

複雑性尿路感染症における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

藤村 宣夫・上間 健造・尾立 源昭・黒川 一男

徳島大学医学部泌尿器科

泌尿器科領域の複雑性尿路感染症 30 例に BRL 28500 を投与し、次の成績を得た。

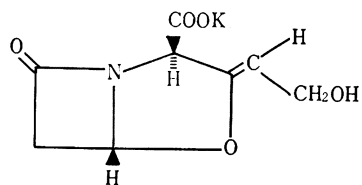
- 1) UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は、評価症例 28 例中、著効 10 例 (36%)、有効 12 例 (43%)、無効 6 例 (21%) で、有効率は 79% であった。
- 2) β -lactamase 産生菌または Ticarcillin 耐性菌検出例 14 例における効果は、著効 4 例、有効 8 例、無効 2 例で、有効率は 86% であった。
- 3) 細菌学的効果は、37 株中、消失 31 株 (84%)、存続 6 株 (16%) であった。
- 4) 副作用および臨床検査値異常は、検討症例 30 例中全く認められなかった。

BRL 28500 は β -lactamase 阻害剤である clavulanic acid (以下 CVA と略す) と penicillin 系抗生物質の ticarcillin (以下 TIPC と略す) を 1:15 (力価比) の比率で配合した注射用抗生物質である。

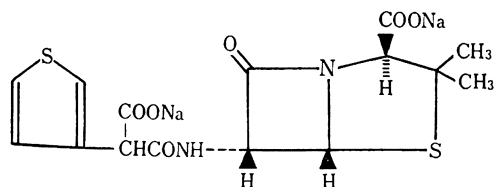
CVA は英国ビーチャム社が開発した β -lactamase 阻害剤で、それ自体の抗菌力は弱い、耐性菌が産生する penicillinase や oxyiminocephalosporinase と不可逆的に結合してその酵素活性を永久不活化する。Penicillinase 型の β -lactamase に不安定な TIPC と CVA を同時に投与することによって、TIPC 単独投与より優れた臨床効果が期待される²⁾ことから、本剤を泌尿器科領域の複雑性尿路感染症に使用し、有用性を検討することができたので、その成績を報告する。

CVA および TIPC の構造式は次のとおりである (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of clavulanic acid and ticarcillin



Potassium clavulanate



Sodium ticarcillin

I. 臨床成績

1. 対象および投与方法

対象は昭和 58 年 12 月から 59 年 10 月までの間に、徳島大学医学部附属病院および関連病院泌尿器科に入院し、尿路に何らかの基礎疾患を有している複雑性尿路感染症患者 30 例で、年齢は 38 歳~80 歳 (平均 65 歳) までで、性別は男性 23 例、女性 7 例であった。

尿路感染症の内訳は、慢性複雑性膀胱炎 17 例、慢性複雑性腎盂腎炎 12 例、急性単純性膀胱炎 1 例で、基礎疾患は神経因性膀胱 6 例、前立腺肥大症 5 例、前立腺癌 4 例、腎結石 5 例、尿管結石 2 例、膀胱癌 2 例、尿道狭窄、尿管腫瘍、膀胱腸瘻、放射線膀胱炎 (子宮癌) 各 1 例であった。

投与方法は BRL 28500 として 0.8 g, 1.6 g または 3.2 g を one-shot 静注 (生食 20 ml) もしくは点滴静注 (生食 500 ml または 5% ブドウ糖液 250 ml) で、1 日 2 回 (朝夕) 5 日間とした。

臨床効果判定は UTI 薬効評価基準 (第 2 版)³⁾、補遺⁴⁾および主治医による判定を行った。

2. 臨床効果

臨床効果判定は 30 症例のうち UTI 薬効評価基準に適合した複雑性尿路感染症 28 症例について実施し、2 症例 (症例 29 と症例 30) は急性単純性膀胱炎 (症例 29) と投与前 *C. albicans* 検出例 (症例 30) のため判定から除外した。

