

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の β -lactamase 産生菌に対する 抗菌活性と尿路感染症に対する臨床的評価

小川 忠・名出頼男・藤田民夫・柳岡正範

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

鈴木恵三・玉井秀亀

平塚市民病院泌尿器科

Clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) の 1:15 の配合剤である BRL 28500 の基礎的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

(1) 基礎的検討

尿路感染症より分離された β -lactamase 産生菌について MIC を測定し、本剤と TIPC, piperacillin (PIPC), cefoperazone (CPZ) のそれと比較した。その結果、*P. mirabilis*, *P. vulgaris* では TIPC, PIPC, CPZ より優れ、*E. coli* では TIPC, PIPC より優れ、*S. aureus*, *K. pneumoniae* では TIPC より優れていた。

(2) 臨床的検討

尿路感染症患者 29 名に本剤を投与した。疾患の内訳は、急性単純性尿路感染症 2 例（膀胱炎 1 例、腎盂腎炎 1 例）、慢性複雑性尿路感染症 27 例（膀胱炎 14 例、腎盂腎炎 13 例）であった。

UTI 薬効評価基準による判定は、急性単純性尿路感染症では除外 1 例、著効 1 例で有効率 100% (1/1)、慢性複雑性尿路感染症では著効 10 例、有効 10 例、無効 5 例で、有効率 80% (20/25) であった。

(3) 副作用

副作用では 29 例中 1 例に発疹がみられた。また、臨床検査値異常は 1 例に GPT, Al-P の上昇がみられた。

BRL 28500 は、clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 (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、英国ビーチャム社が開発した β -lactamase 阻害剤で、それ自身の抗菌力は弱く、単独で臨床応用することはできないが、耐性菌の産生する β -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^{1,2)}

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 penicillin 系抗生物質である。TIPC は、CVA の阻害作用の弱いセファロスポリン-ゼ型の β -lactamase には安定であるが、CVA の阻害作用の強いペニシラーゼ型の β -lactamase には加水分解を受けやすいので、TIPC と CVA の配合剤である BRL 28500 は全ての型の β -lactamase に対して安定であるといわれている。

I. 材料と方法

1. 基礎的検討

尿路感染症より分離した細菌のうち、 β -lactamase 産

生株である *S. aureus* 25 株、*E. coli* 50 株、*K. pneumoniae* 13 株、*P. mirabilis* 11 株、*P. vulgaris* 11 株、*P. aeruginosa* 49 株について、対照薬剤に TIPC, PIPC, CPZ を用い、BRL 28500 の MIC を測定した。

感受性測定法は日本化学療法学会標準法³⁾に従い、接種菌量は 10^8 cell/ml とした。また、 β -lactamase の定性は、chromogenic cephalosporin を用いた Nitrocefina 法⁴⁾によった。

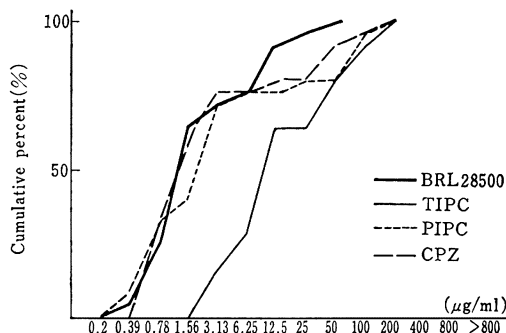
2. 臨床的検討

(a) 対象

昭和 58 年 12 月から昭和 59 年 11 月までの間に藤田学園保健衛生大学および平塚市民病院の泌尿器科に入院した 29 名の患者を対象とした。疾患の内訳は、急性単純性尿路感染症 2 例（膀胱炎 1 例、腎盂腎炎 1 例）と、慢性複雑性尿路感染症 27 例（膀胱炎 14 例、腎盂腎炎 13 例）であった。

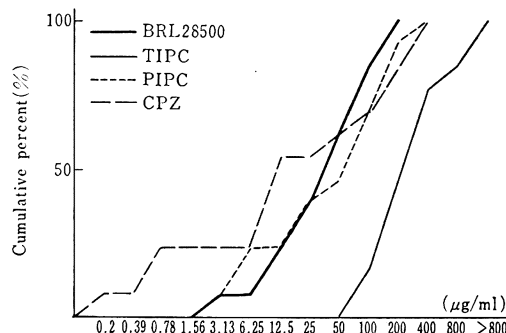
性別では、男性 14 例、女性 15 例、年齢構成は 16 歳から 87 歳までに及んでいた。このうち 65 歳以上の高齢者は 15 名、52% であった。

