

## BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin)

## の泌尿器科領域における基礎的臨床的検討

岡田 敬司・中島 登・宮北英司・西澤和亮・白水 幹  
川嶋敏文・勝岡洋治・木下英親・河村信夫・大越正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

池田直昭

朝霞厚生クリニック

BRL 28500 は clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) に配合したもので、 $\beta$ -lactamase に安定な薬剤となっている。

本剤と TIPC, CVA, PIPC, CPZ および TIPC に CVA 2  $\mu$ g/ml を加えたもので教室保存臨床分離株 252 株の MIC を測定し、抗菌力を比較した。また、慢性複雑性尿路感染症 17 例に本剤を投与し、有効性、安全性、有用性について検討した。

*S. aureus* (9 株), *S. epidermidis* (13 株), *E. faecalis* (29 株) のグラム陽性球菌には本剤と TIPC で抗菌力に差がなく、PIPC, CPZ が優れていた。

*E. coli* (29 株), *K. pneumoniae* (24 株), *P. vulgaris* (7 株), *P. rettgeri* (8 株) では、本剤は TIPC より優れているが、*P. mirabilis* (29 株), *M. morgani* (10 株), *E. cloacae* (13 株), *C. freundii* (14 株), *S. marcescens* (18 株), *P. aeruginosa* (49 株) では TIPC と差がなかった。*P. aeruginosa*, *S. marcescens* 以外の菌種では  $\beta$ -lactamase 産生菌に対する抗菌力の差が成績の差となったように思われた。

臨床例 17 例に主として本剤 3.2 g 1 日 2 回 4~8 日間点滴静注投与 (1 hr) を行った。

UTI 薬効評価基準に合う症例は 11 例で、著効 3, 有効 3, 無効 5 で 54.5% の有効率である。

単独菌感染には 80% の有効率を示したが、複数菌感染には 33.3% の有効率で、細菌学的効果は 17 株中 11 株消失し、64.7% の消失率であった。

起炎菌で最も多かった *P. aeruginosa* は 9 株中 5 株が残存した。

自覚的な副作用は認めなかったが、臨床検査値異常として Al-P, Al-P と  $\gamma$ -GTP, GOT の一過性上昇を見た症例が各 1 例計 3 例あった。

以上のことから、本剤は TIPC より優れた抗菌力を示す薬剤ではあるが、その性格上 *P. aeruginosa* を含まない尿路感染症の治療には有用であろうと考えられる。

BRL 28500 は clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) で配合した注射用抗生物質である。

CVA は  $\beta$ -lactamase 阻害剤で、これ自身の抗菌力は比較的弱く、 $\beta$ -lactamase (特に penicillinase) と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久不活化する<sup>1,2)</sup>。

TIPC は注射用ペニシリン系抗生物質で広い抗菌スペクトルを有するが、penicillinase 型  $\beta$ -lactamase に加水分解を受けやすいという欠点がある。しかしながら、CVA の阻害作用の弱い cephalosporinase 型の  $\beta$ -lactamase には安定である。したがって、両者の配合剤である BRL 28500 は  $\beta$ -lactamase に極めて安定となり、尿路感染症治療に役立つことが期待される。

今回、本剤を試用する機会が与えられたので、基礎的検討として教室保存の尿路感染症から分離した菌株について本剤、TIPC, CVA, piperacillin (PIPC), cefoperazone (CPZ) および TIPC に CVA 2  $\mu$ g/ml を加えたもので、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し比較した。

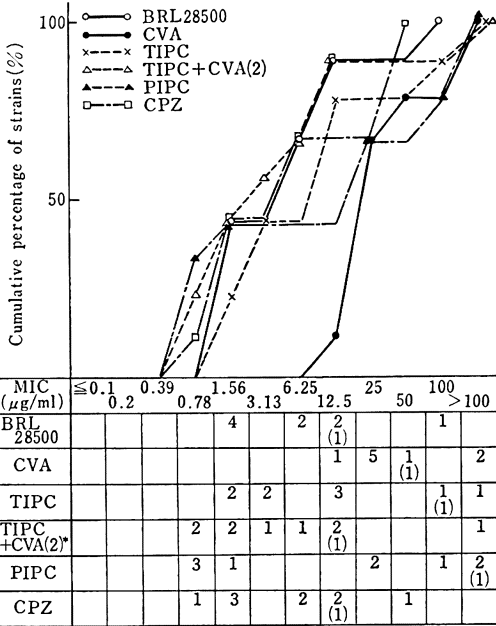
臨床的検討としては、慢性複雑性尿路感染症 17 例に本剤を投与し、本剤の有効性、安全性および有用性について検討した。

## I. 方 法

## 1. 基礎的検討

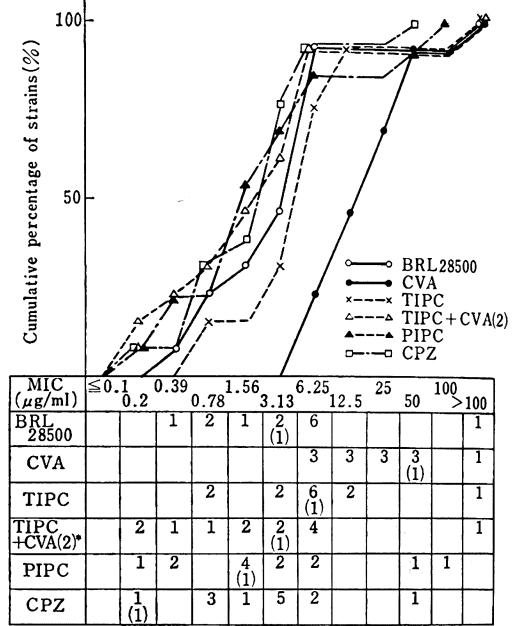
教室保存臨床分離株のうち *S. aureus* 9 株, *S. epidermidis* 13 株, *E. faecalis* 29 株, *E. coli* 29 株, *K. pneumoniae* 24 株, *P. mirabilis* 29 株, *P. vulgaris* 7 株,

Fig. 1-(1) Sensitivity distribution of *S. aureus* isolated from urinary tract (9 strains) (Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)



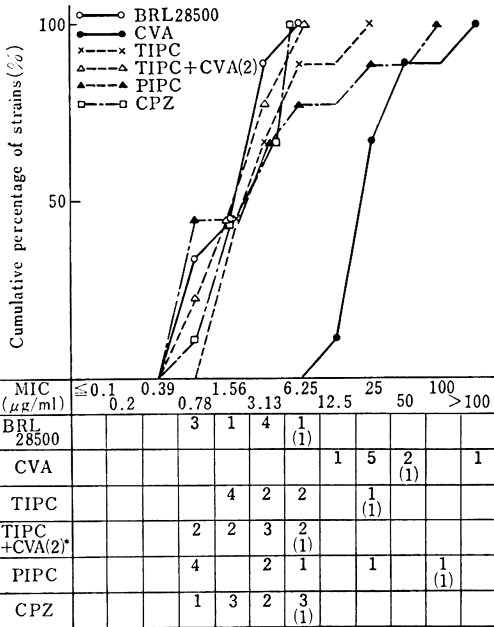
\*TIPC+CVA(2) : TIPC+CVA 2 μg/ml  
( ) : β-lactamase producer

Fig. 2-(1) Sensitivity distribution of *S. epidermidis* isolated from urinary tract (13 strains) (Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)



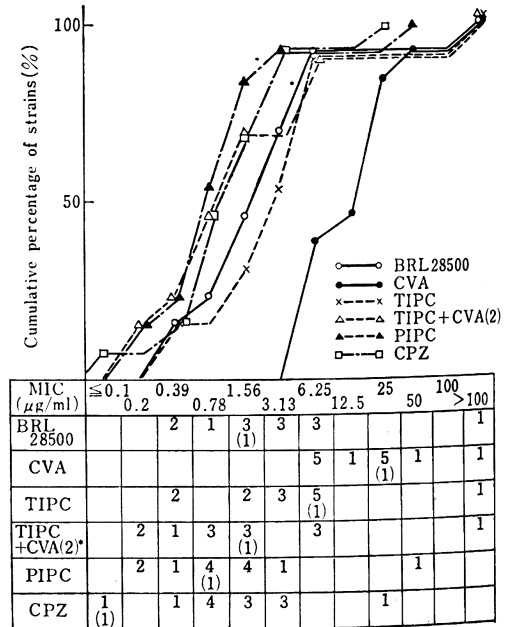
\*TIPC+CVA(2) : TIPC+CVA 2 μg/ml  
( ) : β-lactamase producer

