

複雑性尿路感染症に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的、臨床的検討

松本 茂・杉田 治・藤田 幸利

高知医科大学泌尿器科学教室

(主任：藤田幸利教授)

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) について基礎的、臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 尿路感染症より分離した *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する本剤ならびに、Ticarcillin (TIPC) の MIC を測定し、*E. coli*, *K. pneumoniae* において Clavulanic acid (CVA) の配合効果を認めた。

2. 健康成人 3 名に本剤 1.6 g を 60 分点滴静注し、6 時間までの TIPC, CVA の血中、尿中濃度を測定した。TIPC, CVA の血中濃度は 3 例とも点滴終了時に peak を示し、平均 TIPC $92.50 \pm 7.48 \mu\text{g/ml}$, CVA $3.89 \pm 0.77 \mu\text{g/ml}$ であった。

尿中濃度は 0~2 時間で peak を示し、TIPC $7809 \pm 4020 \mu\text{g/ml}$, CVA $362 \pm 139.6 \mu\text{g/ml}$ であり、6 時間までの尿中回収率は TIPC 78.9±13.9%, CVA 49.6±6.8% であった。

3. 複雑性尿路感染症 14 例を対象に本剤を 1 日 3.2 g または 6.4 g 30 分点滴静注し、その薬効を UTI 基準に従って検討した。除外、脱落を除く 13 例の総合臨床効果は著効 1 例、有効 8 例、無効 4 例であった。

4. 副作用は自覚的な症状としては認められず、臨床検査値で GPT の上昇が 2 例、GPT 上昇と好酸球の増多が 2 例認められたが、いずれも軽度であり、一過性であった。

BRL 28500 は英国ビーチャム社で新たに開発された Ticarcillin (TIPC) と Clavulanic acid (CVA) を 15:1 の割合で配合した注射用抗生物質製剤であり、TIPC および CVA は Fig. 1, Fig. 2 の構造式を有している (Fig. 1, Fig. 2)。

今回われわれは本剤について若干の基礎的検討を行うとともに、種々の複雑性尿路感染症に本剤を投与し、その有効性、安全性について検討を加えたので報告する。

I. 対象および方法

1. 抗菌力

尿路感染症より分離した 9 菌種 99 株に対する本剤ならびに TIPC の抗菌力を日本化学療法学会標準法¹⁾に従って測定した。接種菌量は本剤では 10^8 cells/ml および 10^5 cells/ml, TIPC では 10^6 cells/ml のみとした。

2. 血中、尿中濃度および尿中回収率

健康成人 3 名に本剤 1.6 g を 60 分点滴静注し、TIPC および CVA の血中、尿中濃度を 6 時間まで測定した。

方法は TIPC については *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10701 を検定菌とする Agar well 法であり、

CVA については *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とする薄層カップ法により測定した。標準液の作成にはそれぞれ 0.1 M PBS (pH 6.5) を使用した。

