

泌尿器科領域における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

富永登志・岸 洋一・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科

北村唯一

焼津市立総合病院泌尿器科

河村 毅

同愛記念病院泌尿器科

仁藤 博

武蔵野赤十字病院泌尿器科

斉藤 功

東京共済病院泌尿器科

西村洋司

三井記念病院泌尿器科

泌尿器科領域の尿路・性器感染症 31 例および術後腹膜炎の 1 例に対し BRL 28500 を投与し、その臨床効果および副作用について検討を行った。投与方法は BRL 28500 1.6g または 3.2g を 1 日 2 回静注または点滴静注し、投与期間は原則として 5 日間とした。

急性単純性腎盂腎炎 3 例の主治医判定は著効 2 例、有効 1 例で有効率 100%、腹膜炎、急性前立腺炎の各 1 例も、ともに有効で有効率 100% であった。

複雑性尿路感染症 27 例での主治医判定は著効 6 例、有効 4 例、やや有効 8 例、無効 9 例で有効率 37% であり、UTI 薬効評価基準に合致した 21 例の有効率は 48% であった。

細菌学的効果では、27 株中 17 株 (63%) が除菌されたが、*P. aeruginosa* の除菌率が 13% であった。投与後出現菌としては真菌類 9 株を含む 14 株が認められた。

自覚的副作用は認めなかったが、本剤投与に関係あると思われる臨床検査値異常が 4 例に見られた。

BRL 28500 は Ticarcillin(TIPC) と Clavulanic acid (CVA) を 15:1 の割合で配合した注射用抗生物質である。

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。また TIPC はセフェロスポリナーゼ型の β -lactamase には安定であるが、ペニシリナーゼ型の β -lactamase には加水分解を受けやすい。

CVA は、耐性菌の産生する β -lactamase (特にペニシリナーゼ型) と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久不活化する。

これより、TIPC と CVA の配合剤である BRL 28500 は全ての型の β -lactamase に対して安定であると考えられる。

TIPC と CVA の構造式を Fig. 1 に示した。

今回、われわれは本剤の提供を受け、泌尿器科領域における臨床的検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

I. 対象と方法

1983 年 11 月より 1984 年 12 月までに東京大学医学部泌尿器科およびその関連病院泌尿器科に入院した患者を対象とした。投与症例は年齢 20~90 歳の男 26 例、女 6 例の計 32 例で、その内訳は、急性単純性腎盂腎炎 3 例、急性前立腺炎 1 例、腹膜炎 1 例、慢性複雑性腎盂腎炎 13 例、慢性および急性複雑性膀胱炎 11 例、前立腺術後感染症 3 例であった。投与経路は 7 例は静注、25 例は点滴静注であり、1 日投与量は 1.6g 2 回または 3.2g 2 回であり、投与日数は 5 日間を原則とした。最大投与量は 32g であった。症例一覧表を Table 1 と Table 2 に示した。

Table 1-1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with BRL28500

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation		Side effects	Remarks
					Dose (g×/day)	Duration (day)	Route		Species	Count	MIC (10 ⁵ cells/ml) BRL28500	TIPC	β-lactamase	U.T.I.		
1	51	M	C.C.P. Renal ca.	1	1.6×2	5	i.v.	+	<i>E. faecalis</i> (-)	10 ⁵	—	—	—	Moderate	Fair	Pretreat AMK 200mg/day×5
2	73	M	C.C.C. Prostatic ca.	5	1.6×2	5	i.v.	# ±	<i>P. aeruginosa</i> Gram (+) rods <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	25	25	(-)	Poor	Fair	Pretreat PPA 750mg/day×7
3	73	M	C.C.C. Neurogenic bladder	6	1.6×2	5	i.v.	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i> sp.	10 ⁴ 10 ⁴	100 400 50	100 >800 50	(+) (+) (+)	Poor	Poor	
4	80	M	P.P.I. B.P.H.	2	1.6×2	5	i.v.	# #	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁴	200 200	>800 >800	(+) (+)	Poor	Fair	Pretreat FOM 1g/day×3
5	50	M	C.C.C. Penile ca.	1	1.6×2	5	d.i.	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. cohnii</i>	10 ⁶ 10 ⁴	400 400 0.39	400 200 0.39	(+) (+) (+)	Poor	Poor	
6	71	M	C.C.C. B.P.H.	6	1.6×2	5	d.i.	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecium</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁵ <10 ³	50 50 >800	50 50 >800	(-) (-) (-)	Excellent	Excellent	
7	49	M	C.C.P. Rectal ca.	5	1.6×2	5	d.i.	+	<i>P. putida</i> <i>P. maltophilia</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i>	10 ⁵ 10 ⁴	50 200 25	100 200 50	(+) (+) (-)	Poor	Poor	Pretreat CMZ 2g/day×5

