

BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の呼吸器感染症における *H. influenzae* に対する治療効果

荒井 澄夫*・小西 一樹・西岡 きよ・滝島 任

東北大学医学部第一内科教室

(*現, 熊本大学医学部微生物学教室)

新しい β -lactamase 阻害剤 Clavulanic acid を含有する BRL25000 について抗菌力および臨床使用から次の成績を得た。

1) 抗菌力: 呼吸器感染症患者の喀痰から分離された菌株について MIC を測定し, *H. influenzae* に対し強い抗菌力を有するとともに Amoxicillin 耐性菌に対しても低い MIC を示した。また *K. pneumoniae* に対しても強い抗菌力を示した。このことから Clavulanic acid が細菌の産生する β -lactamase を阻害し, β -lactam 系抗生物質の抗菌力を発揮させると考えられた。

2) 臨床成績: 慢性呼吸器感染症 14 例について本剤を投与し, 検討した。なお, 起炎菌はすべて *H. influenzae* が 10^7 cells/ml 以上喀痰から分離された症例である。効果判定は, 著効 6 例, 有効 4 例, やや有効 3 例, 無効 1 例であった。 β -lactamase 産生 *H. influenzae* 感染症 3 例については全例著効であった。

副作用は下痢, 胃部不快感, 悪心が各 1 例に認められた。血液, 生化学的検査では全例に異常は認められず, また発疹などの皮膚症状も認められなかった。

慢性呼吸器感染症における化学療法は β -lactam 系の新しい抗生物質の開発や, 起炎菌の同定法などの進歩に伴い急速な進展が認められている。

一方, 呼吸器感染症における起炎菌として重要な意義を有する *H. influenzae* は β -lactam 系抗生物質, 特に penicillin 系抗生物質に対し, 従来より高い感受性を示し, 臨床的にはこれら抗生物質を使用することにより, 充分にその治療効果を期待し得た。しかしながら, 近年, 著者らは呼吸器感染症から分離された *H. influenzae* 中に penicillin 系抗生物質に対し耐性を示すものを発見し, β -lactamase 産生 *H. influenzae* の存在を報告した¹⁾。

今回は, 英国 Beecham 社で開発された β -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) と Amoxicillin (AMPC) の 1:2 の合剤である BRL25000²⁾ を *H. influenzae* を起炎菌とする慢性呼吸器感染症に使用し, その効果を検討するとともに, 本剤の喀痰への移行, 抗菌力なども合わせて検討したので報告したい。

I. 抗 菌 力

1. 使用菌株および方法

1) 使用菌株

呼吸器感染症の喀痰から定量培養法により 10^7 cells/ml 以上分離され, その起炎菌としての意義の明らかな *H. influenzae* 104 株および *K. pneumoniae* 62 株を用

いた。*H. influenzae* 104 株のうち 12 株は β -lactamase 産生株である。

2) 薬剤感受性測定

MIC 測定は日本化学療法学会標準法³⁾による寒天平板希釈法により行なった。*H. influenzae* の増菌, 感受性測定には 3% Fildes enrichment (Difco) 加 Trypticase soy broth (BBL) で増菌, 5% Fildes enrichment 加 Mueller hinton 寒天培地で測定した。*K. pneumoniae* の増菌, 感受性測定には Trypticase soy broth (BBL), 感受性ディスク用培地 (栄研) を用いた。両菌とも 18 時間増菌後, 滅菌生理食塩水で希釈し 10^6 cfu/ml に調整したものをタイピングアパラートを用いて測定培地に接種し, 37°C, 24 時間培養後測定した。

