

## 複雑性尿路感染症に対する・BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床評価

—Ticarcillin および Cefoperazone を対照とした 3 群比較試験—

坂 義 人

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

熊 本 悦 明・酒 井 茂

札幌医科大学泌尿器科学教室

土 田 正 義

秋田大学医学部泌尿器科学教室

新 島 端 夫・岸 洋 一

東京大学医学部泌尿器科学教室

三 橋 慎 一

東京厚生年金病院泌尿器科

北 川 龍 一

順天堂大学医学部泌尿器科学教室

町 田 豊 平

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

大 越 正 秋・河 村 信 夫・岡 田 敬 司

東海大学医学部泌尿器科学教室

久 住 治 男・大 川 光 央

金沢大学医学部泌尿器科学教室

河 田 幸 道

福井医科大学泌尿器科学教室

阿 曾 佳 郎

浜松医科大学泌尿器科学教室

小 幡 浩 司

名古屋第二赤十字病院泌尿器科

名 出 頼 男・鈴 木 恵 三

藤田学園保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

川 村 壽 一

三重大学医学部泌尿器科学教室

守 殿 貞 夫

神戸大学医学部泌尿器科学教室

大 森 弘 之・公 文 裕 巳

岡山大学医学部泌尿器科学教室

仁 平 寛 巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

黒川 一 男

徳島大学医学部泌尿器科学教室

藤田 幸 利

高知医科大学泌尿器科学教室

熊澤 淨 一

九州大学医学部泌尿器科学教室

江藤 耕 作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

斉藤 泰

長崎大学医学部泌尿器科学教室

大井 好 忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

上野 一 恵

岐阜大学医学部附属細菌学実験施設

田中 恒 男

東京大学(医学部)

(昭和62年2月20日受付)

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) は Ticarcillin (TIPC) に  $\beta$ -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) を 15:1 の割合で配合した新規の配合剤で、TIPC の  $\beta$ -lactamase 産生菌に対する抗菌力を強化したものである。今回、本剤の複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で TIPC および Cefoperazone (CPZ) を対照として、全国 25 の参加施設において 3 群比較試験を行なった。

BRL 28500 は 1 回 1.6 g, TIPC は 1 回 1.5 g, CPZ は 1 回 1.0 g を各 1 日 2 回(朝・夕)、5 日間静注し、UTI 薬効評価基準に従って臨床効果、副作用、有用性などを検討した。

全投与症例 476 例中、臨床効果の判定が可能であった症例は BRL 28500 群 110 例、TIPC 群 124 例、CPZ 群 119 例で、各群の背景因子には有意の偏りがみられず、3 群間での比較検討が可能と考えられた。

総合有効率は BRL 28500 群 64.5% (71/110 例)、TIPC 群 47.6% (59/124 例)、CPZ 群 53.8% (64/119 例) で BRL 28500 群は TIPC 群に比べて有意に優っていたが、他の群にはいずれも有意差はみられなかった。この有意差はカテーテル留置群において BRL 28500 群が TIPC 群より有意に優っていたためと思われる。UTI 群別の検討では、第 1 群と複数菌感染群に有意差がみられた。細菌学的には、全菌種をまとめた場合およびグラム陽性菌に関してはどの群間にも有意差がみられなかったが、グラム陰性菌では BRL 28500 群 (84.3%) が TIPC 群 (70.9%) より有意に高い成績であった。CPZ 群 (73.2%) との間には有意差を認めなかったが、消失率は BRL 28500 群が 10% 以上高い値であった。各菌種別の検討では *E. faecalis*, *Enterococcus* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp. の消失率に有意差がみられ、これを各 2 薬剤群間で比較すると、*E. coli* の消失率は BRL 28500 群が TIPC 群より有意に優れていた。 $\beta$ -lactamase 産生菌が 74% と高率に分離されたが、これらに対する消失率も、BRL 28500 群 (83.9%)、TIPC 群 (72.3%)、CPZ 群 (73.7%) と有意差は認められなかったが、BRL 28500 群は他に比べ高い値であった。

自覚的副作用および臨床検査値異常は BRL 28500 群に各々 1 例、12 例、TIPC 群に 3 例、5 例

および CPZ 群に 7 例、6 例みられたが、各群の発現率に有意差はみられず、また重篤例もなかった。有用性の判定では BRL 28500 群が TIPC 群に比べて有意に高い成績であった。

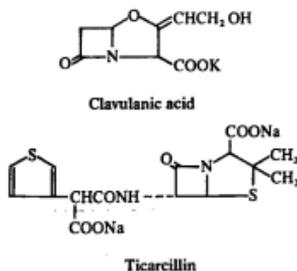
以上の成績より、BRL 28500 には CVA 配合の意義が充分認められ、 $\beta$ -lactamase 産生菌の多い今日の複雑性尿路感染症に対して有効かつ安全に用いられる有用性の高い薬剤と考えられる。

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) は Fig. 1 に示した Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の比率で配合した新しい注射用抗生物質製剤である。CVA<sup>1,2)</sup> は英国ビーツラム社が開発した  $\beta$ -lactamase 阻害剤で、単独では抗菌力は弱く、臨床応用することはできないが耐性菌の産生する  $\beta$ -lactamase (特にペニシリンナーゼ型、セフトキシマーゼ型) と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久的に不活化する<sup>3,4)</sup> ことが知られている。一方、TIPC はすでに広く臨床に供されており、グラム陽性・陰性菌に対して強い殺菌力を有する penicillin 系抗生物質で、忍容性が良好であるため、その有用性が確認されているがセフトロスポリナーゼ型の  $\beta$ -lactamase には安定であるものの、ペニシリンナーゼ型の  $\beta$ -lactamase には、加水分解を受け易く不安定である。したがってこの両薬を配合することにより、すべての型の  $\beta$ -lactamase に安定となる<sup>5)</sup>。

BRL 28500 は、1983 年 11 月より全国規模の研究会で基礎および臨床的検討が開始され、その成績はすでに第 33 回日本化学療法学会総会 (1985 年) の新薬シンポジウム<sup>6)</sup> において発表され、UTI 薬効評価基準により判定された複雑性尿路感染症 287 例中、195 例 (67.9%) が著効または有効、また細菌学的効果においても、374 株中 289 株 (77.3%) が消失するという成績が得られている。

そこで、今回われわれは複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で TIPC および Cefoperazone (CPZ) を対照薬として well controlled study により比較検討したのでその成

Fig. 1 Chemical structure of clavulanic acid and ticarcillin



績を報告する。

## I. 対象および検討方法

### 1. 対象疾患および患者条件

対象疾患は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし、患者は Table 1 に示した参加研究機関で 1985 年 4 月から 1986 年 2 月までの間に入院治療を受けた症例である。患者条件としては、5 コ/hpf 以上の膿尿と 10<sup>4</sup> CFU/ml 以上の細菌尿を有する 16 歳以上の症例とした。

また、除外としては、1) 対象疾患外の症例、2) 患者条件に適合しない症例、3) BRL 28500 および CPZ に対する皮内反応試験を実施し、いずれか一つでも陽性の症例、4) 抗菌剤などの薬効に影響があると考えられる薬剤、または処置を併用した症例、5) BRL 28500、TIPC あるいは CPZ 投薬直後の症例、6) その他効果判定委員会が除外と認めた症例とし、一方脱落としては、1) 効果判定に必要な検査で、実施されていない項目のある症例、2) 検査実施日の規定に反する症例、3) 規定通り投薬されなかった症例、4) 薬効判定不能の症例、5) その他効果判定委員会が脱落と認めた症例とした。以上の各項目のいずれかに合致する症例は除外または脱落とし、臨床効果の判定は行なわないこととした。

なお、薬剤使用上の注意として、①妊婦および授乳中の症例、②ペニシリン系薬剤またはセフェム系薬剤に過敏症の既往歴のある症例、③重篤な腎障害あるいは肝障害のある症例、④出血素因のある症例、⑤フロセミドなどの利尿剤の併用を必要とする症例、その他③主治医が不適当と認めた症例などに対しては、主治医の判断により原則として投薬を避けることとした。

### 2. 使用薬剤および薬剤の割合

下記の 3 薬剤を本試験に用いた。

検討薬剤: BRL 28500 1 バイアル中 TIPC 1.5 g (力価) および potassium clavulanate 0.1 g (力価) 含有。

対照薬剤-1: TIPC 1 バイアル中 TIPC 1.5 g (力価) 含有。

対照薬剤-2: CPZ [富山化学工業(株)および台糖ファイザー(株)から提供] 1 バイアル中 CPZ 1.0 g (力価) 含有。

検討薬剤の BRL 28500 と対照薬剤の TIPC および

Table 1 Institutes and doctors attended to the study

Institutes	Doctors	Institutes	Doctors
Department of Urology, Sapporo Medical College	Yoshiaki Kumanoto Shigoru Sakai Akio Honma	Department of Urology, Kobe National Hospital	Joji Ishigami Soichi Arakawa Gaku Kawabata Hideo Ushina
Department of Urology, Asahikawa Red Cross Hospital		Department of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital	
Department of Urology, Sunagawa Municipal Hospital	Shinichi Miyamoto	Department of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital	Koji Nikosaka
Department of Urology, Kushiro Red Cross Hospital	Kiyotaka Ohmura	Department of Urology, Okayama University Medical School	Hiroyuki Ohnoiri Hiromi Kumon Yoshitsugu Nasu Natsuechi Namba
Department of Urology, Akita University, School of Medicine	Seigi Tsuchida	Department of Urology, Okayama City Hospital	
Department of Urology, Senboku General Hospital	Shinichi Ichikawa	Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine	Hiromi Nihira
Department of Urology, Hiraga General Hospital	Hitoshi Takada	Department of Urology, Koseiren Unonichi General Hospital	Takuya Okutani Mitsuo Kodama Kazuo Karokawa Kenzo Uema Akio Imagawa
Department of Urology, Akita City General Hospital	Shuheji Sasaki	Department of Urology, School of Medicine, The University of Tokushima	
Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo	Tadao Niijima Hiroshi Kishi Takashi Tomiura Yoji Nishimura Shohei Nakamura Takashi Kawamura Makoto Fujime Isao Saito	Department of Urology, Takamatsu Red Cross Hospital	
Department of Urology, Witsui Memorial Hospital		Department of Urology, Kochi Medical School	Yukitoshi Fujita Osamu Sugita Shigeru Natsumoto Joichi Kunazawa Tetsuro Natsumoto Masatoshi Tanaka Zenjiro Wasaki Seiichi Nakamoto Kimataka Sakamoto Kazuhiko Ohshima Moritsugu Shii Akio Ohnoiri Hobuyuki Ishizawa Yukio Osada Kohzoh Hirata Ichikiro Morita Toshiharu Sakuma Kazuhiko Yoshimizu Kenji Aito Hitonori Kamizaki Sanshin Hara Yasuhito Fujisawa Tetsuo Omoto
Department of Urology, Doai Memorial Hospital		Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University	
Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital	Hiroshi Nitoh Masaya Oshi Kinio Fujita	Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School	
Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital		Department of Urology, School of Medicine, Fukuoka University	
Department of Urology, National Medical Center	Koji Nakauchi Hironori Kaneko Michio Asano Eiichi Karasawa Yasunori Ishii	Department of Urology, Miyazaki Medical College	
Department of Urology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital		Department of Urology, National Fukuoka Central Hospital	
Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital		Department of Urology, Hamanomachi Hospital	
Department of Urology, Saitama Central Hospital of Social Health Insurance	Tadaichi Kitamura	Department of Urology, Sانشinkai Hara Hospital	
Department of Urology, Yaizu Municipal General Hospital	Shinichi Mitsuhashi	Department of Urology, Kyushu Kosenrenkin Hospital	
Urological Clinic, Tokyo Kosei Nenkin Hospital		Department of Urology, Shin-Wittetsu Yahata Hospital	
Department of Urology, Juntendo University, School of Medicine	Ryuichi Kitagawa Makoto Fujime	Department of Urology, Saiseikai Yahata Hospital	
Department of Urology, Juntendo Urayasu Hospital, Juntendo University, School of Medicine	Yoshinao Hikichi Toyohi Machida Shoichi Onodera Hiroshi Kiyota Hirokazu Goto Masaaki Okhoshi Nobuo Kawamura Keishi Okada Naoki Ikeda	Department of Urology, Kitakyushu City Nakamatsu Hospital	
Department of Urology, Tokai University, School of Medicine		Department of Urology, Kyushu Rosai Hospital	
Department of Urology, Asaka Kosei Clinics	Yasuhide Murakami	Department of Urology, Kita Kyushu City Kokura Hospital	
Department of Urology, Shimizu City General Hospital		Department of Urology, Spinal Injuries Center	
Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University	Haruo Hisazumi Mitsuo Ohkawa Mutsuo Urto	Department of Urology, National Nakatsu Hospital	
Department of Urology, Social Insurance Narawa General Hospital		Department of Urology, Miyazaki Prefectural Hospital	
Department of Urology, Fukui Medical School	Yukimichi Kawada Yukishige Isomatsu Yoshio Aso Nobutaka Ohta Masahiro Hata	Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital	
Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine		Department of Urology, Kurume University, School of Medicine	
Department of Urology, Haibara Hospital	Akihiko Suzuki	Department of Urology, Nagasaki University, School of Medicine	
Department of Urology, Shakaikohen Hamamatsu Hospital			
Department of Urology, Gifu University School of Medicine	Yoshihito Ban Pang-Kwang Chang Kojo Doata Hiroaki Kobayashi Yorio Naide Tadashi Ogawa Keizo Suzuki	Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University	
Department of Urology, Nagoya Second Red Cross Hospital		Department of Urology, Niyaconojo National Hospital	
Department of Urology, Fujita-Gakuen Health University, School of Medicine	Juichi Kawamura Natsuki Hori Sadao Kanidono Akira Fujii	Department of Urology, Saga Prefectural Hospital	Shinichi Nagata
Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital		Department of Urology, Ibusuki National Hospital	Tsuyoshi Shimada
Department of Urology, Mie University School of Medicine			
Department of Urology, Kobe University School of Medicine			

Isolation and determination of bacteria in urine and determination of MIC to the isolates:  
Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine Kazuo Ueno

Controller: Faculty of Medicine, University of Tokyo Tsuneo Tanaka

CPZは非溶解時の外観・重量、溶解速度、薬液の着色に関して差がみられるため鑑別不能性を確保し得ず、二重盲検法による比較が不可能であると判断されたので、well-controlled studyにより比較試験を実施した。

各薬剤ともに、外観上鑑別が不能となるように包装し、1症例分として投薬用10バイアル、保存用1バイアルの計11バイアルを1箱として白箱に収めて密封し、ラベルに「BTC注射剤」の薬剤名と薬剤組番を表示した。

