

## BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の抗菌力および 呼吸器感染症に対する臨床的検討

渡辺 彰・大泉耕太郎・佐々木昌子  
青沼 清一・大沼 菊夫・今野 淳  
東北大学抗酸菌病研究所内科

$\beta$ -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid(CVA) と Amoxicillin (AMPC) およびそれらの 1:2 の配合剤である BRL25000 の 3 剤について各種臨床分離株に対する抗菌力を検討するとともに、BRL25000 の呼吸器感染症に対する臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。

黄色ブドウ球菌と大腸菌の AMPC 耐性株および肺炎桿菌のほぼ全株において CVA の併用による AMPC の抗菌力の著明な増強が認められた。エンテロバクター、セラチア、緑膿菌においては CVA の併用による AMPC の抗菌力の増強は小さかった。

呼吸器感染症 5 例 (肺炎 1 例, 気管支拡張症 2 次感染 1 例, 肺癌 2 次感染 3 例) に対する BRL25000 の臨床効果は著効 2 例, 有効 2 例, 無効 1 例であった。5 例中 4 例で喀痰から起炎菌を分離し、BRL25000 の投与により 3 例で菌消失が得られた。副作用として下痢を 1 例に認めた。

BRL25000 は、英国のピーチャム研究所で開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤の Clavulanic acid (CVA, クラブラン酸) と Amoxicillin (AMPC) との 1:2 の配合剤である。CVA は Fig. 1 に示す化学構造式を有する。CVA 自体の抗菌作用は非常に弱く、単独での使用はほとんど不可能であるが、各種細菌の産生する  $\beta$ -lactamase と不可逆的に結合してその活性を阻害する<sup>1,2)</sup>。CVA と AMPC との配合剤である BRL25000 では、 $\beta$ -lactamase 産生性の AMPC 耐性菌に対して相乗的な作用により AMPC 本来の抗菌作用が得られるだけでなく、さらに抗菌スペクトラムの拡大も得られるとされている<sup>3)</sup>。

今回、私どもは種々の臨床分離株に対する本剤の抗菌力を測定して CVA および AMPC と比較検討し、一部の株について簡便ヨード法<sup>4)</sup>により  $\beta$ -lactamase 活性を検討した。さらに呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討して臨床における本剤の位置づけを考察したので以下に報告する。

### I. 抗 菌 力

#### 1. 測定方法

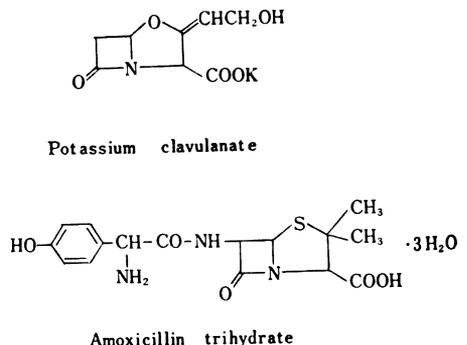
MIC の測定にはダイナテック MIC 2000 システム (Dynatech Laboratories Inc.) による液体培地希釈法を用いた。測定対象薬剤は BRL25000, AMPC, CVA の 3 剤である。BRL25000 の力価はその中に含まれる AMPC の量として表わした。対象とした菌は東北大学抗酸菌病研究所附属病院および仙台厚生病院において分離された以下の計 120 株である。全株が喀痰由来株であ

る。

<i>Staphylococcus aureus</i>	20 株
<i>Escherichia coli</i>	20 株
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20 株
<i>Enterobacter cloacae</i>	20 株
<i>Serratia marcescens</i>	20 株
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20 株

各薬剤の倍数希釈系列を Heart infusion broth (Difco.) を用いて作成し、これをダイナテック MIC 2000 システムのディスペンサーにより 96 個 (8×12) のウェルを有するマイクロタイタープレートの各ウェルに無菌的に 0.1 ml ずつ分注した。一方、上記の 120 株を Heart infusion broth (Difco.) で 37°C, 20 時間培養し、その 10 倍希釈液を同システムのイノキュレーター

Fig. 1 Chemical structure of potassium clavulanate and amoxicillin trihydrate



により各ウエルに 0.0015 ml ずつ接種した。この方法では接種菌量がグラム陰性桿菌の場合ほぼ  $10^6$  CFU/ml となる。菌液接種後 37°C, 20 時間培養して各ウエル内の混濁を肉眼的に観察して感受性を判定した。