Fig. 1-(2) Sensitivity distribution of *S. aureus* isolated from urinary tract (9 strains) (Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)



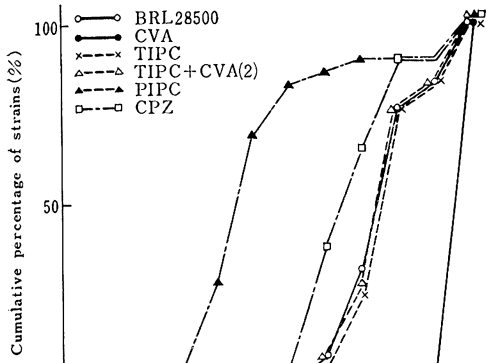
\*TIPC+CVA(2) : TIPC+CVA 2 μg/ml  
( ) : β-lactamase producer

Fig. 2-(2) Sensitivity distribution of *S. epidermidis* isolated from urinary tract (13 strains) (Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)



\*TIPC+CVA(2) : TIPC+CVA 2 μg/ml  
( ) : β-lactamase producer

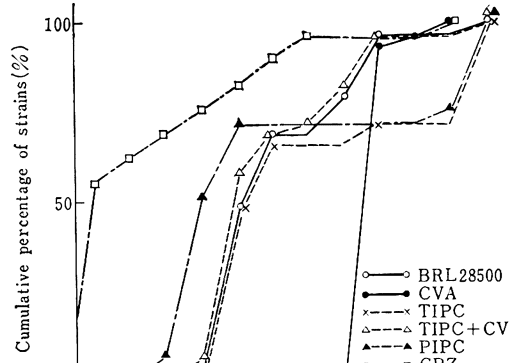
Fig. 3-(1) Sensitivity distribution of *E. faecalis* isolated from urinary tract (29 strains) (Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)



MIC (µg/ml)	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL 28500								2	7	13	2	5
CVA												29
TIPC								1	6	15	2	5
TIPC +CVA(2)*								2	6	13	3	5
PIPC			1	7	12	4	1	1				3
CPZ					1		10	8	7			3

\*TIPC+CVA(2) : TIPC+CVA 2 µg/ml  
( ) : β-lactamase producer

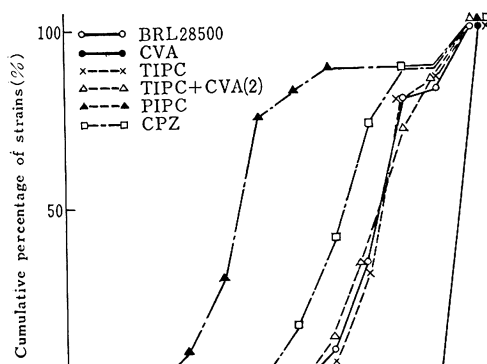
Fig. 4-(1) Sensitivity distribution of *E. coli* isolated from urinary tract (29 strains) (Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)



MIC (µg/ml)	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL 28500				1	13	5	3	5				1
CVA									27	1	1	
TIPC				1	13	5		2				8
TIPC +CVA(2)*				2	15	3	1	3	4			1
PIPC			2	13	6						1	7
CPZ	16	2	2	2	2	2	2				1	

\*TIPC+CVA(2) : TIPC+CVA 2 µg/ml  
( ) : β-lactamase producer

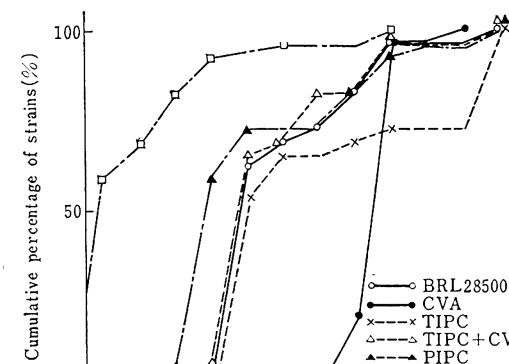
Fig. 3-(2) Sensitivity distribution of *E. faecalis* isolated from urinary tract (29 strains) (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)



MIC (µg/ml)	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL 28500								3	7	13	1	5
CVA												29
TIPC								2	7	14	2	4
TIPC +CVA(2)*								4	6	11	4	4
PIPC			3	6	13	2	2					3
CPZ				1	4	7	9	5				3

\*TIPC+CVA(2) : TIPC+CVA 2 µg/ml  
( ) : β-lactamase producer

Fig. 4-(2) Sensitivity distribution of *E. coli* isolated from urinary tract (29 strains) (Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)



MIC (µg/ml)	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL 28500				1	17	2	1	3	4			1
CVA									6	22	1	
TIPC				1	15	3		1	1			8
TIPC +CVA(2)*				2	17	1	4		4			1
PIPC			2	15	4			3	3	1		1
CPZ	17	3	4	3		1			1			

\*TIPC+CVA(2) : TIPC+CVA 2 µg/ml  
( ) : β-lactamase producer

*P. rettgeri* 8株, *M. morgani* 10株, *E. cloacae* 13株, *C. freundii* 14株, *S. marcescens* 18株, *P. aeruginosa* 49株の計 252株について日本化学療法学会標準法により, BRL 28500, TIPC, CVA, TIPC に 2  $\mu\text{g/ml}$  の CVA を加えたもの, PIPC, CPZ の 6 薬剤のこれら臨床分離株に対する MIC を測定し, 比較検討した。また,  $\beta$ -lactamase 産生株はニトロセフィンによってしらべた。

## 2. 臨床的検討

昭和 59 年 1 月から 11 月までの間に東海大学病院泌尿器科および朝霞厚生クリニック泌尿器科に入院した慢性複雑性腎盂腎炎の患者 9 名と慢性複雑性膀胱炎の患者 8 名の計 17 名に BRL 28500 を 1.6g もしくは 3.2g, 1 日 2 回 60~120 分で点滴静注し, 臨床効果を判定し, 副作用および投与前後の臨床検査値の変動を見て, 本剤の有用性についても検討した。

また, 検出した起炎菌で MIC の測定が可能なものについては MIC を日本化学療法学会標準法に従い, 測定した。この場合は薬剤として本剤, TIPC, TIPC に CVA 2  $\mu\text{g/ml}$  を加えたもの, すなわち TIPC+CVA (2) を使用した。

また, ニトロセフィン法にて  $\beta$ -lactamase 産生の有無を確認した。

## II. 結 果

### 1. 基礎的検討

MIC の測定は日本化学療法学会標準法に従ったが,  $10^9$ ,  $10^8$  cells/ml 接種の成績を Fig. 1-13 に示した。各菌種に対する成績は MIC の累積分布曲線でも示したので抗菌力の強さが分かりやすいと思われる。しかし, ここでは煩雑になるため, また  $10^8$  cells/ml 接種の成績が比較的相似しているためもあり,  $10^6$  cells/ml 接種の成績を主として述べる。また,  $\beta$ -lactamase 産生株は ( ) 内に菌株数を示した。

まず, グラム陽性球菌に対する成績を示す。

*S. aureus* 9 株に対しては, CPZ が最も優れており, 本剤, TIPC+CVA(2), TIPC がこれに次ぐ成績があったが, それほど大きな差ではなかった。CVA は最も成績が悪かった (Fig. 1)。

*S. epidermidis* 13 株に対しては, PIPC, CPZ が良く, 本剤と TIPC+CVA(2) はそれに次ぐ成績であった (Fig. 2)。

*E. faecalis* 29 株に対しては, PIPC が最も優れ, CPZ がこれに次ぐ成績であったが, 本剤, TIPC, TIPC+CVA(2) は悪い成績で, CVA には全株 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC 値を示した (Fig. 3)。

したがって, これら 3 菌種に対する本剤と TIPC との

間の抗菌力には  $\beta$ -lactamase 産生株が少なかったためか, ほとんど差のないことがわかる。

次に, グラム陰性桿菌に対する成績を示す。

*E. coli* 29 株に対しては, CPZ, PIPC が優れ, 本剤はそれに次ぐ成績であった。また, TIPC で 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示すものが 8 株あったが, 本剤では 1 株に過ぎなかった。これらはいずれも  $\beta$ -lactamase 産生菌であった (Fig. 4)。