3) β -lactamase test

CATLIN⁴⁾, 西岡ら⁵⁾の報告したヨード法によった。

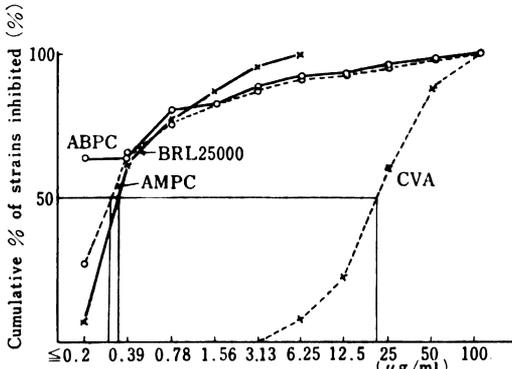
2. 実験結果

1) *H. influenzae* に対する抗菌力

BRL25000, Ampicillin (ABPC), AMPC, CVA の抗菌力測定結果を Fig. 1 に示した。BRL25000 はすべての *H. influenzae* を $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止するのに対し, ABPC, AMPC は各々 8 株, 9 株の菌が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した。また CVA 単独では, 全株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した。

2) β -lactamase 産生 *H. influenzae* に対する抗菌力

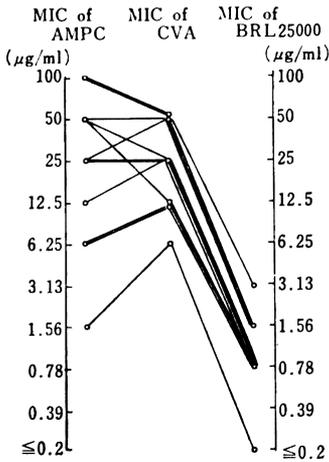
Fig. 1 Susceptibility of *H. influenzae* (104 strains)



ABPC	66	17	3	6	4	1	3	2	2
AMPC	29	39	11	7	4	5	1	3	2
CVA					8	16	40	28	12
BRL 25000	6	57	18	9	9	5			

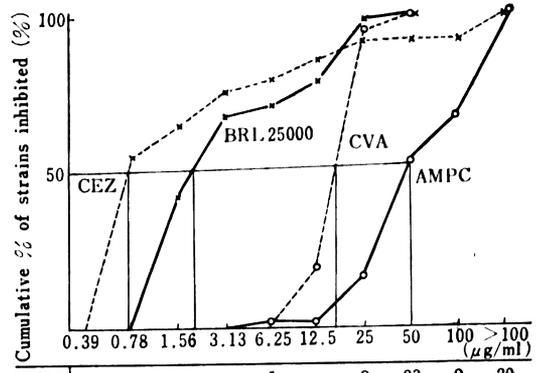
β -lactamase positive : 12strains
 Inoculum : 10^6 cfu/ml
 Medium : Mueller hinton medium supplemented with 5% Fildes enrichment

Fig. 2 Susceptibility of β -lactamase positive *H. influenzae* (12 strains)



β -lactamase 産生 *H. influenzae* 12 株について AMPC, CVA および BRL25000 の MIC 測定結果を Fig. 2 に示した。1 株を除いては AMPC に対して高い MIC を示し (6.25~100 $\mu\text{g/ml}$)、また CVA 単独に対しても高い MIC を示すが、BRL25000 に対しては $\leq 0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。すなわち AMPC に CVA を添加することによって約 10 倍から 30 倍の AMPC 抗菌力の増強作用が認められたことになる。

Fig. 3 Susceptibility of *K. pneumoniae* (62 strains)



AMPC		1	9	23	9	20
CVA			12	47	3	
BRL 25000		26	16	2	5	12
CEZ	34	6	7	2	4	4

Inoculum : 10^6 cfu/ml

3) *K. pneumoniae* に対する抗菌力

BRL25000, AMPC, CVA, Cefazolin (CEZ) の抗菌力測定結果を Fig. 3 に示した。AMPC の *K. pneumoniae* に対する MIC は高く、50% の株を阻止する濃度は 50 $\mu\text{g/ml}$ であったのに対し、BRL25000 では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と約 25 倍の抗菌力の増強が認められた。また本実験における CEZ の抗菌力は約 50% の株が 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で阻止され、BRL25000 よりもやや低い MIC を示した。