薬剤の割付けはコントローラー（東京大学 田中恒男名誉教授）によって各々2症例分ずつ計6症例分を1組として無作為割付けを行ない、配当表に従って各参加研究機関に配布した。

対照薬剤としてTIPCを選んだ理由は、BRL 28500がTIPCとCVAとの配合剤であるので、この配合意義を証明するためであるが、TIPCは単独でも本試験の対象疾患に対する適応をもっている。また、CPZを選んだ理由は、1) 既承認の抗生剤であり、比較的新しく開発されたものである、2) 現在、尿路感染症の治療に広く使用されその有効性、安全性の評価が確立している、3) 対象疾患とその主要起炎菌に対する適応が承認されており、また近年、 $\beta$ -lactamase産生のグラム陰性菌が増加して

おり、その $\beta$ -lactamaseに比較的安定な抗生剤である、4) 適応菌種の中に *P. aeruginosa* が含まれていることより対照薬として適切であると考えられたためである。

薬剤の含量試験は薬剤の割付け時および試験終了後、コントローラーが無作為に抽出した各薬剤について星薬科大学薬剤学教室に依頼して実施した。

### 3. 投薬方法

各薬剤とも1回1バイアルを注射用蒸留水20mlに溶解し、1日2回（朝・夕）3分以上かけて静注により5日間連続投与した。なお、薬剤は受診患者順、割付けられた若い組番順に投与した。投薬量はBRL 28500については1日3.2gとしたが、これは複雑性尿路感染症に対するopen studyの成績で、1日3.2g投与例が最も多く、その有効率が68%と高いことと1日1.6g投与例よりも優れた成績であったことによった。このため、TIPCについては、配合の意義をみるため1日3.0gとした。また、CPZについては、複雑性尿路感染症に対する一般的投与量が1日2gであることによった。

投薬期間は5日間としたが、重篤な副作用が出現した場合、あるいは患者に不利益な状態が出現した場合には、各主治医の判断により投薬を中止できることとした。

Fig. 2 Criteria for clinical evaluation on pyuria, bacteriuria and overall clinical efficacy

#### 1) Efficacy on pyuria

Before	After		± (5-9 cells/hpf)	+ (10-29 cells/hpf)	++	+++
	- (0-1 cells/hpf)	- (2-4 cells/hpf)				
± (5-9 cells/hpf)						
+ (10-29 cells/hpf)						
++	Cleared				Unchanged	
+++			Decreased			

#### 2) Efficacy on bacteriuria

Surviving causative bacteria	Replaced bacteria	
	0- <10 <sup>3</sup> CFU/ml	≥10 <sup>4</sup> CFU/ml
0	Eliminated	Replaced
<10 <sup>3</sup> CFU/ml	Decreased	
≥10 <sup>3</sup> CFU/ml	Unchanged	

#### 3) Overall clinical efficacy

Bacteriuria	Pyuria		
	Cleared	Decreased	Unchanged
Eliminated	Excellent		
Decreased		Moderate	
Replaced			
Unchanged	Poor (including Failure)		

#### 4. 臨床効果の判定

臨床効果の判定は効果判定委員会により key code 開封前に原所見、細菌学的検査を評価項目とし、UTI 薬効評価基準(第二版および補遺ならびに追加暫定案<sup>7,8,9</sup>)に従って総合臨床効果、細菌学的効果などについて行なった(Fig. 2)。

なお、臨床効果の判定および症例の除外、脱落などの判定は研究代表者(坂 巖人)、効果判定委員(酒井茂、岸 洋一、岡田敬司、大川光央および河田幸道)、コントローラー(田中恒男)および細菌学的検討実施者(上野一恵)による効果判定委員会において行なった。UTI 薬効評価基準による臨床効果の判定とは別に、主治医が独自の基準で判定した臨床効果についても検討したが、この場合は著効、有効、やや有効、無効の4段階および判定不能と判定することとした。

#### 5. 分離菌の同定および MIC の測定

尿中の細菌はすべて dip slide 法(ウリカルト)により分離し、各施設において 24 時間培養後菌数の測定を行ない、その後菌陰性の場合も含めて dip slide 培地を、速やかに岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設に送付し、菌種の同定、MIC の測定および  $\beta$ -lactamase 産生能の検討を行なった。

MIC の測定は、BRL 28500, TIPC, CPZ について日本化学療法学会標準法<sup>10</sup>に従い、接種菌量  $10^8$  および  $10^6$  CFU/ml にて行なった。

また、同時に  $\beta$ -lactamase 産生能についても検討したが、 $\beta$ -lactamase 活性は acidimetry disk (基質 PCG : Oxoid) および nitrocefin disk (BBL) を用いて測定し、両 disk ともに陽性を示す株を  $\beta$ -lactamase high producer, acidimetry disk には陰性であるが nitrocefin disk には陽性を示す株を low producer, いずれにも陰性の株を non-producer と判定した。

#### 6. 副作用の検討

副作用については除外、脱落症例を含めて検討可能なすべての症例について自覚的副作用と臨床検査値に及ぼす影響を検討した。

投薬中に副作用が生じた場合には、その種類、程度、発現時期、処置、その後の経過および当薬剤との関係を検討した。

また、投薬前3日以内および投薬終了後3日以内に、下記の臨床検査を行ない、薬剤の臨床検査値に及ぼす影響を検討した。

- 1) 血液: RBC, Hb, Ht, WBC, 血小板数
- 2) 肝機能: S-GOT, S-GPT, Al-Pase
- 3) 腎機能: BUN, S-Creatinine
7. 有用性の検討

主治医が臨床効果とは別に、薬剤の有効性と副作用などを勘案して、薬剤の有用性を判定した。有用性の判定には、全長 100 mm のアナログスケール上の適切な位置に「|」印を記入する方法を用いた。

#### 8. Key code の開封

試験終了後、各参加研究機関代表者立会いのもとに、全症例の調査表記載内容を確認し、効果判定委員会の除外、脱落症例の取り扱い、効果判定、ならびに副作用、臨床検査値異常の判定の妥当性について討議し、参加全施設の異議のないことを確認した。次いで全症例成績を固定し、コントローラーにより key code が開封された。なお、検討期間中に key code が開封された症例は 1 例も認められなかった。

#### 9. 解析

データの解析は、医学応用統計研究会(事務局: 東京大学医学部保健管理学教室)に依頼し、データの内容に即し KRUSKAL-WALLIS の検定(H)、分散分析(F)、 $\chi^2$  検定( $\chi^2$ )により 3 群間の比較を行ない、有意差を認めた場合には SCHEFFE の多重比較法、BONFERRONI の不等式を利用し FISHER の直接確率計算法により 2 群ごとの対比を行なった。なお、有意水準は 5% とした。

## II. 結 果

#### 1. 検討薬剤の含量試験

検討開始前の薬剤含量試験(力価)では BRL 28500 [TIPC 1.58 g (105.3%), CVA 0.0978 g (97.8%)], TIPC 1.60 g (106.7%), CPZ 0.978 g (97.8%) であり、また終了後の試験では BRL 28500 [TIPC 1.59 g (106.0%), CVA 0.1006 g (100.6%)], TIPC 1.569 g [104.6%], CPZ 0.997 g (99.7%) と、各薬剤とも基準に合致していることが確認された。なお、この成績は各 5 パイアルの平均含有量である。

#### 2. 検討症例数

検討症例の内訳は Table 2 に示したように、総投与症例数は 476 例で BRL 28500 投与群(以下、BRL 28500 群) 158 例、TIPC 投与群(以下、TIPC 群) 159 例、CPZ 投与群(以下、CPZ 群) 159 例であった。このうち、除外症例は BRL 28500 群 40 例、TIPC 群 27 例、CPZ 群 33 例であり、また脱落症例は BRL 28500 群 8 例、TIPC 群 8 例、CPZ 群 7 例で除外および脱落の頻度には、各群間に有意差は認められなかった。除外および脱落の理由は Table 3 にまとめて示した。

これらの除外および脱落症例を除いた、BRL 28500 群 110 例、TIPC 群 124 例、CPZ 群 119 例について背景因子および臨床効果の検討を行なった。また副作用については、皮内反応陽性例の 1 例を除く 475 例(BRL 28500 群 158 例、TIPC 群 159 例、CPZ 群 158 例)に

Table 2 Patients studied

Patients	BRL 28500	TIPC	CPZ	Statistical analysis
Total number of cases	158	159	159	N.S. $\chi^2=3.483$ (df=4)
No. of cases excluded	40	27	33	
No. of cases dropped out	8	8	7	
No. of cases evaluated for clinical efficacy	110	124	119	N.S. $\chi^2=1.998$ (df=2)
No. of cases evaluated for side effects	158	159	158	
No. of cases evaluated for laboratory findings	141	141	148	N.S. $\chi^2=2.090$ (df=2)

Table 3 Reasons for exclusion and drop out

## I. Exclusion

Reason	No. of cases		
	BRL 28500	TIPC	CPZ
Disease out of the object	2	2	3
Age less than 16 years old	0	1	0
Outpatient	1	0	0
Pyuria less than 5 cells/hpf	2	2	1
Bacteriuria less than $10^4$ CFU/ml	3	3	5
No bacteriuria	12	8	10
Infection of Mold	17	9	11
Intracutaneous test (+)	0	0	1
Violation of combination drug	0	1	1
Administration to the same patient	2	0	1
No bacteriuria and pyuria less than 5 cells/hpf	1	1	0
Total	40	27	33

## II. Drop out

Reason	No. of cases		
	BRL 28500	TIPC	CPZ
Violation of administration schedule	2	2	6
Violation of examination time	4	6	1
Violation of urine sampling method	2	0	0
Total	8	8	7

ついて行ない、臨床検査値に関しては、BRL 28500 群 141 例、TIPC 群 141 例、CPZ 群 148 例について評価が可能であった。

## 3. 患者特性

## 1) 背景因子

臨床効果の判定を行なった症例の各種の背景因子を検討した成績を一括して Table 4 に示したが、いずれの項

目に関しても 3 群間に有意差は認められなかった。なお、UTI 疾患病態分類は UTI 薬効評価基準に従って 6 群に分類した。

## 2) 投薬前分離菌

投薬前の尿中分離菌をまとめると Table 5 のとおりで、BRL 28500 群 110 例から 190 株、TIPC 群 124 例から 229 株、CPZ 群 119 例から 213 株が分離された。

Table 4 Background characteristics

Characteristics		BRL28500	TIPC	CPZ	Statistical analysis		
Sex	Male	86	93	92	N.S. $\chi^2=0.390$ (df=2)		
	Female	24	31	27			
Age	16-29	3	2	2	N.S. H=5.879		
	30-39	1	7	2			
	40-49	4	6	5			
	50-59	12	22	16			
	60-69	25	30	28			
	70-79	39	38	48			
	80~	26	19	18			
Body weight (kg)	39	11	10	4	N.S. H=1.284		
	40-49	34	34	38			
	50-59	36	51	49			
	60-69	14	15	18			
	70~	6	6	5			
	Unknown	9	8	5			
Site of infection	Kidney	24	38	31	N.S. $\chi^2=3.332$ (df=4)		
	Bladder	69	69	75			
	Prostatic bed	17	17	13			
Underlying disease	Upper urinary tract disease				N.S. $\chi^2=12.475$ (df=22)		
		Calculus	10	15		10	
		Cancer	1	2		1	
		Others	3	5		2	
	Lower urinary tract disease						
		Benign prostatic hyperplasia	15	21		21	
		Prostatic cancer	14	11		17	
		Post prostatectomy	17	17		13	
		Bladder cancer	12	12		16	
		Neurogenic bladder	15	13		14	
		Others	7	7		7	
	Multiple urinary tract disease						
	Upper+Upper	5	4	4			
	Lower+Lower	1	8	4			
	Upper+Lower	10	9	10			
Type of infection (UTI grouping)	Monomicrobial infection	1st group	17	22	17	N.S. $\chi^2=9.284$ (df=10)	
		2nd group	10	9	4		
		3rd group	12	10	14		
		4th group	16	15	21		
	Polymicrobial infection	5th group	23	36	37		
		6th group	32	32	26		
		Monomicrobial infection		55	56		56
		Polymicrobial infection		55	68		63
Catheter	Indwelt	40	58	54	N.S. $\chi^2=2.970$ (df=2)		
	Not indwelt	70	66	65			
Grade of pyuria	±	5	8	7	N.S. H=0.845		
	+	29	29	29			
	+	34	40	28			
	##	42	47	55			
BUN	Normal	96	108	99	N.S. $\chi^2=1.033$ (df=2)		
	Abnormal	14	16	20			
Cr	Normal	99	109	107	N.S. $\chi^2=0.350$ (df=2)		
	Abnormal	11	15	12			

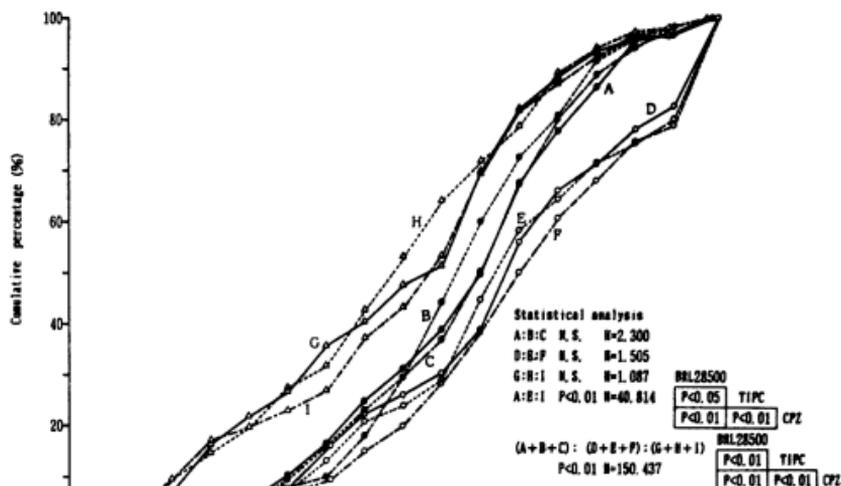
Table 5 Organisms isolated from urine

Organisms		BRL 28500	TIPC	CPZ	Statistical analysis
G(+)	<i>S. aureus</i>	2	5	5	N.S. $\chi^2=18.522$ (df=12)
	<i>S. epidermidis</i>	7	7	11	
	<i>Staphylococcus</i> spp.	7	6	0	
	<i>E. faecalis</i>	25	23	30	
	<i>E. faecium</i>	5	2	2	
	<i>Enterococcus</i> spp.	1	9	7	
	Others	3	5	5	
	Sub total	50	57	60	
G(-)	<i>E. coli</i>	16	22	20	N.S. $\chi^2=29.988$ (df=24)
	<i>Citrobacter</i> spp.	4	8	6	
	<i>Klebsiella</i> spp.	12	13	16	
	<i>Enterobacter</i> spp.	13	8	9	
	<i>S. marcescens</i>	17	9	19	
	<i>Serratia</i> spp.	4	10	12	
	<i>P. mirabilis</i>	5	9	5	
	<i>Proteus</i> spp.	12	24	4	
	<i>P. aeruginosa</i>	23	32	25	
	<i>Pseudomonas</i> spp.	14	12	9	
	<i>Acinetobacter</i> spp.	5	7	8	
	<i>Alcaligenes</i> spp.	4	6	8	
	Others	11	12	12	
Sub total	140	172	153		
Total	190	229	213		
G(+)	50	57	60	N.S. $\chi^2=0.612$ (df=2)	
G(-)	140	172	153		