Fig. 1 MIC of β -lactamase producing strains *S. aureus* 25 strains, 10^6 cells/ml



BRL28500	1	5	10	2	1	4	1	1						
TIPC				4	3	9		4	3	2				
PIPC		2	6	2	8	1		1		4	1			
CPZ			8	7	4		1		3	1	1			

Fig. 3 MIC of β -lactamase producing strains *K. pneumoniae* 13 strains, 10^6 cells/ml



BRL28500				1	2	2	3	3	2					
TIPC							2	4	4	1	2			
PIPC				1	2		2	1	3	3	1			
CPZ	1		2			4		1	1	2	2			

(b) 投与量, 投与期間

1回投与量は, 0.8g, 1.6g または 3.2g で, 1日1回または2回投与した。1日投与量は, 1.6~6.4gであった。投与期間は, 急性単純性では3日間, 慢性複雑性では5日間を原則とした。

(c) 効果判定

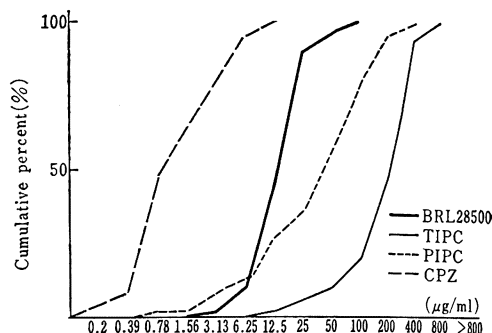
単純性, 複雑性ともに主治医と UTI 薬効評価基準(第II版および補遺)⁵⁾の双方により, 効果判定を行った。なお, 複雑性で完治目的で5日間以上投与を行った2症例においても, 5日間で判定を行った。

II. 成績

1. β -lactamase 産生菌に対する抗菌力

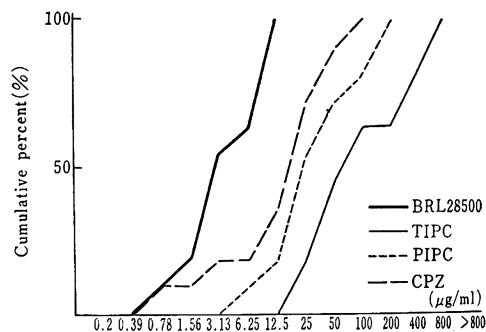
S. aureus 25 株では, 本剤は, 0.39~50 μ g/ml であり, TIPC は 3.13~200 μ g/ml と差を認めた。しかし,

Fig. 2 MIC of β -lactamase producing strains *E. coli* 50 strains, 10^6 cells/ml



BRL28500					1	4	16	23	4	2				
TIPC							1	2	2	5	13	24	3	
PIPC			1		3	2	7	5	10	12	8	2		
CPZ	2	2	19	9	8	8	2							

Fig. 4 MIC of β -lactamase producing strains *P. mirabilis* 11 strains, 10^6 cells/ml



BRL28500		1	1	4	1	4								
TIPC							2	3	2		2	2		
PIPC					1	1	4	2	1	2				
CPZ		1		1		2	4	2	1					

PIPC では 0.39~200 μ g/ml, CPZ では 0.78~200 μ g/ml であり, 本剤とほぼ同等であった (Fig. 1)。

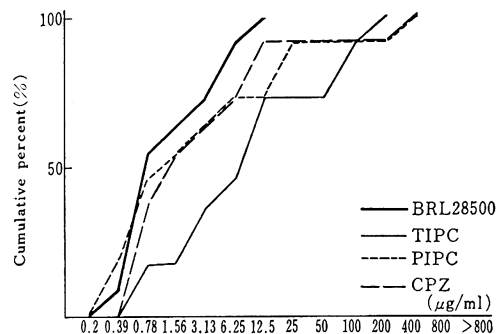
E. coli 50 株では, 本剤は 3.13~100 μ g/ml で, TIPC の 12.5~800 μ g/ml, PIPC の 0.78~400 μ g/ml より優ったが, CPZ の 0.2~12.5 μ g/ml より劣った (Fig. 2)。

K. pneumoniae 13 株では, 本剤は 3.13~200 μ g/ml で, TIPC の 100~>800 μ g/ml より優ったが, PIPC の 3.13~400 μ g/ml, CPZ の 0.2~400 μ g/ml と同等であった (Fig. 3)。