*Escherichia coli* 20 株について  $\beta$ -lactamase 活性の有無を ROSENBLATT ら<sup>4)</sup>のスライドグラス法により検討した。すなわち penicillin G 溶液とヨード・ヨードカリ溶液をスライドグラス上に 1 滴滴下し、培養した菌株のコロニーの 1 白金耳量を懸濁する。ただちに可溶性デンプン (Difco.) 溶液を 1 滴滴下して、ヨード・デンプン反応の青紫色が発色しない場合を  $\beta$ -lactamase 陽性と判定する。

2. 成績

1) *Staphylococcus aureus* に対する MIC の分布と累積曲線を Fig. 2 に、BRL25000 と AMPC との感受

Fig. 2 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* (20 strains)  $10^6$  CFU/ml

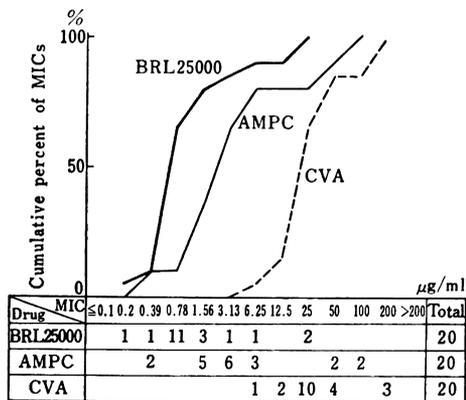
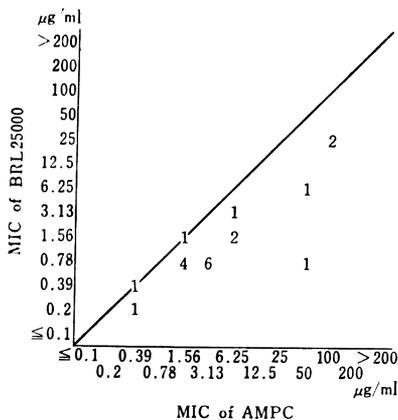


Fig. 3 Correlation between BRL25000 and AMPC



性相関の分布を Fig. 3 に示した。BRL25000 の MIC 分布のピークは  $0.78 \mu\text{g/ml}$  にあり AMPC より 1~2 段階小さい値を示した。AMPC の MIC が  $50 \mu\text{g/ml}$  あるいはそれ以上の耐性を示す株は CVA の配合により 2 段階以上の MIC の低下を示している。

2) *Escherichia coli* に対する MIC の分布と累積曲線を Fig. 4 に、BRL25000 と AMPC との感受性相関の分布を Fig. 5 に示した。 $\beta$ -lactamase を産生しているものは 20 株中 7 株あり、いずれも AMPC の MIC が  $200 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示したが、これらの株では CVA の配合による MIC の低下がみられた。AMPC 感性株では変化は認められなかった。

3) *Klebsiella pneumoniae* に対する MIC の分布と累積曲線を Fig. 6 に、BRL25000 と AMPC との感受性相関の分布を Fig. 7 に示した。AMPC の MIC は

Fig. 4 Susceptibility of *Escherichia coli* (20 strains)  $10^6$  CFU/ml

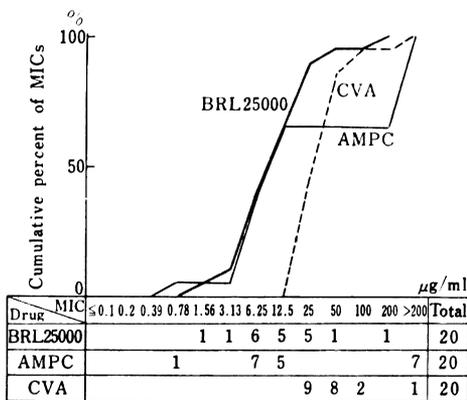


Fig. 5 Correlation between BRL25000 and AMPC

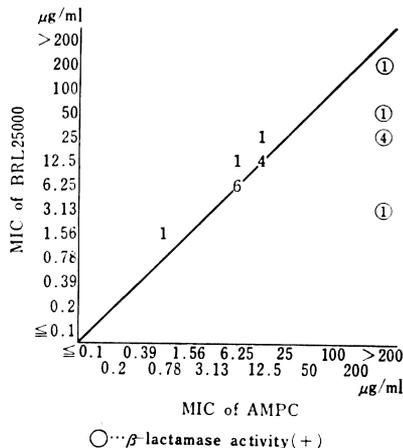


Fig. 6 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* (20 strains) 10<sup>6</sup> CFU/ml