II. 臨床的検討

1) 対象

Table 1 に示すように、昭和 55 年 4 月より昭和 56 年 4 月までに当科に入院または通院の呼吸器感染症患者 14 名を対象とした。年齢は 39 歳から 75 歳までの男子 12 名、女子 2 名で疾患別では、肺気腫 2 例、細気管支拡張症 4 例、慢性気管支炎 7 例、肺炎 (肺臓炎) 1 例である。なお、症例 1 と 4 および 2 と 14 は同一患者であり、感染増悪期に各々投与量を変えて効果を検討した。起炎菌はすべて *H. influenzae* が 10^7 cells/ml 以上喀痰より分離された症例で、また、 β -lactamase 産生 *H. influenzae* は症例 1, 4, 7 から分離された。

2) 投与方法および効果判定

投与量は症例より異なり 1 回量 0.375~0.750g を 1 日 3~4 回にわたり投与した。投与期間は 7~34 日である (Table 1)。効果判定は次の基準によった。

著効：病原菌の消失が認められ、発熱を伴う症例では 48 時間以内に下熱し、臨床症状改善が速やかなもの。

有効：病原菌の消失または減少があり、臨床症状の改

Table 1 Summary of therapy with BRL25000

Case No.	Name	Age Sex	Body weight	Diagnosis (Underlying disease)	Severity of illness	Chief complaint		Causative organisms (cells)		Days admin. Dose(g) × times	Total dose (g)
						Before	After	Before	After		
1	M. T.	75 M	56	Pulmonary emphysema	Moderate	Cough Fever (37.4°C)	Decreased Disappeared	<i>H. influenzae</i>	N.F.**	16 0.375 × 4	24.0
2	S. W.	55 M	65	Chr. bronchitis	Moderate	Cough Sputum Dyspnea	Unchanged Decreased Unchanged	<i>H. influenzae</i> (10 ⁶)	<i>H. influenzae</i> (10 ⁶)	15 0.750 × 3	33.75
3	J. T.	63 M	52	Pneumonitis (Operated esophageal carcinoma)	Moderate	Cough Sputum Dyspnea	Decreased Unchanged Unchanged	<i>H. influenzae</i> (10 ⁶) <i>S. pneumoniae</i> (3 × 10 ⁷)	N.F.**	9 0.375 × 4	13.5
4	M. T.	75 M	56	Pulmonary emphysema	Mild	Cough Sputum	Decreased Unchanged	<i>H. influenzae</i> (10 ⁶) <i>S. pneumoniae</i> (10 ⁷)	N.F.**	14 0.1875 × 2 × 3	15.75
5	M. Y.	46 M	43	Bronchiectasis	Moderate	Cough Sputum Dyspnea	Unchanged	<i>H. influenzae</i> (5 × 10 ⁵)	N.F.**	17 0.750 × 3	38.25
6	T. O.	51 M	69	Bronchiectasis (DM, HCM, IHD)	Moderate	Cough Sputum	Unchanged Decreased	<i>H. influenzae</i> (10 ⁶)	<i>H. influenzae</i> (10 ⁶)	19 0.1875 × 2 × 3	21.375
7	T. O.	70 M	82	Bronchiectasis (Hypertension, DM)	Moderate	Cough Sputum Dyspnea	Decreased Unchanged Decreased	<i>H. influenzae</i> (10 ⁶)	N.F.**	7 0.375 × 3	7.875
8	E. S.	54 M	51	Chr. bronchitis (Lung fibrosis)	Moderate	Cough Sputum	Unchanged	<i>H. influenzae</i> (10 ⁵)	N.F.**	7 0.375 × 3	7.875
9	T. O.	70 M	82	Chr. bronchitis (Hypertension, DM)	Moderate	Cough Sputum	Decreased	<i>H. influenzae</i> (10 ⁶)	<i>H. influenzae</i> (10 ⁷)	15 0.375 × 3	16.875
10	A. O.	71 F	45	Chr. bronchitis	Moderate	Cough Sputum Dyspnea	Unchanged	<i>H. influenzae</i> (10 ⁶)	<i>H. influenzae</i> (10 ⁶)	14 0.1875 × 2 × 3	15.75
11	K. T.	39 F	62	Chr. bronchitis (Polymyositis)	Moderate	Cough Sputum	Decreased	<i>H. influenzae</i> (5 × 10 ⁶)	<i>H. influenzae</i> (10 ⁶)	13 0.750 × 3	29.25
12	T. O.	70 M	82	Bronchiectasis (Hypertension, DM)	Moderate	Cough Sputum	Disappeared	<i>H. influenzae</i> (3 × 10 ⁷)	N.F.**	34 0.1875 × 2 × 3	38.25
13	T. O.	51 M	60	Chr. bronchitis	Moderate	Cough Sputum	Disappeared	<i>H. influenzae</i> (10 ⁶)	N.F.**	14 0.1875 × 2 × 3	15.75
14	S. W.	55 M	65	Chr. bronchitis	Moderate	Sputum	Decreased	<i>H. influenzae</i> (5 × 10 ⁷)	<i>H. influenzae</i> (10 ⁷)	16 0.1875 × 2 × 3	18.0