* Before treatment
After treatment

Table 1-2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with BRL 28500

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	U.T.I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation		Side effects	Remarks		
					Dose (g x/day)	Duration (day)		Route	Species	Count	MIC (10 ⁶ cells/ml) BRL 28500	TIPC	β -lactamase			U.T.I.	Dr.
8	43	F	C.C.P. Uterus ca.	1	1.6 x 2	5	d.i.	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i> sp.	10 ⁴ <10 ³	100 6.25	400 6.25	(+) (+)	Poor	Poor	(-)	
9	60	M	C.C.P. Bladder tumor	1	1.6 x 2	5	d.i.	# ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁵	12.5 25	12.5 25	(+) (+)	Poor	Poor	(-)	GOT 27-32 GPT 15-35
10	78	M	C.C.P. Neurogenic bladder Rectal ca.	1	1.6 x 2	5	d.i.	# -	<i>K. pneumoniae</i> <i>Candida</i> sp.	10 ⁵ <10 ³	3.13	1.56	(-)	Excellent	Fair	(-)	
11	65	M	C.C.P. Neurogenic bladder D.M.	1	1.6 x 2	5	d.i.	# +	<i>C. freundii</i> (-)	10 ⁶	0.78	0.78	(-)	Moderate	Excellent	(-)	
12	76	M	C.C.P. Neurogenic bladder	3	1.6 x 2	5	d.i.	# +	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶	1.56	1.56	(-)	Moderate	Excellent	(-)	
13	90	M	C.C.P. Neurogenic bladder	3	1.6 x 2	5	d.i.	+	<i>E. coli</i> (-)	>10 ⁵	0.78	0.78	(-)	Excellent	Excellent	(-)	
14	62	M	C.C.P. B.P.H.	3	1.6 x 2	5	d.i.	+	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	0.78	0.39	(-)	Excellent	Excellent	(-)	GOT 29-53 GPT 19-39
15	69	M	C.C.C. Bladder stone Parkinson's disease	5	1.6 x 2	5	d.i.	# -	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	50 1.56 50	50 3.13 50	(+) (-) (-)	Poor	Poor	(-)	

* Before treatment
After treatment

Table 1-3 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with BRL 28500

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*					Evaluation		Side effects	Remarks
					Dose (gX/day)	Duration (day)	Route		Species	Count	MIC (10 ⁶ cells/ml) BRL 28500	TIPC	β -lactamase	U.T.I.	Dr.		
16	71	M	A.C.C. Prostatitis Neurogenic bladder	1	3.2X2	5	d.i.	# —	<i>E. coli</i> (—)	$\geq 10^5$	100	>800	(+)	Excellent	Excellent	(—)	Pretreat PPA 750mg/dayX60†
17	80	M	P.P.I. B.P.H.	2	3.2X2	5	d.i.	# #	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	$\geq 10^5$ <10 ⁴	12.5 12.5 400	12.5 800	(—) (—) (—)	Moderate	Moderate	(—)	Pretreat CCL 750mg/dayX13
18	79	M	C.C.C. Prostatic ca.	1	3.2X2	5	d.i.	+ +	<i>E. coli</i> <i>C. tropicalis</i>	$\geq 10^6$	—	—	—	Poor	Fair	(—)	
19	70	M	C.C.C. B.P.H.	2	3.2X2	5	d.i.	# +	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ <10 ³	100	>800	(+)	Moderate	Moderate	(—)	
20	73	M	C.C.C. Prostatic ca.	6	3.2X2	5	d.i.	# —	<i>E. faecalis</i> Coagulase(—)staph. <i>E. faecalis</i> Coagulase(—)staph. <i>C. albicans</i>	$\geq 10^6$ 10 ⁵	400 200 400 400	400 400 400	(—) (—) (—) (—)	Poor	Moderate	(—)	
21	76	M	C.C.P. Neurogenic bladder	1	3.2X2	5	d.i.	# #	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁵ 10 ⁴	12.5	200	(+)	Poor	Fair	(—)	
22	56	M	C.C.C. Penile ca.		1.6X2	5	i.v.	+ #	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	10 ²	—	—	—	Fair	Fair	(—)	Pretreat PPA 1.5g/dayX9 Eosino. 3→8→2
23	65	M	C.C.C. Bladder tumor		1.6X2	5	i.v.	± —	<i>S. epidermidis</i> (—)	10 ³	6.25	12.5	(—)		Moderate	(—)	Pretreat PPA 1.5g/dayX11

