

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的・臨床的検討

植田省吾・野田進士・江藤耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 江藤耕作教授)

BRL 28500 投与後に血清中, 尿中の TIPC および CVA 濃度の測定を健常人ボランティアおよび腎機能障害者 (Ccr=23.3~44.9 ml/min) について実施し, さらに慢性複雑性尿路感染症に対する有効性と安全性について検討し, 以下の成績を得た。

1) 血清中, 尿中動態

BRL 28500 は, 静脈内に 1.6 g 投与した。血清では, TIPC の最高血清中濃度および生物学的半減期は健常人で 173.9 $\mu\text{g/ml}$, 0.95 hr., 腎機能障害者で 136.4~185.3 $\mu\text{g/ml}$, 0.96~2.83 hr. であった。また, CVA ではそれぞれ 6.9 $\mu\text{g/ml}$, 0.95 hr. および 4.3~6.3 $\mu\text{g/ml}$, 1.35~2.08 hr. であった。尿では, TIPC の最高尿中濃度および投与後 24 hr. までの回収率は健常人で 9,395 $\mu\text{g/ml}$, 82.9%, 腎機能障害者で 1,971~3,964 $\mu\text{g/ml}$, 30.8~70.2% であった。また, CVA ではそれぞれ 501 $\mu\text{g/ml}$, 54.0% および 98~206 $\mu\text{g/ml}$, 21.5~42.6% であった。

2) 臨床的検討

BRL 28500 を慢性複雑性尿路感染症 11 例に投与した。UTI 評価基準における臨床効果は, 著効 4 例, 有効 3 例, 無効 4 例であり, 有効率は 63.6% であった。副作用は認められず, 臨床検査値の異常として, BUN と Cr の一時的な上昇および白血球数の軽度低下が合計 2 例に認められた。

BRL 28500 は, clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) とを合剤とした注射用抗生物質である。本剤は TIPC の幅広い抗菌力と共に, TIPC が不安定な penicillinase 型および oxyimino cephalosporinase 型の β -lactamase に対して CVA の持つ β -lactamase 阻害作用によって, 更に幅広く, 強い抗菌力を有したと言われている¹⁾。

今回, 本剤の健常人および腎機能障害者の血清中, 尿中 TIPC, CVA の動態と, 慢性複雑性尿路感染症に対する有用性と安全性について検討する機会を得たので報告する。

I. 対象と方法

i) TIPC, CVA の血清中, 尿中動態

健常人 2 名および Ccr 23.3~44.9 ml/min の腎機能障害者 4 名, 計 6 名に対し BRL 28500 1.6 g を生食水 20 ml に溶解し 3 分間で one shot 静注し, 経時的に血清中, 尿中の TIPC, CVA の濃度を測定した。TIPC は *P. aeruginosa* NCTC 10701, CVA は *K. pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とした cup plate 法にて測定を行った。

ii) 臨床的検討

対象は昭和 59 年 5 月より昭和 59 年 11 月の期間に当科に入院した慢性複雑性尿路感染症を有する患者, 男子 10 名, 女子 1 名の計 11 名であった。年齢は 45 か

ら 79 歳で, 3 例が慢性複雑性腎盂腎炎, 8 例が慢性複雑性膀胱炎であった。基礎疾患は膀胱腫瘍, 前立腺肥大症各 3 例, 腎結石 2 例, 尿管結石, 尿管腫瘍および尿道狭窄, 前立腺癌, 各々 1 例ずつであった。また, 11 例中 5 例が尿道カテーテル留置例であった。

投与方法は本剤 1 日 3.2 g を朝夕 2 回にわけて 5 日間, 点滴静注にて使用し, 投与前後において, 本剤の有用性と安全性について検討した。臨床効果の判定は主治医判定と共に, UTI 薬効評価基準 (第 2 版)²⁾ および補