P. mirabilis 11 株では, 本剤は 0.78~12.5 μ g/ml であったが, TIPC では, 25~800 μ g/ml, PIPC では, 6.25~200 μ g/ml, そして CPZ では 0.78~100 μ g/ml であり, 本剤の抗菌力が優った (Fig. 4)。

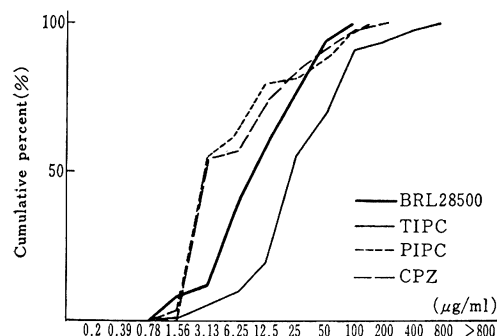
P. vulgaris 11 株では, 本剤は 0.39~12.5 μ g/ml であ

Fig. 5 MIC of β -lactamase producing strains *P. vulgaris* 11 strains, 10^6 cells/ml



BRL28500	1	5	1	1	2	1								
TIPC		2		2	1	3			2					1
PIPC	2	3	1	1	1		2						1	
CPZ		4	2		2	2							1	

Fig. 6 MIC of β -lactamase producing strains *P. aeruginosa* 49 strains, 10^6 cells/ml



BRL28500			4	2	13	10	9	8	3					
TIPC			1	2	2	5	17	7	11	1	2	1		
PIPC			2	24	5	8	1	3	5	1				
CPZ			1	25	2	8	5	4	3	1				

ったが、TIPC では、0.78~800 $\mu\text{g/ml}$ 、PIPC では 0.39~400 $\mu\text{g/ml}$ 、CPZ では、0.78~400 $\mu\text{g/ml}$ であり、本剤がやや優れた (Fig. 5)。

P. aeruginosa 49 株では、本剤は 1.56~100 $\mu\text{g/ml}$ であり、TIPC では 1.56~800 $\mu\text{g/ml}$ 、PIPC、CPZ とも 1.56~200 $\mu\text{g/ml}$ であり、本剤との間に大きな差はなかった (Fig. 6)。

2. 臨床成績

(a) 急性単純性尿路感染症

急性単純性膀胱炎、腎盂腎炎各 1 例の成績一覧を Table 1 に示した。

膀胱炎の例では、排尿痛消失、膿尿正常化、細菌尿陰性化で主治医判定では著効であったが、患者が 76 歳であるため、UTI 薬効評価基準に合致しなかった。

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

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter (Route)	U.T.I. group	Treatment		Pyuria*	Synptoms*	Species	Count	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects			
					Daily dose (g×times)	Route					Duration (days)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	BRL 28500	TIPC	β -lactamase		UTI	Dr.	
1 M.S.	43 F	A.S.P.	-		1.6×1	D.I.	3	#	<i>E. coli</i>	10^7	12.5 3.13	10 ⁶ 10 ⁸	200 12.5	200 12.5	+	+	Excellent	Excellent	-
2 H.I.	76 F	A.S.C.	-		1.6×1	D.I.	3	#	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10^4	12.5 3.13	10 ⁶ 10 ⁸	200 12.5	200 12.5	+	-	Unknown	Excellent	-

* Before / After
** U.T.I.: Criteria by the committee of U.T.I.
Dr.: Dr's evaluation.