Table 6 Type of infection

Type	BRL 28500	TIPC	CPZ	Statistical analysis
Monomicrobial infection	55 (50.0%)	56 (45.2%)	56 (47.1%)	N.S. $\chi^2=0.552$ (df=2)
Polymicrobial infection	55 (50.0%)	68 (54.8%)	63 (52.9%)	
2 species	33 (30.0%)	37 (29.8%)	39 (32.8%)	N.S. $\chi^2=8.523$ (df=8)
3 species	17 (15.5%)	23 (18.5%)	20 (16.8%)	
4 species	5 (4.5%)	7 (5.6%)	2 (1.7%)	
5 species	0	0	2 (1.7%)	
6 species	0	1 (0.8%)	0	
Total	110	124	119	

Fig. 3 Sensitivity distribution of isolates to BRL 28500, TIPC, CPZ ( $10^4$ CFU/ml)



Treatment group	MIC of	MIC ( $\mu$ g/ml)																Total
		<0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	
BRL 28500	BRL 28500 (●---) :A)	1	1	2	4	8	10	13	10	12	17	28	16	14	14	2	5	157
	(○---) :B)	(0.6)	(1.3)	(2.5)	(5.1)	(10.2)	(16.6)	(24.8)	(31.2)	(38.9)	(49.7)	(67.5)	(77.7)	(86.6)	(95.5)	(96.8)	(100)	
	TIPC (○---) :D)	1	4	7	13	10	6	7	13	27	15	8	12	6	27			157
BRL 28500	CPZ (○---) :C)	3	1	7	15	8	8	14	8	11	6	29	20	9	8	3	2	5
	(○---) :E)	(1.9)	(2.5)	(7.0)	(16.6)	(21.7)	(26.8)	(35.7)	(40.8)	(47.8)	(51.6)	(70.1)	(82.8)	(88.5)	(93.6)	(95.5)	(96.8)	(100)
	(○---) :G)	3	1	7	15	8	8	14	8	11	6	29	20	9	8	3	2	5
TIPC	BRL 28500 (●---) :B)	2	2	2	3	8	12	13	12	27	29	23	15	20	8	4	3	183
	(○---) :E)	(1.1)	(2.2)	(3.3)	(4.9)	(9.3)	(15.8)	(23.0)	(29.5)	(44.3)	(60.1)	(72.7)	(80.9)	(91.8)	(96.2)	(98.4)	(100)	
	TIPC (○---) :D)	1	2	10	11	14	6	9	29	25	11	13	7	9	36			183
TIPC	CPZ (○---) :C)	6	11	10	9	14	8	20	19	20	14	13	19	9	5	2	3	182
	(○---) :E)	(3.3)	(9.3)	(14.8)	(19.8)	(27.5)	(31.9)	(42.9)	(53.3)	(64.3)	(72.0)	(79.1)	(89.6)	(94.5)	(97.3)	(98.4)	(100)	
	(○---) :G)	3	1	7	15	8	8	14	8	11	6	29	20	9	8	3	2	5
CPZ	BRL 28500 (●---) :B)	1	5	1	7	4	15	17	17	24	31	23	16	10	7	3	181	
	(○---) :E)	(0.6)	(3.3)	(3.9)	(7.7)	(9.9)	(18.2)	(27.6)	(37.0)	(50.3)	(67.4)	(80.1)	(89.0)	(94.5)	(98.3)	(100)		
	TIPC (○---) :D)	1	4	7	5	10	9	15	19	21	19	13	14	6	38			181
CPZ	CPZ (○---) :C)	3	1	13	15	4	6	7	19	11	18	29	23	9	10	6	4	3
	(○---) :E)	(1.7)	(2.2)	(9.4)	(17.7)	(19.9)	(23.2)	(27.1)	(37.6)	(43.6)	(53.6)	(69.6)	(82.3)	(87.3)	(92.8)	(96.1)	(98.3)	(100)

このうちグラム陽性菌は BRL 28500 群 50 株 (26.3%), TIPC 群 57 株 (24.9%), CPZ 群 60 株 (28.2%), およびグラム陰性菌は BRL 28500 群 140 株 (73.7%), TIPC 群 172 株 (75.1%), CPZ 群 153 株 (71.8%) が分離され、各群ともグラム陰性菌が多くみられたが 3 群間の分離頻度に有意差は認められなかった。

これを菌種別にみると、グラム陽性菌では各群ともに *E. faecalis* (BRL 28500 群 13.2%, TIPC 群 10.0%, CPZ 群 14.1%) が最も多く、*S. epidermidis* も比較的よく分離された。グラム陰性菌では、各群ともに *P. aeruginosa* (BRL 28500 群 12.1%, TIPC 群 14.0%, CPZ

群 11.7%) が最も多く、次いで *E. coli*, *S. marcescens* が多く分離された。分離時の菌数に関する検討では Table 6 に示したように、単独感染例が各群とも 50% 弱を占め、複数菌感染例では 2 菌種感染例が約 30% と最も多く、いずれの分離菌数においても 3 群間に有意差は認められなかった。

次に分離菌に対する各薬剤の MIC について検討した。MIC の測定が行われた菌株数は BRL 28500 群が 190 株中 157 株 (82.6%), TIPC 群 229 株中 183 株 (79.9%), CPZ 群が 213 株中 181 株 (85.0%) であった。

Table 7 Producibility of  $\beta$ -lactamase

Drug	$\beta$ -lactamase (+)			$\beta$ -lactamase (-)	Total
	High producer	Low producer	Sub total		
BRL 28500	53 (33.8%)	59 (37.6%)	112 (71.3%)	45 (28.7%)	157
TIPC	69 (37.3%)	72 (38.9%)	141 (76.2%)	44 (23.8%)	185
CPZ	67 (36.8%)	66 (36.3%)	133 (73.1%)	49 (26.9%)	182

\* High : acidimetry disk(+), nitrocefin disk(+)

Low : acidimetry disk(-), nitrocefin disk(+)

$10^6$  CFU/ml 接種菌量時の MIC 分布について Fig. 3 に示した。BRL 28500 群から分離された菌株の BRL 28500 に対する MIC 分布 (A), TIPC 群から分離された菌株の BRL 28500 に対する MIC 分布 (B), CPZ 群から分離された菌株の BRL 28500 に対する MIC 分布 (C), 同様に各群から分離された菌株の TIPC に対する MIC 分布 (各々 (D), (E), (F)) および CPZ に対する MIC 分布 (各々 (G), (H), (I)) を比較した。いずれの接種菌量においても, (A) : (B) : (C), (D) : (E) : (F), (G) : (H) : (I) の間には, 有意差は認められなかった。一方, 各群から分離された菌株の各投与薬剤に対する MIC 分布, すなわち (A) : (E) : (I) の間には, 3 群間に有意差 ( $P < 0.01$ ) が認められた。各 2 群間についてみると, CPZ 群の CPZ に対する MIC 分布 (I) が, 他に比べ, 有意に感性側に偏っていた。

次に投与薬剤に関係なく, MIC の測定がなされた全株について各薬剤の MIC 分布をみると, BRL 28500 の MIC 分布 (A+B+C), TIPC の MIC 分布 (D+E+F), CPZ の MIC 分布 (G+H+I) の間にはいずれの接種菌量においても有意差 ( $P < 0.01$ ) が認められ, CPZ の MIC 分布 (G+H+I) が BRL 28500 の MIC 分布 (A+B+C) および TIPC の MIC 分布 (D+E+F) より有意に, また BRL 28500 の MIC 分布が, TIPC の MIC 分布より有意に感性側に偏っていた。よって先の, MIC 分布の偏り ((A) : (E) : (I)) は薬剤の割合の際に生じたものではなく, 各薬剤自体の抗菌力の差に基づくものと考えられた。この成績は,  $10^6$  CFU/ml 接種時でも同様であった。

MIC の測定を行なった株について  $\beta$ -lactamase 活性も測定したが,  $\beta$ -lactamase 産生株は BRL 28500 群に 112 株 (71.3%), TIPC 群に 141 株 (76.2%), CPZ 群に 133 株 (73.1%) 認められ, その頻度に関して 3 群間に有意差は認められなかった [ $\chi^2 = 1.091$ ]。また  $\beta$ -lactamase 産生株中, 高産生株は BRL 28500 群に 53 株 (33.8%), TIPC 群に 69 株 (37.3%), CPZ 群に 67 株 (36.8%) [ $\chi^2 = 0.529$ ], 低産生株は BRL 28500 群に 59 株 (37.6%), TIPC 群に 72 株 (38.9%), CPZ 群に 66

株 (36.3%) [ $\chi^2 = 0.276$ ] みられ, いずれもその頻度に関しては 3 群間に有意差が認められなかった (Table 7)。

薬剤投与群に関係なく, 投与前尿中分離菌について,  $\beta$ -lactamase 産生能別に各薬剤の MIC 分布を比較してみると, 各薬剤ともに高産生株に対する MIC は, 低産生株に対する MIC より明らかに劣っており, また  $\beta$ -lactamase 高産生株においても, 低産生株においても, 3 薬剤の MIC 分布の間に有意差が認められた (Fig. 4-a, b)。

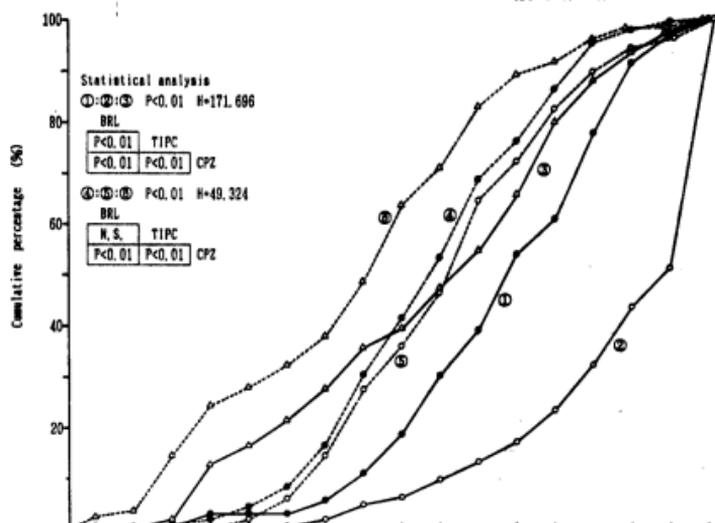
これをさらに詳細に検討すると,  $\beta$ -lactamase 低産生株については  $10^6$ ,  $10^8$  CFU/ml 接種時ともに, CPZ が BRL 28500 および TIPC よりも有意に感性側に偏っており, 一方高産生株においては  $10^6$  CFU/ml 接種と  $10^8$  CFU/ml 接種で相違がみられた。すなわち  $10^6$  CFU/ml の場合には CPZ が BRL 28500 よりも, また BRL 28500 は TIPC よりも有意に感性側に偏っていたが  $10^8$  CFU/ml になると BRL 28500 と CPZ の間の有意差がみられなくなった。

以上, 各種の背景因子の検討結果から, 各群は均質な集団であり, 比較検討が充分可能と考えられた。

#### 4. 臨床効果

##### 1) 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準により判定した総合臨床効果は Table 8 のように, BRL 28500 群では著効 26 例 (23.6%), 有効 45 例 (40.9%), 無効 39 例 (35.5%) で, 著効と有効を合わせた含有効率は (以下, 有効率は 64.5% (71/110 例), TIPC 群は著効 17 例 (13.7%), 有効 42 例 (33.9%), 無効 65 例 (52.4%) で有効率 47.6% (59/124 例), CPZ 群は著効 27 例 (22.7%), 有効 37 例 (31.1%), 無効 55 例 (46.2%) で有効率 53.8% (64/119 例) となり BRL 28500 群における効果が 3 薬剤群間で最も高かったが, とくに TIPC 群に対しては有意に高い成績であった。これを UTI 疾患病態群別に比較した場合には, Table 9 に示したように, 第 1 群において有意差がみられ, 有効率は BRL 28500 群 76.5% (13/17 例), TIPC 群 40.9% (9/22 例), CPZ 群 41.2% (7/17 例) で BRL 28500 群の効果が TIPC 群よ

Fig. 4-a  $\beta$ -lactamase-producing ability and MIC $(10^4 \text{CFU/ml})$ 

$\beta$ -lactamase*	MIC of	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													Total					
		<0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		200	400	800	>800	
High	BRL28500 (●---●)	1		5				5	10	14	22	17	28	13	32	26	10	6	189	
	(○---○)	(0.5)		(3.2)			(5.8)	(11.1)	(18.5)	(30.2)	(39.2)	(54.0)	(60.8)	(77.8)	(91.5)	(96.8)	(100)			
	TIPC (○---○)			1				3	5	3	6	7	7	12	17	21	15	92		189
	(●---●)			(0.5)			(2.1)	(4.8)	(6.3)	(9.5)	(13.2)	(16.9)	(23.3)	(32.3)	(43.4)	(51.3)	(100)			
Low	CPZ (○---○)			4	20	7	9	12	15	7	15	14	20	27	16	10	7	5	188	
	(●---●)			(2.1)	(12.8)	(16.5)	(21.3)	(27.7)	(35.6)	(39.4)	(47.3)	(54.8)	(65.4)	(79.8)	(88.3)	(93.6)	(97.3)	(100)		
	BRL28500 (●---●)	2	2	5	8	16	27	22	23	30	15	20	15	20	18	5	3	1		197
	(○---○)	(1.0)	(2.0)	(4.6)	(8.6)	(16.8)	(30.5)	(41.6)	(53.3)	(68.5)	(76.1)	(86.3)	(95.4)	(98.0)	(99.5)	(100)				
Low	TIPC (○---○)			4	8	17	25	17	21	35	15	21	14	9	4	7			197	
	(●---●)			(2.0)	(5.1)	(14.7)	(27.4)	(36.0)	(46.7)	(64.5)	(72.1)	(82.7)	(89.8)	(94.4)	(96.4)	(100)				
	CPZ (○---○)	5	2	22	19	7	9	11	21	29	15	24	12	5	9	4	3			197
	(●---●)	(2.5)	(3.6)	(14.7)	(24.4)	(27.9)	(32.5)	(38.1)	(48.7)	(63.5)	(71.1)	(83.2)	(89.3)	(91.9)	(96.4)	(98.5)	(100)			