Fig. 1 Serum concentration of TIPC following I. V. infusion of BRL 28500 1.6 g

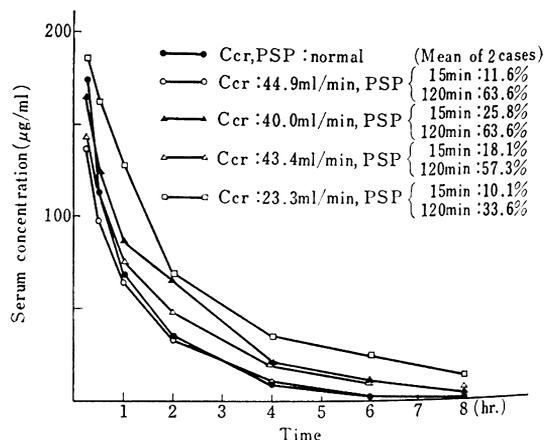


Table 1 Serum concentration of TIPC following I.V. infusion of BRL28500 1.6 g

| Case | | | Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | T1/2 (hr) | AUC (hr $\cdot\mu\text{g/ml}$) |
|------------------|--------------|----------------------------|--|--------|--------|-------|-------|-------|--------|-----------|---------------------------------|
| No. | Ccr (ml/min) | PSP (15 min) (%) (120 min) | 0.25 hr | 0.5 hr | 1 hr | 2 hr | 4 hr | 6 hr | 8 hr | | |
| 1 | Normal | Normal | 164.87 | 103.91 | 59.85 | 29.47 | 8.09 | 2.24 | Trace* | 0.98 | 219.1 |
| 2 | Normal | Normal | 182.93 | 120.63 | 75.44 | 38.71 | 9.48 | 2.51 | Trace | 0.93 | 292.1 |
| Mean of No.1 & 2 | | | 173.90 | 112.27 | 67.65 | 34.09 | 8.79 | 2.38 | Trace | 0.95 | 256.0 |
| 3 | 44.9 | 11.6 63.6 | 136.44 | 97.03 | 64.68 | 33.14 | 10.26 | 2.76 | 0.39 | 0.96 | 213.3 |
| 4 | 40.0 | 25.8 63.6 | 164.23 | 120.35 | 86.48 | 64.86 | 20.28 | 9.65 | 3.42 | 1.49 | 341.1 |
| 5 | 43.4 | 18.1 57.3 | 142.36 | 113.40 | 74.88 | 46.88 | 20.14 | 8.72 | 4.88 | 1.94 | 290.7 |
| 6 | 23.3 | 10.1 33.6 | 185.27 | 161.67 | 126.91 | 67.89 | 34.70 | 24.63 | 12.47 | 2.83 | 501.8 |

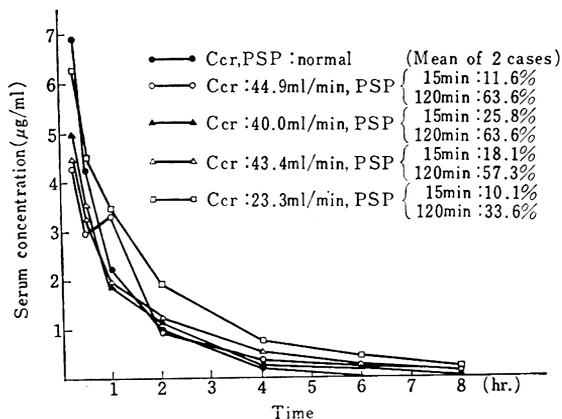
*Trace (<0.78 $\mu\text{g/ml}$)

Table 2 Serum concentration of CVA following I.V. infusion of BRL28500 1.6 g

| Case | | | Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | T1/2 (hr) | AUC (hr $\cdot\mu\text{g/ml}$) |
|------------------|--------------|----------------------------|--|--------|------|------|------|--------|-------|-----------|---------------------------------|
| No. | Ccr (ml/min) | PSP (50 min) (%) (120 min) | 0.25 hr | 0.5 hr | 1 hr | 2 hr | 4 hr | 6 hr | 8 hr | | |
| 1 | Normal | Normal | 7.34 | 3.99 | 2.14 | 0.93 | 0.20 | Trace* | Trace | 0.87 | 8.36 |
| 2 | Normal | Normal | 6.39 | 4.42 | 2.24 | 0.95 | 0.18 | Trace | Trace | 1.02 | 7.61 |
| Mean of No.1 & 2 | | | 6.87 | 4.21 | 2.19 | 0.94 | 0.19 | Trace | Trace | 0.95 | 8.36 |
| 3 | 44.9 | 11.6 63.6 | 4.27 | 2.95 | 3.30 | 0.91 | 0.33 | 0.21 | 0.08 | 2.08 | 7.12 |
| 4 | 40.0 | 25.8 63.6 | 4.83 | 3.52 | 1.85 | 1.12 | 0.28 | 0.17 | Trace | 1.35 | 6.98 |
| 5 | 43.4 | 18.1 57.3 | 4.40 | 3.24 | 1.95 | 1.18 | 0.52 | 0.21 | 0.10 | 1.68 | 7.86 |
| 6 | 23.3 | 10.1 33.6 | 6.25 | 4.49 | 3.44 | 1.89 | 0.72 | 0.41 | 0.18 | 2.01 | 12.04 |

*Trace (<0.078 $\mu\text{g/ml}$)