1) 慢性複雑性膀胱炎

17 例中、著効 7 例、有効 6 例、無効 4 例で、有効率は 77% であった。

2) 慢性複雑性腎盂腎炎

11 例中、著効 3 例、有効 6 例、無効 2 例で、有効率は 82% であった。

Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with BRL 28500

Case No. Age Sex Name	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*							Evaluation**		Side effect	Remarks
				Daily dose (g×times)	Route		Duration (days)	Count (cells/ml)	Species	BRL 28500	TIPC	TIPC+CVA2	β-lactamase	UTI	Dr.		
1 S.T. M 74	C.C.C. (B.P.H., RU 40-50ml)	—	G-4	0.8×2	I.V.	5	10 ⁶	<i>S. aureus</i>	6.25	3.13	10 ⁶	1.56	—	Poor	(—)		
							10 ⁶	<i>S. aureus</i>	3.13	6.25	10 ⁶	0.78	—				
2 Y.W. M 61	C.C.C. (Neurogenic bladder, RU 100ml)	—	G-4	0.8×2	I.V.	5	10 ⁶	<i>P. aeruginosa</i>	—	—	—	—	Poor	(—)			
							10 ⁶	<i>P. aeruginosa</i>	—	—	—	—					
3 S.I. M 47	C.C.C. (Urethral stricture)	—	G-6	0.8×2	I.V.	5	10 ⁶	<i>S. epidermidis</i> <i>P. putida</i>	3.13 200	3.13 >800	3.13 200	1.56 200	— +	Excellent	(—)		
							—	(—)	—	—	—	—					
4 K.S. M 77	C.C.C. (Prostatic cancer, RU 60-100ml)	—	G-4	1.6×2	D.I.	5	10 ⁵	<i>S. aureus</i>	6.25	3.13	3.13	1.56	Excellent	(—)			
							<10 ³	<i>E. faecium</i>	>800	>800	>800	>800					
5 K.S. M 72	C.C.C. (Prostatic cancer, RU 40-50ml)	—	G-4	1.6×2	D.I.	5	10 ⁵	<i>S. epidermidis</i>	25	200	25	3.13	Moderate	(—)			
							10 ⁵	<i>E. faecalis</i>	50	50	50	50					
6 K.S. M 77	C.C.C. (Prostatic cancer, RU 60-80ml)	—	G-4	1.6×2	I.V.	5	10 ⁴	<i>S. epidermidis</i>	—	—	—	—	Excellent	(—)			
							—	(—)	—	—	—	—					
7 K.M. M 80	C.C.C. (B.P.H., After TUR-P)	—	G-2	1.6×2	D.I.	5	10 ⁶	<i>E. faecalis</i>	—	—	—	—	Poor	(—)			
							≤10 ³	<i>E. faecalis</i>	—	—	—	—					
8 Y.K. F 61	C.C.C. (Neurogenic bladder, RU 50ml)	—	G-4	1.6×2	D.I.	5	10 ⁶	<i>E. coli</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	Excellent	(—)			
							—	(—)	—	—	—	—					
9 K.S. M 72	C.C.C. (Prostatic cancer, RU 40-50ml)	—	G-6	1.6×2	D.I.	5	10 ⁵	<i>S. intermedicus</i> <i>E. faecium</i>	12.5 >800	100 >800	25 >800	1.56 >800	+	Excellent	(—)		
							—	(—)	—	—	—	—					
10 K.I. M 71	C.C.C. (B.P.H., After prostatectomy)	—	G-6	1.6×2	D.I.	5	10 ⁵	<i>E. cloacae</i> <i>Flavobacterium sp.</i>	6.25 200	3.13 100	3.13 200	12.5 200	+	Good	(—)		
							—	(—)	—	—	—	—					

** UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr. : Dr's evaluation

* Before treatment

After treatment

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

RU : Residual urine

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

Table 1-2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter (Route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Species	Count (cells/ml)	Bacteriuria*				Evaluation**		Side effect	Remarks
					Daily dose (g X times)	Route	Duration (days)				BRL 28500	TIPC	TIPC+ CVA2	β-lactamase	UTI	Dr.		
11 K.Y.	64 M	C.C.C. (Neurogenic bladder, RU 60ml)	-	G-6	1.6 X 2	I.V.	5	#	<i>M. morgani</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁸	10 ⁸	10 ⁸	10 ⁸	10 ⁸	—	Poor	(-)	
12 M.M.	79 F	C.C.C. (Neurogenic bladder)	+ (Urethra)	G-1	3.2 X 2	D.I.	5	#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	50	50	50	—	Moderate	(-)		
13 H.N.	59 F	C.C.C. (Uterine cancer, After radiation therapy)	-	G-4	3.2 X 2	D.I.	5	±	<i>E. coli</i>	>10 ⁸	25	400	200	12.5	Moderate	Excellent	(-)	CDX (Poor)
14 T.E.	66 F	C.C.C. (Neurogenic bladder, RU 40ml)	-	G-4	3.2 X 2	D.I.	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	1.56	1.56	1.56	1.56	Excellent	(-)		
15 S.K.	80 M	C.C.C. (B.P.H., Neurogenic bladder, After prostatectomy, RU 80ml)	-	G-4	3.2 X 2	D.I.	5	#	<i>E. cloacae</i>	>10 ⁸	1.56	6.25	3.13	3.13	Moderate	Good	(-)	FOM (Poor)
16 H.Y.	73 M	C.C.C. (B.P.H., After prostatectomy)	-	G-4	3.2 X 2	D.I.	5	#	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁸	25	25	25	25	Moderate	Good	(-)	CTM (Poor)
17 T.O.	74 F	C.C.C. (Neurogenic bladder, After hyste rectomy, RU 50-100ml)	-	G-6	3.2 X 2	D.I.	5	#	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶	50	50	50	50	Excellent	(-)		
18 M.O.	58 M	C.C.P. (Ureteral tumor, After uretero- nephrectomy and partial cystectomy)	-	G-3	0.8 X 2	I.V.	5	#	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	0.78	0.39	0.78	0.39	Moderate	Good	(-)	
19 T.T.	73 M	C.C.P. (Bladder tumor, After total cystectomy and ileal conduit)	-	G-3	0.8 X 2	I.V.	5	+	<i>Alcaligenes sp.</i>	>10 ⁸	3.13	12.5	6.25	3.13	Excellent	(-)		
20* T.S.	53 F	C.C.P. (Renal stone, After nephrolithotomy)	-	G-3	1.6 X 2	I.V.	5	#	<i>P. mirabilis</i> <i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	1.56	0.78	1.56	0.78	Moderate	Good	(-)	CMZ (Poor)

C.C.C. : Chronic complicated cystitis
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
 RU : Residual urine
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
 A.U.C. : Acute uncomplicated cystitis
 * Before treatment
 After treatment
 ** UTI : Criteria by the committee of UTI
 Dr. : Dr's evaluation

Table 1-3 Clinical summary of complicated UTI cases treated with BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria *	Bacteriuria *						Evaluation **		Remarks										
					Daily dose (g × times)	Route		Duration (days)	Species	Count (cells/ml)	BRL 28500		MIC (µg/ml)		TIPC+CUA2		UTI	Dr.	Side effect							
											10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶					10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸				
21 M.O.	54 M	C.C.P. (Vesicorectal fistula. After ureterostomy)	+	G-1	1.6 × 2	D.I.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁸	200	200	100	200	200	200	200	200	200	200	—	—	Urocydal (Poor)			
22 Y.M.	52 M	C.C.P. (Ureteral stone)	—	G-3	1.6 × 2	D.I.	5	+	<i>Haemophilus</i> sp. (—)	10 ⁶	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
23 Y.M.	62 F	C.C.P. (Renal stone. After pyelolithotomy)	—	G-6	1.6 × 2	D.I.	5	+	<i>S. xylosum</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁸	200 50	50 50	800 50	50 50	400 50	50 50	50 50	50 50	50 50	50 50	50 50	+	—	—	PPA (Poor)	
24 S.Y.	78 M	C.C.P. (Ureteral stenosis. After nephrostomy)	+	G-5	1.6 × 2	D.I.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i> <i>Candida</i> sp.	10 ⁶	200 25	12.5 6.25	200 6.25	200 25	200 25	200 25	200 25	200 25	200 25	200 25	200 25	+	—	—	Urocydal (Poor)	
25 N.S.	56 M	C.C.P. (Renal stone)	—	G-3	3.2 × 2	D.I.	5	±	<i>S. epidermidis</i> (—)	10 ⁶	3.13	3.13	100	100	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	+	—	—	—	—	
26 H.F.	38 M	C.C.P. (Ureteral stone)	—	G-3	3.2 × 2	D.I.	5	±	<i>K. pneumoniae</i> (—)	10 ⁷	50	25	800	800	50	50	50	50	50	50	50	+	—	—	—	—
27 N.K.	58 M	C.C.P. (Bladder tumor. After total cystectomy and ureterostomy)	+	G-5	3.2 × 2	D.I.	5	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>Candida</i> sp.	10 ⁵	12.5 400	12.5 400	25 >800	25 >800	12.5 400	12.5 400	12.5 400	12.5 400	12.5 400	12.5 400	12.5 400	+	+	—	—	Urocydal (Poor)
28 F.K.	58 M	C.C.P. (Renal stone)	—	G-6	3.2 × 2	D.I.	5	—	<i>S. aureus</i> <i>P. mirabilis</i> (—)	10 ⁶	6.25 3.13	3.13 1.56	25 1.56	25 0.78	6.25 3.13	3.13 1.56	3.13 1.56	3.13 1.56	3.13 1.56	3.13 1.56	3.13 1.56	+	—	—	—	—
29 T.M.	59 M	A.U.C.	—	G-6	1.6 × 2	D.I.	5	+	<i>E. coli</i> (—)	10 ⁶	1.56	0.78	1.56	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	—	—	—	—	—
30 S.H.	71 M	C.C.P. (Renal stone)	—	G-6	3.2 × 2	D.I.	5	+	<i>C. albicans</i>	10 ⁶	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

