/ml}$	19	$\geq 50 \mu\text{g/ml}$	0	—
				$\leq 25 \mu\text{g/ml}$	19	16/19 ( 84.2%)

Table 9 Sensitivity distribution and correlogram of MIC of total isolated organisms

Drug	$\beta$ -lactamase activity	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) inoculum size $10^6$ cells/ml									
			$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	$\geq 100$
BRL 28500	( + )	21				2	3		1		2	13
TIPC		21						3		1	3	14
BRL 28500	( - )	26	2	1	2	2	1	5	7	4	2	
TIPC		26	1	2	1	2	3	3	7	5	2	

Table 10 Strains\* appearing after BRL 28500 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>S. epidermidis</i>	1 ( 7.1%)
Coagulase ( - ) <i>Staphylococcus</i>	1 ( 7.1%)
<i>E. faecalis</i>	1 ( 7.1%)
<i>C. freundii</i>	1 ( 7.1%)
<i>P. aeruginosa</i>	2 (14.3%)
<i>P. putida</i>	1 ( 7.1%)
<i>P. pseudoalcaligenes</i>	1 ( 7.1%)
<i>Alcaligenes</i> sp.	1 ( 7.1%)
<i>C. albicans</i>	2 (14.3%)
<i>Candida</i> spp.	2 (14.3%)
<i>T. glabrata</i>	1 ( 7.1%)
Total	14

\* Regardless of bacterial count

抗生物質が多用されている。その反面、耐性菌も多くみられ、その耐性機構の主なものには  $\beta$ -lactamase によるとされている。 $\beta$ -lactamase 阻害剤である CVA はすでに AMPC との合剤、すなわち BRL 25000 として開発試用され、我々も若干の臨床経験を有している。その有効率は 70% と経口剤としては注目に値する数値を得ている<sup>2)</sup>。

TIPC と CVA の合剤である BRL 28500 は慢性複雑性尿路感染症に対して、65.0% の総合有効率を示し、しかも、疾患病態群別にみても、第 1 群、第 5 群のカテーテル留置症例にも 70.0%、80.0% と高い有効率が得られた。

細菌学的にもグラム陽性・陰性菌共に良好な消失率を示し、抗菌スペクトラムの広さを示している。さらに、 $\beta$ -lactamase 非産生菌では 84.6% の菌消失率であったが、 $\beta$ -lactamase 産生菌においても 81.0% と非産生菌と同様の細菌学的効果が得られ、CVA の添加による効果が示唆された。 $\beta$ -lactamase 産生グラム陽性菌の 17 株中 13 株は消失したが、*S. marcescens* の 9 株中 4 株は残存した。分離された *S. marcescens* の 9 株とも BRL 28500, TIPC 共に MIC は  $100 \mu\text{g/ml}$  以上で、*S. marcescens* では  $\beta$ -lactamase 以外の要因も加味されているのかもしれない。

安全性に関しては投与された 46 症例すべてに副作用なく、目立った臨床検査値の異常変動もなく、問題ないものと思われた。

以上より BRL 28500 は TIPC に CVA が添加されたことにより、抗菌力が増強され、カテーテル留置症例をはじめとする難治性の複雑性尿路感染症に対して有効性の高い薬剤であり、安全性に関しても問題なく、有用性の高い薬剤であることが示唆された。