*K. pneumoniae* 24 株に対しては, CPZ が最も優れ, 本剤, TIPC, PIPC はこれに次いでいた。しかし, TIPC では 24 株中 17 株 (このうち 16 株が  $\beta$ -lactamase 産生菌) が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC 値を示し, 最も成績が悪かった (Fig. 5)。

*P. mirabilis* 29 株に対しては, CVA を除きそれほど大きな差は認められなかった。この菌種では  $\beta$ -lactamase 産生菌は見られなかった (Fig. 6)。

*P. vulgaris* 7 株に対しては, CPZ が優れ, PIPC, 本剤の順に抗菌力が優れていた。しかし, TIPC では 3 管程度劣った成績であった (Fig. 7)。

*P. rettgeri* 8 株に対しては, CPZ, PIPC, TIPC+CVA(2) の順で, その次に本剤の成績が良かった。TIPC とは 1 管程度の差しかなかったが, TIPC に対して 1 株 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示す  $\beta$ -lactamase 産生菌のものがあつた (Fig. 8)。

*M. morgani* 10 株に対しては, CVA を除きそれほど大きな差がなく, ほとんどの株が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度で発育阻止された (Fig. 9)。

*E. cloacae* 13 株に対しては, どの薬剤も成績が悪く, それほど大きな差は見られなかった (Fig. 10)。

*C. freundii* 14 株に対しては, CPZ が最も良く, その他の薬剤はそれ程大きな差はなかった。TIPC と本剤との抗菌力の差はそれほど無かった (Fig. 11)。

*S. marcescens* 18 株に対しては, CPZ が良い成績で, 次が PIPC であった。しかし, 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示す株が, CPZ, PIPC で各々 2 株, 3 株あり, 本剤で 8 株, TIPC で 12 株あつた (Fig. 12)。

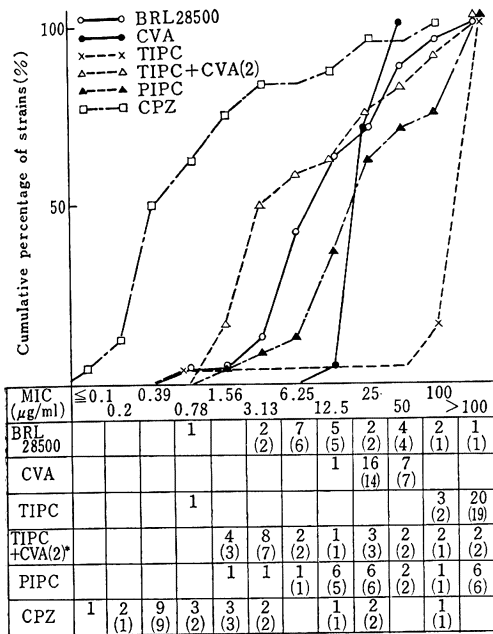
*P. aeruginosa* 49 株に対しては PIPC, CPZ が優れ, 次いで本剤, TIPC, TIPC+CVA(2) のグループであつた (Fig. 13)。

したがって, TIPC と本剤の間に比較的大きな抗菌力の差が出たのは, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri* であつて, *P. mirabilis*, *M. morgani*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* ではそれほど差がなかった。

### 2. 臨床的検討

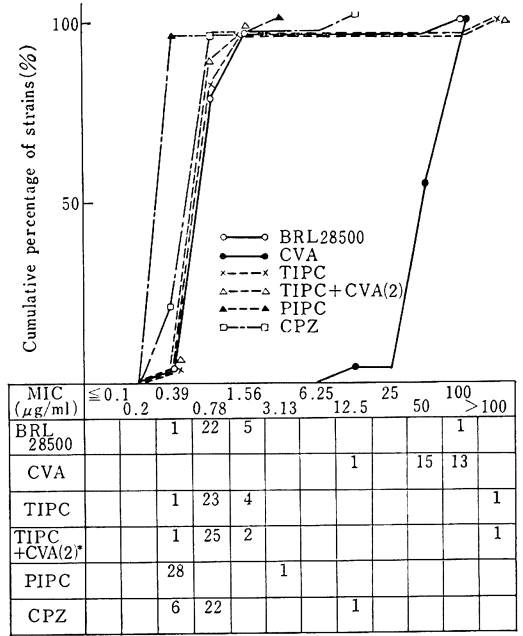
症例の一覧表を Table 1 に示した。これらの症例のう

Fig. 5-(1) Sensitivity distribution of *K. pneumoniae* isolated from urinary tract (24 strains) (Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)



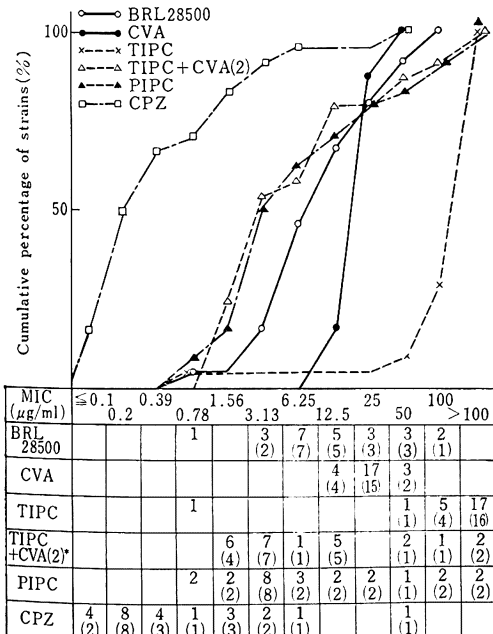
\*TIPC+CVA(2) : TIPC+CVA 2  $\mu\text{g/ml}$   
( ) :  $\beta$ -lactamase producer

Fig. 6-(1) Sensitivity distribution of *P. mirabilis* isolated from urinary tract (29 strains) (Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)



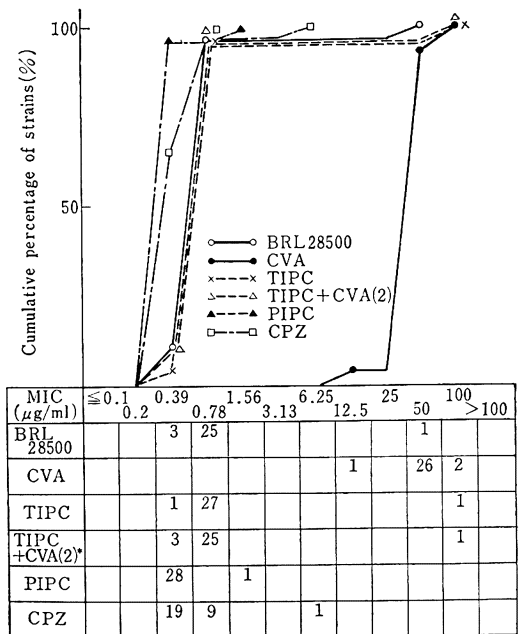
\*TIPC+CVA(2) : TIPC+CVA 2  $\mu\text{g/ml}$   
( ) :  $\beta$ -lactamase producer

Fig. 5-(2) Sensitivity distribution of *K. pneumoniae* isolated from urinary tract (24 strains) (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)



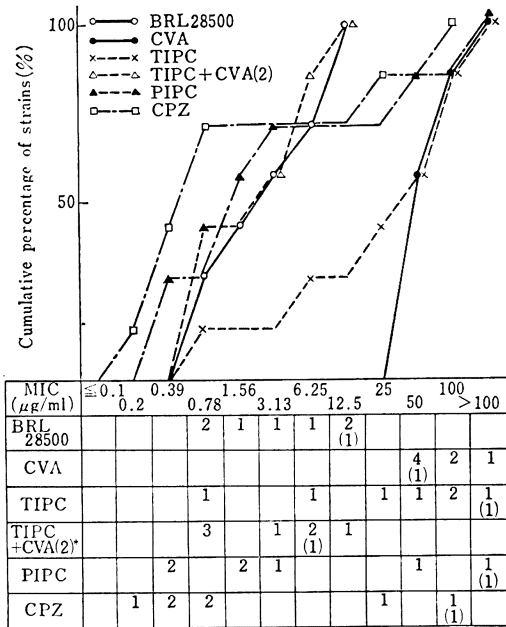
\*TIPC+CVA(2) : TIPC+CVA 2  $\mu\text{g/ml}$   
( ) :  $\beta$ -lactamase producer

Fig. 6-(2) Sensitivity distribution of *P. mirabilis* isolated from urinary tract (29 strains) (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)