* *H. influenzae* producing β-lactamase

** N.F.: Normal flora

Table 2 Summary of clinical and organic effects by BRL25000 therapy

Case No.	Clinical effect	Causative organisms	β -lactamase	Results of therapy	
				Symptom	Organism
1	Excellent	<i>H. influenzae</i>	+	Decreased	Disappeared
2	Good	<i>H. influenzae</i>	-	Partial decreased	Decreased
3	Excellent	{ <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	-	Partial decreased	Disappeared
4	Excellent	{ <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	+	Partial decreased	Disappeared
5	Fair	<i>H. influenzae</i>	-	Unchanged	Disappeared
6	Fair	<i>H. influenzae</i>	-	Partial decreased	Persisted
7	Excellent	<i>H. influenzae</i>	+	Decreased	Disappeared
8	Fair	<i>H. influenzae</i>	-	Unchanged	Disappeared
9	Good	<i>H. influenzae</i>	-	Decreased	Decreased
10	Poor	<i>H. influenzae</i>	-	Unchanged	Persisted
11	Good	<i>H. influenzae</i>	-	Decreased	Decreased
12	Excellent	<i>H. influenzae</i>	-	Disappeared	Disappeared
13	Excellent	<i>H. influenzae</i>	-	Disappeared	Disappeared
14	Good	<i>H. influenzae</i>	-	Decreased	Decreased

Table 3 Summary of the antibiotics therapy before administration of BRL25000

Case No.	Drugs	Therapy before administration of BRL25000			Results of BRL25000	
		Daily dose (g)	Duration (day)	Causative organisms	Clinical effects	Bacteriological effects
2	AMPC	1.5	106	<i>H. influenzae</i>	Good	Decreased
3	CEX	1.0	20	{ <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	Excellent	Disappeared
4	Minomycin	0.2	155	{ <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	Excellent	Disappeared
5	SM-1652*	2.0 (D.I.)	11	<i>H. influenzae</i>	Fair	Disappeared
6	AMPC	2.0	50	<i>H. influenzae</i>	Fair	Persisted
7	Minomycin	0.4	56	<i>H. influenzae</i>	Excellent	Disappeared
8	AMPC	1.5	33	<i>H. influenzae</i>	Fair	Disappeared
10	AMPC	1.5	597	<i>H. influenzae</i>	Poor	Persisted

* Newly developed injectable cephalosporin antibiotic

善が緩やかなもの。

やや有効：病原菌の消失，減少または臨床症状の改善のどちらかが認められるもの。

無効：病原菌の消失および臨床症状の改善が共に認められないもの。

III. 結 果

1) 臨床効果

Table 1, 2 に示すように，咳，痰などの呼吸器感染症状の改善を認めたものは 11 例であり，このうち同時に菌の消失を認めたのは 6 例であり，すべて著効と判定した。なお，β-lactamase 産生 *H. influenzae* は 3 例ともに著効を示した (Case No. 1, 4, 7)。また菌の減少を伴ったものは 4 例に認められ，有効と判定した (Case No. 2, 9, 11, 14)。臨床症状の改善は認められたが菌の消失が認められなかった例 (Case No. 6) および症状の改善が認められないが菌の消失のみが認められたもの (Case No. 5, 8) はやや有効と判定した。無効は 1 例であった (Case No. 10)。