Fig. 1 Chemical structure of sodium ticarcillin

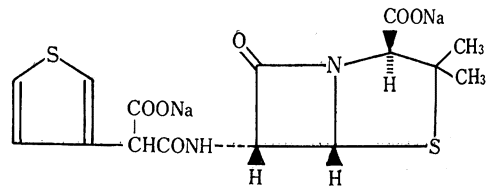


Fig. 2 Chemical structure of potassium clavulanate

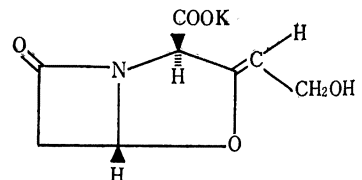


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 29 strains 10⁶ cells/ml

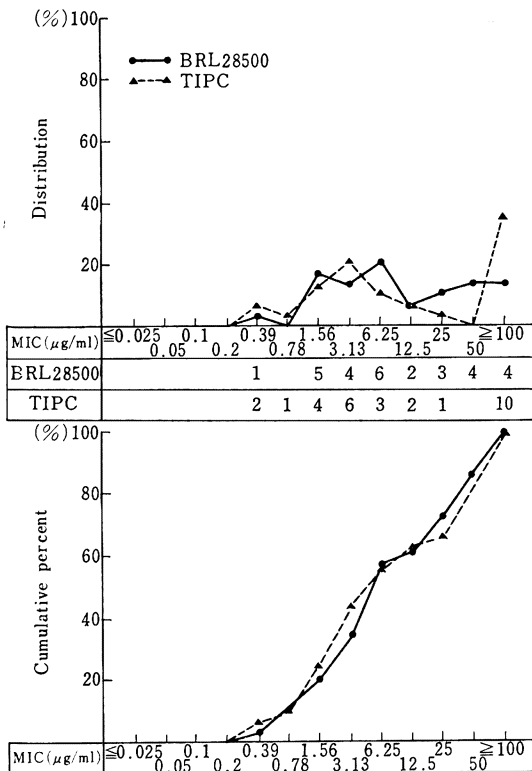


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 29 strains 10⁶ cells/ml

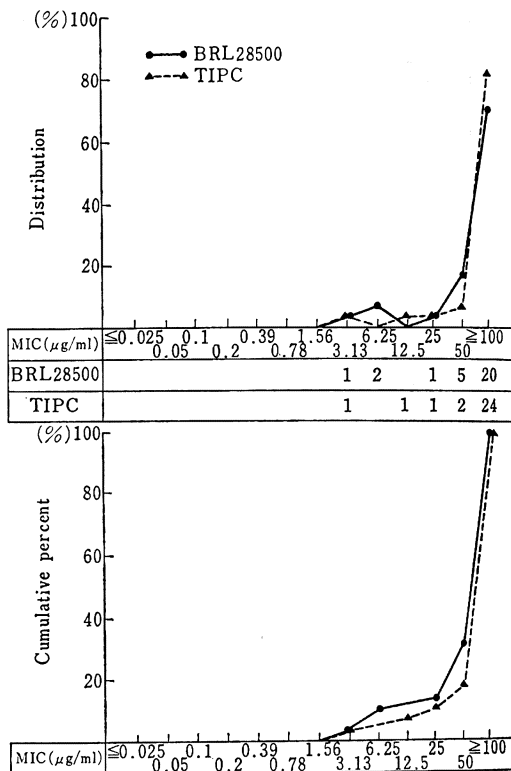


Fig. 4 Correlogram between BRL 28500 and TIPC *E. coli* 29 strains

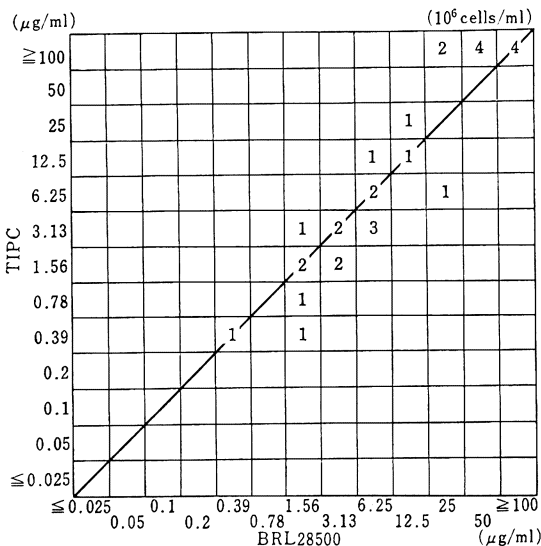
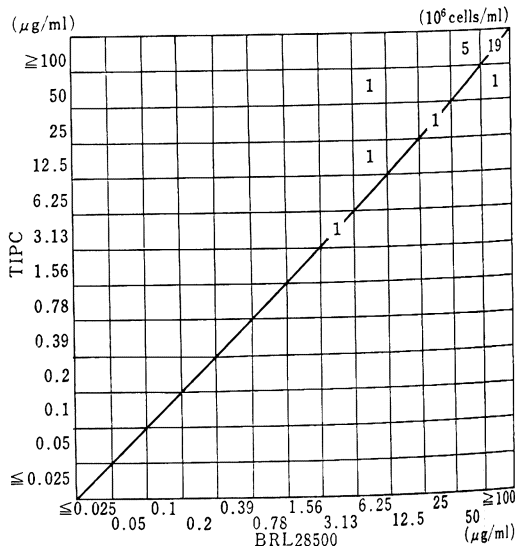