* Before treatment
— After treatment

Table 1-4 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with BRL 28500

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation		Side effects	Remarks
					Dose (g×/day)	Duration (day)	Route		Species	Count	MIC (10 ⁶ cells/ml) BRL 28500	TIPC	β-lactamase	U.T.I.		
24	71	M	P.P.I. B.P.H.		3.2×2	5	i.v.	+	≤10 ³	50	25	(-)		Fair	(-)	Pretreat CXD 750mg/day×6
25	74	F	C.C.P. Uterus ca. Postrenal anuria		1.6×2	5	d.i.	-	10 ⁵	200 >800	200 >800	(-) (-)		Poor	(-)	Pretreat CCL 1.5g/day×26 Eosino. 5.5→17.5→ 22.0
26	73	M	C.C.P. Bladder tumor		1.6×2	5	d.i.	++ +	10 ⁵ 10 ⁵	0.78 25	0.78 25	(-) (+)		Poor	(-)	Irrigation →PL
27	83	F	C.C.P. Uterus ca.		3.2×2	5	d.i.	+ +	≥10 ⁶ 10 ⁶	>800 50 800	>800 50 800	(-) (+) (-)		Poor	(-)	Combination LMOX 2g/day×1

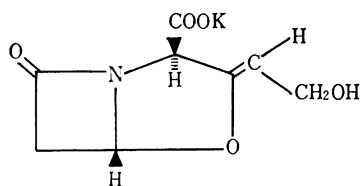
* Before treatment
After treatment

Table 2 Clinical summary of Uncomplicated U.T.I. cases treated with BRL 28500

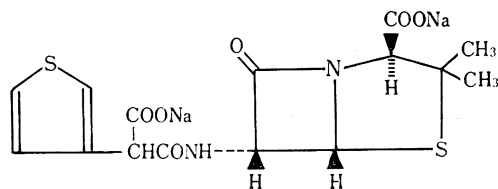
Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation (Dr.)	Side effects	Remarks	
				Dose (g×/day)	Duration (day)	Route		Species	Count	MIC (10 ⁶ cells/ml) BRL 28500	TIPC				β-lactamase
28	59	M	Peritonitis (Post-operative infection of total cystectomy)	1.6×2	5	d.i.	—	Coagulase(-) staph.	—	—	—	—	Moderate	(-)	Pretreat TIPC 4g/day×8
			Bladder tumor	0.8×2	5		—	<i>C. albicans</i>	—	—	—	—			
29	20	F	A.S.P. (-)	1.6×2	5	d.i.	# —	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁵	1.56	1.56	(-)	Excellent	(-)	
30	72	F	A.S.P. (-)	1.6×2	5	d.i.	# ±	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁸ <10 ³	100	>800	(+)	Moderate	(-)	Pretreat CCL 750mg/day×16
31	25	F	A.S.P. (-)	3.2×2	5	d.i.	# N.D.	<i>E. coli</i> N.D.	≥10 ⁵	50	>800	(+)	Excellent	(-)	
32	63	M	Acute prostatitis Prostatic ca.	3.2×1	5	d.i.	# #	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>Trichosporon</i> sp.	10 ⁵ 10 ³	—	—	—	Moderate	(-)	Pretreat AMIK 200mg/day×1