\*High: acidometry disk(+), nitrocefin disk(+)

Low: acidometry disk(-), nitrocefin disk(-)

り有意に高かった。最も高い有効率の得られた病態群は BRL 28500 群および CPZ 群では第 4 群 (81.3% および 85.7%), TIPC 群では第 3 群 (90.0%) でいずれも単独感染群であった。また最も低い有効率を示した病態群は BRL 28500 群, TIPC 群, CPZ 群ともに第 5 群 (43.5%, 19.4%, 27.0%) の複数菌感染群であった。

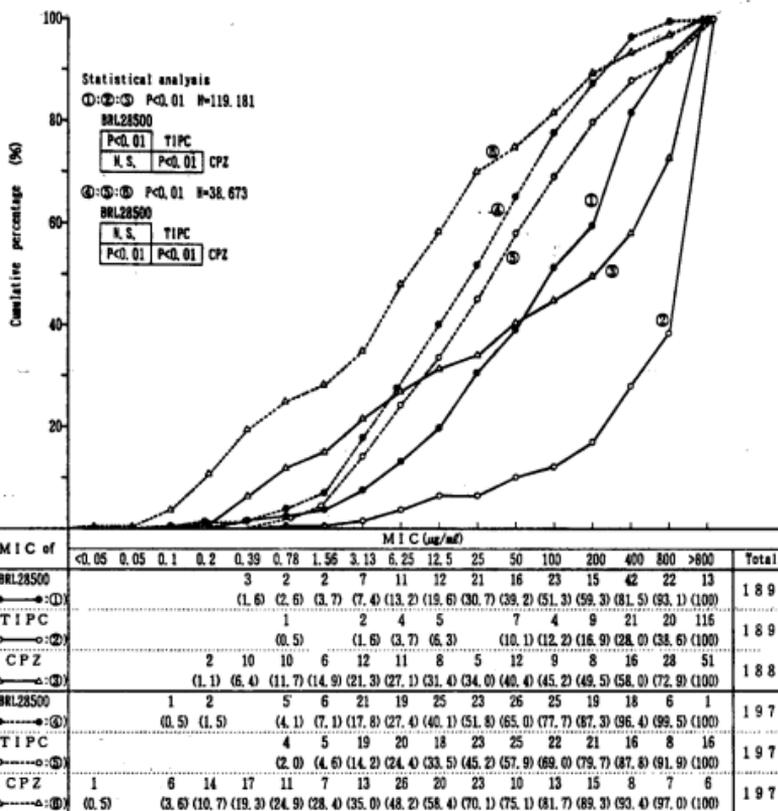
これらの有効率を第 1~4 群までの単独感染群と、第 5, 6 群の複数菌感染群に大別して検討すると、単独感染群では、BRL 28500 群 72.7% (40/55 例), TIPC 群 66.1% (37/56 例), CPZ 群 67.9% (38/56 例) で 3 群間に有意差は認められなかった。一方、複数菌感染では、BRL 28500 群 56.4% (31/55 例), TIPC 群 32.4% (22/68 例), CPZ 群 41.3% (26/63 例) で 3 群間に有意差が認められ、BRL 28500 群の効果が TIPC 群より有

意に高かった。

次に留置カテーテルの有無別に検討すると、カテーテル留置症例 (第 1 群および第 5 群) では、有効率は BRL 28500 群 57.5%, TIPC 群 27.6%, CPZ 群 31.5% となり、BRL 28500 群における効果が TIPC 群および CPZ 群に比べ有意に高く、カテーテル非留置症例 (第 2, 3, 4, および第 6 群) では BRL 28500 群 68.6%, TIPC 群 65.2%, CPZ 群 72.3% と各群間に有意差は認められなかった。

## 2) 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果は Table 10 に示した。BRL 28500 群では正常化 31 例 (28.2%), 改善 17 例 (15.5%), 不変 62 例 (56.4%) で正常化を含めた改善率 (以下改善率) は 43.6% (48/110 例), TIPC 群では正常化 29 例

Fig. 4-b  $\beta$ -lactamase producing ability and MIC $(10^4 \text{ CPU}/\text{mg})$ 

\* High: acidometry disk(+), nitrocefin disk(+)

Low: acidometry disk(-), nitrocefin disk(+)

(23.4%), 改善 12 例 (9.7%), 不変 83 例 (66.9%) で改善率は 33.1% (41/124 例), CPZ 群では正常化 35 例 (29.4%), 改善 13 例 (10.9%), 不変 71 例 (59.7%) で改善率は 40.3% (48/119 例) となり, 各群間に有意差は認められなかったが, TIPC 群が他 2 群に比べやや低い改善率であった。

これを UTI 疾患病態群別に検討したが, 第 1 群から第 6 群にわたるいずれの群においても各薬剤群間に有意差は認められなかった。改善率の最も高い群は各群とも第 4 群で, また最も低い群は BRL 28500 および CPZ 群が第 2 群, TIPC 群が第 5 群であった。

単独感染全体でみると, 改善率は BRL 28500 群 54.5% (30/55 例), TIPC 群 48.2% (27/56 例), CPZ 群 48.2% (27/56 例) となり, 有意差は認められず, ま

た, 複数菌感染全体でみると, BRL 28500 群 32.7% (18/55 例), TIPC 群 20.6% (14/68 例), CPZ 群 33.3% (21/63 例) と有意差は認められなかったが, TIPC 群が他 2 群に比べやや低い改善率であった。

留置カテーテルの有無別に検討すると, カテーテル留置症例では, 改善率は BRL 28500 群 50.0%, TIPC 群 24.1%, CPZ 群 29.6% となり, 各群間に有意差は認められなかったが, BRL 28500 群における効果が, 他 2 群に比べ高い結果であった。カテーテル非留置症例では, 改善率は BRL 28500 群 40.0%, TIPC 群 40.9%, CPZ 群 49.2% と各群間に有意差は認められなかった。

### 3) 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する効果は, Table 11 に示したように, BRL 28500 群では, 陰性化 66 例 (60%), 減少 1 例

Table 8 Overall clinical efficacy

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Drug					
Eliminated	BRL 28500		26	11	29	66 (60.0%)
	TIPC		17	6	26	49 (39.5%)
	CPZ		27	9	24	60 (50.4%)
Decreased	BRL 28500		1		1	1 (0.9%)
	TIPC				2	3 (2.4%)
	CPZ				1	1 (0.8%)
Replaced	BRL 28500		2	2	12	16 (14.5%)
	TIPC		4	3	22	29 (23.4%)
	CPZ		2	1	17	20 (16.8%)
Unchanged	BRL 28500		3	4	20	27 (24.5%)
	TIPC		7	3	33	43 (34.7%)
	CPZ		6	3	29	38 (31.9%)
Effects on pyuria	BRL 28500		31 (28.2%)	17 (15.5%)	62 (56.4%)	110
	TIPC		29 (23.4%)	12 (9.7%)	83 (66.9%)	124
	CPZ		35 (29.4%)	13 (10.9%)	71 (59.7%)	119
Excellent	BRL 28500		26 (23.6%)	Overall effectiveness rate (%)	BRL 28500 : 71/110 (64.5%)	Statistical analysis P<0.05 H=7.410 BRL 28500
	TIPC		17 (13.7%)			
	CPZ		27 (22.7%)			
Moderate	BRL 28500		45 (40.9%)	TIPC : 59/124 (47.6%)	P<0.05	TIPC
	TIPC		42 (33.9%)	CPZ : 64/119 (53.8%)		
	CPZ		37 (31.1%)			
Poor	BRL 28500		39 (35.5%)			
	TIPC		65 (52.4%)			
	CPZ		55 (46.2%)			
						P<0.05
						N.S.
						N.S.
						CPZ

(0.9%), 菌交代 16 例 (14.5%), 不変 27 例 (24.5%) で陰性化と減少を合わせたいわゆる減少率 (以下減少率) は 60.9% (67/110 例), TIPC 群は陰性化 49 例 (39.5%), 減少 3 例 (2.4%), 菌交代 29 例 (23.4%), 不変 43 例 (34.7%) で減少率 41.9% (52/124 例), CPZ 群は陰性化 60 例 (50.4%), 減少 1 例 (0.8%), 菌交代 20 例 (16.8%), 不変 38 例 (31.9%) で減少率 51.8% (61/119 例) であり, 3 群間に有意差は認められなかったが陰性化率および減少率ともに BRL 28500 群が他 2 群に比べ優れていた。なお, 細菌減少症例は全体でも 5 例しかなく, 上記の減少率はほとんどが細菌陰性化率と変わらない。

単独感染全体でみると, 減少率は BRL 28500 群 69.1% (38/55 例), TIPC 群 58.9% (33/56 例), CPZ 群 67.9% (38/56 例) と有意差は認められず, また複数菌感染全体でみると, BRL 28500 群 52.7% (29/55 例), TIPC 群 27.9% (19/68 例), CPZ 群 36.5% (23/63 例) と有意差は認められなかったが, BRL 28500 群は他 2 群に比べ高い減少率であった。

留置カテーテルの有無別に検討すると, カテーテル留置症例では, 減少率は BRL 28500 群 50.0%, TIPC 群 22.4%, CPZ 群 31.5% であり, BRL 28500 群における効果が TIPC 群に比べ有意に高く, またカテーテル非留置症例では BRL 28500 群 67.1%, TIPC 群 59.1%, CPZ 群 67.7% と各群間に有意差は認められなかった。

#### 4) 細菌学的効果

複数菌感染例を含めた全菌株の消失率を菌種ごとに検討した (Table 12)。

まず細菌全体の消失率は BRL 28500 群は 83.7% (159/190 株), TIPC 群は 75.1% (172/229 株), CPZ 群は 75.6% (161/213 株) と各群間に有意差は認められなかったが, BRL 28500 群が他 2 群に比べやや高い消失率であった。このうち, グラム陽性菌に限って細菌消失率をみると, BRL 28500 群 82.0%, TIPC 群 87.7%, CPZ 群 81.7% で各薬剤群とも 80% 強の値で, 各群間に有意差は認められなかった。一方, グラム陰性菌全体の消失率は, BRL 28500 群 84.3%, TIPC 群 70.9%, CPZ 群 73.2% と BRL 28500 群が TIPC 群に比べ有意

Table 9. Overall clinical efficacy classified by type of infection

	Drug	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)	Statistical analysis	
Monomicrobial infection	1st group	BRL 28500	17 (15.5%)	5	8	4	76.5%	P<0.05 H=6.714 BRL 28500 P<0.05 TIPC N.S. N.S. CPZ
		TIPC	22 (17.7%)	1	8	13	40.9%	
		CPZ	17 (14.3%)	3	4	10	41.2%	
	2nd group	BRL 28500	10 ( 9.1%)	0	5	5	50.0%	N.S. H=3.494
		TIPC	9 ( 7.3%)	0	8	1	88.9%	
		CPZ	4 ( 3.4%)	0	2	2	50.0%	
	3rd group	BRL 28500	12 (10.9%)	5	4	3	75.0%	N.S. H=0.716
		TIPC	10 ( 8.1%)	5	4	1	90.0%	
		CPZ	14 (11.8%)	5	6	3	78.6%	
	4th group	BRL 28500	16 (14.5%)	9	4	3	81.3%	N.S. H=0.411
		TIPC	15 (12.1%)	7	4	4	73.3%	
		CPZ	21 (17.6%)	9	9	3	85.7%	
	Sub total	BRL 28500	55 (50.0%)	19	21	15	72.7%	N.S. H=1.466
TIPC		56 (45.2%)	13	24	19	66.1%		
CPZ		56 (47.1%)	17	21	18	67.9%		
Polymicrobial infection	5th group	BRL 28500	23 (20.9%)	2	8	13	43.5%	N.S. H=3.628
		TIPC	36 (29.0%)	2	5	29	19.4%	
		CPZ	37 (31.1%)	3	7	27	27.0%	
	6th group	BRL 28500	32 (29.1%)	5	16	11	65.6%	N.S. H=3.752
		TIPC	32 (25.8%)	2	13	17	46.9%	
		CPZ	26 (21.8%)	7	9	10	61.5%	
	Sub total	BRL 28500	55 (50.0%)	7	24	24	56.4%	P<0.05 H=6.863 BRL 28500 P<0.05 TIPC N.S. N.S. CPZ
		TIPC	68 (54.8%)	4	18	46	32.4%	
		CPZ	63 (52.9%)	10	16	37	41.3%	
Total	BRL 28500	110 (100%)	26	45	39	64.5%	P<0.05 H=7.410 BRL 28500 P<0.05 TIPC N.S. N.S. CPZ	
	TIPC	124 (100%)	17	42	65	47.6%		
	CPZ	119 (100%)	27	37	55	53.8%		
Catheter indwelt	BRL 28500	40 (36.4%)	7	16	17	57.5%	P<0.01 H=10.209 BRL 28500 P<0.01 TIPC P<0.05 N.S. CPZ	
	TIPC	58 (46.8%)	3	13	42	27.6%		
	CPZ	54 (45.4%)	6	11	37	31.5%		
No catheter indwelt	BRL 28500	70 (63.6%)	19	29	22	68.6%	N.S. H=1.842	
	TIPC	66 (53.2%)	14	29	23	65.2%		
	CPZ	65 (54.6%)	21	26	18	72.3%		

に高い消失率を示した。さらにこれを菌種別にみると、グラム陽性菌では、*E. faecalis*, *Enterococcus* spp. の消失率で3群間に有意差が認められた。グラム陰性菌では、*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp. の3菌種の消失率に有意差が認められた。*E. coli* ではBRL 28500群100%, CPZ群95%, TIPC群68.2%でBRL 28500群がTIPC群に比べ有意差をもち、*Klebsiella* spp. ではBRL 28500群91.7%, CPZ群93.8%, TIPC群53.8%, *Serratia* spp. ではBRL 28500群100%, TIPC群90%, CPZ群41.7%と各2群間の比較に有意

差は認められなかったが、BRL 28500群の消失率が高いものであった。

$\beta$ -lactamase産生能と細菌学的効果との関係では、Table 13-a, bのように $\beta$ -lactamase高産生菌に対しても低産生菌に対してもグラム陽性菌、グラム陰性菌および全体に関する細菌消失効果は、3群間に有意差は認められなかった。しかし、消失率そのものは高産生菌では、BRL 28500群81.1%, TIPC群65.2%, CPZ群70.1%, また低産生菌では、BRL 28500群86.4%, TIPC群79.2%, CPZ群77.3%といずれに対しても