2) BRL25000 投与前薬剤の検討

Table 3 に本剤投与前の薬剤を示した。いずれも使用薬剤によって *H. influenzae* の消失を認め得なかった例 (8 例) であるが，BRL25000 の投与により，*H. influenzae* の消失を認めたのは 5 例，減少 1 例，不変 2 例であった。

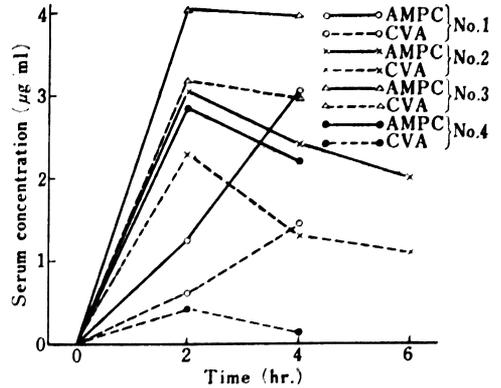
3) AMPC, CVA の血中，喀痰中濃度

臨床評価例とは別の呼吸器感染症 7 例について空腹時投与の AMPC, CVA の血中および喀痰中濃度を検討した。BRL25000 の 375 mg 1 回投与 4 例では Fig. 4 に示すように AMPC, CVA とともに 4 例中 3 例で投与後 2 時間で血中濃度のピークを示した。しかし，一般にその濃度は低く，その平均値は AMPC では，2 時間，4 時間の値は各々 2.79, 2.90 μg/ml, CVA では 1.62, 1.45 μg/ml であった。また喀痰中濃度では Fig. 5 に示すように 0.06 μg/ml 以上を示したものは AMPC で 2 例，CVA で 1 例であった。

本剤の 750 mg 投与 3 例では Fig. 6 に示すように AMPC, CVA とともに投与後 2 時間で血中濃度のピークを示し，その平均値は AMPC では，2 時間，3 時間，4 時間，6 時間の値は各々 6.95, 4.01, 2.01, 0.63 μg/ml であり，CVA では 5.84, 3.24, 1.78, 0.57 μg/ml であった。また喀痰中濃度は 375 mg 投与群に比較して AMPC では 3 例中 2 例に明らかに良好な移行が認められ (Case 5, 7)，その値は 0.25 μg/ml (Case 5, 4~6 時間)，および 0.13 μg/ml (Case 7, 2~3 時間) であった。(Fig. 7)

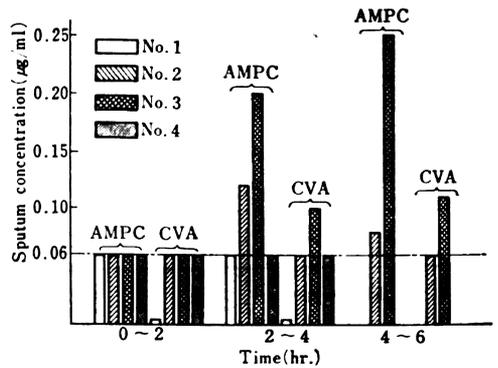
一方 CVA の喀痰中濃度では 3 例中 3 例に 0.06 μg/

Fig. 4 Serum concentration of AMPC and CVA after BRL25000 375 mg oral dose on 4 patients



No.	Drug	Time (hr.)		
		2	4	6
1	AMPC	1.25	3.03	—
	CVA	0.60	1.45	—
2	AMPC	3.05	2.40	2.00
	CVA	2.28	1.28	1.10
3	AMPC	4.02	3.95	—
	CVA	3.17	2.96	—
4	AMPC	2.83	2.20	—
	CVA	0.43	0.12	—
Mean	AMPC	2.79	2.90	2.00
	CVA	1.62	1.45	1.10