* Before treatment
After treatment

Fig. 1 Chemical structures of CVA and TIPC



Potassium clavulanate



Sodium ticarcillin

効果判定は UTI 薬効評価基準¹⁾と、臨床症状などの改善の有無を加味した主治医判定の双方により行った。

副作用の検討は 32 例について行い、投与開始から終了までの自覚的副作用の有無を観察し、血液検査の可能であった症例については血液一般、肝機能、腎機能の推移を検討した。

II. 成績

急性単純性腎盂腎炎 3 例と腹膜炎、急性前立腺炎の各 1 例を Table 2 に示した。急性単純性腎盂腎炎の 3 例は著効 2 例、有効 1 例であり、有効率 100% であった。腹

膜炎、急性前立腺炎も、ともに有効であった。

複雑性尿路感染症 27 例の内訳は慢性複雑性腎盂腎炎 13 例、慢性および急性複雑性膀胱炎 11 例、前立腺術後感染症 3 例であった。基礎疾患としては神経因性膀胱 7 例、前立腺肥大症 6 例、前立腺癌 3 例、膀胱腫瘍 3 例などが主なものであった。主治医判定では著効 6 例、有効 4 例、やや有効 8 例、無効 9 例で有効率 37% であった。UTI 薬効評価基準に合致しなかった症例を除き、UTI 薬効評価基準の疾患病態群別に従って分類し、総合臨床効果をまとめたものが Table 3 である。単独感染は 15 例であり、その内訳はカテーテル留置群 (第 1 群) が 9 例、前立腺術後感染症 (第 2 群) が 3 例、上部尿路感染症 (第 3 群) が 3 例で、下部尿路感染症 (第 4 群) は 1 例もなかった。混合感染は 6 例で、カテーテル留置群 (第 5 群) が 3 例、非留置群 (第 6 群) が 3 例であった。単独感染群では著効 4 例、有効 5 例、無効 6 例で有効率 60% であった。半数以上がカテーテル留置症例であり、比較的有效率の良い 3 群、4 群が少なかったことを考えると良い成績であると思われた。混合感染群では著効 1 例、無効 5 例で有効率は 17% と悪く、全体を総合すると、著効 5 例、有効 5 例、無効 11 例となり、総合有効率は 48% であった。

次にこの 21 例における本剤の膿尿と細菌尿に関する効果について検討した成績が Table 4 である。膿尿についてみると、正常化したものが 8 例 (38%)、改善したものが 5 例 (24%)、不変のものが 8 例 (38%) で膿尿の改

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

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	9 (43%)	2	2	5	4/9 (44%)
	2nd group (Post prostatectomy)	3 (14%)		2	1	2/3 (67%)
	3rd group (Upper U.T.I.)	3 (14%)	2	1		3/3 (100%)
	4th group (Lower U.T.I.)	0 (0%)				(%)
	Sub total	15 (71%)	4	5	6	9/15 (60%)
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	3 (14%)			3	0/3 (0%)
	6th group (No catheter indwelt)	3 (14%)	1		2	1/3 (33%)
	Sub total	6 (29%)	1	0	5	1/6 (17%)
Total		21	5	5	11	10/21 (48%)

Table 4 Overall clinical efficacy of BRL28500 in complicated U.T.I.

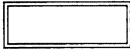
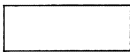
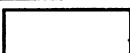
Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	5	3	1	9 (43%)
Decreased			1	1 (5%)
Replaced			3	3 (14%)
Unchanged	3	2	3	8 (38%)
Efficacy on pyuria	8 (38%)	5 (24%)	8 (38%)	Case total 21
 Excellent	5 (24%)		Overall effectiveness rate 10/21 (48%)	
 Moderate	5			
 Poor (or Failed)	11			

Table 5 Bacteriological response to BRL28500 in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
Coagulase (-) staph.	1	(0%)	1
<i>E. faecalis</i>	2	1 (50%)	1
Gram (+) rods	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	5	5 (100%)	
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	2	1 (50%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	8	1 (13%)	7
<i>P. putida</i>	1	1 (100%)	
<i>P. maltophilia</i>	1	1 (100%)	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100%)	
Total	27	17 (63%)	10