C.C.C. : Chronic complicated cystitis
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
 RU : Residual urine
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
 A.U.C. : Acute uncomplicated cystitis
 * 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 UTI (5days treatment)

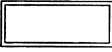
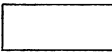
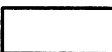
Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	10	5	4
Decreased				
Replaced	1	2	1	4 (14%)
Unchanged		2	3	5 (18%)
Effect on pyuria	11 (39%)	9 (32%)	8 (29%)	28
 Excellent	10 (36%)		Overall effectiveness rate 22/28 (79%)	
 Moderate	12 (43%)			
 Poor	6 (21%)			

Table 3 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)	2 (7%)		1	1	1/ 2(50%)
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (4%)			1	
	3rd group (Upper UTI)	6 (21%)	1	5		6/ 6(100%)
	4th group (Lower UTI)	10 (36%)	4	4	2	8/10(80%)
	Sub total	19 (68%)	5	10	4	15/19(79%)
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (7%)		1	1	1/ 2(50%)
	6th group (Catheter not indwelt)	7 (25%)	5	1	1	6/ 7(86%)
	Sub total	9 (32%)	5	2	2	7/ 9(78%)
Total		28 (100%)	10	12	6	22/28(79%)

Table 4 Bacteriological response to BRL 28500 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	Strains* appearing after treatment
<i>S. aureus</i>	3	2 (67%)	1	
<i>S. epidermidis</i>	5	5 (100%)		
<i>S. xylosum</i>	1	1		
<i>E. faecalis</i>	5	3 (60%)	2	2
<i>E. faecium</i>	1	1		2
<i>S. intermedius</i>	1	1		
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		
<i>E. cloacae</i>	3	3 (100%)		
<i>S. marcescens</i>	1	1		
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)		
<i>M. morgani</i>	1		1	
<i>P. aeruginosa</i>	5	3 (60%)	2	
<i>P. putida</i>	1	1		
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1		
<i>Haemophilus</i> sp.	1	1		
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1		
<i>Candida</i> sp.				2
Total	37	31 (84%)	6 (16%)	6

* Regardless of bacterial count

以上、全体では 28 例中、著効 10 例 (36%)、有効 12 例 (43%)、無効 6 例 (21%) で、総合有効率は 79% (22/28) であった。

また、感染様式からみた有効率は単独感染群では 79%、複数菌感染群では 78% であり、カテーテル留置群では 4 例中、有効 2 例、無効 2 例で 50%、非留置群は 24 例中、著効 10 例、有効 10 例、無効 4 例で 83% であった。

ついで、投与方法では one-shot 静注群では 8 例中、著効 3 例、有効 2 例、無効 3 例で 63%、点滴静注群では 20 例中、著効 7 例、有効 10 例、無効 3 例で 85% であり、投与量別では、0.8g×2/日群では 5 例中、著効 2 例、有効 1 例、無効 2 例で 60%、1.6g×2/日群は 13 例中、著効 5 例、有効 5 例、無効 3 例で 77%、3.2g×2/日群は 10 例中、著効 3 例、有効 6 例、無効 1 例で 90% であった。

β -lactamase 産生菌 (症例 No. 3, 5, 9, 10, 13, 15, 23, 24, 25, 26, 27) または TIPC 耐性菌 (MIC, \geq 50 μ g/ml; 症例 No. 3, 5, 9, 10, 12, 13, 17, 21,