Fig. 5 Sputum concentration of AMPC and CVA after BRL25000 375 mg oral dose on 4 patients



No.	Drug	Time (hr.)		
		0-2	2-4	4-6
1	AMPC	<0.06	<0.06	—
	CVA	N.D.*	N.D.*	—
2	AMPC	<0.06	0.12	0.08
	CVA	<0.06	<0.06	<0.06
3	AMPC	<0.06	0.20	0.25
	CVA	<0.06	0.10	0.11
4	AMPC	<0.06	<0.06	—
	CVA	<0.06	<0.06	—
Mean	AMPC	<0.06	0.10	0.17
	CVA	<0.06	<0.06	0.07

*N.D.: Not detectable

Fig. 6 Serum concentration of AMPC and CVA after BRL25000 750 mg oral dose on 3 patients

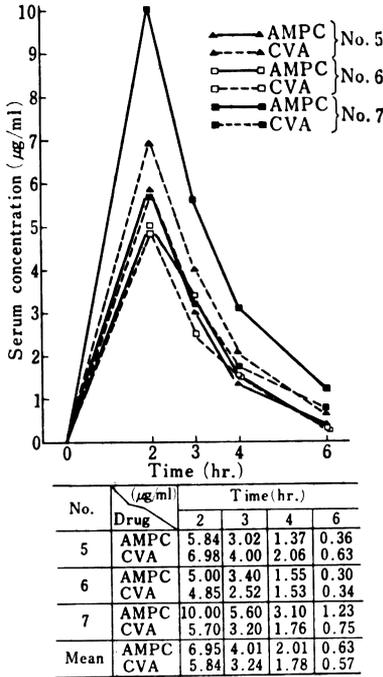
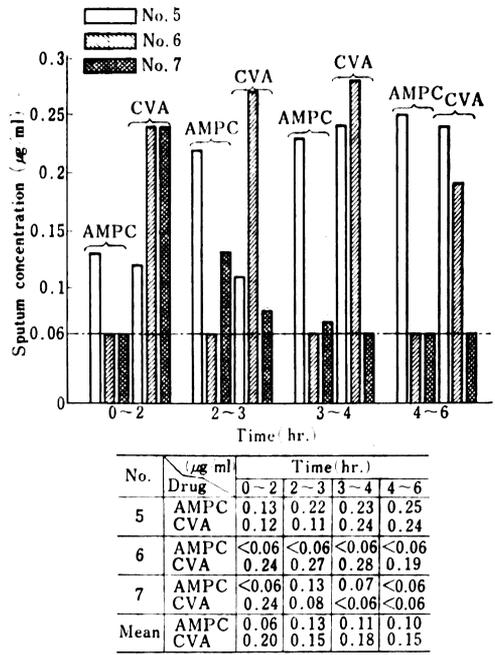


Fig. 7 Sputum concentration of AMPC and CVA after BRL25000 750 mg oral dose on 3 patients



ml 以上の移行が認められ、その最高値は 0.24 µg/ml (Case 7, 0~2 時間), 0.28 µg/ml (Case 6, 3~4 時間), 0.24 µg/ml (Case 5, 3~6 時間) であった。このことから BRL25000 の十分な喀痰中濃度を確保するためには本剤の 750 mg 以上の投与が必要であることが示唆された。

IV. 副作用

本剤投与前後における肝機能、腎機能を検査するとともに、投与中の発疹、白血球減少、悪心、嘔吐などの副作用を検討した。Table 4 に示すように本剤服用後胃部不快感を呈したもの 1 例 (Case No. 8)、悪心 1 例 (Case No. 10) が認められた。1 例に投与 13 日目に下痢 (Case No. 11) を認めた。これらはいずれも重症なものではなく、投与を継続し、治療終了とともにこれらの症状は消失した。末梢血、生化学的検査では特別な異常は認められなかった。全例に発疹等は認められなかった。