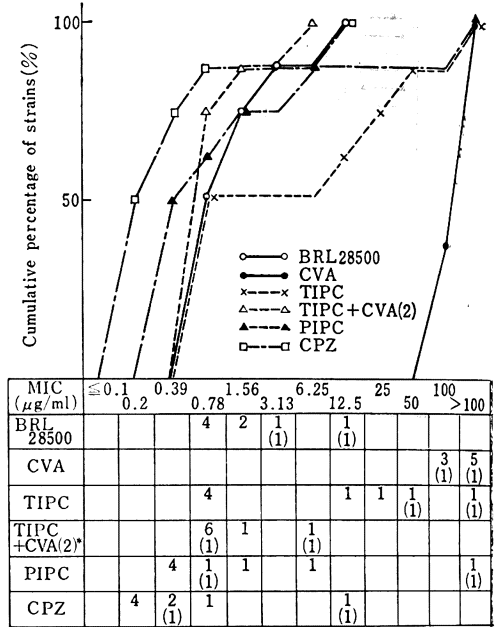
\*TIPC+CVA(2) : TIPC+CVA 2  $\mu\text{g/ml}$   
( ) :  $\beta$ -lactamase producer

Fig. 7-(1) Sensitivity distribution of *P. vulgaris* isolated from urinary tract (7 strains) (Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)



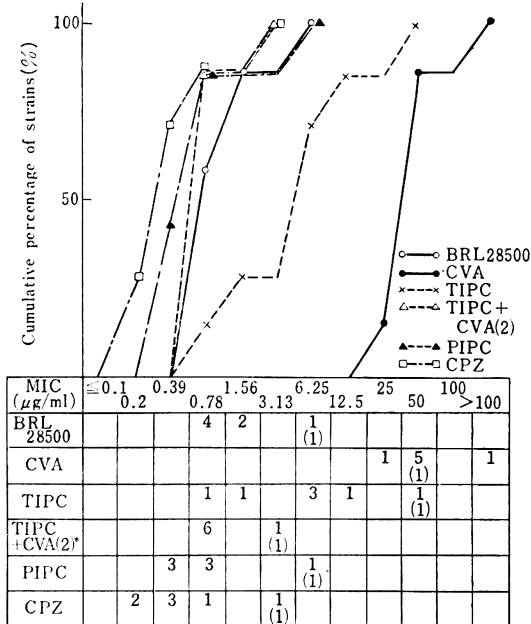
\*TIPC+CVA(2):TIPC+CVA2 μg/ml  
( ) :β-lactamase producer

Fig. 8-(1) Sensitivity distribution of *P. rettgeri* isolated from urinary tract (8 strains) (Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)



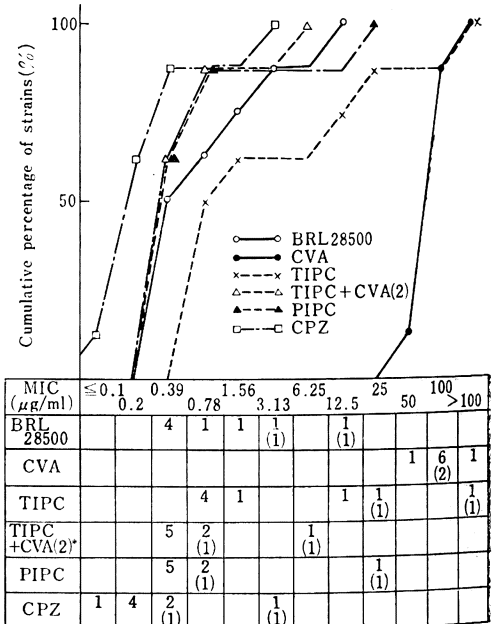
\*TIPC+CVA(2):TIPC+CVA2 μg/ml  
( ) :β-lactamase producer

Fig. 7-(2) Sensitivity distribution of *P. vulgaris* isolated from urinary tract (7 strains) (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)



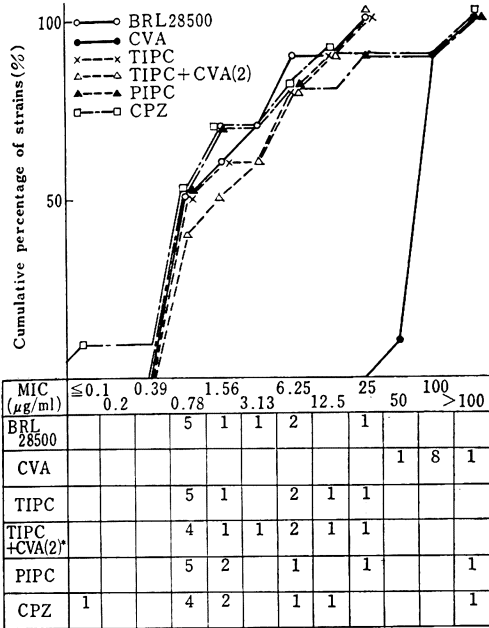
\*TIPC+CVA(2):TIPC+CVA2 μg/ml  
( ) :β-lactamase producer

Fig. 8-(2) Sensitivity distribution of *P. rettgeri* isolated from urinary tract (8 strains) (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)



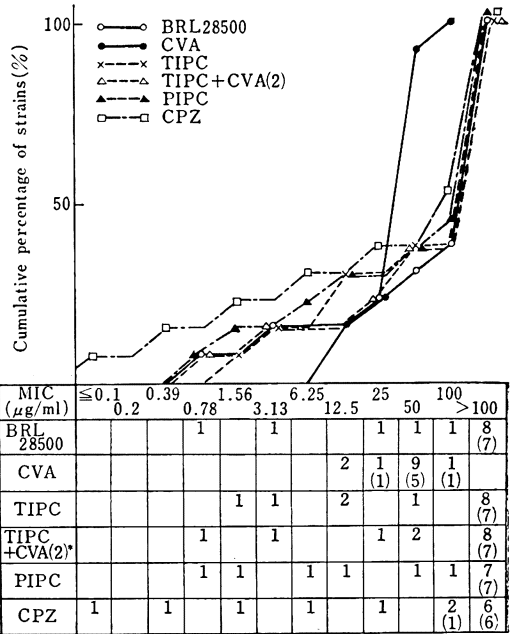
\*TIPC+CVA(2):TIPC+CVA2 μg/ml  
( ) :β-lactamase producer

Fig. 9-(1) Sensitivity distribution of *M. morgani* isolated from urinary tract (10 strains) (Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)



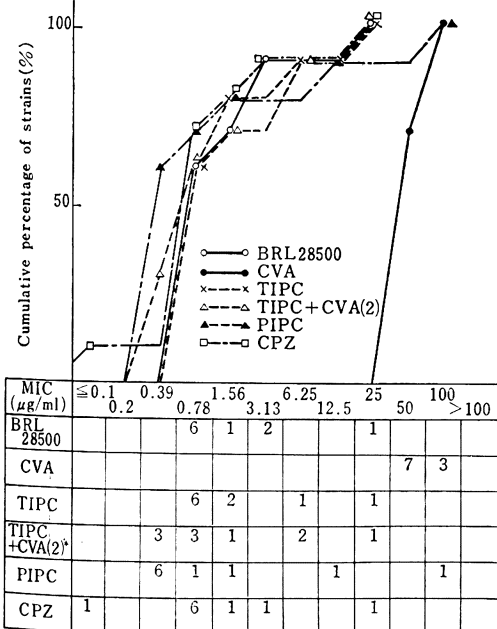
\*TIPC+CVA(2) : TIPC+CVA2 μg/ml  
( ) : β-lactamase producer

Fig. 10-(1) Sensitivity distribution of *E. cloacae* isolated from urinary tract (13 strains) (Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)



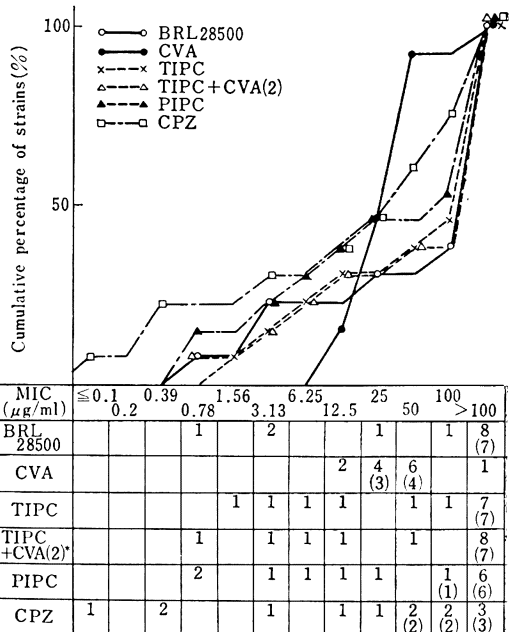
\*TIPC+CVA(2) : TIPC+CVA2 μg/ml  
( ) : β-lactamase producer