23, 24, 25, 26, 27) が検出された 14 例に対する本剤の効果は、著効 4 例、有効 8 例、無効 2 例で有効率は 86% であった。

3) 細菌学的効果

本剤投与前に 28 症例から 37 株が分離され、この内、消失 31 株 (84%)、存続 6 株 (16%) であった。主な菌種についてみると、*S. epidermidis* は 5 株中全株 (100%)、*P. aeruginosa* は 5 株中 3 株 (60%)、*E. faecalis* は 5 株中 3 株 (60%) が消失し、*E. coli* の 4 株、*E. cloacae* の 3 株および *P. mirabilis* の 2 株はすべて消失した。

また、BRL 28500 投与後に新たに出現した菌は、*E. faecalis*、*E. faecium*、*Candida* sp. の各 2 株、計 6 株であった。

4) 安全性

BRL 28500 を投与した 30 例において本剤の副作用と考えられるような自・他覚的症状は認められなかった。

また、本剤投与前後の血液像、S-GOT、S-GPT、ALP、BUN、S-Cr 等を 28 例に対して検討したが、1 症例

Table 5-1. Laboratory finding of BRL 28500

Case No. Name	Hemanalysis											Liver function							ESR (1h)	CRP	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Coombs											
	RBC ($\times 10^6$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Stab. (%)	Seg. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Plate. ($\times 10^4$)	Prot.T. (Sec.)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	AI-P (KAU)	T-Bil. (mg/dl)	Bil.(d) (mg/dl)																		
1 B	356	12.4	38.2	10,200										22	19	10.2		15.0	0.80	142	3.50	106														
S.T. A	376	12.6	39.0	9,800										25	35	9.0		15.0	0.90	138	4.10	105														
2 B	421	14.0	42.9	6,400										36	39	6.2		18.0	1.20																	
Y.W. A	429	14.1	41.9	6,200										39	29	9.6		16.0	1.10																	
3 B	429	13.7	40.8	6,300							16.3	15.7		46	63	8.1		15.0	1.10	139	4.60	103														
S.T. A	386	12.5	36.3	5,800							15.3			46	59	6.2		18.0	1.20	142	4.30	101														
4 B	377	11.8	34.8	18,600										39	39	18.7		16.0	1.00																	
K.S. A	343	10.6	31.3	15,000										28	42	13.5		11.0	1.00																	
5 B	298	10.1	30.1	4,800										22	20	55.1		15.0	0.90	138	3.70	111														
K.S. A	273	9.4	27.0	4,200							97.0			18	18	163.8		10.0	0.90	136	4.10	108														
6 B																																				
K.S. A																																				
7 B	357	11.0	33.4	19,700										22	39	9.1		16.0	1.10	137	4.40	108														
K.M. A	367	11.3	34.3	8,100										29	39	13.3		12.0	1.10	138	4.50	106														
8 B	425	12.5	35.7	4,700	0.5	5.0	52.5	3.0	49.0	35.5	26.7	13.0		68	42	6.7	0.28	12.8	0.92	142	4.03	107														
Y.K. A	454	13.6	38.4	5,200	0	0	76.0	5.0	71.0	23.0	30.4	12.7		55	49	8.2	0.32	12.5	1.00	138	4.20	105														
9 B	233	7.7	23.4	2,000										19	15	80.9		8.0	0.90	138	3.80	112														
K.S. A	259	8.0	24.2	2,900																																
10 B	435	11.5	33.5	7,400	0	0	70.0	10.0	60.0	27.0	29.9	14.3		30	28	5.8	0.35	32.9	2.14	130	4.70	106														
K.I. A	462	12.2	35.1	8,700	0	1.5	81.0	5.5	75.5	15.0	29.0	13.6		21	16	6.9	0.47	33.2	2.27	132	4.60	103														
11 B														29	32	6.8		16.0	1.10																	
K.Y. A														32	26	9.2		14.0	1.00																	
12 B																																				
M.M. A																																				
13 B	412	13.0	36.9	7,600	0	0.5	76.5	2.0	74.5	21.5	27.7	11.6		21	21	8.0	0.49	15.2	0.91	145	3.90	107														
H.N. A	405	12.9	35.9	5,600	0	0	72.0	6.0	66.0	26.0	26.5	12.2		16	15	7.2	0.37	12.6	0.86	142	4.00	105														
4 B	363	12.4	36.2	5,800							22.3			32	25	7.8		16.0	1.20																	
T.E. A	352	11.9	34.9	6,000							15.2			29	29	7.4		8.0	1.00																	
15 B	371	12.8	35.9	9,800	0	4.0	70.0	5.0	65.0	26.0	22.9	13.2		30	39	6.0	0.67	16.5	1.24	141	3.80	114														
S.K. A	362	12.4	35.0	8,200	0	2.0	67.0	1.0	66.0	29.0	16.2	12.0		20	21	5.2	0.45	16.8	1.10	144	3.70	112														