Fig. 6 Correlogram between BRL 28500 and TIPC *S. marcescens* 29 strains



3. 臨床的検討

対象は昭和 59 年 5 月より昭和 59 年 10 月までの期間に高知医科大学附属病院泌尿器科に入院の慢性複雑性尿路感染症 14 例で、尿路感染症の種類は慢性膀胱炎 12 例、慢性腎盂腎炎 2 例である。投与方法は本剤 1 日 3.2 g または 6.4 g を朝、夕 2 回に分け 30 分点滴静注した。投与日数は 5 日間であり、臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準第 2 版²⁾に従った。

II. 成績

1. 抗菌力

Table 1 に本剤ならびに TIPC の 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml 接種時の各種細菌に対する MIC を示した (Table 1)。本剤の接種菌量による MIC の変動をみると *E. coli* で 10^6 cells/ml 接種時の方が 10^8 cells/ml 接種時に比し 3 管程度優れた抗菌力を示した。

E. coli 29 株では本剤は 6.25 μ g/ml に MIC の peak を認め、TIPC とほぼ同等の抗菌力にとどまった。しかし 100 μ g/ml 以上の高度耐性株をみると本剤が 4 株 (13.8%) であるのに対し、TIPC では 10 株 (34.5%) が認められた (Fig. 3)。本剤と TIPC の感受性相関を Fig. 4 に示したが、TIPC 単独では 100 μ g/ml 以上の耐性を示した株の内 6 株が CVA 付加により 25 μ g/ml ~ 50 μ g/ml の感受性側にシフトし、CVA が β -lactamase inhibitor として作用したことが推定された (Fig. 4)。

S. marcescens 29 株では 100 μ g/ml 以上の MIC を示

す株が本剤で 20 株 (69.0%)、TIPC で 24 株 (82.8%) と過半数を占め、両剤ともほぼ耐性であった (Fig. 5)。Fig. 6 に *S. marcescens* における本剤と TIPC の感受性相関を示した (Fig. 6)。

K. pneumoniae 7 株では本剤は 6.25 μ g/ml に MIC の peak を認め、TIPC に比し 4 管程度優れた抗菌力を示し、CVA 付加による抗菌力の増強を認めた (Table 1)。その他、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* では CVA 配合による著明な抗菌力への影響は認めなかった (Table 1)。

2. 血中、尿中濃度および尿中回収率

1) 血中濃度

3 例とも、TIPC、CVA の血中濃度は点滴終了時に peak を示し、その値は平均で TIPC 92.50 \pm 7.48 μ g/ml、CVA 3.89 \pm 0.77 μ g/ml であった (Table 2, 3)。以後漸減し、6 時間目では TIPC 0.62 \pm 0.18 μ g/ml、CVA 0.09 \pm 0.02 μ g/ml を示し、TIPC、CVA の血中濃度はほぼ類似した推移を示した (Fig. 7, 8)。

2) 尿中排泄

3 例とも TIPC、CVA の尿中濃度は 0~2 時間で peak を示し、その値は平均 TIPC 7809 \pm 4020 μ g/ml、CVA 362 \pm 139.6 μ g/ml であった。6 時間までの尿中回収率は TIPC 78.9 \pm 13.9%、CVA 49.6 \pm 6.8% であった (Table 4, 5, Fig. 9, 10)。

Table 2 Serum levels of ticarcillin (Healthy volunteers, n=3)

BRL 28500 1.6 g, 60 min. D.I.

Time after administration (hrs.)		1/4	1/2	1	2	4	6
Case No.							
1	21 y. 64 kg	40.26	58.28	98.34	33.85	5.45	0.82
2	23 y. 74 kg	46.69	60.30	95.08	33.37	6.09	0.49
3	21 y. 74 kg	56.54	68.71	84.07	28.56	5.33	0.55
Mean \pm S.D.		47.83 \pm 8.20	62.43 \pm 5.53	92.50 \pm 7.48	31.93 \pm 2.43	5.62 \pm 0.41	0.62 \pm 0.18

(μ g/ml)

Table 3 Serum levels of clavulanic acid (Healthy volunteers, n=3)

BRL 28500 1.6 g, 60 min. D.I.

Time after administration (hrs.)		1/4	1/2	1	2	4	6
Case No.							
1	21 y. 64 kg	2.09	2.99	4.62	1.47	0.33	0.11
2	23 y. 74 kg	2.35	2.55	3.97	1.19	0.24	0.07
3	21 y. 74 kg	2.69	2.89	3.08	1.24	0.25	0.09
Mean \pm S.D.		2.38 \pm 0.30	2.81 \pm 0.23	3.89 \pm 0.77	1.30 \pm 0.15	0.27 \pm 0.05	0.09 \pm 0.02

(μ g/ml)

Fig. 7 Serum levels of ticarcillin
(Healthy volunteers, n=3)
BRL 28500 1.6 g, 60 min. D. I.

