

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の β -lactamase 産生 *Escherichia coli* に対する抗菌力および複雑性尿路感染症に対する臨床効果の検討

張 邦光・兼松 稔・山羽正義・小林克寿
斎藤昭弘・加藤直樹・坂 義人・西浦常雄
岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任：西浦常雄教授)

Ticarcillin と β -lactamase inhibitor のひとつである clavulanic acid との合剤として新しく開発された注射用抗生物質製剤 BRL 28500 について、尿路感染症に対する有用性を検討する目的で、基礎的ならびに臨床的研究を行った。

1. BRL 28500 は各種のグラム陽性球菌やグラム陰性桿菌に対し優れた抗菌力を示した。尿路由来の ampicillin 耐性 *Escherichia coli* (β -lactamase 産生菌) に対する BRL 28500 の MIC 分布は、ticarcillin のそれに比べて3管以上優れていた。

2. 9例の慢性複雑性尿路感染症に対し、BRL 28500 を1回 0.8 g ないし1.6 g ずつ1日2回、5日間連続して経静脈的投与を行い、薬剤の治療効果と安全性とを検討した。薬効評価の可能な8例中5例に治療効果を認め、総合有効率は63%であった。

本剤投与が原因と思われる副作用を示した症例は1例もなく、また本剤投与後の血液生化学的異常を示した例もなかった。

以上の検討から、BRL 28500 は尿路感染症に対して、有効性かつ安全性の高い薬剤と思われた。

BRL 28500 は、すでに臨床上各種感染症に使用されている ticarcillin (TIPC) と、英国ビーチャム研究所で開発された clavulanic acid (CVA) を15:1 (力価比) の割合で配合した新しい注射用抗生物質製剤である。CVA は、*Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 より産生される抗生物質であるが¹⁾、それ自体の抗菌力は弱く、むしろ β -lactamase を不可逆的に阻害するという特徴的な性質²⁾から、既存の抗生剤と併用することにより、その β -lactamase に対する安定性と抗菌スペクトラムの拡大が得られるという点で臨床的意義が高い。すでに CVA は、amoxicillin (AMPC) との合剤として尿路感染症に対する臨床評価を得られ^{3,4)}、実用化されている。

今回、われわれは、CVA、TIPC ならびにその合剤である BRL 28500 を用いて細菌学的検討を行い、また BRL 28500 を複雑性尿路感染症に投与し臨床の有効性と安全性とを検討した。

I. 検討材料および方法

1. 抗菌力

当教室保存の標準株10株と尿路由来の ampicillin (ABPC) 耐性 *E. coli* 39株について、BRL 28500、TIPC ならびに CVA の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法⁵⁾に従って測定した。菌株の前培養には Mueller-Hinton broth (Difco) を、寒天平板希

釈法には Mueller-Hinton agar (Difco) を用いた。なお尿路由来の ABPC 耐性 *E. coli* は、nitrocefin を用いた変色基質法⁶⁾により、全株 β -lactamase 産生株であることを確認した。

2. 臨床的検討

1984年2月から1985年4月までの期間に岐阜大学医学部附属病院泌尿器科で診療した入院患者のうち、慢性複雑性尿路感染症9例について、BRL 28500 の臨床効果と安全性を検討した。

薬剤の投与量、投与方法は、本剤を1回0.8 g ないし1.6 g を5%ブドウ糖液20 ml に溶解し、1日2回、連続5日間経静脈的投与とした。

臨床効果は、主治医による判定ならびに UTI 薬効評価基準⁷⁾にしたがって判定した。また、薬剤投与前後の血液生化学的検査値の推移、自他覚的副作用の有無を検討した。