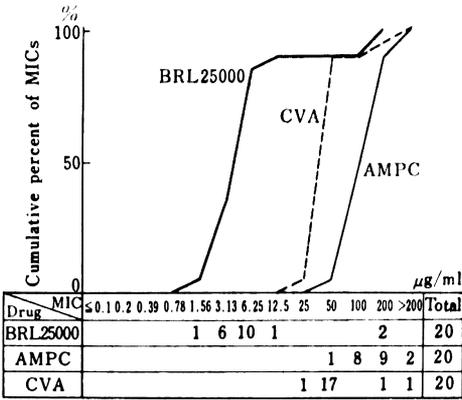


Fig. 9 Correlation between BRL25000 and AMPC

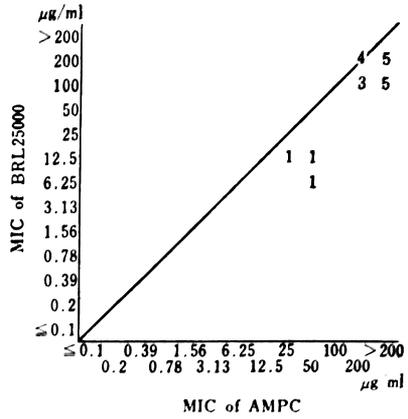


Fig. 7 Correlation between BRL25000 and AMPC

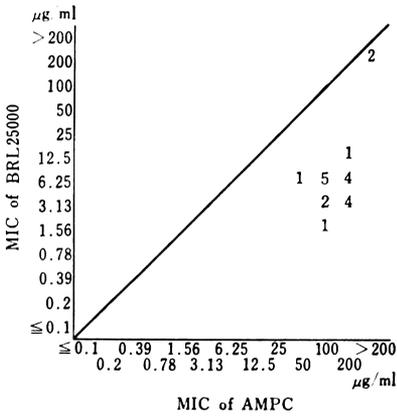


Fig. 10 Susceptibility of *Serratia marcescens* (20 strains) 10<sup>6</sup> CFU/ml

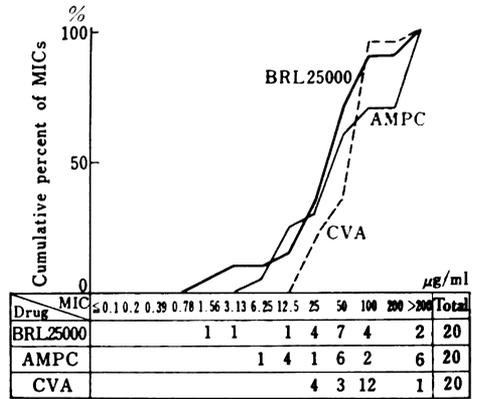


Fig. 8 Susceptibility of *Enterobacter cloacae* (20 strains) 10<sup>6</sup> CFU/ml

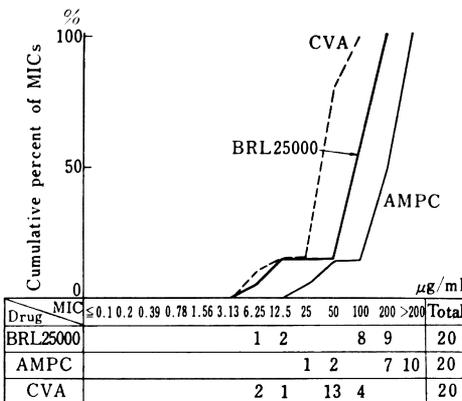


Fig. 11 Correlation between BRL25000 and AMPC

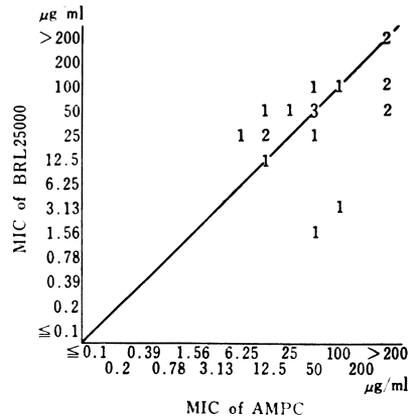
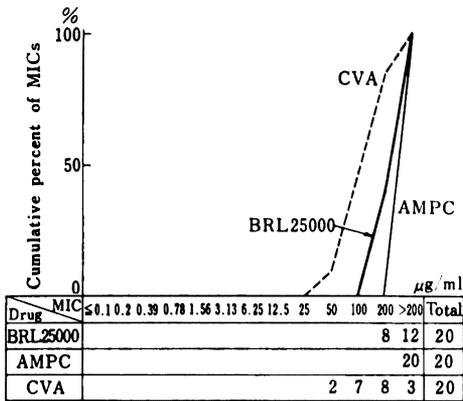