Table 11-1 Laboratory findings before and after administration of BRL 28500

Case No.	Sex	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		S-GOT (U)		S-CPT (U)		Al-P (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	M	480	513	14.5	15.4	43.7	46.2	8,000	4,900			50	27	44	51	93	89	13	11	0.8	0.7
2	M	391	392	12.0	11.6	35.3	35.7	5,100	5,000	28.5								62	39	3.7	2.8
3	F	445	447	14.2	14.3	40.7	42.0	5,100	4,700			19	24	21	24	151	154	17	15	1.1	1.0
4	F	364	330	10.1	9.6	30.6	28.9	8,700	6,400			25	14	33	19	91	95	13	14	0.9	0.9
5	F	322	372	9.3	10.8	28.6	31.5	8,100	6,900			17	25	11	31	64	69	7	10	0.8	0.7
6	M	527	533	15.5	15.2	46.4	46.1	10,000	8,000			26	21	27	23	103	100	18	10	1.2	1.1
7	F	333	337	10.1	10.1	30.0	30.4	4,900	4,200	18.3		11	24	12	20	95	103	49	49	4.6	4.7
8	M	350	353	11.8	11.9	35.3	35.4	2,900	4,000	14.6		10	12	7	8	8.0*	7.0*	21.0	18.3	0.90	0.89
9	M	483	467	13.6	13.1	41.5	40.1	6,200	5,400	25.5		13	14	10	13	5.4*	5.2*	13.7	13.3	1.06	0.97
10	F	386	385	12.8	13.1	37.2	36.5	5,200	4,300	27.1		22	21	16	14	7.0*	7.0*	8	7	0.8	0.9
11	M	400	421	13.6	14.0	37.2	38.8	5,300	4,200	24.6		16	10	15	9	10.0*	10.0*	19	15	1.2	1.2
12	F		328		11.0		33.1		9,400	27.4		29		7		7.6*			16.1		1.2
13	M	373	396	11.9	12.7	34.4	36.2	7,100	5,600	18.4		14	14	7	7	6.8*	8.0*	20.2	15.7	0.9	0.9
14	F	327	328	10.4	10.3	31.5	31.2	4,900	4,700	32.2		90	88	38	39			28.0	26.7	1.5	1.5
15	F	375	381	11.7	11.8	35.8	36.9	3,900	3,200	21.5		15	16	9	7	8.5*	8.1*	18.0	15.6	1.0	0.9
16	M	463	429	11.7	10.9	35.9	32.6	6,700	5,600	31.7		14	17	9	13	10.7*	10.1*	14.2	15.1	1.1	1.1
17	M	510	488	15.1	14.6	44.7	42.8	6,800	6,400	26.5		15	11	12	9	6.7*	5.9*	13.8	15.1	1.0	1.0
18	M	344	326	12.2	11.6	35.3	35.3	9,500	8,800			78	38	111	61	25.7*	18.7*	19.8	12.7	0.92	0.85
19	M	396	411	12.6	12.9	37.4	39.5	5,300	6,000	28.3		84	38	53	35	313	308	18.9	24.7	1.0	
20	M	359	333	12.6	11.5	37.4	33.7	8,000	3,500			28	19	23	20	130	141	17.7	16.9	0.9	0.8
21	M	464	409	13.9	13.0	43.0	40.0	3,400	3,100	22.0		16	15	13	7	138	117	21	20	2.1	1.9
22	M	372	387	11.7	12.5	33.9	35.4	6,800	6,800	25.5		25	19	11	10	5.7*	5.6*	9.8	9.2	0.7	0.9
23	M	326	334	10.3	10.6	30.0	31.2	7,800	6,800	36.5		18	14	3	4	6.4*	5.9*	9.9	9.8	0.7	0.7

B : Before A : After \* KAU

Table 11-2 Laboratory findings before and after administration of BRL 28500

Case No.	Sex	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
24	M	409	388	12.7	12.3	37.4	36.2	16,100	6,900	37.0	29.8	27	31	33	34	11.6*	9.6*	22	19	1.5	1.2
25	M	305	323	10.2	10.6	29.6	31.4	6,900	5,900	31.1	26.0	41	27	77	41	9.7*	9.9*	13	10	0.9	0.8
26	M	397	394	12.0	11.8	36.5	36.3	7,400	5,900	34.2	33.7	19	20	10	10	5.2*	5.3*	12.1	14.2	0.9	1.0
27	F	298	267	9.4	8.3	29.4	26.2	5,500	4,800	31.9	30.0	9	8	3	4	4.4*	4.0*	19.3	19	1.2	1.1
28	F	433	430	12.8	12.7	36.6	36.5	7,500	7,000	28.8	22.6	21	19	6	9	10.0*	10.4*	14.5	14.5	1.06	0.95
29	F	329	361	10.5	11.4	33.4	36.7	3,800	3,400	39.3	19.4	33	32	21	24	6.7*	6.0*	11	12	0.8	0.7
30	M	502	434	13.9	12.0	39.4	34.4	5,500	5,200	17.3	7.4	23	19	8	7	5.3*	4.6*	24.4	16.9	0.9	0.9
31	M	369	386	8.8	9.1	28.9	29.1	5,400	5,100	24.8	29.7	19	16	14	13					0.9	1.0
32	M	377	366	11.6	11.4	34.5	34.7	7,200	7,900	22.5	24.0	16	13	8	9	5.9*	5.7*	10	13.6	0.8	0.7
33	M	370	335	12.0	10.8	34.8	31.6	8,200	7,400	12.9	20.9	24	18	26	12	45	40	36	23	3.2	2.7
34	M	379	381	12.4	12.6	34.8	36.6	7,800	10,200	31.0	41.1	25	27	22	24	61	64	19	20	1.5	1.2
35	M	462	474	16.6	17.0	47.5	49.0	13,100	6,600	16.4	19.7	28	24	33	35	7.2*	7.1*	9	16	1.4	1.1
36	M	489	432	15.9	14.0	46.5	41.5	7,200	4,500	21.7	19.1	15	14	19	23	6.0*	5.9*	12	11	0.7	0.8
37	M	409	379	8.1	7.6	28.6	26.2	16,900	4,900	56.2	66.2	12	28	10	25	16.0*	16.0*	32	18	1.7	1.5
38	M	392	371	11.9	11.7	36.6	35.9	10,200	6,300	26.1	25.0	14	13	16	11	7.0*	6.0*	13	15	0.8	0.7
39	M	428	416	13.7	13.2	40.1	39.5	7,200	9,300			12	12	8	8	14.0*	14.0*	19	20	1.2	1.2
40	M	364	365	9.8	9.7	29.7	29.5	17,300	6,500			21	16	11	8	10.0*	7.0*	9	10	1.5	0.9
41	M	458	493	11.7	12.6	37.8	40.8	10,600	11,100	38.7	36.2	14	16	5	6	10.6*	12.7*	29.4	27.9	2.3	2.3
42	M	419	390	14.0	12.8	42.5	38.9	13,500	5,600	16.7	21.7	11	17	6	14	5.8*	8.0*	11.8	13.7	1.1	1.0
43	M	421	407	12.6	12.2	37.7	35.4	8,700	7,200	34.1	31.8	23	21	27	27	7.0*	8.1*	13	12	1.3	1.3
44	M	355	388	12.6	13.6	36.9	40.7	5,900	5,800	24.8	26.6	36	26	62	43	7.2*	6.8*	12	12	0.8	0.8
45	M	372	338	11.7	10.6	35.5	31.8	7,300	6,000	22.2	18.5	19	14	13	12	4.4*	4.4*	31	23	1.9	1.7
46	F	396	411	13.6	14.1	40.4	41.6	10,400	4,900	18.7	26.5	19	16	17	18	7.0*	6.9*	9.7	11.7	0.98	1.03