Fig. 2 Serum concentration of CVA following I. V. infusion of BRL 28500 1.6 g



造²⁾に基づいて行った。

II. 結 果

i) TIPC, CVA の血清中, 尿中動態

健常人2名および腎機能障害者4名におけるBRL 28500 1.6 g one shot 静注時のTIPCの血清中濃度の推移をFig. 1およびTable 1に示す。最高血清中濃度は静注後15分で136.4~185.3 µg/mlを示し、その後、ほぼ腎機能に応じて血清中濃度の推移を示し、8時間後では、健常人ではtrace (<0.78 µg/ml), Ccr 23.3 ml/minの高度腎機能障害者では12.5 µg/mlと高い値を示した。T_{1/2} (β)もまた、健常人で0.95時間、腎機能障害者では0.96~2.83時間と腎機能に相応して半減期の延長が認められた。CVAの血清中濃度の推移をFig. 2およびTable 2に示す。CVAの最高血清中濃度は健常

人で静注後15分に6.9 µg/ml、腎機能障害者で4.3~6.9 µg/mlと、TIPCと同様な推移を示した。また、T_{1/2} (β)はTIPCと同等か、やや短く、健常人で0.95時間、腎機能障害者で1.35~2.08時間であった。

同時に測定したTIPC, CVAの尿中濃度はFig. 3, Fig. 4およびTable 3, Table 4に示すごとくである。TIPCはいずれも最高尿中濃度は0~2時間で、健常人で9,394.9 µg/ml、腎機能障害者で1,970.5~3,964.3 µg/mlであり、8~24時間で健常人で35.6 µg/ml、腎機能障害者では7.4~64.8 µg/mlであった。尿中回収率は0~2時間では、健常人55.2%、腎機能障害者5.8~40.6%であり、24時間までの総回収率は健常人82.9%、腎機能障害者30.8~70.2%であった。CVAも同様に最高尿中濃度は0~2時間で、健常人で501.2 µg/ml、腎機能障害者で98.0~206.1 µg/mlであり、8~24時間で健常人でtrace、腎機能障害者ではtrace~1.8 µg/mlであった。尿中回収率は0~2時間では、健常人45.4%、腎機能障害者3.7~32.5%であり、0~24時間までの総回収率は健常人54.0%、腎機能障害者21.5~42.6%であった。

ii) 臨床的検討

対象11例の詳細をTable 5に示す。主治医判定では著効4例、有効2例、やや有効1例、無効4例であった。UTI評価基準においてはTable 6に示すごとく著効4例、有効3例、無効4例で総合臨床効果は、63.6% (7/11)であった。膿尿に対する効果では正常化4例 (36.4%)、減少1例 (9.1%)、不変6例 (54.5%)であり、細菌尿に対する効果では陰性化7例 (63.6%)、菌交代1例 (9.1%)、不変3例 (27.3%)であった。また、β-lactamase 産生またはTIPC耐性菌が検出された3

Fig. 3 Urinary concentration and excretion rate of TIPC following I. V. infusion of BRL 28500 1.6 g

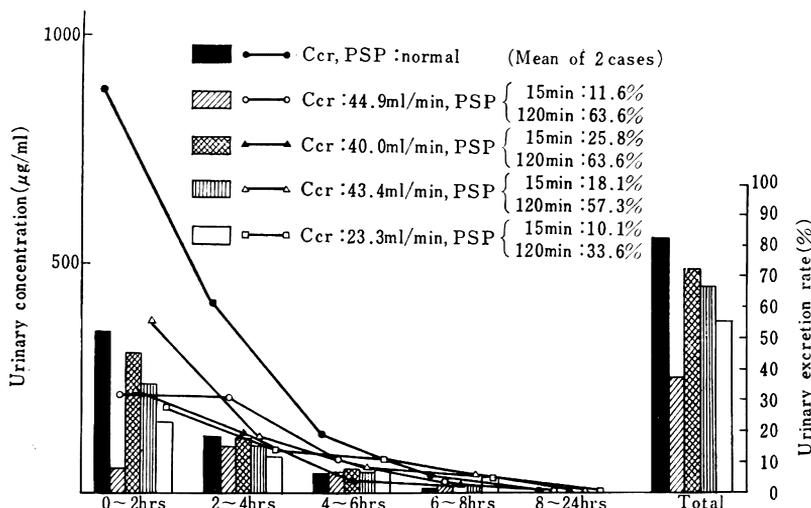


Fig. 4 urinary concentration and excretion rate of CVA following I.V. infusion of BRL 28500 1.6 g