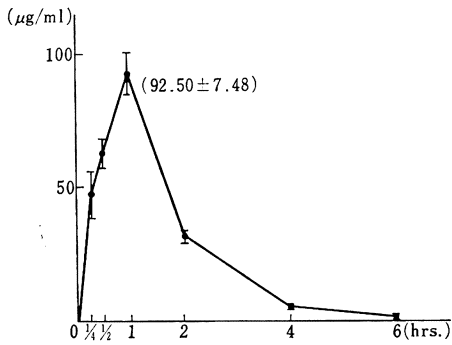


Fig. 8 Serum levels of clavulanic acid
(Healthy volunteers, n=3)
BRL 28500 1.6 g, 60 min. D. I.

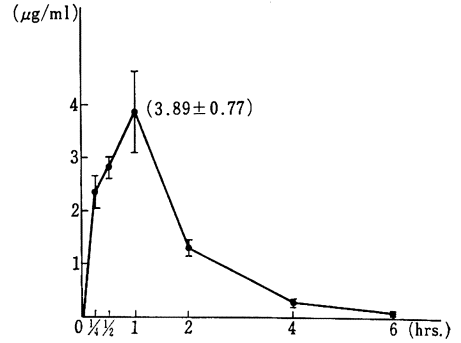


Table 4 Urinary excretion and concentration of ticarcillin
BRL 28500 1.6 g, 60 min. D. I.

Time after administration (hrs.)		0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6
Case No.				
1	Concentration (µg/ml)	7,730	3,400	706
	Cumulative recovery (%)	56.6	79.2	84.2
2	Concentration (µg/ml)	11,868	3,086	810
	Cumulative recovery (%)	67.9	84.6	89.4
3	Concentration (µg/ml)	3,829	2,208	589
	Cumulative recovery (%)	34.4	57.6	63.1
Mean ± S.D.	Concentration (µg/ml)	7,809 ±4,020	2,898 ±618	702 ±111
	Cumulative recovery (%)	53.0 ±17.0	73.8 ±14.3	78.9 ±13.9

Table 5 Urinary excretion and concentration of clavulanic acid
BRL 28500 1.6 g, 60 min. D. I.

Time after administration (hrs.)		0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6
Case No.				
1	Concentration (µg/ml)	369	114	24
	Cumulative recovery (%)	40.5	51.8	54.4
2	Concentration (µg/ml)	498	93	27
	Cumulative recovery (%)	42.7	50.2	52.6
3	Concentration (µg/ml)	219	63	16
	Cumulative recovery (%)	29.5	39.5	41.8
Mean ± S.D.	Concentration (µg/ml)	362 ±139.6	90 ±25.6	22 ±5.7
	Cumulative recovery (%)	37.6 ±7.1	47.2 ±6.7	49.6 ±6.8

Fig. 9 Urinary excretion and concentration of ticarcillin (Healthy volunteers, n=3) BRL 28500 1.6 g, 60 min. D. I.

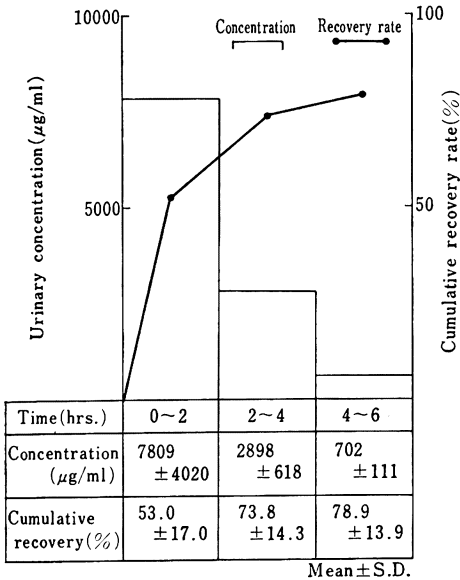
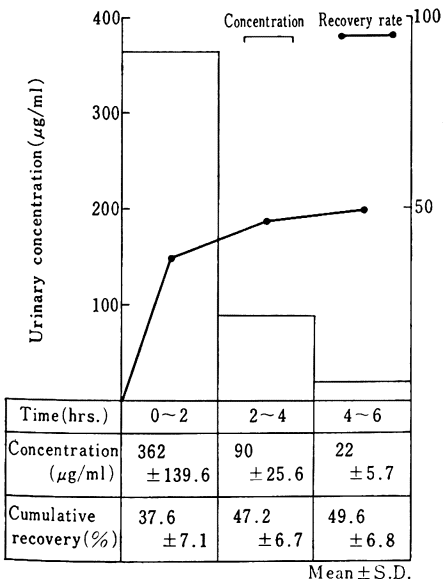