B : Before A : After

Table 5-2 Laboratory finding of BRL 28500

Case No. Name	Hemanalysis														Liver function							K (mEq/L)	Na (mEq/L)	ESR (1 h)	CRP	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	T-Bil. (mg/dl)	Bil.(d) (mg/dl)	Coombs		
	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Stab. (%)	Seg. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Plate. ($\times 10^4$)	Prot.T. (Sec.)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	AI-P (KAU)	T-Bil. (mg/dl)	Bil.(d) (mg/dl)														
16 B H.Y. A	334 318	10.3 10.1	28.7 28.3	7,600 6,400	0.5 0	0 0.5	86.0 81.0	7.0 8.5	79.0 72.5	10.0 17.1	3.5 1.0	41.7 32.1	13.3 13.1	19 26	18 19	8.0 7.0	0.26 0.33	0.10 0.17	11.0 9.5	1.01 0.96	6+	3+	113	141	3.40	102	-	-	-	-	-	
17 B T.O. A														28 30	26 21	5.6 8.3			16.0 18.0	0.90 0.90												
18 B M.O. A	258 296	8.5 9.4	24.7 28.0	10,600 4,400							36.0 10.3		12 21	9 28	4.8 4.8				18.0 20.0	1.60 1.70				138 138	4.00 4.10	101 100						
19 B T.T. A	331 311	12.2 10.7	34.2 31.2	9,400 5,600							26.5 19.0		33 23	33 36	7.2 7.1				7.0 12.0	0.90 0.90				139 141	4.20 3.60	106 108						
20 B T.S. A	329 315	10.6 9.5	29.0 28.2	11,900 9,400							18.3		49 47	17 22	13.6 9.0				29.0 26.0	2.50 2.10				142 140	4.10 4.00	104 104						
21 B M.O. A	297 353	10.3 12.4	29.4 34.8	5,500 7,100	1.5 0	6.0 2.0	52.0 71.0	5.5 7.0	46.5 66.0	38.0 25.0	2.5 2.0	23.5 33.0	17.9 12.9	22 20	12 13	4.5 4.7	0.27 0.40	0.19 0.23	14.7 12.4	1.22 1.31	2+	4+		136 140	4.30 4.40	104 104	-	-				
22 B Y.M. A	414 411	12.5 13.1	36.5 36.2	5,600 5,400	0 0	1.0 0	48.5 62.0	6.0 5.0	42.5 57.0	40.0 37.0	10.5 1.0	36.1 26.2	14.0 12.9	23 43	16 33	6.0 5.6	0.31 0.21	0.15 0.10	15.5 16.0	1.47 1.26	3+	+		141 146	4.20 4.50	105 108	-	-				
23 B Y.M. A	419	12.8	39.0	6,200								27.5		13 18	19 16	6.4 7.1			16.0 15.0	1.10 0.90				140 139	4.20 4.40	112 106						
24 B S.Y. A	338 320	10.0 9.8	29.5 28.2	5,300 4,300	0 0	0.5	75.0 66.0	9.0 6.0	66.0 59.5	21.0 32.5	4.0 1.0	7.0 4.8		54 31	27 17	22.6 22.7	0.58 0.99	0.37 0.52	17.3 20.2	1.38 1.64	6+	5+		136 136	3.60 3.50	106 107	-	-				
25 B N.S. A	452 439	14.4 14.3	41.3 41.2	8,800 6,100								20.2 31.6		48 41	29 26				17.0 9.0	0.90 1.00												
26 B H.F. A	496 486	15.2 15.0	44.3 44.6	13,200 6,900								26.2 31.9		19 16	21 18	6.0 7.2			16.0 18.0	1.00 0.80				142 140	4.00 4.10	103 105						
27 B N.K. A	428 468	14.0 15.1	39.4 43.3	10,400 4,900	0.5 0	0.2	79.0 69.0	3.0 3.0	76.0 66.0	10.0 27.0	10.5 2.0	29.4 36.1	14.4 13.8	45 25	41 38	11.4 12.2	0.56 0.33	0.30 0.18	13.1 10.4	1.25 1.10	6+	5+		138 141	4.00 4.10	103 104	-	-				
28 B F.K. A	462 456	15.0 14.8	42.6 41.9	12,600 7,400								28.6 31.2		32 36	21 18	6.2 5.9			18.0 16.0	0.90 0.90												
29 B T.M. A	437 463	14.2 15.4	43.8 15.4	17,700 7,500	0 0	2.0	84.0 73.0	4.5 7.0	79.5 66.0	14.0 20.0	2.0 5.0	30.0 30.8	13.5 13.6	18 22	18 15	5.2 5.8	0.51 0.55	0.25 0.30	13.7 15.4	0.99 1.04	6+	+		142 143	3.60 4.50	105 107	-	-				
30 B S.H. A	422 412	13.9 13.2	40.0 39.0	8,600 6,600								38.2 31.3		132 107	129 104	8.3 9.2			20.3 19.6	1.3 1.2				136 140	4.90 4.30	98 102						