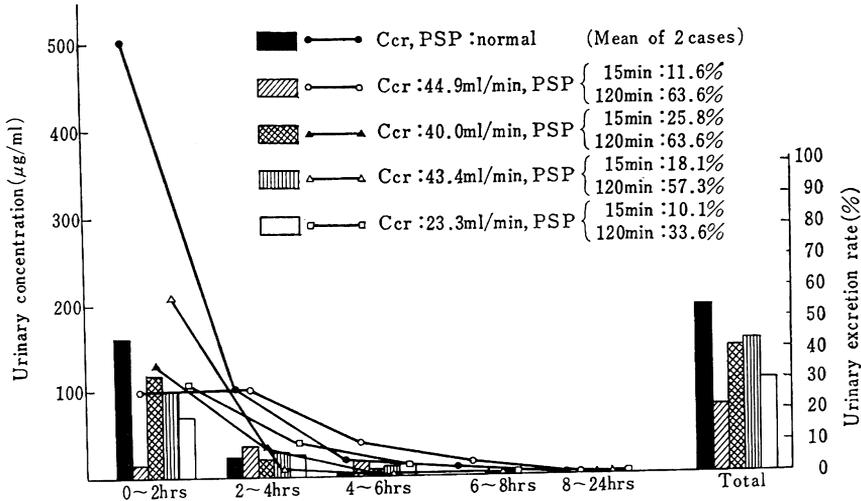


Table 3 Urinary excretion of TIPC following I.V. infusion of BRL 28500 1.6 g

| Case No. | Ccr (ml/min) | PSP (15 min) (%) (120 min) | | 0-2 hr | 2-4 hr | 4-6 hr | 6-8 hr | 8-24hr | Total |
|-------------------|--------------|----------------------------|---|---------|---------|---------|--------|--------|-------|
| 1 | Normal | Normal | C | 9,178.5 | 4,598.8 | 1,679.3 | 522.1 | 29.8 | - |
| | | | R | 62.4 | 18.4 | 7.8 | 1.7 | 0.5 | 90.8 |
| 2 | Normal | Normal | C | 9,611.2 | 4,090.3 | 999.1 | 268.4 | 41.4 | - |
| | | | R | 48.1 | 19.1 | 5.9 | 1.4 | 0.6 | 75.0 |
| Mean of No. 1 & 2 | | | C | 9,394.9 | 4,344.6 | 1,339.2 | 395.3 | 35.6 | - |
| | | | R | 55.2 | 18.8 | 6.9 | 1.6 | 0.5 | 82.9 |
| 3 | 44.9 | 11.6 63.6 | C | 2,275.3 | 2,207.2 | 764.6 | 240.8 | 12.0 | - |
| | | | R | 5.8 | 16.2 | 6.6 | 1.4 | 0.7 | 30.8 |
| 4 | 40.0 | 25.8 63.6 | C | 2,341.6 | 1,351.8 | 239.7 | 149.8 | 7.4 | - |
| | | | R | 40.6 | 18.0 | 8.0 | 2.7 | 0.9 | 70.2 |
| 5 | 43.4 | 18.1 57.3 | C | 3,964.3 | 1,255.3 | 549.0 | 400.9 | 64.8 | - |
| | | | R | 35.5 | 15.1 | 6.6 | 3.7 | 6.0 | 66.9 |
| 6 | 23.3 | 10.1 33.6 | C | 1,970.5 | 972.5 | 743.1 | 336.1 | 52.3 | - |
| | | | R | 23.7 | 12.3 | 8.4 | 4.9 | 6.4 | 55.7 |

C : Urinary concentration (µg/ml)

R : Urinary excretion rate (%)

例 (症例 6, 7 および 9) では、著効 1 例、無効 2 例で 33.3% の有効率であった。疾患病態群別では Table 7 に示すごとく、1 群 4 例 (36.4%), 3 群 2 例 (18.2%), 4 群 3 例 (27.3%), 5 群 1 例 (9.1%), 6 群 1 例 (9.1%) であり、各群の有効率は 1 群 25.0%, 3 群 100%, 4 群 100%, 5 群 0%, 6 群 100% で、単独菌感染症 66.7%, 複数菌感染症 50.0% の有効率であった。細菌学的効果

では Table 8 に示すごとく *E. faecalis* 4 株, *S. marcescens* 3 株, *S. epidermidis*, 2 株等 13 株が分離され, *S. marcescens*, *A. calcoaceticus* *E. faecalis* の各々 1 株は存続したが、他の 10 株は除菌され、全体で 76.9% の除菌率であった。投与後出現菌は Table 9 に示す 2 株のみであった。