Table 10 Effect on pyuria classified by type of infection

	Drug	No. of cases (% of total)	Cleared	Decreased	Unchanged	Cl.+De. rate (%)	Statistical analysis	
Monomicrobial infection	1st group	BRL 28500	17 (15.5%)	7	4	6	64.7%	N.S. H=2.895
		TIPC	22 (17.7%)	6	3	13	40.9%	
		CPZ	17 (14.3%)	4	2	11	35.3%	
	2nd group	BRL 28500	10 ( 9.1%)	0	1	9	10.0%	N.S. H=1.379
		TIPC	9 ( 7.3%)	1	1	7	22.2%	
		CPZ	4 ( 3.4%)	0	0	4	0 %	
	3rd group	BRL 28500	12 (10.9%)	6	1	5	58.3%	N.S. H=0.513
		TIPC	10 ( 8.1%)	5	1	4	60.0%	
		CPZ	14 (11.8%)	5	2	7	50.0%	
	4th group	BRL 28500	16 (14.5%)	9	2	5	66.8%	N.S. H=0.154
		TIPC	15 (12.1%)	8	2	5	66.7%	
		CPZ	21 (17.6%)	10	4	7	66.7%	
Sub total	BRL 28500	55 (50.0%)	22	8	25	54.5%	N.S. H=0.592	
	TIPC	56 (45.2%)	20	7	29	48.2%		
	CPZ	56 (47.1%)	19	8	29	48.2%		
Polymicrobial infection	5th group	BRL 28500	23 (20.9%)	4	5	14	39.1%	N.S. H=3.679
		TIPC	36 (29.0%)	5	0	31	13.9%	
		CPZ	37 (31.1%)	6	4	27	27.0%	
	6th group	BRL 28500	32 (29.1%)	5	4	23	28.1%	N.S. H=2.944
		TIPC	32 (25.8%)	4	5	23	28.1%	
		CPZ	26 (21.8%)	10	1	15	42.3%	
	Sub total	BRL 28500	55 (50.0%)	9	9	37	32.7%	N.S. H=3.313
		TIPC	68 (54.8%)	9	5	54	20.6%	
		CPZ	63 (52.9%)	16	5	42	33.3%	
	Total	BRL 28500	110 ( 100%)	31	17	62	43.6%	N.S. H=2.449
		TIPC	124 ( 100%)	29	12	83	33.1%	
		CPZ	119 ( 100%)	35	13	71	40.3%	
Catheter indwelt	BRL 28500	40 (36.4%)	11	9	20	50.0%	N.S. H=5.964	
	TIPC	58 (46.8%)	11	3	44	24.1%		
	CPZ	54 (45.4%)	10	6	38	29.6%		
No catheter indwelt	BRL 28500	70 (63.6%)	20	8	42	40.0%	N.S. H=1.875	
	TIPC	66 (53.2%)	18	9	39	40.9%		
	CPZ	65 (54.6%)	25	7	33	49.2%		

Cl.: Cleared, De.: Decreased.

BRL 28500 群が他 2 群に比べやや高い消失率であった。さらに菌種別に検討すると、3 群間で有意差が認められた菌種は、高産生菌中では *E. coli*, *Klebsiella* spp. および *S. marcescens*, 低産生菌では *S. marcescens* であり 2 群の間では有意差が認められなかったが、いずれの菌種でも BRL 28500 群の効果は他に比べ高い値であった。

## 5) 投薬後出現菌

投薬後出現菌は Table 14 のように、BRL 28500 群ではグラム陽性菌 9 株、グラム陰性菌 25 株、Mold 13 株の計 47 株、TIPC 群では、グラム陽性菌 17 株、グラ

ム陰性菌 52 株、Mold 6 株の計 75 株、CPZ 群では、グラム陽性菌 13 株、グラム陰性菌 43 株、Mold 12 株の計 68 株が認められたが、その出現頻度に関しては 3 群間に有意差は認められなかった。投薬後に比較的多く出現した菌種は BRL 28500 群では、Mold, *Pseudomonas* spp., *P. aeruginosa*, TIPC 群では *S. marcescens*, *Pseudomonas* spp., CPZ 群では Mold, *Serratia* spp. であった。

6) 最小発育阻止濃度 (MIC) と細菌消失率  
接種菌量  $10^6$  CFU/ml の場合の各菌種の MIC とその

Table 11 Effect on bacteriuria classified by type of infection

	Drug	No. of cases (% of total)	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	El.+De. rate (%)	Statistical analysis		
Monomicrobial infection	1st group	BRL 28500	17 (15.5%)	12	0	3	2	70.6%	N.S. $\chi^2=10.302$ (df=6)	
		TIPC	22 (7.7%)	5	2	6	9	31.8%		
		CPZ	17 (14.3%)	6	1	4	6	41.2%		
	2nd group	BRL 28500	10 (9.1%)	4	1	2	3	50.0%	N.S. $\chi^2=6.038$ (df=6)	
		TIPC	9 (7.3%)	8	0	0	1	88.9%		
		CPZ	4 (3.4%)	2	0	1	1	50.0%		
	3rd group	BRL 28500	12 (10.9%)	8	0	2	2	66.7%	N.S. $\chi^2=0.888$ (df=6)	
		TIPC	10 (8.1%)	8	0	1	1	80.0%		
		CPZ	14 (11.8%)	11	0	2	1	78.6%		
	4th group	BRL 28500	16 (14.5%)	13	0	1	2	81.3%	N.S. $\chi^2=2.681$ (df=6)	
		TIPC	15 (12.1%)	10	0	3	2	66.7%		
		CPZ	21 (17.6%)	18	0	2	1	85.7%		
Sub total	BRL 28500	55 (50.0%)	37	1	8	9	69.1%	N.S. $\chi^2=2.422$ (df=6)		
	TIPC	56 (45.2%)	31	2	10	13	58.9%			
	CPZ	56 (47.1%)	37	1	9	9	67.9%			
Polymicrobial infection	5th group	BRL 28500	23 (20.9%)	8	0	6	9	34.8%	N.S. $\chi^2=6.151$ (df=6)	
		TIPC	36 (29.0%)	6	0	12	18	16.7%		
		CPZ	37 (31.1%)	10	0	5	22	27.0%		
	6th group	BRL 28500	32 (29.1%)	21	0	2	9	65.6%	N.S. $\chi^2=8.201$ (df=6)	
		TIPC	32 (25.8%)	12	1	7	12	40.6%		
		CPZ	26 (21.8%)	13	0	6	7	50.0%		
	Sub total	BRL 28500	55 (50.0%)	29	0	8	18	52.7%	N.S. $\chi^2=11.867$ (df=6)	
		TIPC	68 (54.8%)	18	1	19	30	27.9%		
		CPZ	63 (52.9%)	23	0	11	29	36.5%		
	Total	BRL 28500	110 (100%)	66	1	16	27	60.9%	N.S. $\chi^2=11.106$ (df=6)	
		TIPC	124 (100%)	49	3	29	43	41.9%		
		CPZ	119 (100%)	60	1	20	38	51.3%		
Catheter indwelt	BRL 28500	40 (36.4%)	20	0	9	11	50.0%	P<0.05 $\chi^2=14.671$ (df=6)	BRL 28500	
	TIPC	58 (46.8%)	11	2	18	27	22.4%		P<0.05 N.S.	TIPC
	CPZ	54 (45.4%)	16	1	9	28	31.5%		N.S.	CPZ
No catheter indwelt	BRL 28500	70 (63.6%)	46	1	7	16	67.1%	N.S. $\chi^2=4.443$ (df=6)		
	TIPC	66 (53.2%)	38	1	11	16	59.1%			
	CPZ	65 (64.6%)	44	0	11	10	67.7%			

El.: Eliminated, De.: Decreased.

消失率との関係を Table 15 に一括して示した。MIC 値の低い菌種 ( $\leq 25 \mu\text{g/ml}$ ) の細菌消失率は全菌種についてみると、BRL 28500 群 91.0% (71/78), TIPC 群 82.9% (68/82), CPZ 群 80.2% (101/126) といずれも 80% を上回っていた。このうちグラム陽性菌の消失率は BRL 28500 群 83.3% (15/18), TIPC 群 100% (22/22), CPZ 群 81.1% (30/37) で、グラム陰性菌は BRL 28500 群 93.3% (56/60), TIPC 群 76.7% (46/60), CPZ 群 79.8% (71/89) であった。

一方、MIC 値が  $\geq 50 \mu\text{g/ml}$  の株については、全体で

BRL 28500 群 78.5% (62/79), TIPC 群 67.3% (68/101), CPZ 群 61.8% (34/55) と MIC  $\leq 25 \mu\text{g/ml}$  の菌株に比べて幾分低く、グラム陽性菌では BRL 28500 群 85.7% (24/28), TIPC 群 76.2% (16/21), CPZ 群 66.7% (8/12), グラム陰性菌では BRL 28500 群 74.5% (38/51), TIPC 群 65.0% (52/80), CPZ 群 60.5% (26/43) であった。

MIC 値  $\leq 25 \mu\text{g/ml}$  でのグラム陰性菌の消失率においては、BRL 28500 群が他 2 群に比べて高い菌消失率で、3 群間に有意差 ( $P<0.05$ ) がみられたが ( $\chi^2=6.823$ ), 各

Table 12 Bacteriological response

Organisms	BRL 28500			TIPC			CPZ			Statistical analysis	
	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted		
G (+)	<i>S. aureus</i>	2	2 (100)	0	5	5 (100)	0	5	5 (100)	0	—
	<i>S. epidermidis</i>	7	5 (71.4)	2	7	6 (85.7)	1	11	11 (100)	0	N.S. $\chi^2=3.355$
	<i>Staphylococcus</i> spp.	7	6 (85.7)	1	6	6 (100)	0	0	—	—	—
	<i>E. faecalis</i>	25	22 (88)	3	23	20 (87.0)	3	30	19 (63.3)	11	$P<0.05$ $\chi^2=6.333$
	<i>E. faecium</i>	5	3 (60)	2	2	1 (50)	1	2	2 (100)	0	N.S. $\chi^2=1.35$
	<i>Enterococcus</i> spp.	1	0	1	9	8 (88.9)	1	7	7 (100)	0	$P<0.05$ $\chi^2=8.437$
	Others	3	3 (100)	0	5	4 (80)	1	5	5 (100)	0	N.S. $\chi^2=1.733$
Sub total	50	41 (82)	9	57	50 (87.7)	7	60	49 (81.7)	11	N.S. $\chi^2=0.967$	
G (-)	<i>E. coli</i>	16	16 (100)	0	22	15 (68.2)	7	20	19 (95)	1	$P<0.01$ $\chi^2=9.872$
	<i>Citrobacter</i> spp.	4	4 (100)	0	8	5 (62.5)	3	6	6 (100)	0	N.S. $\chi^2=4.5$
	<i>Klebsiella</i> spp.	12	11 (91.7)	1	13	7 (53.8)	6	16	15 (93.8)	1	$P<0.05$ $\chi^2=8.622$
	<i>Enterobacter</i> spp.	13	9 (69.2)	4	8	7 (87.5)	1	9	5 (56.6)	4	N.S. $\chi^2=2.065$
	<i>S. marcescens</i>	17	14 (82.4)	3	9	7 (77.8)	2	19	13 (68.4)	6	N.S. $\chi^2=0.973$
	<i>Serratia</i> spp.	4	4 (100)	0	10	9 (90)	1	12	5 (41.7)	7	$P<0.05$ $\chi^2=8.083$
	<i>P. mirabilis</i>	5	5 (100)	0	9	9 (100)	0	5	5 (100)	0	—
	<i>Proteus</i> spp.	12	12 (100)	0	24	16 (66.7)	8	4	3 (75)	1	N.S. $\chi^2=5.114$
	<i>P. aeruginosa</i>	23	14 (60.9)	9	32	16 (50)	16	25	10 (40)	15	N.S. $\chi^2=2.087$
	<i>Pseudomonas</i> spp.	14	12 (85.7)	2	12	10 (83.3)	2	9	7 (77.8)	2	N.S. $\chi^2=0.246$
	<i>Acinetobacter</i> spp.	5	5 (100)	0	7	6 (85.7)	1	8	7 (87.5)	1	N.S. $\chi^2=0.754$
	<i>Alcaligenes</i> spp.	4	4 (100)	0	6	4 (66.7)	2	8	6 (75)	2	N.S. $\chi^2=1.607$
	Others	11	8 (72.7)	3	12	11 (91.7)	1	12	11 (91.7)	1	N.S. $\chi^2=2.210$
Sub total	140	118 (84.3)	22	172	122 (70.9)	50	153	112 (73.2)	41	$P<0.05$ $\chi^2=8.256$	
Total	190	159 (83.7)	31	229	172 (75.1)	57	213	161 (75.6)	52	N.S. $\chi^2=5.380$	

BRL 28500

N.S.	TIPC
N.S.	N.S.

CPZ

*E. faecalis*

BRL 28500

N.S.	TIPC
N.S.	N.S.

CPZ

*Enterococcus* spp.

BRL 28500

$P<0.05$	TIPC
N.S.	N.S.

CPZ

*E. coli*

BRL 28500

N.S.	TIPC
N.S.	N.S.

CPZ

*Klebsiella* spp.

BRL 28500

N.S.	TIPC
N.S.	N.S.

CPZ

*Serratia* spp.

BRL 28500

$P<0.05$	TIPC
N.S.	N.S.

CPZ

G(-)

2群間ごとの比較では有意差が認められなかった。また、 $10^8$  CFU/mlでも同様の傾向がみられ、 $MIC \leq 25$   $\mu$ g/mlおよび $MIC \geq 50$   $\mu$ g/mlのいずれの場合でも、BRL 28500群が他の2群に比べ高い菌消失率を示し、特にグラム陰性菌においてその傾向が強みられた。

また、 $MIC \geq 50$   $\mu$ g/ml ( $10^8$  CFU/ml)を耐性と考え、各薬剤に対して耐性の細菌の消失率をみると、TIPC耐性菌に対するBRL 28500群の消失率は、81.3% (78/96)、TIPC群は67.3%、CPZ群は73.8% (90/122)、BRL 28500耐性菌に対する消失率はBRL 28500群78.5%、TIPC群72.6% (53.73)、CPZ群64.4% (58/90)およびCPZ耐性菌に対する消失率は

BRL 28500群76.6% (36/47)、TIPC群78.4% (40/51)、CPZ群61.8%であった。 $10^8$  CFU/mlでも同様の傾向がみられた。

## 7) 主治医による効果判定

主治医による臨床効果の判定成績はTable 16に示したとおりで、BRL 28500群は著効38例 (34.5%)、有効36例 (32.7%)、やや有効13例 (11.8%)、無効23例 (20.9%)で有効率67.3% (74/110例)であった。同様にTIPC群は著効22例 (17.7%)、有効38例 (30.6%)、やや有効23例 (18.5%)、無効41例 (33.1%)で有効率48.4% (60/124例)およびCPZ群は著効29例 (24.4%)、有効36例 (30.3%)、やや有

Table 13-a Bacteriological response of  $\beta$ -lactamase high producing organisms.