Fig. 9-(2) Sensitivity distribution of *M. morgani* isolated from urinary tract (10 strains) (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)



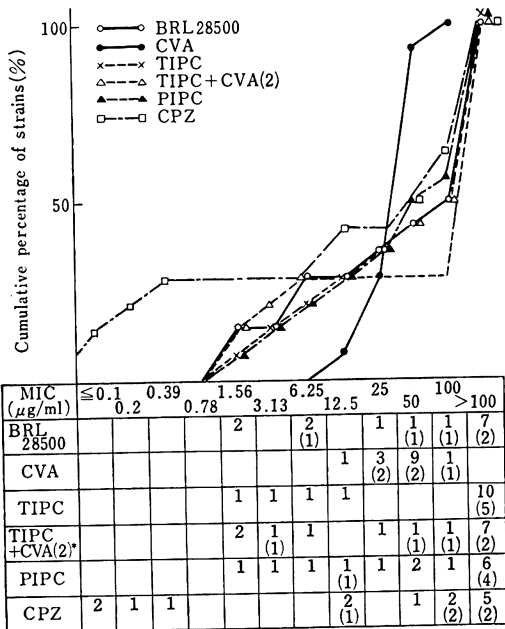
\*TIPC+CVA(2) : TIPC+CVA2 μg/ml  
( ) : β-lactamase producer

Fig. 10-(2) Sensitivity distribution of *E. cloacae* isolated from urinary tract (13 strains) (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)



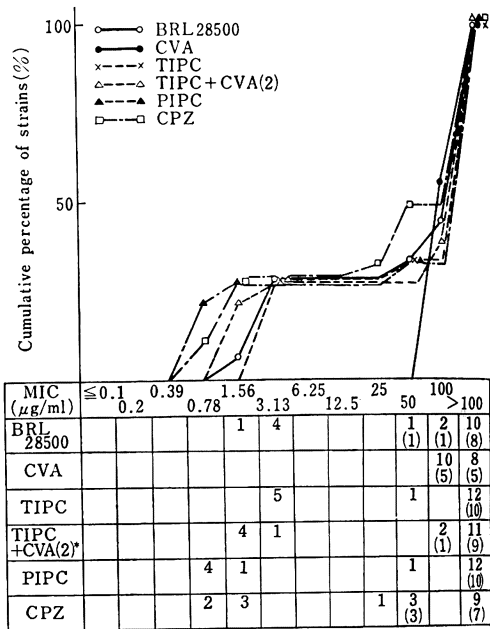
\*TIPC+CVA(2) : TIPC+CVA2 μg/ml  
( ) : β-lactamase producer

Fig. 11-(1) Sensitivity distribution of *C. freundii* isolated from urinary tract (14 strains) (Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)



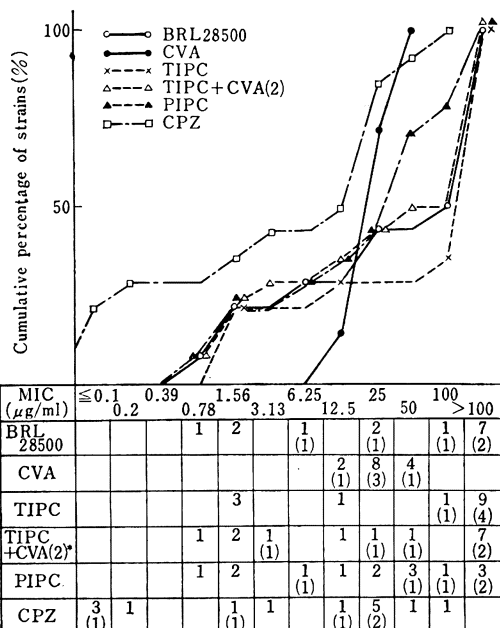
\*TIPC+CVA(2):TIPC+CVA2 μg/ml  
( ):β-lactamase producer

Fig. 12-(1) Sensitivity distribution of *S. marcescens* isolated from urinary tract (18 strains) (Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)



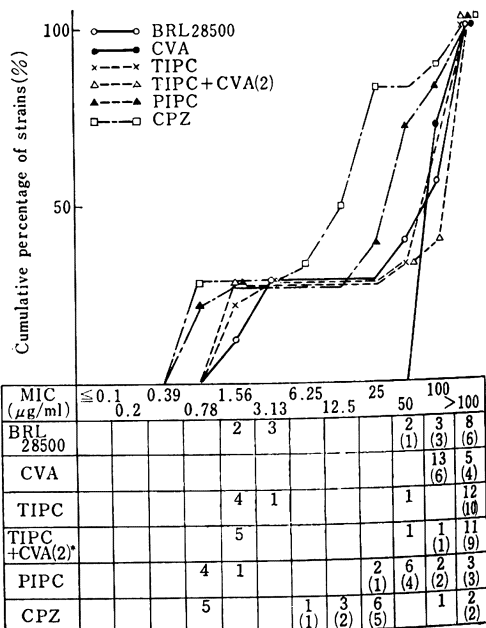
\*TIPC+CVA(2):TIPC+CVA2 μg/ml  
( ):β-lactamase producer

Fig. 11-(2) Sensitivity distribution of *C. freundii* isolated from urinary tract (14 strains) (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)



\*TIPC+CVA(2):TIPC+CVA2 μg/ml  
( ):β-lactamase producer

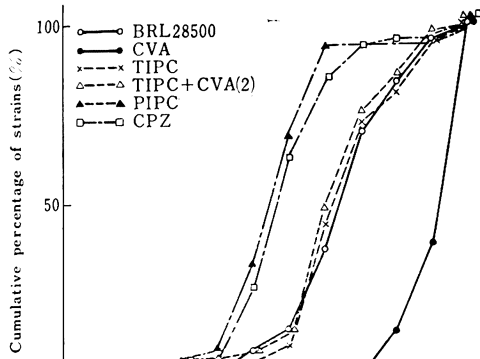
Fig. 12-(2) Sensitivity distribution of *S. marcescens* isolated from urinary tract (18 strains) (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)



\*TIPC+CVA(2):TIPC+CVA2 μg/ml  
( ):β-lactamase producer



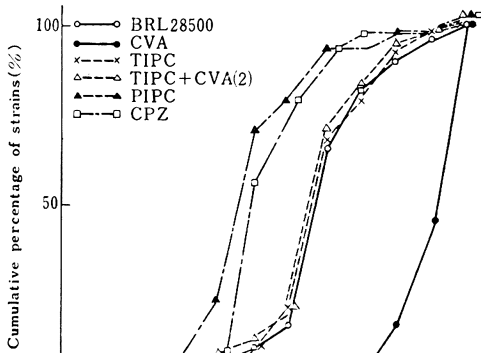
Fig. 13-(1) Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* isolated from urinary tract (49 strains) (Inoculum size :  $10^8$  cells/ml)



MIC (µg/ml)	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL 28500					1	3 (1)	3	11	16 (1)	7	6	2
CVA									1 (1)	6	12 (1)	30
TIPC						3	2	17	13	5	7 (1)	2 (1)
TIPC +CVA(2)*					3	1	3 (2)	14	16	5	6	1
PIPC				3	1	12	18	12				3 (2)
CPZ				3		10	18	11	4	1 (1)		2 (1)

\*TIPC+CVA(2) : TIPC + CVA 2 µg/ml  
( ) : β-lactamase producer

Fig. 13-(2) Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* isolated from urinary tract (49 strains) (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml).