Fig. 10 Urinary excretion and concentration of clavulanic acid (Healthy volunteers, n=3) BRL 28500 1.6 g, 60 min. D. I.



3. 臨床的検討

1) 臨床効果

Table 6 に全症例の要約を示した。14 例中 13 例が UTI 基準に合致し、臨床効果の判定を行ひ得た。慢性膀胱炎 11 例では著効 1 例、有効 7 例、無効 3 例であり、慢性腎盂腎炎の 2 例は有効 1 例無効 1 例であった (Table 6)。

Table 7 は 13 例の総合臨床効果を示したものである。細菌尿に対しては 8 例 (61.5%) で陰性化、2 例で菌交代、3 例で不変であった。膿尿に対しては正常化が 1 例 (7.7%)、改善が 2 例、不変が 10 例であった。細菌尿、膿尿を指標とした総合臨床効果は著効 1 例 (7.7%)、有効 8 例、無効 4 例で、有効率は 69.2% であった (Table 7)。疾患病態群別では単独菌感染例が 11 例、複数菌感染例が 2 例である。単独菌感染例の有効率は 63.6% であり、複数菌感染例の 2 例はともに有効であった。群別の有効率では 2 群、6 群で 100% の有効率を示したが、4 群では 66.7% の有効率であり、1 群では 50% の有効率にとどまった (Table 8)。

細菌学的効果を見ると、本剤投与前に分離された 6 菌種 15 株のうち 12 株 (80%) が除菌されたが、*E. coli* 3 株中 2 株、*S. marcescens* 5 株中 1 株が存続した (Table 9)。一方、投与後出現菌は *P. aeruginosa* 1 株、*Pseudomonas cepacia* 1 株、*Candida* sp. 1 株、計 3 株であった (Table 10)。

2) 副作用

副作用は 14 例について検討したが、本剤によると思われる自他覚的副作用は 1 例も認めなかった。

本剤投与前後の血液生化学的検査値を Table 11 に示した (Table 11)。症例 2, 3, 6 および症例 7 において *transaminase* の上昇 (症例 2: GPT 25→43 I. U/l, 症例 3: GPT 39→74 I. U/l, 症例 6: GOT 36→43 I. U/l: GPT 18→35 I. U/l, 症例 7: GPT 31→51 I. U/l), また症例 3, 6 において好酸球の軽度増加 (症例 3: 0%→6%, 絶対数で 0/mm³→300/mm³, 症例 6: 0%→13%, 絶対数で 0/mm³→650/mm³) が認められた。*transaminase* の上昇については症例 2 の場合、投与終了後 1 月目の再検では正常化しており、本剤との関係は否定できない。症例 3, 7 においても、それぞれ 7, 10 日後の再検で正常化しており、本剤との関係は否定できないものと考ええる。症例 3 での好酸球の増加についてはその後の経過観察を行っていないが、絶対数での増加は軽度であり、本剤との関係は薄いように思われる。症例 6 の場合、投与終了後約 2 月目の再検では正常化しており、本剤との関係は否定できない。

III. 考 案

β -lactam 系抗生剤は現在もっとも広く使用されている抗生剤であるが、その使用頻度の増加とともに β -lactam 剤耐性菌も増加し、臨床重要な問題となっている。 β -lactam 剤に対する菌の耐性機構は β -lactamase の産生による不活化、細胞外膜の薬剤非透過性、murein transpeptidase の変化などがあるが、その多くは β -lactamase 産生による薬剤の不活化である⁹⁾。