副作用では自他覚的には、本剤によるものは認めず、

Table 4 Urinary excretion of CVA following I.V. infusion of BRL28500 1.6 g

| Case No. | Ccr (ml/min) | PSP (15 min) (%) (120 min) | | 0-2 hr | 2-4 hr | 4-6 hr | 6-8 hr | 8-24hr | Total |
|-------------------|--------------|----------------------------|---|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| 1 | Normal | Normal | C | 576.2 | 106.3 | 23.4 | 11.5 | Trace* | - |
| | | | R | 58.8 | 6.4 | 1.6 | 0.6 | - | 67.4 |
| 2 | Normal | Normal | C | 426.2 | 93.0 | 17.8 | 5.6 | Trace | - |
| | | | R | 32.0 | 6.5 | 1.6 | 0.5 | - | 40.5 |
| Mean of No. 1 & 2 | | | C | 501.2 | 99.7 | 20.6 | 8.6 | Trace | - |
| | | | R | 45.4 | 6.5 | 1.6 | 0.5 | - | 54.0 |
| 3 | 44.9 | 11.6 63.6 | C | 98.0 | 97.6 | 37.5 | 13.6 | 1.0 | - |
| | | | R | 3.7 | 10.7 | 4.9 | 1.2 | 0.9 | 21.5 |
| 4 | 40.0 | 25.8 63.6 | C | 125.1 | 29.4 | 3.8 | 1.5 | Trace | - |
| | | | R | 32.5 | 5.9 | 1.9 | 0.4 | - | 40.7 |
| 5 | 43.4 | 18.1 57.3 | C | 206.1 | 44.5 | 15.8 | 10.3 | 1.8 | - |
| | | | R | 27.8 | 8.0 | 2.8 | 1.4 | 2.5 | 42.6 |
| 6 | 23.3 | 10.1 33.6 | C | 105.6 | 36.4 | 18.4 | 6.5 | Trace | - |
| | | | R | 19.0 | 6.9 | 3.1 | 1.4 | - | 30.5 |

C : Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$) * Trace ($<0.078\mu\text{g/ml}$)

R : Urinary excretion rate (%)

投与前後の臨床検査値において、症例3でBUNが16.1 mg/dl から38.9 mg/dl へ、Crが1.2 mg/dl から1.4 mg/dl へ、症例4でGPTが30 KU から47 KU へ、症例5でWBCが5,600/mm³ から3,100/mm³ へ、GPTが30 KU から50 KU へと3例において正常値をはずれた。BUN, Crの上昇とWBCの低下は本剤によるものかもしれないと考えられたが、いずれも軽微で特に処置せず正常値へと速やかに復した。また、GPTの上昇の2例はいずれも基礎に慢性肝炎を有しており、本剤とは関係ないと考えられた。各症例の本剤投与前後における臨床検査値をTable 10に示す。

III. 考 案

BRL 28500 は緒言でも述べたごとくCVAとTIPCの合剤(配合力価比1:15)であり、TIPCはすでに臨床的にも用いられ、その有用性と安全性は認められている。TIPCはpenicillinaseに加水分解されやすく、 β -lactamase阻害剤であるCVAを配合することでTIPC耐性株に対しても抗菌力を発揮すると考えられ、またCVA配合によって安全性、体内動態などの面でも問題はないと言われている¹⁾。

今回、我々のBRL 28500 one shot 静注時の血清中、尿中濃度の検討では、TIPC, CVAとも高い血清中、尿中濃度が得られ、腎機能に相応した動態を示し、本剤が腎排泄型であることを示している。特に、TIPC, CVA

ともにCcr 40 ml/min 程度の中等度腎機能障害者では生物学的半減期が1.5時間、Ccr 20 ml/min 程度の高度腎機能障害者では2時間以上であり、腎機能に呼応した投与方法が必要であると考えられた。

また、臨床的検討においても*in vitro*の成績²⁾をそのまま反映し良好な成績であり、ほぼ全国集計³⁾と同様な有効率であった。ただし、今回の我々の検討ではカテーテル留置症例に対しては1群25.0%、5群0%と低い有効率であったが、症例数が少なくこのみでは結論的には言えないが、全国集計では1群61%、5群50%の有効率であり、全体としては良好な成績であると考えられる。また、本剤のように β -lactam 剤と β -lactamase 阻害剤との合剤はsulbactam/cefoperazoneがある。その当科における臨床試験⁴⁾においては総合有効率69.0%であり、患者背景が異なるものの、ほぼ同様な成績であった。

細菌学的には多剤耐性菌である*S. marcescens*, *E. faecalis* に対しても各々1株が存続したものの良好な除菌率であり、これらを原因菌とする難治性尿路感染症に対しても効果が期待できる薬剤であり、特に β -lactamaseを産生するTIPC耐性菌に対して本剤は有用と考えられた。副作用は自覚的には特に認められず、また臨床検査値異常としてはBUN, Crの上昇および白血球数減少を2例に認め、やや高い頻度であった。しかし、今回