なお、薬剤投与症例を Table 2 に示したが、Case No. 9 は薬剤投与前の尿培養が陰性であったため、本症例は安全性の検討のみに含めた。

II. 成績

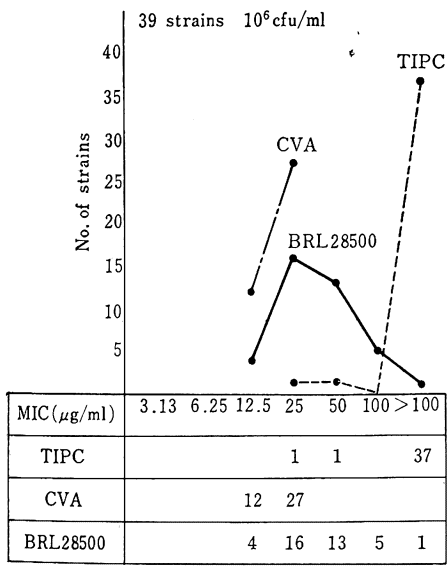
1. 抗菌力

標準株に対する各薬剤の MIC を Table 1 に示した。BRL 28500 はグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌の全般にわたって TIPC と同等あるいはそれ以上の優れた抗菌

Table 1 Antibacterial activity of BRL 28500 against standard strains of bacteria

Organism	MIC (μg/ml) 10 ⁶ cfu/ml		
	BRL 28500	TIPC	CVA
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	0.39	0.39	6.25
<i>Escherichia coli</i> HIHJ JC-2	3.13	3.13	25
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	1.56	3.13	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	3.13	100	25
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	1.56	3.13	25
<i>Serratia marcescens</i> IAM 1184	0.78	0.78	50
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC21100	0.19	0.19	50
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3045	0.39	0.78	50
<i>Proteus rettgeri</i> IFO 13501	0.19	0.19	100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> IFO12552	12.5	12.5	12.5

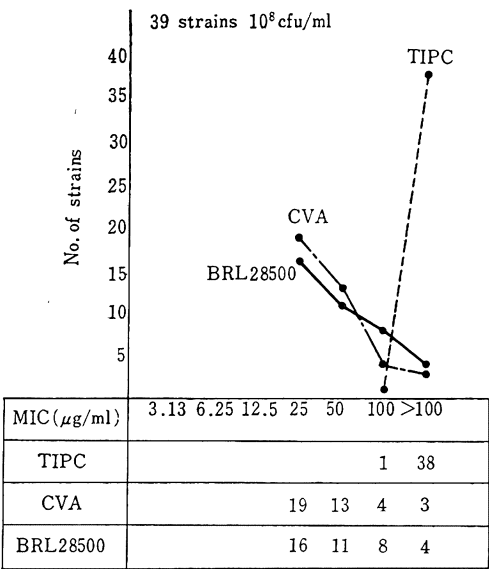
Fig.1 Sensitivity distribution of ABPC-resistant *E. coli* isolated from urinary tract



力を示した。なかでも TIPC に耐性を示す *Klebsiella pneumoniae* PCI 602 に対し 3.13 μg/ml という低い MIC 値を示した。

尿路由来の ABPC 耐性 *E. coli* (β-lactamase producing strains) 39 株の各薬剤に対する MIC 分布を Fig.1, 2 に示した。接種菌量が 10⁸ cfu/ml, 10⁸ cfu/ml のいずれにおいても, *E. coli* の大多数は TIPC に対して 100 μg/ml を超える高度耐性を示したが, BRL 28500 に対しては 25 μg/ml にピークを有する一峰性の MIC 分布を示した。CVA も BRL 28500 とほぼ同様の分布を示したが, BRL 28500 中に含まれる CVA 量は 16 分の 1 であることから, TIPC と CVA との相乗効果は CVA の含量が少なくても, 極めて著明であることがわかつ

Fig.2 Sensitivity distribution of ABPC-resistant *E. coli* isolated from urinary tract



た。
個々の株について, BRL 28500 と TIPC に対する MIC 相関を Fig.3, 4 に示した。TIPC に対して 100 μg/ml を超える株が, BRL 28500 に対しては 12.5 μg/ml から 100 μg/ml 以上まで幅広く分布していた。