CVA は英国ビーチャム社で開発された β -lactamase

Table 6 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with BRL 28500

No.	Age	Sex	Diagnosis	U.T.I. group	Dosage (g/day × days)	Bacteriuria*		Pyuria*	Evaluation (UTI**)	Abnormal values or side effects
			Underlying condition							
1	69	M	C.C.C.	G-2	3.2 × 5	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	##	Moderate	(-)
			B.P.H. post-ope			(-)	+			
2	60	M	C.C.C.	G-2	3.2 × 5	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	+	Moderate	S-GPT 25→43
			Prostatic cancer post-ope			(-)	+			
3	44	M	C.C.C.	G-1	3.2 × 5	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	+	Poor	Eosino. 0%→6% S-GPT 39→74
			Neurogenic bladder Prostatic stones Urethral fistula			<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	+		
						<i>S. marcescens</i>				
4	43	M	C.C.P.	G-6	6.4 × 5	<i>E. coli</i>	10 ⁵	##	Moderate	(-)
			Rt-hydronephrosis Rt-ureteric stone			(-)		##		
5	83	M	C.C.C.	G-1	3.2 × 5	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	+	Moderate	(-)
			B.P.H. post-ope			(-)	##			
6	81	M	C.C.C.	G-6	3.2 × 5	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	##	Moderate	Eosino. 0%→13% S-GOT 36→43 S-GPT 18→35
			Bladder tumor post-ope			(-)		+		
7	59	F	C.C.P.	G-3	3.2 × 5	<i>E. coli</i>	10 ⁶	+	Poor	S-GPT 31→51
			Lt-hydronephrosis Lt-ureteric stone			<i>E. coli</i>	10 ³	+		
8	71	M	C.C.C.	G-2	3.2 × 5	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	+	Moderate	(-)
			B.P.H. post-ope			(-)	+			
9	27	M	C.C.C.		3.2 × 5	<i>C. albicans</i>	10 ⁵	+	Drop-out	(-)
			Neurogenic bladder Urethral fistula			<i>C. albicans</i>	10 ⁴	+		
10	82	M	C.C.C.	G-4	3.2 × 5	<i>E. coli</i>	10 ⁶	+	Poor	(-)
			B.P.H.			<i>E. coli</i>	10 ³	##		
11	76	M	C.C.C.	G-1	3.2 × 5	<i>A. anitratus</i>	10 ⁶	##	Moderate	(-)
			B.P.H.			<i>P. cepacia</i>	10 ⁴	+		
12	79	M	C.C.C.	G-4	3.2 × 5	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	+	Excellent	(-)
			Prostatic cancer			(-)	-			
13	77	M	C.C.C.	G-4	3.2 × 5	<i>A. anitratus</i>	10 ⁵	+	Moderate	(-)
			Prostatic cancer			(-)	+			
14	64	M	C.C.C.	G-1	3.2 × 5	<i>S. aureus</i>	10 ⁶	##	Poor	(-)
			B.P.H.			<i>Candida</i> sp.	10 ⁴	##		

* Before treatment
After treatment

** Criteria by the committee of UTI

C.C.C. : Chronic complicated cystitis
C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

Table 7 Overall clinical efficacy of BRL 28500 in complicated U.T.I.

Criteria for clinical evaluation in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	1	1	6
Decreased				
Replaced		1	1	2 (15.4%)
Unchanged			3	3 (23.1%)
Efficacy on pyuria	1 (7.7%)	2 (15.4%)	10 (76.9%)	Case total 13
Excellent		1 (7.7%)		Overall effectiveness rate 9/13 (69.2%)
Moderate		8		
Poor (or Failed)		4		

Table 8 Overall clinical efficacy of BRL 28500 classified by type of infection

Criteria for clinical evaluation in complicated U.T.I.

Group		No. of (percent cases of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	4 (30.7%)		2	2	50.0%
	2nd group (Post prostatectomy)	3 (23.1%)		3		100%
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 (7.7%)			1	0%
	4th group (Lower U.T.I.)	3 (23.1%)	1	1	1	66.7%
	Sub total	11 (84.6%)	1	6	4	63.6%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (No catheter indwelt)	2 (15.4%)		2		100%
	Sub total	2 (15.4%)		2		100%
Total		13 (100%)	1	8	4	69.2%

阻害剤で、Richmond type の I c, II, III, IV, V 型の β -lactamase およびブドウ球菌属産生の β -lactamase に対して阻害効果が認められる⁴⁾。CVA と β -lactam 剤との配合により、その β -lactam 剤に耐性の細菌に対しても抗菌活性がおよぶという考えに基づき、すでに Amoxicillin (AMPC) と CVA の合剤が臨床の場に供されている。