Table 5 Clinical summary of complicated U.T.I. patients treated with BRL28500

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis Underlying condition | Catheter (Route) | U.T.I. group | Treatment | | Pyuria* | Bacteriuria* | | | | | | Evaluation** | | | |
|----------|-----|-----|--|------------------|--------------|-------------|-----------------|---------|--|-----------------|-----------|------------------------------|------|------------|-----------------------|-----------|-----------|----------------|
| | | | | | | Dose (/day) | Duration (days) | | Species | Count (cfu/ml) | BRL 28500 | MIC (µg/ml), 10 ⁶ | TIPC | TIPC+ CVA2 | β-lactamase producing | UTI | Dr. | Side effects |
| 1 | 45 | M | C.C.C. Prostatic cancer | - | G-4 | 1.6g × 2 | 5 | ± | <i>E. faecalis</i> | 10 ⁶ | 50 | 50 | 50 | 50 | (-) | Moderate | Good | (-) |
| 2 | 72 | M | C.C.C. B.P.H. | + (Urethra) | G-1 | 1.6g × 2 | 5 | ± | <i>E. faecalis</i> | 10 ⁶ | 50 | 50 | 50 | 50 | (-) | Poor | Poor | (-) |
| 3 | 59 | M | C.C.P. Ureteral stone | - | G-3 | 1.6g × 2 | 5 | + | <i>S. aureus</i> | 10 ⁴ | | | | | | Excellent | Excellent | BUN ↑ Cr. ↑ |
| 4 | 52 | M | C.C.C. Bladder tumor | - | G-4 | 1.6g × 2 | 5 | ± | <i>S. epidermidis</i> | 10 ⁶ | 6.25 | 6.25 | 3.13 | | (-) | Moderate | Good | (-) |
| 5 | 79 | M | C.C.C. Bladder tumor | - | G-4 | 1.6g × 2 | 5 | ± | <i>S. epidermidis</i> | 10 ⁶ | 0.78 | 0.78 | 0.2 | | (-) | Excellent | Excellent | WBC ↓ |
| 6 | 58 | M | C.C.C. B.P.H. Renal stone | + (Urethra) | G-1 | 1.6g × 2 | 5 | # | <i>S. marcescens</i> | 10 ⁶ | 200 | >800 | 400 | | (+) | Poor | Poor | (-) |
| 7 | 79 | M | C.C.C. B.P.H. | + (Urethra) | G-1 | 1.6g × 2 | 5 | # | <i>S. marcescens</i> | 10 ⁴ | | | | | | Poor | Poor | (-) |
| 8 | 70 | M | C.C.C. Bladder tumor | - | G-6 | 1.6g × 2 | 5 | + | <i>E. faecalis</i> <i>S. hominis</i> | 10 ⁶ | 50 | 50 | 50 | 50 | (-) | Excellent | Excellent | (-) |
| 9 | 58 | M | C.C.P. Renal stone | + (Urethra) | G-1 | 1.6g × 2 | 5 | # | <i>S. marcescens</i> | 10 ⁶ | 50 | 800 | 50 | 50 | (+) | Excellent | Excellent | (-) |
| 10 | 52 | F | C.C.P. Renal stone | - | G-3 | 1.6g × 2 | 5 | # | <i>M. morgani</i> | 10 ⁶ | 1.56 | 1.56 | 12.5 | | (-) | Moderate | Fair | (-) |
| 11 | 70 | M | C.C.C. Ureter tumor Urethral stricture | + (Urethra) | G-5 | 1.6g × 2 | 5 | + | <i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecalis</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>S. marcescens</i> | 10 ⁶ | 50 | 50 | 50 | 50 | (-) | Poor | Poor | (-) |

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

* Before treatment
 * After treatment

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

Table 6 Overall clinical efficacy of BRL 28500 in complicated U.T.I.

| Bacteriuria | Pyuria | Cleared | Decreased | Unchanged | Efficacy on bacteriuria |
|------------------------------------|------------|----------|-----------|------------------|-------------------------|
| | Eliminated | 4 | 1 | 2 | 7 (63.6%) |
| Decreased | | | | | |
| Replaced | | | 1 | 1 (9.1%) | |
| Unchanged | | | 3 | 3 (27.3%) | |
| Efficacy on pyuria | 4 (36.4%) | 1 (9.1%) | 6 (54.6%) | Case total 11 | |
| <input type="checkbox"/> Excellent | | 4 | | 7/11 (63.6%) | |
| <input type="checkbox"/> Moderate | | 3 | | | |
| <input type="checkbox"/> Poor | | 4 | | | |

Table 7 Overall clinical efficacy of BRL 28500 classified by type of infection

| Group | | No. of cases | Excellent | Moderate | Poor | Overall effectiveness rate |
|------------------|----------------------------------|--------------|-----------|----------|------|----------------------------|
| Single infection | 1 st group (Catheter indwelt) | 4 (36.4%) | 1 | | 3 | 25.0% |
| | 2 nd group (Post prostatectomy) | 0 (0%) | | | | |
| | 3 rd group (Upper U.T.I.) | 2 (18.2%) | 1 | 1 | | 100 % |
| | 4 th group (Lower U.T.I.) | 3 (27.3%) | 1 | 2 | | 100 % |
| | Sub total | 9 (81.8%) | 3 | 3 | 3 | 66.7% |
| Mixed infection | 5 th group (Catheter indwelt) | 1 (9.1%) | | | 1 | 0 % |
| | 6 th group (No catheter indwelt) | 1 (9.1%) | 1 | | | 100 % |
| | Sub total | 2 (18.2%) | 1 | 0 | 1 | 50.0% |
| Total | | 11 (100%) | 4 | 3 | 4 | 63.6% |