B : Before A : After

(症例5)において基礎疾患による AI-P の上昇が見られたが、本剤の影響と考えられる異常変動は全くみられなかった。

II. 考 察

感染症における細菌の耐性化の主役が β -lactamase 産生菌であることから、 β -lactamase 阻害剤と β -lactam 系抗生剤を併用することは、新しい概念の化学療法として大いに期待されるところである。

ビーチャム社は、すでに β -lactamase 阻害剤の CVA と amoxicillin (AMPC) を配合した経口剤 BRL 25000 (augmentin)⁵⁾ を昭和 60 年 8 月から市場に供給し、各種急性感染症から慢性・複雑性感染症に至るまでその薬効の評価を受けているところである。

BRL 28500 は CVA と TIPC を配合した注射剤で、経口の BRL 25000 より以上の臨床効果が期待され、研究、開発された薬剤である。

総合臨床効果は 28 例において、難治性の留置カテーテル症例が 4 例と少なかったとはいえ、総合有効率 79% と極めて高い有効率が得られた。

投与量別の有効率は $0.8\text{g} \times 2/\text{日}$ 投与群では 60%、 $1.6\text{g} \times 2/\text{日}$ 投与群では 77%、 $3.2\text{g} \times 2/\text{日}$ 投与群では 90% と Dose response が認められ、全国泌尿器科諸機関からの成績²⁾ (0.8×2 群 54%、 1.6×2 群 71%、 3.2×2 群 80%) と一致し、複雑性尿路感染症に対する適性投与量は $1.6\text{g} \times 2/\text{以上日}$ と推察される。

本治験において CVA と TIPC を配合したことによる利点を実証することができた症例は 5 例 (症例 No. 5, 9, 13, 25, 26) で、著効 1 例、有効 4 例の成績であった。中でも症例 No. 13 の *E. coli* (MIC: TIPC 200, TIPC + CVA(2) 12.5)、症例 No. 25 の *S. epidermidis* (MIC: TIPC 100, TIPC + CVA(2) 6.25) および症例 No. 26 の *K. pneumoniae* (MIC: TIPC 800, TIPC + CVA(2) 50) は特に本剤の有用性を示すものであった。

本剤の安全性についても何ら憂慮すべきものではなかった。

以上、泌尿器科領域の複雑性尿路感染症に BRL 28500 を使用し、本剤の有効性、安全性および有用性を確認することができた。

参 考 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) 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
- 3) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 4) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (補遺)。Chemotherapy 28(10): 1351~1358, 1980
- 5) BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) 論文特集号。Chemotherapy 30(S-2): 1982

CLINICAL STUDIES ON BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN COMPLICATED UTI

NOBUO FUJIMURA, KENZO UEMA, MOTOAKI ODACHI and KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of medicine, Tokushima University

BRL 28500, a formulation comprising ticarcillin and the β -lactamase inhibitor, clavulanic acid, was administered to 30 patients with complicated UTI and the following results were obtained.

1. The clinical response was evaluated as excellent in 10 cases, good in 12 cases, and poor in 6 cases according to the criteria of UTI evaluation. The overall effectiveness rate was therefore 70% (22/28). 2 cases were not evaluated as they did not conform to the criteria.

2. Considering the bacteriological response, 31 out of 37 bacterial strains were eradicated (84%) and 6 strains persisted (16%).

3. No side effects or abnormal laboratory findings were observed.