BRL 28500 は CVA と TIPC を 1:15 の比率で配合した合剤で、CVA の配合によりすべての β -lactamase

に安定である⁴⁾。

われわれが抗菌力を検討したところでは、*E. coli* において TIPC 単独では、100 μ g/ml 以上の耐性を示した 10 株のうち 6 株が CVA 配合の本剤では 25 μ g/ml~50 μ g/ml の感受性側にシフトし、CVA が β -lactamase inhibitor として作用したことが推定された。また *K. pneumoniae* では本剤は TIPC に比し 4 管程度優れた抗菌力を有し、CVA 配合の効果を認めた。しかし *S. marcescens* では本剤、TIPC とも 100 μ g/ml 以上の耐性

Table 9 Bacteriological response to BRL 28500 in complicated U.T.I.
Criteria for clinical evaluation in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1 (100)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	
<i>E. coli</i>	3	1 (33.3)	2
<i>S. marcescens</i>	5	4 (80.0)	1
<i>P. aeruginosa</i>	3	3 (100)	
<i>A. anitratus</i>	2	2 (100)	
Total	15	12 (80.0)	3

*Persisted: regardless of bacterial count

Table 10 Strains* appearing after BRL 28500
treatment in complicated U.T.I.
Criteria for clinical evaluation in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains (%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (33.3)
<i>P. cepacia</i>	1 (33.3)
<i>Candida</i>	1 (33.3)
Total	3 (100)

*: Regardless of bacterial count

株が過半数を占め、本剤は *S. marcescens* に対しては抗菌力を発揮し難いと考えられた。

CVA の十分な β -lactamase 阻害効果を得るためには 2.0~2.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を 1~2 時間持続させる必要がある⁴⁾。

われわれは健康成人 3 名に本剤 1.6 g を 60 分点滴静注し、その体内動態について検討を行った。3 例とも TIPC, CVA の血中濃度は点滴終了時に peak を示し、その値はそれぞれ $92.50 \pm 7.48 \mu\text{g/ml}$, $3.89 \pm 0.77 \mu\text{g/ml}$ を示し、また両剤の血中濃度はほぼ類似した推移を示した。CVA は投与開始後 1 時間まで 2 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血中濃度を維持し、*in vitro* で示された β -lactamase 阻害効果が *in vivo* でも期待されるものと考えられた。

尿中濃度は 0~2 時間で TIPC $7809 \pm 4020 \mu\text{g/ml}$, CVA $362 \pm 139.6 \mu\text{g/ml}$ と peak を示し、また 6 時間までの尿中回収率はそれぞれ $78.9 \pm 13.9\%$, $49.6 \pm 6.8\%$ であり、新薬シンポジウムでの成績⁴⁾ とほぼ同様であった。

以上の抗菌力および体内動態の基礎的検討の結果、本剤は十分に臨床効果を期待しうる薬剤と考え、慢性複雑性尿路感染症 14 例に本剤を投与した。UTI 基準に合致

した 13 例の有効率は 69.2% とまずまずの成績を示した。特に疾患病態群別で 2 群、6 群で 100% の有効率を示したことは注目される。細菌学的効果をみると本剤投与前に分離された 15 株中 12 株が除菌され、80% と優れた消失率を示した。

副作用に関しては、今回対象となった 14 例で特記すべき自覚的症状は認めず、また臨床検査値で異常を示したのも、いずれも軽度、一過性であり、本剤があきらかな原因と思われるものはなかった。

以上の抗菌力、吸収排泄、臨床成績での検討の結果、本剤は複雑性尿路感染症に対し、有用性を期待できるものと考えられた。

参考文献

- 1) MIC 測定法改定委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 2) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 3) 五島瑳智子, 他: β -lactamase の産生機序と証明法。Medical technology, vol. 10, No. 4: 317~324, 1982
- 4) 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL 28500, 東京, 1985