MIC (µg/ml)	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL 28500					3	2 (1)	3	24 (1)	8	4	3	2
CVA									1 (1)	7 (1)	14	27
TIPC						5	6	22 (1)	6	6 (1)	3	1
TIPC +CVA(2)*					4 (1)	2	5 (1)	24	6	5	2	1
PIPC			3	1	8	23	4	7		2 (2)		1
CPZ			1	2	1	24	11 (1)	7 (1)	2			1

\*TIPC+CVA(2) : TIPC + CVA 2 µg/ml  
( ) : β-lactamase producer

ち、症例 17 は起炎菌が不明であり、また症例 16 は、*Candida* sp. によるものであったため、主治医判定も行わず、副作用の検討のみを行った。

それ以外の 15 例で UTI 薬効評価基準<sup>9)</sup>に合致する症例は 11 例で、同基準に従って臨床効果を判定した結果を Table 2 に示した。

著効が 3 例、有効 3 例、無効 5 例で 54.5% の有効率であった。

これらの症例を UTI 薬効評価基準の病態群別に分けて Table 3 に示した。

単独菌感染では 80% の有効率を示しているのに、複数菌感染では 33.3% の有効率にすぎなかった。

これら 11 例に対する細菌学的効果を Table 4 に示した。細菌学的効果は 64.7% の消失率であった。起炎菌別に見ると、*P. aeruginosa* が 9 株と最も多く、このうち 5 株が残存しており、残存 6 株中のほとんどを占めていた。β-lactamase 産生菌は 3 株しかなく、そのうち *P. aeruginosa* の 1 株が存続した。

副作用を認めた症例は 17 例のいずれにも無かった。

臨床検査値の変動を Table 5 に示した。Table 1 にも示したが、症例 7 で Al-P の一過性上昇が、症例 11 で Al-P と γ-GTP の一過性上昇が、症例 17 で GOT の一過性上昇が認められ、いずれも本剤による可能性が疑われた。

### III. 考 察

BRL 28500 は TIPC の弱点である penicillinase 産生菌に対して、CVA を配合することで、これらの菌種に対しても抗菌力を発揮できるよう考えられたものである。

TIPC と CVA の併用効果については種々の報告があるが、PAISLEY ら<sup>4)</sup>は腸内細菌属 39 株中 33 株が CVA 1.0 µg/ml の添加で MIC が 3 管は低くなったが、*P. aeruginosa* では MIC に変化がなかったとしている。

本剤については、第 33 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム<sup>5)</sup>で採り上げられ、検討された。CVA が β-lactamase の阻害効果を示すには 2.0~2.5 µg/ml の濃度で、1~2 時間持続する必要があるとされている。そのため、CVA を 0.1~0.2 g 投与する必要がある、TIPC の投与量を勘案すると CVA として 0.1~0.2 g、すなわち TIPC の 1/15 量の CVA を配合することが合理的と考えられ、本剤の投与量が決定された<sup>9)</sup>。

そこで抗菌力を調べるため、教室保存の臨床分離株 252 株について、本剤、TIPC、PIPC、CPZ、TIPC に 2 µg/ml の CVA を加えたもの、CVA の MIC を測定し、比較した。

尿路感染症から分離されるグラム陽性球菌は比較的菌

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis	U.T.I. group (Catheter)	Treatment with BRL 28500		Pyuria*	Bacteriuria*						Evaluation**		Side effects	Remarks			
				Daily dose (g×times)	Days		Species	Count	MIC (µg/ml) of BRL 28500		TIPC+CVa 2 µg/ml		β-lactamase	U.T.I.			Dr.		
1	33 F	C.C.P. Neurogenic bladder	G-5 (Urethra)	3.2×2	5	+	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>C. albicans</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>2</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>			10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>		—	Poor
									12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5					
2	60 M	C.C.P. Uretrocuteostomy Bladder cancer	G-1 (Uretero-stomy)	1.6×2	6	±	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 <sup>5</sup> —	200	100	200	200	200	100	—	Moder.	Good	None	
									—	—	—	—	—	—					
3	81 M	C.C.C. B.P.H.	G-1 (Urethra)	3.2×2	5	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	—	—	—	—	—	—	—	Poor	None		
									—	—	—	—	—	—					
4	33 M	C.C.C. Prostatic calculus	G-6	3.2×2	5	±	<i>E. coli</i> <i>M. morgani</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>2</sup>	—	—	—	—	—	—	Excel.	Excel.	None		
									—	—	—	—	—	—					
5	75 M	C.C.C. Neurogenic bladder	G-5 (Urethra)	3.2×2	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Candida</i> sp.	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	—	—	—	—	—	—	Moder.	Good	None		
									—	—	—	—	—	—					
6	51 F	C.C.C. Interstitial cystitis	G-1 (Cysto-stomy)	3.2×2	8	+	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 <sup>4</sup> —	12.5	12.5	25	25	12.5	12.5	Excel.	Excel.	None		
									—	—	—	—	—	—					

\* Before treatment      \*\* UTI : Criteria by the committee of UTI  
 After treatment      Dr : Dr's evaluation  
 C.C.C. : Chronic complicated cystitis  
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis  
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

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 (Catheter)	Treatment with BRL 28500		Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation**		Remarks					
				Daily dose (g × times)	Days		Species	Count	MIC (μg/ml) of BRL 28500		β-lactamase			U.T.I.	Dr.	Side effects		
								TIPC	BRL 28500	TIPC+CVA 2 μg/ml	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>						
7	67 M	C.C.P. B.P.H.	G-1 (Urethra)	3.2 × 2	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	25	25	25	25	+	Moder.	Good	None	AI-P 120→321 →136	
8	58 M	C.C.P. Neurogenic bladder	G-3	3.2 × 2	5	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>6</sup>	—	—	—	—	—	Excel.	Excel.	None		
9	78 F	C.C.P. Uterine cancer	G-5 (Uretero- stomy)	3.2 × 2	5	+ —	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. rettgeri</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Alcaligenes sp.</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>6</sup>	800 800 50 50	100 25 50 25	100 12.5 50 25	50 6.25 50 6.25	+ + + +	— Poor	— Excel.	None		
10	72 F	C.C.P. Movable kidney	G-6	3.2 × 2	6	## —	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	12.5 25 100	12.5 25 50	12.5 25 100	25 50 100	— — —	— Poor	Good	None		
11	30 M	C.C.C. Neurogenic bladder	G-6	3.2 × 2	4	# —	<i>P. aeruginosa</i> <i>F. meningosepticum</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>F. meningosepticum</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>3</sup>	— —	— —	— —	— —	— —	— —	Poor	Poor	None	AI-P 127→285→168 γ-GTP 40→164→106
12	55 M	C.C.C. Neurogenic bladder		3.2 × 2	8	# +	<i>P. aeruginosa</i> <i>Candida sp.</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>X. maltophilia</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>7</sup>	25 12.5 200	12.5 12.5 50	25 12.5 3.13	25 12.5 12.5	12.5 6.25 3.13	— — +	— N.E.	Fair	None	

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	U.T.I. group (Catheter)	Treatment with BRL 28500		Pyuria*	Species	Count	Bacteriuria*				β-lactamase	Evaluation**		Side effects	Remarks	
				Daily dose (g × times)	Days				TIPC	MIC (μg/ml)	BRL 28500	TIPC+CVA 2 μg/ml		U.T.I.	Dr.			
13	66 F	C.C.C. Uterine cancer		3.2 × 2	4	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	N.E.	Poor	None		
								200	100	100	50	50	—					+
14	55 M	C.C.P. Renal calculi		3.2 × 2	8	+	<i>E. cloacae</i> (-)	10 <sup>3</sup>	800	800	100	100	200	N.E.	Poor	None		
								—	—	—	—	—	—					—
15	70 M	C.C.P. Bladder tumor		3.2 × 2	5	-	<i>P. putida</i> <i>P. rettgeri</i>	10 <sup>7</sup>	>800	>800	50	200	200	N.E.	Excel.	None		
								—	>800	>800	25	12.5	12.5					+
								10 <sup>8</sup>	>800	>800	100	200	100					+
16	64 M	C.C.C. Bladder tumor		3.2 × 2	8	+	<i>Candida</i> sp. <i>Candida</i> sp.	—	—	—	—	—	N.E.	N.E.	None			
								—	—	—	—	—					—	
17	59 F	C.C.P. Renal calculi		3.2 × 2	5	+	(-) (-)	—	—	—	—	—	N.E.	N.E.	None	S-GOT 42→74→17		
								—	—	—	—	—					—	

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

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	3			2
Decreased					
Replaced			1		1 (9.1%)
Unchanged	3	1	1		5 (45.5%)
Effect on pyuria	6 (54.5%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)		Case total 11
<input type="checkbox"/> Excellent		3 (27.3%)		Overall effectiveness rate  6/11 (54.5%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		3			
<input type="checkbox"/> Poor		5			

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

Group		No. of Patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	4	1	2	1	75 (3/4)
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	1	1			100 (1/1)
	4th group (Lower UTI)					
	Sub total	5	2	2	1	80 (4/5)
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	3		1	2	33.3 (1/3)
	6th group (Catheter not indwelt)	3	1		2	33.3 (1/3)
	Sub total	6	1	1	4	33.3 (2/6)
Total		11	3	3	5	54.5 (6/11)

Table 4 Bacteriological response to BRL 28500 in complicated UTI

Isolates	No. of strains ( )**	Eliminated		Persisted*	
		(%)	$\beta$ -lactamase (+) strains (%)	(%)	$\beta$ -lactamase (+) strains (%)
<i>E. coli</i>	2	2(100)			
<i>K. pneumoniae</i>	2	2(100)			
<i>M. morgani</i>	1	1(100)			
<i>P. rettgeri</i>	1(1)	1(100)	1(100)		
<i>P. aeruginosa</i>	9(2)	4( 44.4)	1( 11.1)	5( 55.6)	1(11.1)
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1(100)			
<i>F. meningosepticum</i>	1			1(100)	
Total	17	11( 64.7)	2( 11.8)	6( 35.3)	1( 5.9)

\* : Regardless of bacterial count.