Table 6 Strains appearing after treatment

Isolates	No. of strains
<i>S. cohnii</i>	1
<i>E. faecalis</i>	2
<i>P. aeruginosa</i>	2

<i>T. cutanium</i>	1
<i>C. albicans</i>	4
<i>C. tropicalis</i>	2
<i>Candida</i> sp.	2
Total	14

Table 7-1 Laboratory findings before and after treatment with BRL 28500

Case No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (U)		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
1	469	407	12.9	11.7	40.5	35.3	9,100	11,100	18.4	26.8	19	20	10	8	269	272	10	9	1.3	1.1
2	333	338	10.7	10.6	32.1	32.6	4,000	4,800	28.8	30.6	20	22	11	8	212	210	11	12	1.0	1.1
3	402	379	11.6	11.1	34.1	33.2	6,800	6,000	29.2	28.5	12	10	6	5	7.4	6.7	12	33.3	1.5	1.5
4	378	438	10.8	12.1	32.1	37.4	6,600	6,600	42.7	33.3	31	20	35	22	7.2	7.7	12	13	0.9	0.9
5	218	244	6.6	7.2	20.7	23.0	18,400	22,200	19.6	11.4	15	—	5	—	32.4	—	19.9	—	0.4	—
6	339	351	10.8	11.0	32.9	34.3	7,200	6,500	42.8	36.2	27	16	10	7	7.1	6.5	27.1	26.0	1.0	1.1
7	364	344	11.1	10.8	33.7	32.3	15,400	14,500	39.8	36.7	20	15	20	10	14.3	12.4	31.2	32.2	1.6	2.1
8	320	300	9.7	9.2	31.2	29.1	19,900	20,300	37.9	—	9	11	7	8	16.2	19.4	12.3	14.7	0.9	0.7
9	346	348	10.7	10.6	32.3	32.5	3,700	3,500	23.1	25.4	27	52	15	35	15.7	10.9	14.8	14.1	0.9	0.9
10	352	314	10.8	9.6	32.4	29.1	11,700	8,900	19.6	16.5	14	25	6	16	10.4	7.6	29	20	1.4	1.1
11	396	418	12.4	13.3	33.9	39.0	6,600	8,700	32.2	24.6	10	12	6	6	7.6	10.9	29	18	1.0	0.7
12	334	306	9.7	9.1	29.7	26.8	8,500	7,400	18.6	23.4	14	33	5	27	8.8	7.7	20	22	1.0	1.0
13	403	370	12.3	11.3	34.3	32.9	6,100	6,100	20.6	18.4	24	23	13	12	7.5	7.4	22	17	0.9	0.8
14	490	415	13.5	11.8	40.8	34.2	13,000	5,300	16.4	28.8	29	53	19	39	7.6	9.0	16	16	1.2	1.2
15	447	412	13.9	12.6	40.8	38.1	4,800	4,600	15.6	15.1	20	13	20	12	8.9	9.3	12.0	11.8	1.3	1.3
16	483	482	14.1	14.4	43.2	43.0	5,900	5,300	15.8	16.6	31	33	21	24	8.0	6.8	13.9	13.2	1.3	1.1
17	294	281	9.4	9.1	28.7	27.1	6,300	3,800	43.2	29.4	26	19	9	5	9.5	9.2	17.5	11.4	0.9	0.9
18	402	374	12.0	10.9	35.5	33.4	8,400	6,700	24.9	23.6	20	23	14	11	14.8	14.3	19.1	20.0	0.9	0.6
19	405	384	11.5	10.8	34.5	32.9	7,500	6,900	50.7	47.1	17	15	27	22	5.9	5.8	18.3	16.3	0.9	0.9
20	332	316	10.5	10.0	29.2	28.4	8,600	8,800	22.1	25.3	30	27	32	31	6.7	6.8	12.7	10.9	1.1	0.9
21	345	328	11.7	11.0	32.6	30.9	13,800	11,100	7.0	3.4	50	14	29	11	15.7	13.3	34	42	2.1	1.9
22	433	412	13.2	12.4	41.4	38.9	8,400	7,300	44.5	41.4	19	20	14	19	86	78	16	14	1.3	1.2
23	361	394	10.7	11.8	33.3	36.2	7,700	7,800	31.2	29.9	11	16	4	8	64	68	13	13	1.2	1.2
24	356	370	11.1	11.5	33.9	35.1	7,000	7,400	20.3	23.3	30	28	33	41	218	261	17	15	1.0	1.0