V. 考察

Clavulanic acid は β-lactamase 阻害剤として開発された新しい型の薬剤である。従来より種々の病原菌の β-lactam 系抗生物質に対する耐性化の一機構として β-lactamase 産生による耐性が問題となっていた⁹⁾。Clavulanic acid はこの点から β-lactam 系抗生物質の

使用範囲を拡大し得るものと考えられる。

一方、慢性呼吸器感染症の起炎菌として *H. influenzae* は極めて重要な位置を占めている⁷⁾。従来より本菌に対して β-lactam 系抗生物質が使われ、その臨床効果も十分に期待し得た。しかし、最近 β-lactam 系抗生物質に対して耐性を示す *H. influenzae* の報告がなされ⁸⁾、われわれも呼吸器感染症の喀痰中から β-lactamase 産生 *H. influenzae* を分離報告した¹⁾。今後呼吸器疾患での β-lactam 系抗生物質耐性 *H. influenzae* はその治療上大きな問題になるであろう。

BRL25000 の *in vitro* における抗菌力は *H. influenzae* および β-lactamase 産生 *H. influenzae* に対しても低い MIC を示した。また本剤は *K. pneumoniae* に対しても有効で AMPC の抗菌スペクトラムを拡大し得る可能性を有するものと考えられた。

BRL25000 の実際の呼吸器感染症への投与では 14 例中 13 例に何らかの有効性を示した。特に Case No. 1, 4, 7 の β-lactamase 産生 *H. influenzae* 感染症において著効の成績を得たことは、本剤の有用性を考慮する場合重要である。一方、本剤無効例 (Case No. 10) は AMPC に対しても無効を示し、*H. influenzae* が常時分離されている症例であり、しかも β-lactamase 非産生

Table 4 Effects of BRL25000 on clinical laboratory findings

Case No.	Total dose (days)	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Eos. (%)		Neutro. (%)		S-GOT (u)		S-GPT (u)		Al-P		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		Other findings (Side-effect)
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
1	24.0g (16)	447	461	13.4	13.9	38.9	40.5	11,500	8,400	0	1	69	63	17	22	9	17	5.1*	5.0*	14	12	1.1	1.0	-
2	33.75g(15)	543	571	16.2	16.6	48.3	49.1	16,000	7,000	1	6	86	53	19	17	16	18	65**	67**	13	14	1.0	1.1	-
3	13.5g (9)	364	375	11.7	11.7	34.1	35.2	6,500	8,000	0	1	82	78	25	38	70	61	8.7*	8.8*	24	28	1.0	1.1	-
4	15.75g(14)	433	461	13.0	13.9	37.6	39.9	6,600	5,400	8	9	55	57	27	21	22	18	62**	56**	15	16	1.4	1.4	-
5	38.25g(17)	525	534	15.7	16.6	45.9	46.8	7,000	9,100	3	5	62	72	34	23	35	23	60**	71**	13	13	1.0	0.9	-
6	21.375g(19)	540	527	15.7	16.0	45.4	44.4	8,700	6,500	0	0	38	38	28	38	20	36	5.0*	61**	17	19	1.1	1.1	-
7	7.875g(7)	577	547	18.3	17.3	51.3	47.6	10,300	8,600	2	1	32	31	25	34	18	27	9.5*	9.4*	16	17	1.1	1.3	-
8	7.875g(7)	395	413	12.5	13.2	37.9	39.4	5,200	5,000	10	45	22	16	17	8	17	8	5.0*	4.8*	13	15	0.7	0.7	Stomach discomfort 3rd day(Continued)
9	16.875g(15)	590	590	17.4	17.6	49.7	48.8	8,400	8,900	0	0	64	47	23	25	22	21	67**	70**	16	14	1.6	1.5	-
10	15.75g(14)	388		11.6		34.5		6,700		1	66		21	16		16		123**		10		0.9		Nausea 14th day (Continued)
11	29.25g(13)	411	435	12.5	13.7	36.7	39.3	5,600	6,400	1	2	55	64											Diarrhea 13th day (Continued)
12	38.25g(34)	587	570	17.3	17.0	48.8	48.1	7,800	7,400	0	1	52	44	23	23	20	21	67**	62**	12	12	1.5	1.5	-
13	15.75g(14)	519	517	15.6	14.9	42.9	42.7	5,700	5,800	1	4	46	38	22	28	18	20	5.0*	5.0*	19	15	1.1	1.2	-
14	18.0g (16)	509	507	15.6	15.7	46.0	46.5	7,800	7,400	0	5	54	49	21	23	19	18	68**	72**	13		1.2		-