2. 臨床的検討

本剤が投与された 慢性複雑性膀胱炎 9 症例の一覧を Table 2 に示した。Case No.1, 2 は初期の症例で, 1 回投与量が 0.8 g であったが, 膿尿や細菌尿に対する効果が不十分であるという印象を受けたので, Case No.3 以降は 1 回投与量を 1.6 g に倍増した。

臨床症状, 膿尿, 細菌尿などを勘案した主治医判定では, 著効 4 例, 有効 1 例, やや有効 2 例, 無効 1 例で,

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	U.T.I. group	Treatment			Symptoms	Pyuria*	Bacteriuria*		MIC ($\mu\text{g/ml}$)			β -lactamase	Evaluation**		Side effects
						Dose (g \times 1 day)	Route	Duration (day)			Species	Count	BRL 28500 10 ⁸	10 ⁶	TIPC 10 ⁸	10 ⁶	UTI	Dr.	
1	67	M	C.C.C. B.P.H.	+	G-5	0.8 \times 2	i.v.	5	—	10–12 20–25	NF-GNR <i>S. epididymidis</i> N.G.	10 ⁷	—	—	—	—	Moderate	Good	—
2	88	M	C.C.C. Prostatic cancer	+	G-1	0.8 \times 2	i.v.	5	—	20–25 7–8	NF-GNR NF-GNR	10 ⁷ 10 ⁵	—	—	—	—	Poor	Poor	—
3	55	M	C.C.C. Kidney stone	—	G-4	1.6 \times 2	i.v.	5	—	6–8 0–1	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷	25	25	800	+	Excellent	Excellent	—
4	64	F	C.C.C. Post partial cystectomy	—	G-4	1.6 \times 2	i.v.	5	—	20–30 2–3	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷	25	25	>800	+	Excellent	Excellent	—
5	70	M	C.C.C. B.P.H. Bladder stone	—	G-2	1.6 \times 2	i.v.	5	+	20–30 0–1	<i>K. pneumoniae</i> N.G.	10 ⁷	6.25	3.13	200	+	Excellent	Excellent	—
6	81	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	1.6 \times 2	i.v.	5	—	— 2–4	<i>A. calcoaceticus</i> N.G.	10 ⁷	25	12.5	25	+	Excellent	Excellent	—
7	70	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-6	1.6 \times 2	i.v.	5	+	12–14 2–3	<i>Alcaligenes</i> sp. <i>E. faecalis</i> <i>Alcaligenes</i> sp.	10 ⁷ 10 ⁵	12.5 50	6.25 50	12.5 100	+	Poor	Fair	—
8	81	M	C.C.C. Post prostatectomy	—	G-6	1.6 \times 2	i.v.	5	++	— —	<i>E. aerogenes</i> <i>P. aeruginosa</i> NF-GNR <i>S. epididymidis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	25 50	12.5 50	12.5 50	+	Poor	Fair	—
9	59	F	C.C.C. Bladder tumor	—	—	1.6 \times 2	i.v.	5	—	20–30 10–15	<i>P. aeruginosa</i> N.G. N.D.	10 ⁵	—	—	—	—	—	—	—

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

NF-GNR : Glucose non fermenting gram negative rod except for *P. aeruginosa*

N.G. : Negative culture

N.D. : Not done

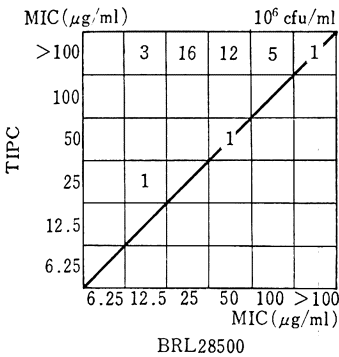
* Before treatment

After treatment

** UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr. : Dr.'s evaluation

Fig. 3 Correlation of MIC values between BRL 28500 and TIPC against 39 strains of ABPC-resistant *E. coli*