B : Before A : After

Table 7-2 Laboratory findings before and after treatment with BRL 28500

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	B	A	B	A	B	A	B	B	A
25	310	323	9.4	9.8	27.2	28.9	5,800	6,600	20.0	23.4	8	9	2	5	5.3	4.7	11.5	13.2	1.1	0.9
26	361	303	10.6	9.1	32.7	26.6	5,800	4,500	18.7	20.4	12	13	10	10	6.2	5.7	21.8	15.5	1.1	1.0
27	358	326	9.6	8.7	29.1	26.6	5,200	8,100	41.3	40.9	25	12	23	11	5.1	4.8	9.0	11.8	0.5	0.7
28	435	361	12.8	10.7	39.9	36.2	7,300	4,100	22.0	25.4	24	24	8	14	72	71	13	7	0.8	0.6
29	495	445	14.5	13.1	39.8	39.1	10,000	4,200	21	23.4	14	10	10	8	9.2	8.1	13	12	1.2	0.9
30	384	378	11.8	12.1	36.8	34.7	13,500	8,600	12	10	21	14	7	14	7.1	10.1	19	12	1.2	1.4
31	426	—	13.0	—	38.5	—	12,600	—	18.9	—	16	—	9	—	3.8	—	8.6	—	0.9	—
32	446	500	14.3	14.7	39.6	44.3	12,200	6,500	—	—	16	27	10	29	5.3	5.7	13	15	1.1	0.9

B: Before A: After

善率は大変良いと思われた。細菌尿については陰性化したもの9例(43%),減少したもの1例(5%),菌交代したものの3例(14%),不変のものが8例(38%)であり、細菌尿の改善率が悪いように思われた。

菌種別に細菌学的効果を検討したのが Table 5 である。27 株が分離されているが、*P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* などが主な起炎菌であった。全体では 27 株中 17 株(63%)が除菌された。*P. aeruginosa* 8 株では、1 株除菌されたが 7 株存続し、全体の成績を悪くしている。投与後出現菌は Table 6 に示すように 14 株で、そのうち 9 株は真菌であった。

32 例全例について副作用を検討した。自覚的副作用はまったく認めなかったが、本剤と関係があると思われた臨床検査値の変動は GOT, GPT の上昇 2 例(症例 9 と 14), 好酸球増多 2 例(症例 22 と 25) の計 4 例であった (Table 7)。

III. 考 案

BRL 28500 は TIPC と CVA の配合剤である。TIPC は広範囲で強力な抗菌作用を有し、忍容性も良好であるため臨床的に中等度から重度の感染症に使用されている。しかし、 β -lactam 剤に対して耐性の臨床分離菌が増加しており、その主要な原因は β -lactamase 産生であり、TIPC も β -lactamase 産生菌には無効である。CVA の β -lactamase 阻害作用は Richmond 分類の I c, II, III, IV, V 型 β -lactamase およびブドウ球菌属産生の β -lactamase に対して認められ、また、TIPC は Ia, Ib, Id 型の β -lactamase には安定であるので、TIPC に CVA を配合することによって全タイプの β -lactamase に対して安定となった²⁻⁵⁾。

われわれは、BRL 28500 の投与方法として生理食塩液 20 ml に溶解して 3 分間で静注した例が 7 例、生理食塩液 100 ml に溶解して 30 分で点滴静注した例が 7 例、生理食塩液 80~100 ml に溶解して 60 分で点滴静注した例が 12 例、生理食塩液 100 ml に溶解して 120 分で点滴静注した例が 1 例、ハルトマン 500 ml に溶解して 60 分で点滴静注した例が 5 例あった。各群は少数となったが、BRL 28500 の投与方法によって有効率には差が認められなかった。