Table 8 Bacteriological response to BRL 28500 in complicated U.T.I.

| Isolates | No. of strains | Eradicated | Persisted* |
|-------------------------|----------------|-------------|------------|
| <i>M. morgani</i> | 1 | 1 (100%) | |
| <i>S. marcescens</i> | 3 | 2 (66.7%) | 1 |
| <i>A. calcoaceticus</i> | 1 | 0 (0%) | 1 |
| <i>S. aureus</i> | 1 | 1 (100%) | |
| <i>S. epidermidis</i> | 2 | 2 (100%) | |
| <i>S. hominus</i> | 1 | 1 (100%) | |
| <i>E. faecalis</i> | 4 | 3 (75.0%) | 1 |
| Total | 13 | 10 (76.9%) | 3 |

*Persist : Regardless of bacterial count

Table 9 Strains* appearing after BRL 28500 treatment in complicated U.T.I.

| Isolates | No. of strains |
|----------------------|----------------|
| <i>S. marcescens</i> | 1 (50.0%) |
| Y.L.O. | 1 (50.0%) |
| Total | 2 (100%) |

* : Regardless of bacterial count

Table 10 Laboratory findings

| Case No. | | RBC 10 ⁶ /mm ³ | Hb g/dl | Ht % | WBC /mm ³ | Plate 10 ⁴ /mm ³ | GOT KU | GPT KU | Al-P KAU | T.B. mg/dl | BUN mg/dl | S-Cr. mg/dl | Na mEq/L | K mEq/L | Cl mEq/L | Urinalysis | | |
|----------|---|---|------------|---------|-------------------------|---|-----------|-----------|-------------|---------------|--------------|----------------|-------------|------------|-------------|------------|------|--------|
| | | | | | | | | | | | | | | | | Protein | Glu. | Urobi. |
| 1 | B | 420 | 13.7 | 39.2 | 11,100 | 33.8 | 25 | 17 | 6.7 | 0.5 | 15.5 | 1.1 | 141 | 4.4 | 102 | — | — | — |
| | A | 390 | 12.5 | 36.4 | 8,400 | 25.2 | 25 | 14 | 3.8 | 0.5 | 14.2 | 0.8 | 140 | 4.1 | 103 | — | — | — |
| 2 | B | 380 | 12.1 | 36.0 | 7,000 | 36.1 | 14 | 6 | 7.3 | 1.1 | 14.2 | 0.8 | 142 | 4.3 | 103 | — | — | — |
| | A | 370 | 11.8 | 35.1 | 6,600 | 37.1 | 16 | 10 | 8.4 | 0.6 | 12.9 | 0.9 | 145 | 4.1 | 108 | — | — | — |
| 3 | B | 405 | 13.2 | 38.1 | 8,500 | 24.6 | 21 | 12 | 6.8 | 0.9 | 16.1 | 1.2 | 141 | 3.6 | 111 | — | — | — |
| | A | 421 | 14.5 | 45.0 | 8,500 | 22.0 | 19 | 9 | 7.7 | 1.0 | 38.9 | 1.4 | 136 | 3.7 | 95 | — | — | — |
| 4 | B | 462 | 15.8 | 44.8 | 4,600 | 18.6 | 31 | 30 | 9.5 | 0.8 | 16.1 | 1.1 | 141 | 3.7 | 104 | — | — | — |
| | A | 450 | 14.5 | 44.0 | 5,400 | 19.0 | 34 | 47 | 9.7 | 0.9 | 14.3 | 1.1 | 140 | 4.0 | 100 | — | — | — |
| 5 | B | 450 | 12.6 | 39.9 | 5,600 | 24.3 | 50 | 30 | 5.8 | 0.8 | 19.1 | 0.9 | 141 | 4.5 | 109 | — | — | — |
| | A | 438 | 12.5 | 40.0 | 3,100 | 21.0 | 60 | 50 | 5.7 | 0.7 | 15.3 | 0.8 | 141 | 3.8 | 107 | — | — | — |
| 6 | B | 379 | 13.5 | 39.4 | 4,800 | 8.0 | 112 | 93 | 16.9 | | 10.4 | 0.9 | 137 | 4.2 | 102 | — | — | — |
| | A | 400 | 14.0 | 41.0 | 4,100 | 8.2 | 96 | 102 | 17.4 | | 14.4 | 1.0 | 143 | 4.3 | 99 | — | — | ± |
| 7 | B | 425 | 13.3 | 39.0 | 7,100 | 14.5 | 21 | 16 | | 0.9 | 20.5 | 1.5 | 142 | 4.8 | 108 | — | — | — |
| | A | 447 | 14.2 | 41.4 | 6,200 | 25.5 | 34 | 32 | | 1.0 | 10.8 | 1.0 | 142 | 4.7 | 101 | — | — | — |
| 8 | B | 435 | 15.7 | 45.9 | 4,800 | 13.3 | 22 | 13 | 7.7 | 0.9 | 12.4 | 0.9 | 141 | 4.6 | 105 | — | — | — |
| | A | 426 | 15.5 | 44.0 | 5,200 | 13.0 | 23 | 16 | 7.6 | 0.9 | 14.9 | 1.0 | 141 | 4.6 | 103 | — | — | — |
| 9 | B | 313 | 10.0 | 30.6 | 9,200 | 26.5 | 21 | 14 | 11.4 | 0.5 | 6.7 | 0.8 | 142 | 4.0 | 105 | — | — | — |
| | A | 356 | 11.3 | 35.0 | 6,100 | 36.4 | 22 | 12 | 11.3 | 0.5 | 7.1 | 0.8 | 140 | 4.4 | 109 | — | — | — |
| 10 | B | 471 | 14.3 | 42.3 | 5,900 | 46.5 | 15 | 12 | 12.8 | 0.6 | 12.5 | 0.8 | 144 | 4.2 | 106 | — | — | — |
| | A | 479 | 14.3 | 42.9 | 4,900 | 36.2 | 14 | 12 | 12.0 | 0.6 | 11.1 | 0.6 | 141 | 4.3 | 104 | — | — | — |
| 11 | B | 431 | 14.2 | 42.4 | 5,500 | | 16 | 12 | 9.3 | 0.8 | 15.7 | 1.2 | 142 | 4.8 | 102 | — | — | — |
| | A | 522 | 16.5 | 52.0 | 5,800 | | 17 | 11 | 9.4 | 0.8 | 14.0 | 1.3 | 140 | 3.8 | 106 | — | — | — |