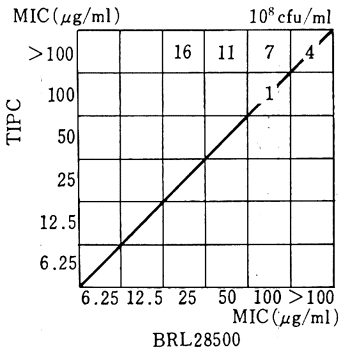


有効率は8例中5例の 63% であった。

UTI 薬効評価基準による総合臨床効果を Table 3 に示した。膿尿効果は正常化5例 (63%), 不変3例 (38%) で、細菌尿効果は陰性化5例 (63%), 不変3例 (38%) であった。したがって、著効4例 (50%), 有効1例、無効3例となり、総合有効率は 63% であった。

疾患病態群別の総合臨床効果を Table 4 に示した。検討症例数が少ないため各群間の比較はできないが、単独感染が5例と混合感染が3例で総合有効率は各々 80% と 33% であった。カテーテル留置症例は1群と5群合わせて2例あり、その有効率は 50% であった。

Fig. 4 Correlation of MIC values between BRL 28500 and TIPC against 39 strains of ABPC-resistant *E. coli*



細菌学的検討の成績を Table 5 に示した。8 症例から 14 株が分離され、その内訳は *E. coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *A. calcoaceticus* が各 2 株, *K. pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* が各 1 株および *P. aeruginosa* を除くブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (NF-GNR) が 3 株分離された。*P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* 各 1 株と NF-GNR 2 株が存続したほかはすべて消失し、細菌消失率は 79% であった。

分離された 14 株中 β -lactamase 産生菌は 6 株にみられ、その内訳は *E. coli* 2 株, *A. calcoaceticus* 2 株,

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

0.8g×2/day 2 cases
1.6g×2/day 6 cases

Pyuria Bacteriuria				Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	4		1	5 (63%)
Decreased				(%)
Replaced				(%)
Unchanged	1		2	3 (38%)
Effect on pyuria	5 (63%)	(%)	3 (38%)	Case total 8
Excellent		4 (50%)	Overall effectiveness rate 5/8 (63%)	
Moderate		1		
Poor		3		

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)	1 (12%)			1	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (12%)	1			100%
	3rd group (Upper U.T.I.)	0 (0%)				0%
	4th group (Lower U.T.I.)	3 (38%)	3			100%
	Sub total	5 (62%)	4		1	80%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (13%)		1		100%
	6th group (Catheter not indwelt)	2 (25%)			2	0%
	Sub total	3 (38%)		1	2	33%
Total		8 (100%)	4	1	3	63%

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

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	2 [2]	2[2](100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	1 [1]	1[1](100%)	0
<i>E. aerogenes</i>	1 [1]	1[1](100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	1		1
<i>A. calcoaceticus</i>	2 [1]	1[1](50%)	1 [1]
NF-GNR	3	2 (67%)	2
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>E. faecalis</i>	2	2 (100%)	0
Total	14 [6]	11 (79%)	3

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

K. pneumoniae, *E. aerogenes* 各1株であった。そのうち、*A. calcoaceticus* 1株を残してすべて消失し、消失率83% (5/6) であった。

本剤投与による自覚的副作用は9例中1例も認めなかった。薬剤投与前後の血液生化学的検査値の変化はTable 6に示した。RBC、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値の軽度な異常が2例 (No. 1, 8) にみられたが、こ

れらは患者の病状の変化によるものであり、本剤投与とは無関係と考えられた。

III. 考 案

現在、臨床的に最も頻繁に使用されている抗菌剤は、ペニシリンやセフェムなどの β -lactam系薬剤であるが、これらの薬剤を加水分解する β -lactamase産生菌の増加が、臨床上直面する重大問題となっている。この問題に対処する努力が精力的に行われ、一方では、 β -lactamaseに安定かつ抗菌力の優れた薬剤の開発、他方では β -lactamaseを永久的に阻害するinhibitorの開発がすすんだことは周知のごとくである。 β -lactamase inhibitorはそれ自体抗菌力が弱くても、酵素を不可逆的に阻害する活性が強ければ、既存の β -lactam系薬剤と併用することにより、その薬剤の抗菌力の復活と抗菌スペクトラムの拡大をはかることができる。 β -lactamase inhibitorの代表的なものとして、CVAやsulbactam^{8,9)}が開発されており、種々の β -lactam系薬剤との配合剤やエステル結合した薬剤として、検討がすすめられている。