Fig. 12 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* (20 strains)  
10<sup>6</sup> CFU/ml



全株で 50 μg/ml あるいはそれ以上の耐性を示したが、CVA の配合により MIC 分布のピークは 5 段階小さい値を示して 3.13~6.25 μg/ml に分布した。

4) *Enterobacter cloacae* に対する MIC の分布と累積曲線を Fig. 8 に、BRL25000 と AMPC との感受性相関の分布を Fig. 9 に示した。MIC は CVA の配合により 1 段階低下した。

5) *Serratia marcescens* に対する MIC の分布と累積曲線を Fig. 10 に、BRL25000 と AMPC との感受性相関の分布を Fig. 11 に示した。AMPC の MIC が 50 μg/ml あるいはそれ以上の耐性を示した 14 株中 6 株においては CVA の配合により MIC が 2 段階以上低下した。

6) *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC の分布と累積曲線を Fig. 12 に示した。MIC は全株で 200 μg/ml 以上だが、CVA の配合により 20 株中 8 株は 200 μg/ml の MIC を示した。

## II. 臨床成績

### 1. 対象と薬剤投与方法・量・期間

昭和 55 年 6 月~昭和 56 年 1 月の 7 か月間に当病院を受診した呼吸器感染症 5 例に BRL25000 を投与して臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。Table 1 に症例の一覧を示したが、内訳は急性肺炎 1 例、気管支拡張症 2 次感染 1 例、肺癌 2 次感染 3 例である。

年齢分布は 50 歳から 65 歳、平均 55.6 歳であり、性別は男 4 例、女 1 例である。投与方法は全例で 1 回 375 mg (AMPC 250 mg+CVA 125 mg) を 1 日 4 回、計 1,500 mg 経口投与している。投与期間は 6 日間から 22 日間、平均 12.2 日間である。総投与量は 8,250 mg から 31,500 mg、平均 17,850 mg であった。

### 2. 有効性判定の基準

臨床効果の判定には臨床症状（咳、痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音など）の改善および臨床検査成績（赤沈値、白血球数、CRP、胸部レ線陰影、細菌学的検査など）の改善を指標としたが、従来から私どもは細菌学的効果を重視して呼吸器感染症の効果判定基準を次のように設定している。

著効：喀痰から起炎菌が消失し、臨床症状の改善が速やかでかつ著しく投与開始後 3 日以内に改善が認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

有効：喀痰から起炎菌が消失するかあるいは著しく減少し、臨床症状の改善が投与開始後 1 週間以内に認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効：細菌学的な効果は少なかったが、臨床症状の改善が得られたもの、または細菌学的効果は得られたが臨床症状の改善が少なかったもの。

無効：細菌学的効果も臨床症状の改善も得られなかったもの、あるいは悪化したもの。

### 3. 成績

Table 1 に示すように BRL25000 の臨床効果の内訳は著効 2 例、有効 2 例、無効 1 例であり、有効以上の改善率は 5 例中 4 例、80% である。肺癌 2 次感染例のような重篤な基礎疾患を有する症例においても有効率は高かった。

5 例のうち 4 例で本剤投与前に有意の病原性菌を検出しており、起炎菌と考えられた。内訳は *Haemophilus influenzae* 3 株、*Klebsiella pneumoniae* 1 株であり、Table 1 に示すように *H. influenzae* と *K. pneumoniae* の各 1 株では AMPC に対するディスク感受性は (+) あるいは (-) であり、この 2 株ともスライドグラス法で β-lactamase 活性を確認した。BRL25000 に対するディスク感受性はこれらの株を含めて全株が (卍) であった。本剤の投与により 4 株中 3 株の起炎菌消失を得たが、そのうち 2 株では菌交代現象がみられている。菌消失の得られなかった株は AMPC および ABPC 耐性の *H. influenzae* であり、BRL25000 の効果が期待されたが、後に述べるように主に疾患の性格によりその有効性には限界がみられた。