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

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter (Route)	U.T.I. group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Species	Count	Bacteriuria*				Effect on bacteriuria	Evaluation**		Side effects
					Dialy dose (g×times)	Route					Duration (days)	BRL 28500 10 ⁶	TIPC 10 ⁶	MIC (µg/ml) 10 ⁶		MIC (µg/ml) 10 ⁸	β-lactamase	
3 S.M.	78 M	C.C.C. (B.P.H.)	-	G-4	1.6×1	D.I.	5	-	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 ⁷	10 ⁶ 12.5	10 ⁶ 12.5	10 ⁶ 25	25	-	Moderate	Good	-
4 T.A.	57 F	C.C.C. (Neurogenic bladder)	+ (Urethra)	G-1	1.6×2	D.I.	5	-	<i>S. marcescens</i> (-)	10 ⁷	200	200	800	800	+	Moderate	Good	-
5 T.K.	77 M	C.C.C. (B.P.H.)	+ (Urethra)	G-1	1.6×1	D.I.	5	-	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	25 12.5	25 12.5	25 12.5	12.5 12.5	-	Poor	Poor	-
6 T.K.	77 M	C.C.C. (B.P.H.)	+ (Urethra)	G-1	3.2×2	D.I.	5	-	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 ⁷	12.5	12.5	12.5	12.5	-	Moderate	Good	-
7 J.N.	84 M	C.C.C. (B.P.H.)	+ (Urethra)	G-1	0.8×2	D.I.	5	-	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁶	50 25	100 100	50 50	50 50	-	Poor	Poor	-
8 M.U.	65 M	C.C.C. (B.P.H.)	-	G-4	1.6×2	D.I.	5	+	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	0.78	0.78	0.78	0.78	-	Moderate	Good	-
9 S.S.	70 F	C.C.C. (Urethral stricture)	-	G-4	1.6×1	D.I.	5	±	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵ <10 ³	-	-	-	-	-	Moderate	Good	-
10 S.Y.	48 F	C.C.C. (Urethral stricture)	-	G-6	1.6×1	I.V.	5	+	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁴ 10 ⁴	1.56	0.78	1.56	0.78	-	Moderate	Good	-
11 H.A.	74 M	C.C.C. (B.P.H.)	-	G-4	1.6×1	D.I.	5	-	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	50	50	800	400	+	Excellent	Excellent	-
12 T.N.	79 M	C.C.C. (Urethral stricture)	-	G-6	1.6×2	D.I.	5	-	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁵	200 800	200 800	400 800	400 800	-	Excellent	Good	-

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy.

** UTI : Criteria by the committee of U.T.I.

Dr. : Dr's evaluation.

• Before
• After

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

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter (Route)	U.T.I. group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Species	Count	Bacteriuria*						Effect on bacteriuria		Evaluation**		Side effects
					Daily dose (g×times)	Route	Duration (days)					BRL 28500 10 ⁸	BRL 28500 10 ⁶	MIC (µg/ml) 10 ⁸	MIC (µg/ml) 10 ⁶	TIPC 10 ⁸	TIPC 10 ⁶	β- lacta- mase	UTI	Dr.		
13 J.K.	92 M	C.C.C. (Vesical fistula)	+ (Cystostomy)	G-1	1.6×1	D.I.	5	-	##	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i> , <i>K. oxydans</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ²	50	50	50	50	-	Decreased	Moderate	Good	-		
14 T.S.	87 M	C.C.C. (Prostatic tumor)	-	G-6	1.6×2	I.V.	5	-	##	<i>S. aureus</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i> Other GPR	10 ⁵ 10 ⁴	-	-	-	-	-	Replaced	Poor	Fair	-		
15 S.M.	65 M	C.C.C. (Prostatic tumor)	-	G-5	1.6×2	I.V.	5	-	#	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	-	-	-	-	-	Eliminated	Excellent	Excellent	-		
16 K.I.	38 M	C.C.C. (B.P.H.)	-	G-4	1.6×2	I.V.	5	+	##	<i>A. calcaceticus</i> <i>A. calcaceticus</i>	10 ⁵ 10 ⁴	25	12.5	25	12.5	-	Unchanged	Poor	Poor	-		
17 K.S.	34 F	C.C.P. (V.U.R.)	-	G-3	1.6×1	D.I.	3	+	+	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁷	100	50	800	800	+	Unchanged	Unknown	Poor	-		
18 A.Y.	63 M	C.C.P. (B.P.H., Hydronephrosis)	-	G-3	3.2×1	D.I.	6	+	##	<i>P. aeruginosa</i> Other GNR	10 ⁷ 10 ⁶	12.5	12.5	25	12.5	-	Replaced	Poor	Poor	-		
19 M.H.	23 F	C.C.P. (Hydronephrosis)	+ (Urethra)	G-1	1.6×2	I.V.	8	-	+	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁸	25	25	800	400	+	Eliminated	Excellent	Excellent	-		
20 F.H.	76 M	C.C.P. (Bladder tumor Ureterocutaneous fistula)	+ (Uretero- stomy)	G-5	1.6×2	I.V.	5	-	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. vulgaris</i> <i>A. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> Other GPR <i>C. albicans</i>	10 ⁶ 10 ⁵	-	-	-	-	-	Unchanged	Poor	Excellent	-		
21 S.K.	60 F	C.C.P. (Hydronephrosis)	-	G-3	1.6×1	D.I.	5	-	##	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	1.56	1.56	1.56	1.56	-	Eliminated	Excellent	Excellent	-		

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy.

V.U.R. : Vesico ureteral reflux.

** UTI : Criteria by the committee of U.T.I.

Dr. : Dr's evaluation.