BRL 28500は前述のようにTIPCとCVAとを15対1の割合で配合した注射用抗菌剤である。TIPCは1964年英国ビーチャム研究所で開発された注射用半合成ペニシリンで、carbenicillin (CBPC) や sulbenicillin (SBPC) と同様に緑膿菌、変形菌を含む諸菌に広範

Table 6 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Sub total		
RBC	9 (100%)					1 (11%)		1 (11%)	7 (78%)	1 (11%)
Hb	9 (100%)					1 (11%)		1 (11%)	8 (89%)	
Ht	9 (100%)					1 (11%)	1 (11%)	2 (22%)	5 (56%)	2 (22%)
WBC	9 (100%)								7 (78%)	2 (22%)
Baso.	2 (100%)								2 (100%)	
Eosino.	2 (100%)								2 (100%)	
Neutro.	2 (100%)								2 (100%)	
Lympho.	2 (100%)								2 (100%)	
Mono.	2 (100%)								2 (100%)	
Platelet	9 (100%)								9 (100%)	
S-GOT	9 (100%)								8 (89%)	1 (11%)
S-GPT	9 (100%)								9 (100%)	
Al-Pase	9 (100%)								8 (89%)	1 (11%)
Direct Bil.	9 (100%)								9 (100%)	
Total Bil.	9 (100%)								9 (100%)	
BUN	9 (100%)								6 (67%)	3 (33%)
S-Creat.	9 (100%)								8 (89%)	1 (11%)
Na	9 (100%)								9 (100%)	
K	9 (100%)								8 (89%)	1 (11%)
Cl	9 (100%)								9 (100%)	
BSG	6 (100%)								5 (83%)	1 (11%)
No. of cases with deteriorated laboratory		0				2				

菌の抗菌スペクトルを有するといわれている¹⁰⁾。しかし、TIPC は、RICHMOND 分類による I c, II, III, N, V 型 β -lactamase に対しては比較的不安定である¹¹⁾。われわれの検討した ABPC 耐性 *E. coli* の多くは III 型 (TEM 型) の β -lactamase を産生していると思われる、Fig. 1, 2 のように TIPC に対しても多くの株は耐性を示した。CVA の β -lactamase 阻害作用は RICHMOND 分類の I c, II, III, N, V 型 β -lactamase およびブドウ球菌産生の β -lactamase に対して認められているので¹¹⁾、TIPC に CVA を併用することは酵素学的見地からも意義がある。われわれは今回 ABPC に対して耐性の *E. coli* について BRL 28500 の抗菌力を調べたが、TIPC の抗菌力に比べて 3 管以上も強力になっていた。一般に、TIPC に対して強い感受性を示す株の場合には、BRL 28500 にも同様な感受性を示し、CVA の併用効果は著明でないが、 β -lactamase 産生菌の場合には、

CVA の併用効果が明らかとなる¹²⁾。とくに *penicillinase* 産生株や *Proteus vulgaris*, *Bacteroides fragilis* などの β -lactamase 産生株に対しては、BRL 28500 の抗菌力は TIPC 単独に比べて、極めて強くなっている。

泌尿器科領域における尿路感染症に対する本剤の治療成績をみると、全国 19 機関の集計¹³⁾では、314 例のうち主治医判定で複雑性腎盂腎炎、複雑性膀胱炎とも 72% の有効率であった。これらの症例のうち TIPC 耐性菌の検出率は 67% であり、これら TIPC 耐性菌検出症例の有効率は複雑性腎盂腎炎 65%、複雑性膀胱炎 70% であった。また、 β -lactamase 産生菌は 128 例から検出され、これらの症例における本剤の有効率は、複雑性腎盂腎炎 70%、複雑性膀胱炎 73% であった。これらの数字は、本剤が TIPC の単独投与では臨床効果が期待薄の症例に投与された場合でも、安定した効果が得られることを示している。