Organisms	BRL 28500			TIPC			CPZ			Statistical analysis	
	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted		
G (+)	<i>S. aureus</i>	1	1 (100)	0	3	3 (100)	0	2	2 (100)	0	—
	<i>S. epidermidis</i>	3	2 (66.7)	1	3	3 (100)	0	4	4 (100)	0	N.S. $\chi^2=2.593$
	<i>Staphylococcus</i> spp.	3	3 (100)	0	3	3 (100)	0	0	—	—	—
	Sub total	7	6 (85.7)	1	9	9 (100)	0	6	6 (100)	0	N.S. $\chi^2=2.245$
G (-)	<i>E. coli</i>	6	6 (100)	0	10	4 (40)	6	5	4 (80)	1	P<0.05 $\chi^2=6.6$
	<i>Citrobacter</i> spp.	1	1 (100)	0	2	1 (50)	1	3	3 (100)	0	N.S. $\chi^2=2.4$
	<i>Klebsiella</i> spp.	6	6 (100)	0	6	2 (33.3)	4	11	10 (90.9)	1	P<0.01 $\chi^2=9.820$
	<i>Enterobacter</i> spp.	5	3 (60)	2	4	3 (75)	1	5	3 (60)	2	N.S. $\chi^2=0.280$
	<i>S. marcescens</i>	12	10 (83.3)	2	6	5 (83.3)	1	9	3 (33.3)	6	P<0.05 $\chi^2=6.75$
	<i>Serratia</i> spp.	2	2 (100)	0	5	5 (100)	0	5	2 (40)	3	N.S. $\chi^2=5.60$
	<i>P. mirabilis</i>	0	—	—	2	2 (100)	0	0	—	—	—
	<i>Proteus</i> spp.	0	—	—	6	1 (16.7)	5	1	0 (0)	1	—
	<i>P. aeruginosa</i>	3	0 (0)	3	3	2 (66.7)	1	5	2 (40)	3	N.S. $\chi^2=2.933$
	<i>Pseudomonas</i> spp.	4	3 (75)	1	6	4 (66.7)	2	3	2 (66.7)	1	N.S. $\chi^2=0.090$
	<i>Acinetobacter</i> spp.	1	1 (100)	0	1	1 (100)	0	2	2 (100)	0	—
	<i>Alcaligenes</i> spp.	3	3 (100)	0	4	2 (50)	2	5	4 (80)	1	N.S. $\chi^2=2.4$
	Others	3	2 (66.7)	1	5	4 (80)	1	7	6 (85.7)	1	N.S. $\chi^2=0.476$
	Sub total	46	37 (80.4)	9	60	36 (60)	24	61	41 (67.2)	20	N.S. $\chi^2=5.068$
Total	53	43 (81.1)	10	69	45 (65.2)	24	67	47 (70.1)	20	N.S. $\chi^2=3.803$	

BRL 28500

N.S.	TIPC	CPZ
N.S.	N.S.	

*E. coli*

BRL 28500

N.S.	TIPC	CPZ
N.S.	N.S.	

*Klebsiella* spp.

BRL 28500

N.S.	TIPC	CPZ
N.S.	N.S.	

*S. marcescens*

効 26 例 (21.8%), 無効 28 例 (23.5%) で有効率 54.6% (65/119 例) という成績で主治医による判定でも BRL 28500 群の効果が TIPC 群に比べ有意に高かった。

## 8) 副作用

除外, 脱落例を含め自覚的副作用の検討が可能であった症例は BRL 28500 群 158 例, TIPC 群 159 例, CPZ 群 158 例でこれらについて検討を行なった。この結果は Table 17 に示したように BRL 28500 群に 1 例 (0.6%), TIPC 群に 3 例 (1.9%) および CPZ 群に 7 例 (4.4%) 認められたが, その発現頻度に関しては 3 群間に有意差は認められなかった。投薬中止例は BRL 28500 群に 1 例, TIPC 群に 2 例, CPZ 群に 5 例みられたが, いずれも投薬中止後, 速やかに症状が消失しており, 重篤例は 1 例も認められなかった。

一方, 臨床検査値の異常に関しては BRL 28500 群 141 例, TIPC 群 141 例, CPZ 群 148 例について行なった。薬剤との関係が「関係あるかもしれない」以上と判断された検査値の異常変動は BRL 28500 群 12 例 (21 件), TIPC 群 5 例 (13 件), CPZ 群 6 例 (9 件) であり

(Table 18), これらの異常値発現症例数の頻度に関して 3 群間に有意差は認められなかった。なお, 各検査項目ごとの異常値発現頻度に関して 3 群間に有意差は認められなかった。Table 19 に検査値異常の項目とその変動を示したがいずれも軽度のもので多く, またその後の追跡調査により, ほとんどが一過性のものであった。

## 9) 有用性

主治医による有用性の判定成績を累積分布曲線および平均値で Fig. 5 に示したが, 平均値は BRL 28500 群で  $68.6 \pm 31.7$ , TIPC 群で  $57.3 \pm 31.1$ , CPZ 群で  $63.3 \pm 30.1$  であった。これらが示すように BRL 28500 群の成績は TIPC 群に比べ有意に有用性ありとする成績が得られた。

## III. 考 察

近年の各科領域における感染症から高率に  $\beta$ -lactamase 産生菌が分離され, これに対する対策が一つの課題になっているが, 尿路感染症においても  $\beta$ -lactamase 産生菌の分離頻度は高く, また, このような細菌の存在する原自体にも少なからず  $\beta$ -lactamase 活性が認められ

Table 13-b Bacteriological response of  $\beta$ -lactamase low producing organisms

Organisms	BRL 28500			TIPC			CPZ			Statistical analysis
	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	
G (+)										
<i>S. aureus</i>	0	—	—	1	1 (100)	0	1	1 (100)	0	—
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	0	0	—	—	2	2 (100)	0	—
<i>Staphylococcus</i> spp.	2	1 (50)	1	2	2 (100)	0	0	—	—	—
Sub total	3	2 (66.7)	1	3	3 (100)	0	3	3 (100)	0	N.S. $\chi^2=2.25$
G (-)										
<i>E. coli</i>	7	7 (100)	0	7	6 (85.7)	1	11	11 (100)	0	N.S. $\chi^2=2.679$
<i>Citrobacter</i> spp.	3	3 (100)	0	3	2 (66.7)	1	2	2 (100)	0	N.S. $\chi^2=1.905$
<i>Klebsiella</i> spp.	1	1 (100)	0	4	3 (75)	1	4	4 (100)	0	N.S. $\chi^2=1.406$
<i>Enterobacter</i> spp.	5	4 (80)	1	3	3 (100)	0	2	2 (100)	0	N.S. $\chi^2=1.111$
<i>S. marcescens</i>	3	3 (100)	0	2	1 (50)	1	9	9 (100)	0	$P<0.05$ $\chi^2=6.462$
<i>Serratia</i> spp.	1	1 (100)	0	4	4 (100)	0	2	1 (50)	1	N.S. $\chi^2=2.917$
<i>P. mirabilis</i>	0	—	—	1	1 (100)	0	0	—	—	—
<i>Proteus</i> spp.	6	6 (100)	0	10	8 (80)	2	1	1 (100)	0	N.S. $\chi^2=1.587$
<i>P. aeruginosa</i>	16	11 (68.8)	5	19	11 (57.9)	8	16	5 (31.3)	11	N.S. $\chi^2=4.814$
<i>Pseudomonas</i> spp.	5	5 (100)	0	3	3 (100)	0	4	3 (75)	1	N.S. $\chi^2=2.182$
<i>Acinetobacter</i> spp.	4	4 (100)	0	5	4 (80)	1	6	5 (83.3)	1	N.S. $\chi^2=0.865$
<i>Alcaligenes</i> spp.	1	1 (100)	0	2	2 (100)	0	3	2 (66.7)	1	N.S. $\chi^2=1.2$
Others	4	3 (75)	1	6	6 (100)	0	3	3 (100)	0	N.S. $\chi^2=2.438$
Sub total	56	49 (87.5)	7	69	54 (78.3)	15	63	48 (76.2)	15	N.S. $\chi^2=2.691$
Total	59	51 (86.4)	8	72	57 (79.2)	15	66	51 (77.3)	15	N.S. $\chi^2=1.856$

BRL 28500

N.S.	TIPC	
N.S.	N.S.	CPZ

*S. marcescens*

る<sup>11)</sup>。したがって、これらの感染症に対しては  $\beta$ -lactamase に安定な抗菌薬が求められており、これに対し、今日までにいわれる第2、第3世代のセフェム系抗菌薬などのごとく単剤でこれに対処しようという方向と、一方では、既存の抗菌薬に  $\beta$ -lactamase 阻害活性を有する薬剤、すなわち、 $\beta$ -lactamase 阻害剤を配合することにより  $\beta$ -lactamase に対する安定性を確保しようとする方向がみられる。前者には、 $\beta$ -lactamase に安定で、かつ抗菌力も強力な薬剤が多く開発されているが、一般にグラム陰性桿菌に対する抗菌力が強力になるにつれ、ややもするとグラム陽性菌に対する抗菌力が低下する傾向がみられている。これに対して、後者はグラム陽性菌に対する抗菌力が確保された状態で、さらにグラム陰性菌も含めた  $\beta$ -lactamase 産生菌に対する抗菌力が増強されるので、グラム陽性菌から陰性菌にわたる幅広い抗菌活性が期待される点が特徴と思われる。

BRL 28500 は TIPC に  $\beta$ -lactamase 阻害剤である CVA を 15:1 の割合で配合した新規の抗菌薬であるが、TIPC はすでに長年にわたって臨床に広く用いら

れ、その有用性、安全性が認められた薬剤である。 $\beta$ -lactamase に対する安定性に関しては、TIPC はセフェム系ポリマーゼ型の  $\beta$ -lactamase に対しては安定であるものの、ペニシリンゼ型の  $\beta$ -lactamase に対しては加水分解を受けやすく不安定であった。そこで、TIPC に CVA を配合した本剤が開発されたわけであるが、CVA はとくにペニシリンゼ型およびセフェム系ポリマーゼ型の  $\beta$ -lactamase に強い阻害活性を有するので、BRL 28500 は理論的にいずれのタイプの  $\beta$ -lactamase にも安定となり、この点に本剤の配合意義がある。

今回は、BRL 28500 の配合剤としての意義を臨床例について客観的に確認する意味で TIPC を対照薬とし、また本剤の一般的な有用性を評価する目的で、すでに臨床で広く用いられ、その有用性が充分評価されている CPZ を対照薬に選び、複雑性尿路感染症に対する 3 群の比較試験を行なったものである。

全体で 476 症例にこれらの薬剤が投与され、うち BRL 28500 群: 110 例、TIPC 群: 124 例、CPZ 群: 119 例と各群ほぼ同数の症例が臨床評価の対象となり、

Table 14 Strains appearing after treatment

Isolated organisms		No. of strains (%)		
		BRL 28500	TIPC	CPZ
G(+)	<i>S. aureus</i>	0	0	1 (1.5)
	<i>S. epidermidis</i>	2 (4.3)	5 (6.7)	1 (1.5)
	<i>Staphylococcus</i> spp.	1 (2.1)	2 (2.7)	6 (8.8)
	<i>E. faecalis</i>	2 (4.3)	6 (8.0)	1 (1.5)
	<i>E. faecium</i>	1 (2.1)	1 (1.3)	2 (2.9)
	<i>Enterococcus</i> spp.	1 (2.1)	2 (2.7)	1 (1.5)
	Others	2 (4.3)	1 (1.3)	1 (1.5)
	Sub total	9 (19.1)	17 (22.7)	13 (19.1)
G(-)	<i>E. coli</i>	0	6 (8.0)	0
	<i>Citrobacter</i> spp.	0	1 (1.3)	0
	<i>Klebsiella</i> spp.	0	3 (4.0)	3 (4.4)
	<i>Enterobacter</i> spp.	0	1 (1.3)	2 (2.9)
	<i>S. marcescens</i>	1 (2.1)	10 (13.3)	5 (7.4)
	<i>Serratia</i> spp.	3 (6.4)	2 (2.7)	7 (10.3)
	<i>Proteus</i> spp.	0	6 (8.0)	1 (1.5)
	<i>P. aeruginosa</i>	5 (10.6)	2 (2.7)	1 (1.5)
	<i>Pseudomonas</i> spp.	8 (17.0)	9 (12.0)	5 (7.4)
	<i>Acinetobacter</i> spp.	0	2 (2.7)	2 (2.9)
	<i>Alcaligenes</i> spp.	1 (2.1)	1 (1.3)	5 (7.4)
	<i>Flavobacterium</i> spp.	1 (2.1)	0	4 (5.9)
	Others	6 (12.8)	9 (12.0)	8 (11.8)
	Sub total	25 (53.2)	52 (69.3)	43 (63.2)
Mold	13 (27.7)	6 (8.0)	12 (17.6)	
Total	47 (100)	75 (100)	68 (100)	

				Statistical analysis
G(+)	9	17	13	N.S.
G(-)	25	52	43	$\chi^2=8.428$
Mold	13	6	12	(df=4)

これらはいずれの群も各種の背景因子に有意の偏りはみられず、各群とも質的にほぼ同等の集団と考えられた。

#### 1. 抗菌力について

各群の投薬前に得られた分離菌のうち MIC の測定が可能であった 521 株 (BRL 28500 群: 157 株, TIPC 群: 183 株, CPZ 群: 181 株) について、接種菌量  $10^8$  CFU/ml 時の各薬剤の MIC を累積百分率で比較してみると (Fig. 3), いずれの MIC 分布の間にも有意の開きがみられ、TIPC, BRL 28500, CPZ の順に抗菌力が強くなっている。TIPC と CPZ の累積カーブは約 3 管の開きをもってほぼ平行な線を描き、BRL 28500 はこの中間に位置するが、BRL 28500 は MIC 12.5  $\mu$ g/ml 以上になると TIPC との開きが増大し、とくに 100  $\mu$ g/ml 以上の領域ではこの差が一段と大きくなり、CPZ の累積カーブに近いものになっている。また、TIPC を対象とし

たコロログラム (Fig. 6) からも TIPC に CVA を配合することにより抗菌力が一段と強化されていることが明らかである。この現象は、 $\beta$ -lactamase 産生菌のみについてみた Fig. 7 により一層明瞭になり、とくに MIC の比較的高い領域でこの傾向が強くみられる。すなわち Fig. 4-b でもみられるように  $\beta$ -lactamase 低産生菌に対する BRL 28500 と TIPC の MIC 累積分布曲線は類似しており、両者間に有意差はみられないが、 $\beta$ -lactamase 高産生菌に対しては BRL 28500 の方が有意に強い抗菌力を示している。この結果、BRL 28500 はとくに  $\beta$ -lactamase 高産生菌に対して抗菌力の回復が顕著に現われているといえよう。