\*\* :  $\beta$ -lactamase producing strains.

種が限定されており、また分離頻度もそれほど多くないので、代表的3菌種について検討した。

*S. aureus* では  $\beta$ -lactamase 産生菌が1株しかなく、本剤と TIPC+CVA(2) では差がなく、TIPC でその1株に対する MIC が高いだけであった。

*S. epidermidis*, *E. faecalis* では、本剤と TIPC で差がなかった。

新薬シンポジウム<sup>5)</sup>で三橋は抗菌力について述べているが、*S. aureus*, *S. epidermidis* は TIPC と本剤の間にそれほど大きな差は認めておらず、我々の成績と変わらなかった。これは我々の施設での臨床分離株に  $\beta$ -lactamase 産生株が少ないことも関係していると思われる。

グラム陰性桿菌では *E. coli* で  $\beta$ -lactamase 産生株が29株中19株あり、TIPC で100  $\mu$ g/ml 以上の MIC を示した株が8株あったのに、本剤および TIPC+CVA(2) では1株 ( $\beta$ -lactamase 産生株) だけであったことは、CVA 添加の効果があったためと思われた。

*K. pneumoniae* は RICHMOND の N 型  $\beta$ -lactamase 産生菌として知られているが、この菌種では CVA 添加の効果が十分現れていると思われ、TIPC で100  $\mu$ g/ml 以上の MIC を示した17株中16株が  $\beta$ -lactamase 産生株で、本剤では全株が100  $\mu$ g/ml 以下の MIC であった。

*P. vulgaris*, *P. rettgeri* の  $\beta$ -lactamase 産生株では、本剤と TIPC の抗菌力の差は明らかであった。

*P. mirabilis* および *M. morgani* では  $\beta$ -lactamase 産生株が無く、本剤と TIPC の間で抗菌力に差がなかった。

*M. morgani* でも  $\beta$ -lactamase 産生株は無く、本剤と

TIPC の間に抗菌力の差は認められなかった。

*C. freundii* では本剤で100  $\mu$ g/ml 以上の MIC を示す株は7株 ( $\beta$ -lactamase 産生は2株) であったが、TIPC では10株 ( $\beta$ -lactamase 産生は5株) であり、CVA 添加の効果が多少見られた。

*E. cloacae* では  $\beta$ -lactamase 産生株が13株中7株あったが、本剤でも TIPC でも100  $\mu$ g/ml 以上の MIC を示した株は8株ずつで、抗菌力に差があると思えなかった。これら両菌種の産生する  $\beta$ -lactamase は CVA で阻害されない型のものが多いためと思われた<sup>6)</sup>。

*S. marcescens* では  $\beta$ -lactamase 産生株が18株中10株あったが、100  $\mu$ g/ml 以上の MIC を示したのは本剤で10株、TIPC で12株であり、累積分布曲線からは抗菌力に差がないと思われた。

*P. aeruginosa* では耐性の原因として  $\beta$ -lactamase の他に薬剤の外膜の透過性に問題があり、本剤、TIPC ともにそれほど良い抗菌力を示さなかった。これら2菌種が産生する  $\beta$ -lactamase も CVA で阻害されないものが多い<sup>6)</sup>。

グラム陰性桿菌は尿路感染症の起炎菌として良く知られており、その代表的菌種を集めて各薬剤の抗菌力を比較したが、CVA を添加して TIPC より明らかに抗菌力が良くなったのは、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri* (この2菌種では菌株数が少なすぎるが)、*C. freundii* である。この成績は三橋のものとはそれほど差がないと思われた<sup>5)</sup>。

本剤の吸収排泄については齊藤<sup>5)</sup>がまとめているが、TIPC, CVA の単独投与と併用投与 (BRL 28500) では差がなく、また血清中半減時間も TIPC と CVA ではほとんど差がないことを報告している。BENNET ら<sup>7)</sup>は本剤

Table 5-1 Laboratory findings of BRL 28500

Case	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Plate. ( $\times 10^4$ )	Prot.T. (Sec.)	GOT (I.U)	GPT (I.U)	AI-P (I.U)	T-Bil (mg/dl)	$\gamma$ -GPT (mU/ml)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1	B	350	10.5	32.0	6,500	54.4	16	7	89	0.3		16	1.6	142	4.6	107
	A	368	10.9	32.2	6,600	34.3	12	7	91	0.2		16	1.4	142	4.8	103
2	B	396	9.7	30.3	6,700	28.3	23	17	340	0.5		20	1.4	138	4.8	105
	A	360	9.6	30.7	10,600	23.5	32	25	451	0.6		13	1.4	133	4.7	101
3	B	416	11.6	34.9	6,600	34.2	15	9	61	0.5		5	0.7	138	3.5	105
	A	399	11.1	34.8	6,200	25.9	13	6	56	0.5		7	0.7	137	3.8	106
4	B	545	15.7	47.5	10,900	16.7	16	32		0.9		14	1.0	143	4.4	103
	A	551	15.9	48.1	5,700	26.3	23	56		0.5		7	0.9	143	4.1	101
5	B	416	11.8	35.3	9,700	21.2	30	8	108	0.3	28	16	1.3	133	4.5	100
	A	249	7.0	21.0	9,500		38	26	74	0.3	21	18	1.1	135	4.5	105
6	B	447	13.3	41.0	7,900	23.0	13	8	4.5*			14	0.7	136	3.8	108
	A	418	12.2	37.5	5,300	21.0	15	10	3.9*			12	0.9	145	4.2	104
7	B	404	13.1	36.5	21,900	46.1	26	21	120	0.6		17	1.5	139	3.5	101
	A	389	11.4	35.4	14,200	47.1	28	31	321	0.7		12	1.5	135	3.8	99
8	B	449	13.3	38.8	9,700	23.1	22	19	61	0.7	17	17	1.4	145	3.7	105
	A	453	13.3	40.5	4,900	27.3	26	28	50	0.2	20	12	1.0	145	3.9	109
9	B	392	11.6	37.0	7,000	17.0	17	14	8.4*			43	2.7	136	4.9	100
	A	352	10.3	32.0	6,800	19.0	18	13	8.5*			34	2.2	137	5.3	104
10	B	459	14.2	45.0	3,800		14	10	6.6*			16	0.9	140	3.6	104
	A	336	10.6	39.0	2,800	26.0	16	8				18	0.9	144	4.4	104
11	B	445	14.5	40.6	17,000	26.2	22	24	127	1.4	40	9	0.7	140	3.8	101
	A	435	14.0	40.3	12,400	31.4	23	41	286	0.7	164	11	0.7	141	4.3	100
12	B	447	13.3	41.0	7,000	18.0	16	7	8.1*			21	1.2	142	3.7	108
	A	464	13.2	39.0	4,300	16.0	14	10	5.6*			10	0.9	145	3.7	100