Table 11 Laboratory findings before and after administration of BRL28500

No.	Sex Age	Before After	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (mm^3)	WBC distribution (%)				GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	
								Bas.	Eos.	Neu.	Lym.						Mon.
1	M 69	B	363	11.2	33.5	33.5	5,700	1	6	51	33	9	15	19	121	18	1.4
		A	382	12.1	37.0	28.1	7,300	0	0	69	27	4	14	14	125	13	1.3
2	M 60	B	361	12.6	36.5	32.4	10,500	0	0	65	23	12	16	25	172	6	0.8
		A	352	12.4	36.0	39.8	9,100	0	2	50	37	11	23	43	174	15	0.7
3	M 44	B	374	11.5	34.0	31.8	7,600	1	0	77	19	3	38	39	97	14	0.9
		A	397	12.2	37.5	28.7	5,000	1	6	41	44	8	49	74	116	12	0.8
4	M 43	B	483	15.0	44.5	26.0	7,000	1	3	56	37	3	11	12	125	17	1.2
		A	471	14.6	43.0	28.5	7,500	0	0	81	14	5	9	10	100	20	1.1
5	M 83	B	302	9.4	28.5	20.6	6,400	0	10	47	30	12	21	10	82	9	0.7
		A	376	11.8	34.5	26.4	6,600	0	1	59	27	13	13	17	129	10	0.9
6	M 81	B	452	14.0	41.5	24.4	10,200	0	0	72	17	10	36	18	139	18	1.5
		A	414	12.9	38.0	26.2	5,000	0	13	48	33	6	43	35	129	15	1.0
7	F 59	B	461	14.4	42.0	14.8	8,200	0	0	93	5	2	22	31	199	20	1.1
		A	430	14.1	41.0	15.8	5,200	0	0	51	38	10	15	51	191	9	0.7
8	M 71	B	383	12.4	35.5	28.7	6,300	0	2	64	19	13	19	9	171	18	1.2
		A	374	12.2	34.0	25.5	8,300	0	3	59	26	10	16	9	150	17	1.1
9	M 27	B	405	12.7	38.0	24.8	5,500	1	5	39	45	8	51	78	109	3	0.5
		A	395	12.8	37.5	22.9	5,500	0	4	54	33	8	52	81	100	3	0.4
10	M 82	B	427	13.6	41.0	28.7	7,400	0	1	71	17	11	23	24	129	13	1.0
		A	406	13.1	38.5	26.5	7,400	0	3	72	18	7	22	19	121	13	0.8
11	M 76	B	430	13.2	38.5	28.5	7,200	2	7	61	21	9	14	27	163	18	1.4
		A	440	13.7	40.0	27.1	7,600	0	9	56	26	6	15	21	141	13	1.3
12	M 79	B	371	11.1	34.0	21.0	6,500	0	1	70	23	6	22	34	60	18	1.1
		A	366	11.1	34.0	19.3	7,500	0	5	60	28	7	17	24	67	13	0.9
13	M 77	B	424	12.6	37.5	22.3	4,900	0	1	62	27	9	18	15	129	16	0.8
		A	432	12.4	38.0	26.0	4,700	0	5	64	23	8	18	15	112	17	0.9
14	M 64	B	468	9.1	31.0	29.1	3,900	1	1	70	21	7	14	15	118	13	1.1
		A	506	10.4	35.5	31.7	4,100	0	0	72	25	3	20	15	85	14	1.0

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF BRL 28500
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)
ON URINARY TRACT INFECTION

SHIGERU MATSUMOTO, OSAMU SUGITA and YUKITOSHI FUJITA

Department of Urology Kochi Medical School, Nankoku.

(Director : Prof. Y. FUJITA)

BRL 28500, a combined antimicrobial agent of Ticarcillin (TIPC) with Clavulanic acid (CVA), was investigated on antibacterial activity, absorption and excretion, clinical evaluation and side effects.

The results obtained were as follows :

1) Enhanced antimicrobial activities of TIPC against *E. coli* and *K. pneumoniae* were proved by combination with CVA.

2) BRL 28500 1.6 g was administered to three healthy volunteers by 60 minutes intravenous drip infusion. The maximum serum levels after 60 minutes intravenous drip infusion of TIPC and CVA were $92.50 \pm 7.48 \mu\text{g/ml}$ and $3.89 \pm 0.77 \mu\text{g/ml}$. Urinary recovery rates of TIPC and CVA within 6 hours were $78.9 \pm 13.9\%$ and $49.6 \pm 6.8\%$.

3) 14 cases with complicated urinary tract infection were treated with BRL 28500. Clinical effectiveness rate was counted 69.2%.

4) No side effect was observed except slight elevations of GPT in four cases, and slight increase of eosinocyte in two cases.