複雑性尿路感染症に関する UTI 薬効評価基準による判定の成績¹³⁾は、287 例中著効 76 例、有効 119 例、無効 92 例で、総合有効率は 68% であった。少数例ではあるがわれわれの検討でも同様な成績が得られている。これは、cefotaxime (CTX), ceftizoxime (CZX), cefmenoxime (CMX), latamoxef (LMOX) などのいわゆる第Ⅲ世代のセフェム系薬剤の複雑性尿路感染症に対する臨床効果の成績¹⁴⁻¹⁷⁾と比較しても、同等あるいはそれ以上の値となっている。臨床効果の成績に関係が深く、抗菌効果が直接的に繁栄される細菌学的効果¹³⁾を菌種別にみると、*K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* などの菌種の細菌消失率の高さが注目される。とくに β -lactamase 産生株についてみると、*K. pneumoniae* は 14 株中 13 株が消失 (消失率 93%) し、*E. cloacae* は 8 株中 5 株が消失 (同 63%)、*S. marcescens* は 28 株中 25 株が消失 (同 89%) している。*K. pneumoniae* の産生する β -lactamase は CVA によりよく阻害されるので、BRL 28500 投与による細菌学的効果の成績は酵素学的にも説明できるものであるが、*E. cloacae* や *S. marcescens* の産生する β -lactamase は CVA の阻害作用の及ばない種類であり、BRL 28500 に対する MIC 分布も耐性に偏位しているにもかかわらず、細菌消失率が比較的高いのは理論的に説明が困難と思われる。この現象は AMPC と CVA との併用剤の検討の際にもみられ、この場合には *Serratia* の細菌消失率が予想以上に高く、*Serratia* を原因菌とする尿路感染症の治療成績も高かった¹⁸⁾。この理由は、*Serratia*, *Enterobacter* などの株に対する CVA の抗菌力を再検討した結果、尿中レベルで得られる濃度では CVA 自体がこれらの菌種に発育を阻止することが判明し、先述の問題に対する説明がつけられた¹⁹⁾。BRL 28500 の場合、TIPC に比べて CVA の含量が少ないが、健常人における尿中濃度の検討²⁰⁾では、BRL 28500 0.8 g 投与の場合 0 から 2 時間における CVA の尿中濃度は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、1.6 g 投与の場合 300 $\mu\text{g/ml}$ 以上が得られている。したがって、本剤における CVA の存在意義は、尿路感染症に限って言えば、 β -lactamase 阻害剤としての補助的役割という立場にとどまらず、抗菌剤としての役割の一翼を担うにあるとすることもできる。

本剤投与が原因と考えられる自覚的副作用や血液生化学的検査値の異常は、われわれは 1 例も経験しなかった。最近開発されている抗菌剤は一般に抗菌力が強くしかも抗菌スペクトラムが広いが、腸内細菌叢の変化にともなう下痢や軟便が多いが、本剤の場合は全国集計の成績²¹⁾でも、983 例中、下痢 4 例、軟便 1 例、腹痛 1 例で、主に消化器症状であった。また、これらを含めた全

体の副作用発現率はわずか 2.5% という低い値であった。臨床検査値の異常発現例は、GOT, GPT, LDH, Al-Pase などの上昇による肝機能異常や、好酸球増多などの血液の異常が主なものであるが、その発現率は、他のペニシリン系薬剤やセフェム系薬剤に比べて特に高いものではない。

以上のことから、BRL 28500 は、 β -lactamase 産生菌の増加が問題化している現在の尿路感染症の治療において、有効性が高く、かつ安全性の極めて高い薬剤と考えられる。