• Before
After

Table 2-3 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter (Route)	U.T.I. group	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria*						Effect on bacteriuria		Evaluation**		Side effects
					Daily dose (g x times)	Route	Duration (days)			Species	Count	BRL 28500	TIPC	β -lactamase	UTI	Dr.				
22 K. J.	16 F	C.C.P. (Urethral stricture)	-	G-6	1.6 x 2	D.I.	5	-	+	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> (-)	10 ⁷	10 ⁶ 0.78 3.13	10 ⁶ 1.56 25	10 ⁶ 1.56 25	- +	Eliminated	Excellent	Good	-	
23 S. O.	61 F	C.C.P. (Hydronephrosis Neurogenic bladder)	+	G-5	1.6 x 2	D.I.	5	-	##	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> (-)	10 ⁷	25 6.25 3.13	25 12.5 12.5	- +	Eliminated	Excellent	Excellent	-		
24 M.K.	76 M	C.C.P. (Ureteral stone)	-	G-3	1.6 x 2	D.I.	5	-	##	<i>E. faecalis</i> (-)	10 ⁶	50	50	-	Eliminated	Excellent	Excellent	-		
25 T. O.	43 F	C.C.P. (Renal stone)	-	G-3	1.6 x 2	D.I.	5	-	+	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁴	-	-	-	Eliminated	Excellent	Excellent	-		
26 S. Y.	51 F	C.C.P. (Ureteral stone)	-	G-6	1.6 x 2	D.I.	5	-	##	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁵	0.39	0.78	0.39	Eliminated	Moderate	Good	-		
27 Y. A.	57 F	C.C.P. (Hydronephrosis)	-	G-3	1.6 x 2	I.V.	5	-	##	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁵	1.56	1.56	1.56	Eliminated	Excellent	Excellent	-		
28 Y. I.	69 F	C.C.P. (Ureteral stone)	+	G-5	1.6 x 2	I.V.	5	-	##	<i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵	12.5 50 50	25 50 50	12.5 50 50	- -	Decreased	Moderate	Good	-	
29 M. T.	21 F	C.C.P. (Contracted kidney)	-	-	0.8 x 2	D.I.	2	-	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	- -	- -	- -	Unknown	Unknown	Unknown	Rash		

* Before
After

** UTI : Criteria by the committee of U.T.I.
Dr. : Dr's evaluation.

Table 3 Overall clinical efficacy of BRL 28500 in complicated U.T.I.

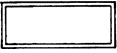
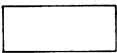

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria	
	Eliminated	10	2	3	15 (60.0%)
	Decreased		1	2	3 (12.0%)
	Replaced	1	1	1	3 (12.0%)
	Unchanged			4	4 (16.0%)
Effect on pyuria	11 (44.0%)	4 (16.0%)	10 (40.0%)	Case total 25	
	Excellent	10 (40.0%)		Overall effectiveness rate 20/25 (80.0%)	
	Moderate	10			
	Poor	5			

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

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	6 (24%)	1	3	2	66.7%
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (%)				%
	3rd group (Upper U.T.I.)	5 (20%)	4		1	80.0%
	4th group (Lower U.T.I.)	5 (20%)	1	3	1	80.0%
	Sub total	16 (6%)	6	6	4	75.0%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (16%)	2	2		100.0%
	6th group (Catheter not indwelt)	5 (20%)	2	2	1	80.0%
	Sub total	9 (36%)	4	4	1	88.9%
Total		25 (100%)	10	10	5	80.0%

腎盂腎炎の例では、体温平熱化、膿尿正常化、細菌尿陰性化で、主治医判定では著効、UTI薬効評価基準でも著効であった。

細菌学的効果を見ると、膀胱炎の *E. coli*, *S. epider-*

midis は共に β -lactamase 産生菌であったが消失した。また、腎盂腎炎の *E. coli* も消失した。

(b) 慢性複雑性尿路感染症

成績一覧は Table 2 に、UTI薬効評価基準による総

Table 5 Bacteriological response to BRL 28500 in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	Strains* appearing after treatment
<i>E. coli</i>	12 [3]	10 [2] (91)	1 [1]	1 (11%)
<i>K. pneumoniae</i>	1 [1]	1 [1]		
<i>S. marcescens</i>	3 [1]	2 [1] (67)	1	
<i>P. vulgaris</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	6	4 (67)	2	1 (11%)
<i>A. calcoaceticus</i>	2	1 (50)	1	
Other GNR	1	1		2 (22%)
<i>S. aureus</i>	2 [1]	2 [1]		
<i>S. epidermidis</i>	3	3		
<i>E. faecalis</i>	5	3 (60)	2	1 (11%)
Other GPC				2 (22%)
YLO				2 (22%)
Total	36 [6]	29 [5] (81)	7 [1]	9 (100%)