B : Before

A : After

\* King-Armstrong unit

Table 5-2 Laboratory findings of BRL 28500

Case	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Plate. ( $\times 10^4$ )	Prot.T. (Sec.)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (I.U.)	T-Bil (mg/dl)	$\gamma$ -GPT (mU/ml)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
13	B	369	11.4	35.0	24.0		21	10	5.0*			18	1.2	141	3.8	100
	A	349	10.8	31.0	19.0		13	6	4.9*			16	1.8	140	3.8	104
14	B	444	13.8	43.5	39.0		11	6	6.2*			21	1.1	138	4.0	102
	A	457	14.3	44.0	30.0		13	9	6.7*			17	1.2	143	4.3	101
15	B	284	9.2	28.0	47.0		14	8	4.9*			13	1.1	141	4.1	100
	A	342	11.3	35.0	26.0		13	9	4.9*			10	0.8	136	4.1	97
16	B	398	12.2	37.0	23.0		13	6	5.3*			25	1.3	140	3.9	102
	A	371	11.5	33.5	22.0		38	46	11.2*			13	0.9	137	4.2	101
17	B	444	12.8	38.1	29.8	9.3	42	150	169	0.4	91	9	0.9	142	4.4	104
	A	453	12.8	39.1	44.5	9.7	74	118	159	0.2	96	11	0.7	143	4.7	107

B: Before A: After \* King-Armstrong unit

3.2 g を静注した時に血清中濃度推移をみ、TIPC, CVA の消失速度は異なるが動態は類似しているとしている。

尿中回収率は6時間までで TIPC が 75% 前後, CVA が 50% 前後であった<sup>5)</sup>。

尿路感染症の起炎菌としては、急性では *E. coli*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis* などが多く、慢性の場合には *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, Indole positive *Proteus*, *C. freundii*, *E. cloacae* と *E. faecalis* などが知られている。

したがって、本剤は TIPC の抗菌力に加え、*E. coli*, *K. pneumoniae*, Indole positive *Proteus*, *C. freundii* などに対する抗菌力が増強されたと言え、尿路感染症治療に当たってその効果が期待されるものである。

前記新薬シンポジウムでは泌尿器科領域のまとめは西浦<sup>5)</sup>が行っているが、UTI 薬効評価基準<sup>6)</sup>による慢性複雑性尿路感染症では 68% の有効率を示した。

この成績は我々のものより多少良いが、病態群別に見ると、1群 61%、2群 70%、3群 84%、4群 84%、5群 50%、6群 63% で、我々の成績が5群、6群でいずれも 33.3% であったことが全体の有効率に影響していると思われた。

その原因として無効症例の起炎菌を見ると、5例全てが *P. aeruginosa* の単独もしくは複数菌感染であることが判る。また、UTI 薬効評価基準で効果を判定できず、主治医判定のみ行った症例でも *P. aeruginosa* の出ている2例中1例は菌が存続し、*P. putida*, *P. rettgeri* の出ている症例では菌交代を起こし *P. aeruginosa* に変わっていた。これら *P. aeruginosa* で MIC を測定したのは交代菌を含めて 12 株中7株で、これらはいずれも Table 1 の一覧表に示したように、本剤に対して 25  $\mu$ g/ml 程度以上の株が存続する可能性が高いように思えた。

*P. aeruginosa* 以外の菌種で存続したのは、*F. meningosepticum* の1株で、尿路感染症の起炎菌としてはそれほど頻度の高いものではない。

また、*E. coli*, *K. pneumoniae* 各2株、*M. morgani*, *P. rettgeri*, *A. calcoaceticus* の各1株は全て消失した。

前記シンポジウムで副作用については齊藤<sup>5)</sup>が報告しており、983 例中 25 例 (2.5%) に副作用を認め、そのうち6例 (0.6%) が本剤と関係すると報告されており、これらのほとんどがアレルギー性のもと思われた。しかし、我々の症例では副作用を1例も認めなかった。

臨床検査値の異常で本剤との関係を疑われたものだけを見ると、最も多いのは GOT, GPT など肝機能の指標となる酵素の一過性の上昇で、GOT は 912 例中 25 例、GPT は 911 例中 38 例、Al-P は 892 例中 11 例に異常が認められた。我々の施設でも 17 例中3例、4項



目に本剤による可能性を認めた臨床検査値の一過性の上昇があった。いずれも軽度のものであったが、薬剤を投与する対象がいずれも何らかの疾患を有するものであるから、十分な注意が必要と思われた。

以上のことから、本剤は確かに抗菌力は TIPC に勝っていると思われたが、*P. aeruginosa* に対してはそれほど多くを望めないと考えられ、*P. aeruginosa* を含まない尿路感染症の治療には有用と考えられた。また、副作用については他の penicillin 系薬剤とそれほど差がないと思われた。

#### 文 献

- 1) READING, C. & M. COLE : Clavulanic Acid : A beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents Chemother. 11(5) : 852~857, 1977
- 2) DURKIN, J. P. & T. VISWANATHA : Clavulanic acid inhibition of  $\beta$ -lactamase I from *Bacillus cereus* 569/H. J. Antibiot. 31(11) : 1162~1169, 1978
- 3) 大越正秋, 他 : UTI 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28 : 328~341, 1980
- 4) PAISLEY, J. P. & J. A. WASHINGTON II : Combined activity of clavulanic acid and ticarcillin against ticarcillin-resistant, Gram-Negative bacilli. Antimicrob. Agents Chemother. 14(2) : 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 (Clavulanic acid-Ticarcillin). 1985
- 6) HUNTER, P. A.; K. COLEMAN, J. FISHER & D. taylor : *In vitro* synergistic properties of clavulanic acid, with ampicillin, amoxycillin and ticarcillin. J. Antimicrob. Chemother. 6 : 455~470, 1980
- 7) BENNET, S.; R. WISE, D. WESTON & J. DENT : Pharmacokinetics and tissue penetration of ticarcillin combined with clavulanic acid. Antimicrob. Agents Chemother. 23 (6) : 831~834, 1983

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BRL 28500  
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN THE  
FIELD OF UROLOGY

KEISHI OKADA, NOBORU NAKAJIMA, HIDESHI MIYAKITA, KAZUAKI NISHIZAWA,  
MIKI SHIRAMIZU, TOSHIFUMI KAWASHIMA, YOJI KATSUOKA, HIDECHIKA KINOSHITA,  
NOBUO KAWAMURA and MASAACKI OHKOSHI

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

NAOAKI IKEDA

Department of Urology, Asaka Kosei Clinics

BRL 28500 is an injectable antibiotic formulation of ticarcillin (TIPC) as the disodium salt and clavulanic acid (CVA) as the potassium salt in the ratio of 15 parts to 1 part. The formulation with the  $\beta$ -lactamase inhibitor CVA is intended to protect for the TIPC from inactivation by many kinds of  $\beta$ -lactamase.

MICs of BRL 28500 against 252 strains of clinical isolates were compared with those of TIPC, CVA, piperacillin (PIPC), cefoperazone (CPZ) and TIPC+CVA 2  $\mu$ g/ml.

In clinical studies, BRL 28500 was administered to 17 patients with chronic complicated urinary tract infections, and the clinical efficacy, safety and usefulness was assessed.

1) The antibacterial activity of BRL 28500 against three types of Gram-positive coccus (9 strains of *S. aureus*, 13 of *S. epidermidis*; 29 of *E. faecalis*) was approximately equal to that of TIPC and inferior to that of either PIPC or CPZ. Against 29 strains of *E. coli*, 24 of *K. pneumoniae*, 7 of *P. vulgaris* and 8 of *P. rettgeri*, the antibacterial activity of BRL 28500 was superior to that of TIPC but was approximately equal to that of TIPC against 29 strains of *P. mirabilis*, 10 of *M. morgani*, 13 of *E. cloacae*, 14 of *C. freundii*, 18 of *S. marcescens* and 49 of *P. aeruginosa*.

2) BRL 28500 was administered to 17 patients with chronic complicated urinary tract infection. According to the criteria proposed by the UTI committee of Japan, clinical responses were evaluated as excellent in 3 cases, moderate in 3 and poor in 5 and the overall clinical efficacy rate was thus 54.5% (6/11). Against monomicrobial infections, the clinical response was 80% (4/5), but against polymicrobial infection it was only 33.3% (2/6). Regarding the bacteriological response, the eradication rate was 64.7% (11/17) overall but 5 of 9 strains of *P. aeruginosa* persisted after treatment.

3) No side effects were observed in any patient and abnormal laboratory examination values were limited to mild increases of Al-P, Al-P and  $\gamma$ -GTP, and GOT in one case.

It was concluded that BRL 28500 was superior to TIPC and was very useful for the treatment of urinary tract infections except in these infections due to *P. aeruginosa*.