BRL 28500 を 3.2 g 静注すると、60 分後で TIPC として約 150 $\mu\text{g/ml}$, CVA として 5.4 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示し、また 1 時間かけて点滴静注すると、点滴終了直後で TIPC として約 130 $\mu\text{g/ml}$, CVA として 3.15 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示す。さらに TIPC の 6 時間までの尿中回収率は約 80%, CVA のそれは約 60% を示すと報告されている⁵⁾。

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response in BRL 28500

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Inoculum size : 10^6 cells/ml				Not done	Total
	≤ 0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	> 800				
<i>S. aureus</i>		1/1													1/1 (100%)	
Coagulase (-) staph.									0/1						0/1 (0%)	
<i>E. faecalis</i>										0/1				1/1	1/2 (50%)	
Gram (+) rods														1/1	1/1 (100%)	
<i>E. coli</i>	2/2	1/1						1/1						1/1	5/5 (100%)	
<i>C. freundii</i>	1/1														1/1 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>			1/1		1/1										2/2 (100%)	
<i>E. cloacae</i>										1/1					1/1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>										1/1	0/1				1/2 (50%)	
<i>P. aeruginosa</i>					0/2			0/2			0/1			0/1	1/8 (13%)	
<i>P. putida</i>								1/1							1/1 (100%)	
<i>P. maltophilia</i>											1/1				1/1 (100%)	
<i>A. calcoaceticus</i>								1/1							1/1 (100%)	
Total	3/3 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)		1/3 (33%)			3/4 (75%)	2/4 (50%)	1/3 (33%)	1/3 (33%)			3/4 (75%)	17/27 (63%)	

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 9 Relation between MIC and bacteriological response of β -lactamase producing clinical isolates of BRL 28500

U.T.I. evaluated	Isolates	eradicatd/isolated															
		MIC(μ g/ml) Inoculum size : 10^6 cells/ml															
		≤ 0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	> 800				
	<i>E. coli</i>					1/1											1/1 (100%)
	<i>K. pneumoniae</i>				1/1												1/1 (100%)
	<i>E. cloacae</i>										0/1						0/1 (0%)
	<i>S. marcescens</i>										0/1						1/2 (50%)
	<i>P. aeruginosa</i>				0/1				0/2			0/1					0/5 (0%)
	<i>P. putida</i>							1/1									1/1 (100%)
	<i>P. maltophilia</i>											1/1					1/1 (100%)
	Total					1/2 (50%)			2/4 (50%)		1/2 (50%)	0/2 (0%)					5/12 (42%)

今回のわれわれの臨床検討では、複雑性尿路感染症で UTI 薬効評価基準に合致した 21 例の有効率は 48% であった。病態群別でみると、少数しかない 2 群・3 群の成績は優れていたが、症例の 71% は、カテーテル留置の 1 群と混合感染群であり、難治性の症例の比率が多すぎたため、総合有効率は 48% にとどまったものと考えられた。

細菌学的効果では、27 株中 17 株 (63%) が除菌されたが、*P. aeruginosa* の除菌率が 13% と非常に悪かった。*P. aeruginosa* を除くと 19 株中 16 株が除菌されており、除菌率も 84% と満足すべきものであった。

起炎菌の MIC と細菌学的効果のみたものが Table 8 である。MIC が 3.13 μ g/ml 以下の 6 株は全て除菌されているが、12.5 μ g/ml 以上の 17 株の除菌率は 47% であった。次に β -lactamase 産生菌 12 株での細菌学的効果についてみたものが Table 9 である。12 株中 5 株 (42%) が除菌されている。いずれも 12.5 μ g/ml 以上の MIC を示す陰性菌であった。*P. aeruginosa* 5 株では 1 株も除菌されておらず、*P. aeruginosa* 感染症に対しては、全く効果が認められなかった。

新薬シンポジウム⁵⁾での成績とわれわれの成績とを比較すると、複雑性尿路感染症の有効率は、新薬シンポジウムでは 68% であり、われわれの成績は 48% であった。先述したように、われわれの症例は 71% が 1 群・5 群・6 群であり、難治性の症例が多すぎたためと思われる。新薬シンポジウムの結果でも 1 群・5 群・6 群の成績は 61%、50%、63% であり 2 群・3 群・4 群の成績より 10~30% 程度成績は悪くなっている。細菌学的効果を比べても、われわれの検討した症例の除菌率が低いが、これも難治性の症例が多かったためと思われる。