#### 2. 臨床効果について

BRL 28500 群: 110 例, TIPC 群: 124 例, CPZ 群: 119 例の総合有効率は主治医による判定では各々



Table 15-2 Relation between MIC and bacteriological response

Isolates	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size : $10^8$ CFU/ml															Total									
		<0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400		800	>800	Not done						
<i>E. coli</i>	BRL 28500			1/1																2/2	16/16					
	TIPC						2/2	2/3	5/5	0/1										4/9	2/2	15/22				
	CPZ	2/2	7/7	2/2	1/1	2/2	2/2	1/1	0/1											2/2	19/20					
<i>Citrobacter</i> spp.	BRL 28500							1/1	1/1	1/1												4/4				
	TIPC							1/1	1/1	0/1										1/1	2/3	5/8				
	CPZ		1/1	2/2				1/1												1/1		6/6				
<i>Klebsiella</i> spp.	BRL 28500			1/1	1/1			1/1	2/2	1/1												4/5	11/12			
	TIPC										0/1	2/3	1/2							1/1	1/3	2/3	7/13			
	CPZ		3/3	8/8				1/1				1/1	1/1	0/1								1/1	15/16			
<i>Enterobacter</i> spp.	BRL 28500							2/2	1/1	1/1					2/4	1/2						2/3	9/13			
	TIPC											1/1	1/1	1/1								0/1	1/1	7/8		
	CPZ			1/1				1/1			1/1	0/1	0/1	1/1	1/1							0/2	5/9			
<i>S. marcescens</i>	BRL 28500										1/1	1/1	2/3		3/3	5/6	1/1						1/2	14/17		
	TIPC										1/1			1/1		0/1							4/5	1/1	7/9	
	CPZ	1/1	1/1					1/1	1/1	1/1	0/2	3/3	2/2	2/3	0/2							0/1	1/1	13/19		
<i>Serratia</i> spp.	BRL 28500									2/2					1/1								1/1	4/4		
	TIPC									1/1				2/2	1/1								5/5	0/1	9/10	
	CPZ									0/1	2/2				1/1	0/3							2/5	5/12		
<i>P. mirabilis</i>	BRL 28500				1/1	4/4																		5/5		
	TIPC					5/5						1/1			1/1								2/2	1/1	9/9	
	CPZ				3/3	2/2																			5/5	
<i>Proteus</i> spp.	BRL 28500				1/1	2/2				1/1	2/2													5/5	12/12	
	TIPC				1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	2/2				1/2								0/2	0/4	7/8	16/24
	CPZ			1/1										0/1										2/2	3/4	

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 15-3 Relation between MIC and bacteriological response

Isolates	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size : $10^8$ CFU/ml													Total								
		<0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		200	400	800	>800	Not done			
<i>P. aeruginosa</i>	BRL28500					1/1				0/1	0/1	1/1	4/5	1/1	2/4	3/3	0/3	0/1		2/2	14/23		
	TIPC									1/2	9/16			1/3	1/3	1/1				3/7	16/32		
	CFZ									2/5	2/6	0/2	1/3	2/3		0/1		0/1		3/4	10/25		
<i>Pseudomonas</i> spp.	BRL28500										3/3	0/1	1/1	1/1	1/1	2/2	1/1			4/5	12/14		
	TIPC												1/1	1/1	1/1	2/3	2/3	1/1		3/3	10/12		
	CFZ		1/1								2/4	1/1		1/1						2/2	7/9		
<i>Acinetobacter</i> spp.	BRL28500										1/1	3/3		1/1							5/5		
	TIPC							1/1		1/1	1/1	1/2			1/1					1/1	6/7		
	CFZ							1/1				2/2	2/3		1/1			1/1			7/8		
<i>Alcaligenes</i> spp.	BRL28500	1/1								1/1				1/1							4/4		
	TIPC									1/1	1/1				0/1						4/6		
	CFZ									2/3	1/1	1/1		0/1	1/1	1/1			1/2		6/8		
Others	BRL28500									1/1					1/1	2/2	0/1	1/1		0/1	3/4	8/11	
	TIPC														4/4	1/1				3/3	2/3	1/1	11/12
	CFZ									1/1		2/2	2/2	2/2	1/1		1/1			1/2	1/1	11/12	
Sub total	BRL28500	1/1	—	1/1	1/1	4/4	6/6	7/7	8/9	9/10	11/11	8/10	13/14	5/7	10/13	9/14	1/2	0/1	24/29	118/140			
	TIPC	—	—	—	—	1/1	9/9	6/7	11/11	3/3	4/7	12/22	10/12	6/9	8/12	3/5	6/9	19/33	24/32	121/172			
	CFZ	2/2	1/1	12/12	14/14	4/4	5/5	4/4	9/13	4/10	6/10	10/14	11/15	5/8	6/8	1/6	2/3	1/3	15/21	112/153			
Total	BRL28500	1/1	—	1/1	2/2	4/4	8/8	9/10	11/13	9/10	12/12	14/17	24/28	14/16	11/14	9/14	1/2	3/5	26/33	159/190			
	TIPC	1/1	—	—	—	2/2	10/10	10/11	14/14	6/6	6/9	19/29	19/25	8/11	9/13	5/7	6/9	21/26	36/46	172/229			
	CFZ	3/3	1/1	13/13	15/15	4/4	6/6	7/7	15/19	5/11	9/18	23/29	15/23	6/9	8/10	1/6	3/4	1/3	26/32	161/213			

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

G  
(-)

Table 16 Clinical assessment by doctors

Drug	No. of cases	Clinical assessment				Ex. + Go. rate (%)	Statistical analysis
		Excellent	Good	Fair	Poor		
BRL 28500	110	38	36	13	23	74/110 (67.3%)	P<0.01 H=10.7761 BRL 28500
TIPC	124	22	38	23	41	60/124 (48.4%)	
CPZ	119	29	36	26	28	65/119 (54.6%)	P<0.01 TIPC N.S. N.S. CPZ

Ex.: Excellent, Go.: Good.

Table 17 Side effect

Drug	Sex	Age	Type of side effect	Appearing date	Administration	Severity of symptoms	Relation to the drug	Incidence (%)	Statistical analysis
BRL 28500	M	55	Nausea	2nd day	Discontinued	+	Possible	1/158 (0.6%)	N.S. $\chi^2=5.231$ (df=2)
TIPC	M	75	Vertigo	1st day	Discontinued	+	Definite	3/159 (1.9%)	
	M	65	Eruption	1st day	Discontinued	+	Definite		
			Redness			+	Definite		
M	57	Itching	1st day	Continued	+	Definite			
CPZ	M	63	Vessel pain	1st day	Continued	+	Probable	7/158 (4.4%)	
	M	66	Nausea	4th day	Discontinued	+	Probable		
	M	56	Vomiting	1st day	Discontinued	+	Probable		
	F	63	Headache	5th day	Continued	+	Possible		
	M	45	Eruption	3rd day	Discontinued	+	Possible		
	M	45	Redness	4th day	Continued	+	Probable		
	F	22	Palpitation	4th day	Continued	+	Probable		
F	22	Wheal	1st day	Discontinued	+	Definite			
		Itching			+	Definite			
M	67	Diarrhea	2nd day	Discontinued	+	Definite			

67.3%, 48.4% および 54.6% で、BRL 28500 の成績が最も高く、また UTI 薬効評価基準による判定でも各々 64.5%, 47.6% および 53.8% であり BRL 28500 群の成績が最も優れていた。この BRL 28500 群の有効率は先に行なわれた全国集計の成績<sup>1)</sup> (主治医判定: 70.9%, UTI 判定: 67.9%) に比べ若干低いものの、ほぼ同程度の成績であった。

今回の BRL 28500 群の有効率は CPZ 群の成績を 10% 以上上回っていたが有意差にはならず、一方、TIPC 群に対しては有意に優れた成績であった。今回の検討では MIC の点で BRL 28500 に比べ CPZ が優れていたものの、CPZ 群の臨床効果にその成績が反映されなかったのは、排泄経路の差にその一因があるものと考え

えられた。また、有意差のみられた TIPC 群との比較において BRL 28500 群と TIPC 群についてのみ、膿尿および細菌尿に対する効果をみみると、膿尿に関しては大差がみられなかったが、細菌尿において BRL 28500 群の方が有意差にはならなかったが相当優っていたため (BRL 28500 群: 60.9%, TIPC 群: 41.9%), この細菌尿の影響が総合有効率に反映されたものと思われる。

一方、UTI 群別の総合有効率は第 1 群において、BRL 28500 群は 76.5% の有効率を示し、他の薬剤群 (TIPC 群: 40.9%, CPZ 群: 41.2%) を大きく上回っていた。また第 5 群においても BRL 28500 が他の 2 群より優れ、第 6 群では CPZ 群との間には差がみられなかったが、TIPC 群よりかなり優れていた。これらの中

Table 18 Changes in laboratory test results

Items	Drug	Total No. of cases	Doctor's evaluation								Un-changed	Improved	
			Aggravated (Relation to drug)						Sub total (%)	Un-changed			Improved
			Definite	Probable	Possible	Sub total (%)	Probably not	Definitely not					
RBC	BRL 28500	141			1	1(0.7)	1	4	5(3.5)	128	7		
	TIPC	140					1	5	6(4.3)	127	7		
	CPZ	148					4	1	5(3.4)	139	4		
Hb	BRL 28500	141			1	1(0.7)	1	3	4(2.8)	127	9		
	TIPC	140					1	6	7(5.0)	129	4		
	CPZ	148					4	1	5(3.4)	139	4		
Ht	BRL 28500	141			1	1(0.7)	1	4	5(3.5)	129	6		
	TIPC	140					6	6	6(4.3)	128	6		
	CPZ	148					4	2	6(4.1)	137	5		
WBC	BRL 28500	141			1	1(0.7)	2	10	12(8.5)	102	26		
	TIPC	139					4	3	7(5.0)	103	29		
	CPZ	147					1	2	3(2.0)	123	21		
Baso.	BRL 28500	61								61			
	TIPC	64					1			64			
	CPZ	65							1(1.5)	64			
Eosino.	BRL 28500	63			3	3(4.8)	1		1(1.6)	57	2		
	TIPC	66						1	1(1.5)	63	2		
	CPZ	65			1	1(1.5)	1	1	2(3.1)	59	3		
Neu.	BRL 28500	64		1		1(1.6)		1	1(1.6)	54	8		
	TIPC	66					1		1(1.5)	57	8		
	CPZ	66							52	14			
Lym.	BRL 28500	63					1	1	1(1.6)	58	4		
	TIPC	66							1(1.5)	55	10		
	CPZ	66			1	1(1.5)			54	11			
Mono.	BRL 28500	63					1	1	2(3.2)	58	3		
	TIPC	66						1	1(1.5)	64	1		
	CPZ	65					1		1(1.5)	62	2		
Platelet	BRL 28500	139						2	2(1.4)	134	3		
	TIPC	137					1	3	4(2.9)	128	5		
	CPZ	144					2		2(1.4)	139	3		
GOT	BRL 28500	140	1	1	2	4(2.9)		1	1(0.7)	127	8		
	TIPC	140		1	3	4(2.9)	2	1	3(2.1)	130	3		
	CPZ	146						1	1(0.7)	135	10		
GPT	BRL 28500	140	1		1	2(1.4)	1		1(0.7)	130	7		
	TIPC	139		1	4	5(3.6)	1	4	5(3.6)	127	2		
	CPZ	146		1	2	3(2.1)		1	1(0.7)	133	9		
Al-P	BRL 28500	139	1		1	2(1.4)		2	2(1.4)	128	7		
	TIPC	139		1	2	3(2.2)		1	1(0.7)	130	5		
	CPZ	143		1		1(0.7)	3	2	5(3.5)	133	4		
r-GTP	BRL 28500	72			1	1(1.4)		2	2(2.8)	66	3		
	TIPC	67			1	1(1.5)		1	1(1.5)	63	2		
	CPZ	75		1	1	2(2.7)			71	4			
LDH	BRL 28500	77					1		1(1.3)	69	7		
	TIPC	73						1	1(1.4)	66	6		
	CPZ	79			1	1(1.3)	1	2	3(3.8)	71	4		
BUN	BRL 28500	138		1	1	2(1.4)	1	4	5(3.6)	119	12		
	TIPC	141					3	1	4(2.8)	121	16		
	CPZ	147						3	3(2.0)	125	19		
Creatinine	BRL 28500	138		1	1	2(1.4)		2	2(1.4)	126	8		
	TIPC	141					1		1(0.7)	129	11		
	CPZ	147						2	2(1.4)	136	9		
No. of patients with aggravated laboratory test results		BRL 28500	12				37						
		TIPC	5				42						
		CPZ	6				38						

Table 19 Cases with aggravation in laboratory test results

Drug	Sex	Age	Items and changes of abnormal values	Ratio of appearance	Statistical analysis
BRL28500	F	69	RBC (463 → 374 → 392), Hb (13.6 → 11.2 → 12.1*), Ht (41.7 → 35.0 → 35.8*), WBC (5,000 → 2,100 → 3,400*)	12/141 (8.5%)	N.S. $\chi^2=4.179$ (df=2)
	M	81	Eosino. (6 → 17 → 6*)		
	M	33	Eosino. (1 → 10%)		
	M	76	Eosino. (6.3 → 10.5%)		
	F	75	Neu. (66 → 29%)		
	M	81	GOT (33 → 41)		
	M	81	GOT (22 → 49 → 27*)		
	M	70	GOT (17 → 38), GPT (7 → 41)		
	M	60	GOT (20 → 91 → 22*), GPT (32 → 240 → 32*), Al-P (9.7 → 33.7 → 10.3*)		
	M	54	Al-P (123 → 179 → 95*), $\gamma$ -GTP (66 → 94 → 57*)		
TIPC	M	82	GOT (18 → 61 → 44*), GPT (8 → 45 → 38*)	5/141 (3.5%)	N.S. $\chi^2=4.179$ (df=2)
	F	77	GOT (33 → 72 → 33*), GPT (17 → 43 → 19*)		
	M	50	GOT (27 → 39), GPT (28 → 78), Al-P (10.2 → 13.0)		
	M	20	GOT (57 → 75 → 45*), GPT (67 → 101 → 41*), Al-P (29.9 → 35.0 → 13.2*)		
	M	69	GPT (20 → 41 → 26*), Al-P (185 → 300 → 248*), $\gamma$ -GTP (26 → 98 → 63*)		
CPZ	F	51	Lymph. (26 → 9 → 16%)	6/148 (4.1%)	N.S. $\chi^2=4.179$ (df=2)
	M	25	Eosino. (0 → 7%), GPT (33 → 46)		
	F	42	GPT (30 → 43 → 14.9*)		
	F	48	$\gamma$ -GTP (28 → 60)		
	M	58	LDH (196 → 307)		
M	45	GPT (23 → 44 → 10*), Al-P (9.5 → 23.7 → 7.5*), $\gamma$ -GTP (134 → 294 → 97*)			