B: Before, A: After, * : KA unit, ** : International unit

菌であった。

また、一部症例について喀痰中の AMPC, CVA の濃度を測定したが、AMPC は 2~3 時間喀痰中に抗菌活性を示し得る充分量が見出され、また CVA も検出されることから本剤の臨床効果はその喀痰中濃度からも充分に推定し得た。

本剤投与による重篤な副作用は認められず、1 例に胃部不快感、1 例に悪心、1 例に下痢が認められたが今後投与法の工夫などで改められるものと考えらる。

文 献

- 1) 西岡きよ, 荒井澄夫, 本田一陽, 会田 博, 滝島 任: 呼吸器感染症患者の喀痰より分離された β -lactamase 産生 *Haemophilus influenzae*. 医学のあゆみ 106: 199~200, 1978
- 2) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11 (5): 852~857, 1977
- 3) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. Chemotherapy 23 (8): 1~2, 1975
- 4) CATALIN, B. W.: Iodometric detection of *Haemophilus influenzae* beta-lactamase: Rapid presumptive test for ampicillin resistance. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7: 265~270, 1975
- 5) 西岡きよ, 佐藤裕子, 荒井澄夫, 滝島 任, 会田 博: 日常検査としての *Haemophilus influenzae* の β -lactamase test と抗生物質感受性. 臨床病理 29: 279~282, 1981
- 6) 松本慶蔵: インフルエンザ菌性慢性呼吸器感染症の基礎的臨床的研究. 感染症学雑誌 48: 117~125, 1974
- 7) KHAN, W.; S. ROSS, W. RODRIGUES, G. CONTRONI & A. K. SAZ: *Haemophilus influenzae* type b resistant to ampicillin. A report of two cases. J. A. W. A 229: 298~301, 1974

CLINICAL EFFECTS OF BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) ON CHRONIC RESPIRATORY INFECTIONS CAUSED BY *H. influenzae*

SUMIO ARAI*, KAZUKI KONISHI, KIYO NISHIOKA and TAMOTSU TAKISHIMA
 First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine
 (* Present address. Department of Microbiology, School of Medicine, Kumamoto University)

1) One hundred and four strains of *Haemophilus influenzae*, including 12 β -lactamase positive strains, and 62 strains of *Klebsiella pneumoniae* were tested for susceptibility to BRL25000, amoxicillin, clavulanic acid and cefazolin by a twofold agar dilution method using an inocula replicator. All of these microorganisms were isolated from the sputum of chronic respiratory infectious diseases. The inoculum size used for this study was 10^8 cells/ml. The most striking aspect of the results was the marked susceptibility of the β -lactamase positive *H. influenzae* to BRL25000, although clavulanic acid and amoxicillin were not effective. Also *Klebsiella pneumoniae* exhibited susceptibility to the BRL25000, in spite of the lack of susceptibility to amoxicillin.

2) BRL25000 was administered orally at daily doses of 1.125—2.25 g for 7—34 days to 14 cases of chronic respiratory tract infectious disease caused by *H. influenzae*, three of which were infected with β -lactamase producing *H. influenzae* (case 1, 4, 7). The results obtained showed that BRL25000 was effective in 13 cases including the three cases from which β -lactamase positive *H. influenzae* were isolated. The drug was not effective in one case isolated with a β -lactamase negative amoxicillin resistant strain of *H. influenzae*.

3) Gastrointestinal adverse reaction was observed in three cases.