* Regardless of bacterial count
[] β -lactamase producing strain

合効果は Table 3 に、疾患病態群別有効率は Table 4 に示した。なお、UTI 基準に合致した症例は 25 例で、2 例は除外した。

細菌尿に対する効果は、陰性化 60.0% (15/25)、減少 12.0% (3/25)、菌交代 12.0% (3/25)、不変 16.0% (4/25) で、消失率は 72.0% (18/25) であった。膿尿に対する効果は、正常化 44.0% (11/25)、減少 16.0% (4/25)、不変 40.0% (10/25) であった。したがって、著効 10 例 (40%)、有効 10 例 (40%)、無効 5 例 (20%) で、著効と有効を合わせた総合有効率は 80.0% であった。

疾患病態群別にみると、第 1 群 66.7% (4/6)、第 3 群 80.0% (4/5)、第 4 群 80.0% (4/5) で、単独菌感染症例全体で 75.0% (12/16) の有効率であった。また、第 5 群 100.0% (4/4)、第 6 群 80.0% (4/5) で、複数菌感染症例全体では 88.9% (8/9) であった。

次に、細菌学的効果についてみると、投与前分離菌は 36 株で、その内訳は、*E. coli* 12 株、*K. pneumoniae* 1 株、*S. marcescens* 3 株、*P. vulgaris* 1 株、*P. aeruginosa* 6 株、*A. calcoaceticus* 2 株、その他 GNR 1 株、*S. aureus* 2 株、*S. epidermidis* 3 株、*E. faecalis* 5 株であった。*E. coli* 1 株、*S. marcescens* 1 株、*P. aeruginosa* 2 株、*A. calcoaceticus* 1 株、*E. faecalis* 2 株が存続したが、残り 29 株は消失した (消失率 80.6%)。 β -lactamase

産生が確認された *E. coli* 3 株、*K. pneumoniae* 1 株、*S. marcescens* 1 株、*S. aureus* 1 株の計 6 株中 *E. coli* の株以外の 5 株は消失した。投与後出現菌としては、*E. coli* 1 株、*P. aeruginosa* 1 株、その他 GNR 2 株、*E. faecalis* 1 株、その他 GPC 2 株、真菌 2 株が分離された (Table 5)。

III. 副作用

全投与症例 29 例について、可能な限り自覚的副作用と臨床検査値の異常に関する検討を行なった。

本剤の投与によるものと考えられる自覚的副作用として 1 例 (Case 29) に発疹が発現した。本剤投与 2 日目に発現、直ちに投与を中止、無処置にて中止 1 週間目で症状は消失した。臨床検査値においては 1 例に GPT、Al-P の上昇がみられたが、本剤の投与終了後、1 週間後の再検にて平常に復した (Table 6)。

IV. 考察

近年、 β -lactam 系抗生剤の繁用と共に β -lactamase 産生による耐性菌の増加が、泌尿器科領域においても、重要な問題となっている。

BRL 28500 は、CVA と TIPC を配合したことにより、TIPC が従来、加水分解を受け易かったペニシリン型型の β -lactamase にも安定となり、この結果、全ての型の β -lactamase に安定になったといわれている。我々は、こうした特長をもっている BRL 28500 を基