B : Before A : After \* KAU

Table 12 Changes in laboratory test results

( ): %

Item	Total No. of patients evaluated	Doctor's evaluation								
		Aggravated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not	Subtotal		
RBC	45								40	5
WBC	45								34	11
Hb	45					1		1 (2.2)	39	5
Ht	45					1		1 (2.2)	40	4
Eosinophil	25			2	2 (8.0)				22	1
Monocyte	25			1	1 (4.0)				24	0
Platelet	35			1	1 (2.9)		1	1 (2.9)	33	0
S-GOT	44								39	5
S-GPT	44								40	4
Al-P	42								41	1
BUN	44								40	4
S-Cr	44								40	4
Na	40								40	0
K	40								39	1
Cl	40								40	0
Cylinduria	37			1	1 (2.7)				36	0
Glycosuria	45						1	1 (2.2)	41	3
Proteinuria	45						1	1 (2.2)	33	11
CRP	16					1		1 (6.3)	7	8
ESR (1hr.)	21			1	1 (4.8)	1		1 (4.8)	15	4
No. of patients with aggravated laboratory test results		5			5					

## 文 献

- 1) 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。BRL 28500, 1985
- 2) 中牟田誠一, 百瀬俊郎, 他 (4 施設): 尿路感染症に対する BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の使用経験。Chemotherapy 30 (S-2): 513~516, 1982

- 3) 上田 泰: Ticarcillin (TIPC) の基礎的・臨床的研究のまとめ。Chemotherapy 25(9): 2389~2403, 1977
- 4) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 5) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (補遺)。Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980

CLINICAL EVALUATION OF BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-  
TICARCILLIN) ON URINARY TRACT INFECTIONS

JOICHI KUMAZAWA, TETSURO MATSUMOTO and SHINICHIRO KITADA  
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

ZENJIRO MASAKI, SEIICHI NAKAMUTA and ATSUSHI IGUCHI  
Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

KIMITAKA SAKAMOTO, KAZUHIRO OHSHIMA and NORITSUGU SHII  
Department of Urology, School of Medicine, Fukuoka University

NOBUYUKI ISHIZAWA and YUKIO OSADA  
Department of Urology, Miyazaki Medical College

KOHZO HIRATA and ICHIKIRO MORITA  
Department of Urology, National Fukuoka Central Hospital

KENJI AITO and HITONORI KAMIZAKI  
Department of Urology, Hamanomachi Hospital

SANSHIN HARA and TSUKASA SOEJIMA  
Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

TETSUO OMOTO and TETSUO YASUMASU  
Department of Urology, Kyushu Koseinenkin Hospital

HIROYUKI NAGAYOSHI and HARUKA HIRANO  
Department of Urology, Shin-Nittetsu Yahata Hospital

TAKUYA AMANO and YOSHINOBU MIZUMACHI  
Department of Urology, Kitakyushu City Wakamatsu Hospital

KENJI ITO  
Department of Urology, Kyushu Rosai Hospital

SADAMU ANDO  
Department of Urology, Kitakyushu City Kokura Hospital

EIJI IWATSUBO and AIICHIRO IWAKAWA  
Department of Urology, Spinal Injuries Center

KUNIHIRO MINODA and KOHICHI KIMIYA  
Department of Urology, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital

HIROSHI HIRATA and NORIYOSHI MIYAZAKI  
Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital

In order to investigate the drug efficacy and safety against urinary tract infection (UTI), BRL 28500, the combination of Clavulanic acid and Ticarcillin was administered to 45 patients with chronic complicated UTI and one patient with acute simple pyelonephritis. Forty cases were evaluable by the UTI criteria. Excellent results were observed in 7 cases, moderate in 19 and poor in 14 cases.

---

The overall effectiveness rate was 65%. Bacteriologically, 40 out of 51 isolates were eradicated and eradication rate on  $\beta$ -lactamase-producing strains was as good as non-producing one. No side effects were seen in all cases and slightly abnormal findings such as eosinophils, monocytes, platelets, erythrocyte sedimentation rate and cylinduria were seen in 5 cases.