\* follow-up data

とくに第1群および複数菌感染群 (第5群と第6群) においては、3群間に有意差がみられたが、これは BRL 28500 群の成績が TIPC 群を有意に上回っていたためである。この第1群と複数菌感染群における BRL 28500 群および TIPC 群の膿尿に対する効果は、第1群が各々 64.7%, 40.9%, 複数菌感染群が 32.7%, 20.6% といずれも BRL 28500 群の方が優れていたが、有意差はみられなかった。一方、これらの群の細菌尿に対する効果に関しても、第1群が各々 70.6%, 31.8%, 複数菌感染群が 52.7%, 27.9% とやはり BRL 28500 群が TIPC 群に比べ相当優ってはいたが、有意差は得られず、複数菌感染群においてのみその傾向が認められた。したがって総合臨床効果において、第1群と複数菌感染群に有意差が生じたのは、第1群、複数菌感染群ともに膿尿に対す

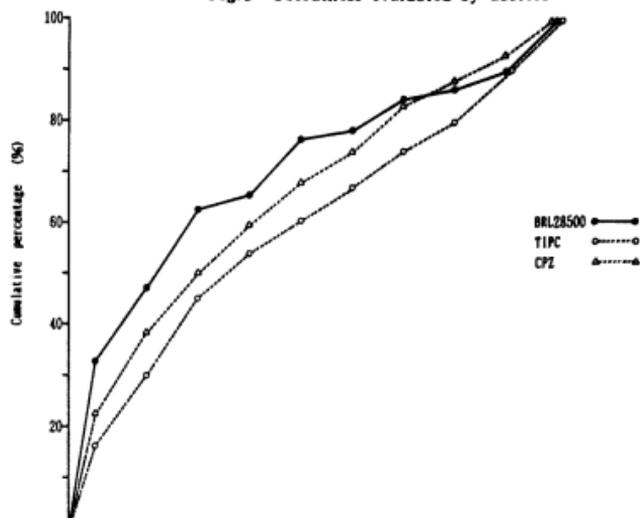
る効果と細菌尿に対する効果が相まって生じたものと考えられる。

カテーテルの有無別の検討でも、カテーテル非留置群の総合臨床効果には3群間に大きな差はみられなかったが、カテーテル留置群 (第1群および第5群) において BRL 28500 群の有効率 (57.5%) が、TIPC 群 (27.6%) および CPZ 群 (31.5%) より有意に優れていた。

### 3. 細菌学的効果について

BRL 28500 群の細菌消失率はグラム陽性菌に対しても、グラム陰性菌に対しても各々 82.0%, 84.3% と 80% を上回っており、全体でも約 84% と、TIPC 群の 75%, CPZ 群の 76% を上回る優れた成績であったが、とくにグラム陰性菌に関しては、BRL 28500 群の消失率が TIPC 群 (70.9%) より有意に高く、また CPZ 群

Fig.5 Usefulness evaluated by doctors



Usefulness (mm)	100~91	90~81	80~71	70~61	60~51	50~41	40~31	30~21	20~11	10~0	Total	Statistical analysis
BRL28500	36 (32.7)	16 (47.3)	17 (62.7)	3 (65.5)	12 (76.4)	2 (78.2)	7 (84.5)	2 (86.4)	4 (90)	11 (100)	110	P<0.05 N=8,879 BRL28500 P<0.05 TIPC N.S. N.S. CPZ
TIPC	20 (16.1)	17 (29.8)	19 (45.2)	11 (54.0)	8 (60.5)	8 (66.9)	9 (74.2)	7 (79.8)	13 (90.3)	12	124	
CPZ	27 (22.7)	19 (38.7)	14 (50.4)	11 (59.7)	10 (68.1)	7 (73.9)	11 (83.2)	6 (88.2)	6 (93.3)	8	119	

Drug	No. of cases	Mean	S. D.	Statistical analysis
BRL28500	110	68.6	31.7	P<0.05 F=3.884 BRL28500 P<0.05 TIPC N.S. N.S. CPZ
TIPC	124	57.3	31.1	
CPZ	119	63.3	30.1	

(73.2%)に対しても高い傾向がみられた。BRL 28500 群が TIPC 群より有意に高い消失率を示した最大の原因は、*E. coli* と *Klebsiella* spp. の消失率の差にあると考えられる。すなわち、両菌種に対する BRL 28500 群の消失率は各々 100%、91.7% と極めて優れていたが、TIPC 群の消失率は各々 68.2%、53.8% とやや低く、*E. coli* では BRL 28500 群がこれを有意に上回っており、また *Klebsiella* spp. では TIPC 群よりかなり上回っていた結果による。

そこで、これら両菌種について  $\beta$ -lactamase 産生菌の割合をみると、いずれも約 80~90% が  $\beta$ -lactamase 産生菌であり、上述の結果は BRL 28500 が  $\beta$ -lactamase に対して極めて安定で、臨床的にも  $\beta$ -lactamase 産生菌に対して高い消失率の得られることを証明

したものと見え、TIPC に CVA を配合した意義が充分発揮されている。

グラム陽性菌に関しては、*E. faecalis* に対する BRL 28500 群の消失率は 88.0% と優れていたが、TIPC 群も 87.0% と高い消失率が認められている。

BRL 28500 群の個々の菌種に対する消失率も、*E. coli*、*Klebsiella* spp. および *E. faecalis* は前述したように各々 100%、91.7% および 88% であるが、このほか *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *Alcaligenes* spp. なども 100%、*Serratia* 属全体が 85.7% (*S. marcescens*: 82.4%), *Pseudomonas* 属全体が 70.3% (*P. aeruginosa* 60.9%) などと広いスペクトラムにわたって強い抗菌活性が発揮されていた。これらの菌種はいずれも複雑性尿路感染症からの分離頻度が高く、また、いわゆる日



TIPC 群に比べて有意に高く、また CPZ 群に比べてもより高い評価がなされ、BRL 28500 が臨床的に使用価値の高いことが示されている。

以上の詳細な検討より、BRL 28500 は *Enterococcus* 属、*Serratia* 属および *Pseudomonas* 属などを含む幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、 $\beta$ -lactamase 産生菌の多い今日の複雑性尿路感染症に対しても安全で優れた臨床効果が発揮される有用性の高い薬剤と考えられる。

#### 文 献

- 1) ROLINSON, G. N.: Naturally-occurring  $\beta$ -lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J. Antibiotics* 29: 668~669, 1976
- 2) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11: 852~857, 1977
- 3) DURKIN, J. P. & T. VISWANATHA: Clavulanic acid inhibition of  $\beta$ -lactamase I from *Bacillus cereus* 569/H. *J. Antibiotics* 31: 1162~1169, 1978
- 4) LANDUYT, H. W. V.; B. DENOLF & A. LAMBERT: Comparative activity of ticarcillin and ticarcillin plus clavulanic acid against  $\beta$ -lactamase-producing clinical isolates: Proceedings of the 12th International Congress of Chemotherapy 1: 767~770, 1981
- 5) HUNTER, P. A.; K. COLEMAN, J. FISHER & D. TAYLOR: *In vitro* synergistic properties of

clavulanic acid, with ampicillin, amoxicillin and ticarcillin. *J. Antimicrob. Chemother.* 6: 455~470, 1980

- 6) 西浦常雄: BRL 28500, 泌尿器科領域。第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, 東京, 1985
- 7) 大越正秋 (UTI 研究会), 他: UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。*Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 8) 大越正秋 (UTI 研究会), 他: UTI 薬効評価基準 (補遺)。*Chemotherapy* 28: 1351~1358, 1980
- 9) 大越正秋 (UTI 研究会), 他: UTI 薬効評価基準 (追加暫定案)。1982
- 10) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1979
- 11) YAMAHARA, M.; M. HORIE, K. ISOGAI, P. K. CHANG, N. KATOH, M. KANEMATSU, Y. BAN & T. NISHIURA: Detection of  $\beta$ -lactamase in urine and its significance in chemotherapy for urinary tract infection. *Recent Advances in Chemotherapy* (Ed. by JOJI ISHIGAMI), Antimicrobial section, pp. 2278~2279, University of Tokyo Press, Tokyo, 1985
- 12) 河田幸道: 第 3 世代セフェム系抗生物質 (その有用性について) 泌尿器科。 *診断と治療* 71: 1405~1410, 1983
- 13) 河田幸道: 複雑性尿路感染症に対する Ceftriaxone と Cefotaxime の比較検討。 *Chemotherapy* 34: 888~907, 1979
- 14) 斎藤 篤: BRL 28500, 副作用。第 33 回日本化学療法学会, 新薬シンポジウム, 東京, 1985

CLINICAL APPRAISAL OF BRL 28500 (CLAVULANIC  
ACID-TICARCILLIN) IN COMPLICATED  
URINARY TRACT INFECTION

—A WELL CONTROLLED STUDY WITH TICARCILLIN  
AND CEFOPERAZONE—

YOSHIHITO BAN

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

YOSHIAKI KUMAMOTO and SHIGERU SAKAI

Department of Urology, Sapporo Medical College

SEIGI TSUCHIDA

Department of Urology, Akita University, School of Medicine

TADAO NIJIMA and HIROICHI KISHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

SHINICHI MITSUHASHI

Urological Clinic, Tokyo Kosei Nenkin Hospital

RYUICHI KITAGAWA

Department of Urology, Juntendo University, School of Medicine

TOYOHEI MACHIDA

Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine

MASAAKI OHKOSHI, NOBUO KAWAMURA and KEISHI OKADA

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

HARUO HISAZUMI and MITSUO OHKAWA

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Fukui Medical School

YOSHIO ASO

Department of Urology, Hamamatsu University, School of Medicine

KOJI OBATA

Department of Urology, Nagoya Second Red Cross Hospital

YORIO NAIDE and KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Fujita-Gakuen Health University, School of Medicine

JUICHI KAWAMURA

Department of Urology, Mie University School of Medicine

SADAO KAMIDONO

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

HIROYUKI OHMORI and HIROMI KUMON

Department of Urology, Okayama University Medical School

HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine, The University of Tokushima

YUKITOSHI FUJITA

Department of Urology, Kochi Medical School

JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

YUTAKA SAITOH

Department of Urology, Nagasaki University, School of Medicine

YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

TSUNEO TANAKA

Faculty of Medicine, University of Tokyo

Recently, the number of  $\beta$ -lactamase producing organisms isolated from urinary tract infections has increased. This phenomenon is almost certainly because of the extremely high usage of  $\beta$ -lactam antibiotics, and it has created a need for the development of antimicrobial agents which are stable to  $\beta$ -lactamases. BRL 28500, which is a new formulation of a  $\beta$ -lactam antibiotic, ticarcillin (TIPC), and a  $\beta$ -lactamase inhibitor, clavulanic acid (CVA) (ratio of TIPC to CVA is 15:1), is a promising new antimicrobial agent. *In vitro* studies have already shown this preparation to have strong activity against  $\beta$ -lactamase producing organisms.

We carried out a well-controlled comparison of BRL 28500, ticarcillin (TIPC) and cefoperazone (CPZ) in the treatment of complicated urinary tract infections in the following manner. Patients who were over 16 years old and had an underlying urinary tract disease, bacteriuria of more than  $10^4$  CFU/ml and pyuria of more than 5 WBCs/HPF ( $\times 400$ ) of urine were randomly assigned to receive 1.6 g of BRL 28500, 1.5 g of TIPC or 1.0 g of CPZ twice a day for 5 days by intravenous injection. The overall clinical efficacy of each regimen was evaluated according to the criteria proposed by the "UTI Committee in Japan" as excellent, moderate or poor (including failed cases) based on the improvement in both the bacteriuria and pyuria.

A total of 476 patients were treated, and 110, 124 and 119 patients received BRL 28500, TIPC and CPZ, respectively, were found to be evaluable for the clinical efficacy. No significant differences in various background characteristics were observed among the treatment groups. The efficacy rates, which were calculated based on the excellent and moderate responses, were 64.5%, 47.6%, and 53.8%, in the BRL 28500, TIPC and CPZ patient groups.

The efficacy rate with BRL 28500 (64.5%) was significantly higher than that with TIPC (47.6%), but no significant difference was observed between the efficacies of BRL 28500 and CPZ, or TIPC and CPZ. Especially in the patients with polymicrobial infections and patients with monomicrobial infections due to indwelling catheters, the efficacy rate with BRL 28500 was found to be significantly higher than that with TIPC.

Bacteriologically, the eradication rates with BRL 28500, TIPC and CPZ were 84%, 75% and 76%, respectively. Although the eradication rate with BRL 28500 was the highest, no significant differences

were observed among those eradication rates. However, against *E. coli*, and gram-negative rods as a whole, BRL 28500 showed significantly higher eradication rates than did TIPC. Against  $\beta$ -lactamase producing organisms, the eradication rate with BRL 28500 (83.9%) was also higher than those with TIPC (72.3%) and CPZ (73.7%). This tendency was particularly clear in relation to  $\beta$ -lactamase producing gram-negative rods.

Especially against *Klebsiella* spp. strains producing large amounts of  $\beta$ -lactamase, BRL 28500 and CPZ also exhibited higher eradication rates (100%, 91% respectively) than TIPC (33%). The eradication rate with BRL 28500 against  $\beta$ -lactamase highly-producing *E. coli* (100%) was also revealed to be much higher than that with TIPC (40%).

Clinical adverse reactions, consisting mainly of gastrointestinal and allergic reactions, were observed in 1, 3 and 7 cases in the BRL 28500, TIPC and CPZ treatment groups, respectively. Laboratory adverse reactions, mainly hepatic function disorders, were recorded in 12, 5 and 6 cases in the BRL 28500, TIPC and CPZ groups. These adverse reactions were all mild and transient, and the treatment groups showed no significant differences in the appearance rates of those reactions. The patients' tolerance of each of BRL 28500, TIPC and CPZ was thus good.

Regarding the assessment of the clinical utility, which was judged by each doctor in consideration of the clinical efficacy and adverse reactions, etc, BRL 28500 was concluded to be the most useful of these drugs, with a significant difference between BRL 28500 and TIPC.

Based on the results obtained in the present study, we concluded that (1) BRL 28500 is very effective against most kinds of bacteria, including those producing  $\beta$ -lactamase, and (2) BRL 28500 is more useful than TIPC and as useful as CPZ in the treatment of complicated urinary tract infections.