B : Before A : After

我々の検討した症例は数も少なく、全国集計での頻度を見てみると、その頻度は低く、また我々の経験した症例もその変化は軽微であり、すべて短期間に正常値に復しており、本剤は安全な薬剤であろうと考えられる。

以上のことから、本剤は中等度より重度の尿路感染症に対してその薬効が十分期待できる薬剤であろうと考えられる。

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 (Clavulanic acid-Ticarcillin), 東京, 1985

2) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980

3) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (補遺)。Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980

4) 林 健一, 中村芳文, 野口正典, 植田省吾, 江藤耕作: 複雑性尿路感染症に対する Sulbactam/Cephoperazone の使用経験。Chemotherapy 32 (S-4): 581~588, 1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)

SHOGO UEDA, SHINSHI NODA and KOSAKU ETO

Department of urology, Kurume university, School of Medicine

Serum and urinary concentrations of BRL 28500, a formulation of clavulanic acid (CVA, 1 part) with ticarcillin (TIPC, 15 parts), were determined in normal volunteers and in patients with renal dysfunction (Creatine clearance rate: 23.3~44.9 ml/min). Clinical studies were conducted on BRL 28500 in patients with chronic complicated urinary tract infections.

The following results were obtained:

(1) Pharmacokinetic studies

1.6 g of BRL 28500 was administered by i. v. infusion. In serum, the peak level and the elimination half life of TIPC were 173.9 $\mu\text{g/ml}$ and 0.95 hr. in normal volunteers, and 136.4~185.3 $\mu\text{g/ml}$, 0.96~2.83 hr in renally impaired patients. Corresponding values for CVA were 6.9 $\mu\text{g/ml}$, 0.95 hr. in normal volunteers and 4.3~6.3 $\mu\text{g/ml}$, 1.35~2.08 hr. in patients. In urine, the peak level and the 24 hours recovery rate for TIPC were 9,395 $\mu\text{g/ml}$, 82.9% in normal volunteers and 1,971~3,964 $\mu\text{g/ml}$, 30.8~70.2% in patients, and those of CVA were 501 $\mu\text{g/ml}$, 54.0% and 98~206 $\mu\text{g/ml}$, 21.5~42.6% respectively.

(2) Clinical studies

BRL 28500 was administered to 11 patients suffering from chronic complicated urinary tract infections. The clinical effect was evaluated as excellent in 4 cases, moderate in 3 cases and poor in 4 cases, the overall rate of effectiveness being 63.6%. No side effects was observed, whilst the laboratory findings, three cases of transient elevation of BUN, Cr, GPT and slight leucopenia were observed.