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) 大川光央, 他 (17 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) と Amoxicillin の二重盲検法による臨床評価。Chemotherapy 31 (S-2): 44~63, 1983
- 4) 河田幸道, 他 (22 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) と Cefatrizine propylene glycol の比較検討。Chemotherapy 31 (S-2): 64~82, 1983
- 5) 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
- 6) O'CALLAGHAN, C. H.; A. MORRIS, S. M. KIRBY & A. H. SHINGLER: Novel method for detection of β -lactamase by using a chromogenic cephalosporin substrate. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1(4): 283~288, 1972
- 7) 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
- 8) ENGLISH, A. R.; J. A. RETSEMA, A. E. GIRARD, J. E. LYNCH & W. E. BARTH: CP-45, 899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacteriological characterization. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14 (3): 414~419, 1978
- 9) ASWAPOKEE, N. & H. C. NEU: A sulfone β -lactam compounds which acts as a β -lactamase inhibitor. *J. Antibiot.* 31: 1238~1244, 1978
- 10) 上田 泰: Ticarcillin (TIPC) の基礎的・臨床的研究のまとめ。Chemotherapy 25: 2389~2403, 1977

- 11) 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
- 12) 三橋 進: 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
- 13) 西浦常雄: 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
- 14) 清水保夫, 他 (16 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Cefotaxime (CTX) と Sulbenicillin の効果の比較。Chemotherapy 29: 107~131, 1981
- 15) 守殿貞夫, 他 (11 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Ceftizoxime と Cefazolin の二重盲検法による比較試験。Chemotherapy 29: 759~781, 1981
- 16) 河田幸道, 他 (7 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) と Cefazolin の比較検討。Chemotherapy 29(S-1): 912~929, 1981
- 17) 坂 義人, 他 (16 施設および関連施設): Oxacephem 系抗生剤 6059-S の複雑性尿路感染症に対する臨床評価—Sulbenicillin を対照に用いた比較検討 (Well controlled study)。Chemotherapy 29: 533~566, 1981
- 18) NISHIURA, T.: Efficacy of Augmentin (BRL 25000) in urinary tract infections, Augmentin, Proceedings of an International Symposium. Montreux. Switzerland. 17. July. 1981, p. 65~77, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, 1982
- 19) NAKAZAWA, H.; T. HASHIMOTO, T. NISHIURA & S. MITSUHASHI: Efficacy of BRL 25000 against *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, and *Citrobacter freundii* in urinary tract infections. Antimicrob. Agents Chemother. 24(3): 437~439, 1983
- 20) 齊藤 玲: 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
- 21) 齊藤 篤: 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

STUDIES ON THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF BRL 28500
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) AGAINST β -LACTAMASE
PRODUCING *ESCHERICHIA COLI* ISOLATED FROM THE
URINARY TRACT, AND THE CLINICAL UTILITY OF
BRL 28500 IN THE TREATMENT OF COMPLICATED
URINARY TRACT INFECTION

PANG-KWANG CHANG, MINORU KANEMATSU, MASAYOSHI YAMAHA,
KATSUTOSHI KOBAYASHI, AKIHIRO SAITOH, NAOKI KATOH,
YOSHIHITO BAN and TSUNEO NISHIURA
Department of Urology, Gifu University School of Medicine

A new antibiotic formulation BRL 28500, containing ticarcillin and clavulanic acid (β -lactamase inhibitor), was studied both fundamentally and clinically and the following results were obtained;

1) The antibacterial activity of BRL 28500 was excellent against gram positive cocci and gram negative bacilli especially against β -lactamase producing *Escherichia coli*.

2) Nine patients with chronic complicated urinary tract infections were treated with BRL 28500 at daily doses of 0.8 or 1.6 g i. v. for 5 days, and the therapeutic results were evaluated by the criteria proposed by the UTI Committee, Japan. The overall clinical efficacies of the treatment were found to be excellent in 4 patients (50%), moderate in one patient (13%) and poor in 3 patients (37%). The overall effectiveness rate was thus 63%. None of the patients complained of any drug-related side effect.