副作用に関しては、自覚的副作用は認めなかった。新薬シンポジウム⁵⁾ではその発現頻度は全科で 2.5% であり、他薬剤と同程度の発現頻度と思われる。臨床検査値の異常で本剤の影響と思われるのは、GOT、GPT の上昇 2 例、好酸球増多 2 例であり、新薬シンポジウムの副作用の報告でも肝機能異常の頻度が最も高かったことより、肝機能の変動には一応留意すべきであろう。

本剤は、現在臨床的に幅広く使用されている TIPC に β -lactamase 阻害剤である CVA を配合し、 β -lactamase に対して安定性を増した薬剤であり、今回の臨床検討では難治性症例が多かったため、総合有効率は 48% とやや低かったが、 β -lactamase 産生菌に対して、かなり効果をあげることができた。以上より、複雑性尿路感染症に対して、安全で有用な薬剤になるとと思われる。

参 考 文 献

- 1) UTI 研究会：UTI 薬効評価基準（第2版）。
Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 2) READING, C. & M. COLE : Clavulanic Acid : a
Beta-Lactamase-Inhibiting Beta-lactam from
Streptomyces clavuligerus, Antimicrob :
Agents Chemother. 11 : 852~857, 1977
- 3) VAN LANDUYT, H. W.; B. DENOLF & A. LAM-
BERT : Comparative Activity of Ticarcillin and
Ticarcillin Plus Clavulanic Acid Against β -
lactamase-Producing Clinical Isolates. Pro-
ceedings of the 12th international congress
of Chemotherapy 1 : 767~770, 1981
- 4) PAISLEY, J. W. & J. A. WASHINGTON II : Combined
Activity of Clavulanic Acid and Ticarcillin
Against Ticarcillin-Resistant, Gram-Nega-
tive Bacilli. Antimicrob. Agents Chemo-
ther. 14 : 224~227, 1978
- 5) 第 33 回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウ
ム, BRL 28500, 東京, 1985

CLINICAL EVALUATION OF BRL 28500 IN THE FIELD OF UROLOGY

TAKASHI TOMINAGA, HIROICHI KISHI and TADAO NIIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine University of Tokyo
(Director : Prof. T. NIIJIMA)

TADAICHI KITAMURA

Department of Urology, Yaizu Municipal General Hospital

TAKESHI KAWAMURA

Department of Urology, Doai Memorial Hospital

HIROSHI NITOH

Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

YOHJI NISHIMURA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

BRL 28500, combining the wide-spectrum penicillin, ticarcillin (TIPC) and the β -lactamase inhibitor, clavulanic acid (CVA), was used in the treatment of urological infections, and its therapeutic efficacy and safety were evaluated.

Three patients with acute uncomplicated pyelonephritis, 1 with acute prostatitis, 1 with peritonitis and 27 with complicated urinary tract infections were treated with BRL 28500 at the Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo and affiliated hospitals.

Patients were given 1.6 g or 3.2 g of BRL 28500 twice a day for 5 days by intravenous drip infusion or intravenous one shot injection.

Overall clinical efficacy in the 3 patients with acute uncomplicated pyelonephritis was excellent in 2 and moderate in 1, an effectiveness rate of 100%.

One patient with acute prostatitis and 1 with peritonitis were evaluated good.

The clinical effect in 21 with complicated UTIs were assessed according to the 2nd Edition of Criteria for Clinical Evaluation of Antimicrobial Agents in Urinary Tract Infections.

Clinical effectiveness in the 21 patients with complicated UTIs was assessed as excellent in 5, moderate in 5 and poor in 11, an effectiveness rate of 48%.

In complicated UTIs, 17 of 27 isolates were eradicated after treatment.

No clinical adverse effect was considered to be due to the drug.

Slight transient elevation of laboratory findings in 4 cases (2 cases of eosinophilia and 2 cases of GOT and GPT) were observed after treatment.