Table 6 Laboratory findings

Case No. Name		Hemanalysis					Liver function			BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plate. ($\times 10^4$)	GOT	GPT	Al-P					
1 M.S.	B	368	12.8	36.8	12,700	17.6	12	24	7.1	19.0	0.70	142	4.30	109
	A	416	12.3	35.3	4,900	19.5	13	25	6.7	16.0	0.60	143	3.70	109
2 H.I.	B	407	12.6	37.1	6,800	14.9	12	8	4.1	10.0	0.70	145	3.80	108
	A													
3 S.M.	B	430	13.6	39.9	8,000	31.7	11	3	12.3	15.0	0.70	145	4.10	105
	A	469	14.6	43.0	7,200	27.7	12	3	12.7	12.0	3.00	140	4.40	106
4 T.A.	B	379	12.3	39.2	5,200	12.6	20	12	47.1	12.0	0.70	140	3.90	101
	A	380	12.3	39.1	6,200	10.9	23	13	48.3	14.0	0.90	140	4.20	104
5 T.K.	B	459	13.4	40.0	5,600	14.5	29	39	9.5	13.0	1.00	141	4.10	106
	A	491	14.5	42.5	7,000	14.7	16	18	10.8	11.0	1.00	141	4.20	106
6 T.K.	B	491	14.5	42.5	7,000	14.7	16	18	10.8	11.0	1.00	141	4.20	106
	A	469	13.6	40.9	7,100	11.4	29	20	7.1	8.0	0.90	140	4.20	103
7 J.N.	B	356	11.4	33.5	4,700	22.3	13	5	12.2	25.0	1.20	136		98
	A	345	11.2	33.4	3,900	27.0	18	5	11.1	24.0	1.20	136		99
8 M.U.	B	465	14.1	40.4	4,900	11.2	28	28	8.3	14.0	0.80	141	4.60	107
	A	490	14.5	43.1	13,000	17.7	15	14	7.2	11.0	0.90	144	4.60	109
9 S.S.	B	450	13.6	40.9	6,400	19.1	17	11	7.0	12.0	0.50	146	3.90	109
	A	444	13.5	40.1	4,000	19.9	18	13	6.9	11.0	0.50	141	3.90	104
10 S.Y.	B	440	11.4	38.4	6,400		13	7	11.3	15.0	0.80	137	4.00	100
	A	421	11.4	35.4	6,600		15	8	10.5	17.0	0.80	141	4.30	104
11 H.A.	B	482	14.5	42.5	8,700	19.8	13	4	6.1	31.0	1.40	137	3.60	100
	A	408	12.3	35.6	7,700	26.5	12	6	5.4	20.0	0.90	139	3.90	106
12 T.N.	B	467	14.5	42.9	7,700	15.8	14	7	9.2	14.0	0.90	142	3.90	103
	A	440	13.8	41.5	9,500	14.7	19	16	9.6	14.0	0.70	141	4.10	103
13 J.K.	B	489	15.7	47.0	8,200	19.3	23	8	9.0	30.0	1.30			
	A	473	15.1	45.6	6,700	18.9								
14 T.S.	B	433	12.1	41.0	5,600	29.7	11	5	44.0	12.0	0.80	142	4.30	104
	A	461	13.0	39.9	6,000	28.2	12	6	43.0	12.0	0.90	142	4.60	102
15 S.M.	B	392	13.1	38.9	7,300	14.8	21	11	50.2	23.0	1.00	139	3.20	99
	A	411	14.2	37.2	6,100	16.3	19	10	47.3	22.0	0.80	132	3.30	97
16 K.I.	B	451	11.2	46.0	8,000	11.3	21	19	41.1	11.0	1.20			
	A	433	11.7	45.3	6,400	12.5	15	19	49.1	13.0	1.30			
17 K.S.	B	421	13.1	38.8	5,300	30.1	12	10	6.8	8.0	0.70			
	A	420	13.4	38.8	7,500	35.6	20	21	6.6	14.0	0.80	142	4.20	112
18 A.Y.	B	402	11.2	35.0	15,600	21.3				21.0	1.40	135	4.90	99
	A	461	11.3	33.7	8,400	25.8	16	14		17.0	1.30	141	4.80	105
19 M.H.	B	456	11.2	34.2	13,900	27.2	6	5	28.0	8.0	0.80	136	4.10	100
	A	465	11.6	34.0	6,900	41.1	12	7	28.0	8.0	0.90	140	4.40	98
20 F.H.	B	371	11.7	35.2	10,300	29.0	27	20	11.0	21.0	1.20	141	3.00	100
	A	433	13.1	38.4	12,500	27.0	16	12	9.3	23.0	1.00	138	3.70	99
21 S.K.	B	452	14.0	41.0	12,400	14.9	17	8	5.3	21.0	1.10			
	A	412	12.7	37.0	5,000	17.5	11	4	4.7	16.0	0.80			

B : Before

A : After

Table 6-2 Laboratory findings

Case No. Name		Hemanalysis					Liver function			BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plate. ($\times 10^4$)	GOT	GPT	Al-P					
22 K. J.	B	460	12.3	40.4	6,000	30.5	15	10	29.4	20.0	0.80	140	4.20	100
	A	454	12.3	40.4	7,100	23.1	14	9	28.7	13.0	0.80	138	4.20	99
23 S. O.	B	389	12.9	37.2	5,800	11.5	89	118	6.3	32.0	1.80	143	3.40	107
	A	383	12.4	36.5	4,200	7.8	72	103	5.6	15.0	1.20	145	3.90	112
24 M. K.	B	544	15.4	45.2	15,400	12.5	16	4	5.0	34.0	3.00			
	A	502	14.0	41.5	6,900	17.2	27	76	18.1	24.0	1.80			
25 T. O.	B	367	12.3	36.5	6,300	25.7	12	9	3.9	10.0	0.70	144	3.70	110
	A	360	12.5	37.6	6,600	21.6	16	17	3.7	7.0	0.60	145	3.90	108
26 S. Y.	B	474	14.4	43.3	5,000	17.0	14	10	5.1	15.0	0.70	143	3.90	107
	A	417	12.6	37.5	4,000	16.0	11	7	4.5	9.0	0.60	145	4.00	109
27 Y. A.	B	348	12.3	37.1	9,800	15.4	9	11	43.1	23.0	0.90	139	3.80	99
	A	409	13.1	35.7	5,400	16.1	8	10	42.1	21.0	1.00	141	4.30	104
28 Y. I.	B	458	14.9	40.5	5,900	21.2	19	17	41.1	18.0	1.10	143	2.90	98
	A	463	13.2	40.3	5,700	20.9	18	9	38.2	19.0	0.90	141	3.10	101
29 M. T.	B	470	13.8	40.6	4,100	17.0	16	14	4.8	11.0	0.70	142	4.80	108
	A	474	14.0	40.9	4,800	16.5	20	14	4.9	10.0	0.60	142	4.30	107

B : Before A : After

礎的, 臨床的に検討した。

尿路感染症から分離された β -lactamase 産生の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* の 6 菌種について, 本剤と TIPC, PIPC, CPZ の抗菌力を比較した。

その結果, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* で顕著に TIPC に CVA を配合した効果がみられた。一方, 第三世代の代表的薬剤の一つである CPZ と比較した結果, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* において本剤の方が優っていた。我々が行った臨床的検討においても, MIC から判断して単独では除菌されなかったと考えられる β -lactamase 産生菌に対しても本剤は効果があり, 高い有効率を得ることが出来た。

BRL 28500 の in vitro において示された成績が, 実際の UTI の治療にも反映され, BRL 28500 の優れた治療成績が得られた。安全性についても既存の同系統の薬剤と比べてほぼ同等であろうと考えられ, 従って尿路感染症治療に有用性が高い薬剤と思われた。

文 献

- 1) BROWN, A. G.; D. BUTTERWORTH, M. COLE, G. HANSCOMB, J. D. HOOD, C. READING & G. N. Rolinson : Naturally-occurring β -lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J. Antibiot.* 29(6) : 668~669, 1976
- 2) READING, C. & M. COLE : Clavulanic acid : a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11(5) : 852~857, 1977
- 3) MIC 測定法委員会 (代表 : 三橋 進), 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29 : 76~79, 1981
- 4) MONTGOMERY, K.; L. RAYMUNDO, JR. & W. L. DREW : Chromogenic cephalosporin spot test to detect beta-lactamase in clinically significant bacteria. *J. Clin. Microbiol.* 9(2) : 205~207, 1979
- 5) UTI 研究会 (代表 : 大越正秋) : UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。 *Chemotherapy* 28 : 321~341, 1980

BACTERIOLOGICAL RESPONSE AGAINST β -LACTAMASE
PRODUCING STRAINS AND CLINICAL STUDY ON
BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)

TADASHI OGAWA, YORIO NAIDE, TAMIO FUJITA and MASANORI YANAOKA
Department of Urology, School of Medicine Fujita Gakuen University

KEIZO SUZUKI and HIDEKI TAMAI
Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

Bacteriological and clinical studies have been performed on BRL 28500, a formulation of clavulanic acid, 1 part, and ticarcillin, 15 parts.

1. Bacteriological response

The bacteriological studies were carried out on BRL 28500, ticarcillin, piperacillin and cefoperazone against β -lactamase producing strains of clinical isolates. BRL 28500 showed superior activity against *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *S. aureus* and *K. pneumoniae*.

2. Clinical studies

BRL 28500 was administered to 29 patients with urinary tract infections including 1 with acute simple cystitis, 1 acute simple pyelonephritis, 14 chronic complicated cystitis and 13 chronic complicated pyelonephritis. The clinical efficacy rate was 100% (1/1) in acute simple case, and 80% (20/25) in chronic complicated cases according to the evaluation by the UTI Committee.

3. Side effects

The only side effect observed was rash in one case.