以下に各症例の経過概要について記す。

症例 1 50 歳、男、64 kg、肺炎。

1 週間前から、咳、痰が出現して当科を受診し、胸部レ線写真にて左下肺野に陰影を認め、喀痰から *Haemophilus influenzae* を分離した。本剤を投与して咳、痰の消失、赤沈値、胸部レ線陰影の改善と共に菌消失が得られて有効とした。

症例 2 53 歳、女、49 kg、気管支拡張症 2 次感染。

Table 1 Therapeutic effect of BRL25000 on respiratory tract infection

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Administration of BRL25000		Organism isolated				Clinical response				Clinical effect	Side effect	Remarks*
					Daily dose (mg×time)	Duration (day)	before	after	Disc sensitivity AMPC/25000	β-lactamase activity	Fever (°C)	ESR (mm/hr)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP			
1	50	M	64	Pneumonia	375×4	14	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ <i>K. pneumoniae</i> (++)	+++ +++	- +	36.5 ↓ 36.5	26 ↓ 12	7,400 ↓ 6,300	± ↓ -	Good	(-)	-	
2	53	F	49	Secondary infection in bronchiectasis	375×4	6	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ <i>H. influenzae</i> (+++)	+++ +++	+ +	37.0 ↓ 37.0	28 ↓ 36	6,400 ↓ 6,400	± ↓ ±	Poor	Diarrhea	CEX : 1.5g/day×28 AMK : 0.2g/day×28 →Poor	
3	65	M	45	Secondary infection in lung cancer	375×4	7	<i>K. pneumoniae</i> (++) ↓ <i>Enterobacter</i> (#) SAKAZAKII	+++ +++	+ +	37.7 ↓ 36.6	81 ↓ 72	9,800 ↓ 5,800	5+ ↓ ±	Excellent	(-)	-	
4	55	M	45	Secondary infection in lung cancer	375×4	12	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ normal flora	+++ +++	- +	38.1 ↓ 36.8	82 ↓ 83	7,500 ↓ 6,900	5+ ↓ 3+	Excellent	(-)	-	
5	55	M	42	Secondary infection in lung cancer	375×4	22	normal flora ↓ normal flora	+++ +++	- +	37.3 ↓ 36.9	87 ↓ 48	5,700 ↓ 6,200	4+ ↓ 3+	Good	(-)	(ABPC : 6g/day×19) (DKB : 0.2g/day×13) →Poor	

\* The result of pre-treatment.

Table 2 Laboratory findings before and after administration of BRL25000

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Administration of BRL25000		RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	H b (g/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino-phils (%)	Platelet (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT 7~25* IU/L	GPT 4~26* IU/L	ALP 20~80* IU/L	BUN 8~20* mg/dl	S-Cr. 0.8~1.7* mg/dl
				Daily dose(mg)	Duration (day)										
1	50	M	64	1,500	14	473 ↓ 459	15.0 ↓ 14.4	7,400 ↓ 6,300	2 ↓ 4	21 ↓ 18	18 ↓ 22	16 ↓ 27	41 ↓ 32	14.4 ↓ 15.8	1.1 ↓ 1.1
2	53	F	49	1,500	6	414 ↓ 415	12.9 ↓ 13.0	6,400 ↓ 6,400	0 ↓ 0	25 ↓ 21	13 ↓ 18	11 ↓ 13	48 ↓ 56	13.5 ↓ 11.8	0.8 ↓ 0.8
3	65	M	45	1,500	7	308 ↓ 349	10.1 ↓ 10.6	9,800 ↓ 5,800	4 ↓ 2	36 ↓ 29	36 ↓ 18	58 ↓ 22	51 ↓ 51	16.0 ↓ 14.8	0.8 ↓ 0.9
4	55	M	45	1,500	12	424 ↓ 439	13.5 ↓ 13.4	7,500 ↓ 6,900	1 ↓ 1	26 ↓ 27	11 ↓ 11	16 ↓ 16	48 ↓ 60	15.8 ↓ 12.6	0.8 ↓ 0.8
5	55	M	42	1,500	22	449 ↓ 398	13.4 ↓ 11.2	5,700 ↓ 6,200	1 ↓ 0	50 ↓ 32	14 ↓ 9	14 ↓ 11	51 ↓ 42	10.8 ↓ 12.7	1.0 ↓ 0.8

\* Range of normal value.

5年前から他医にて気管支拡張症として治療を受け、度々感染による増悪を起こしていた。今回も37°C前後の発熱と1日量50ml前後の膿性痰が続くため、当科を紹介されて入院した。喀痰からABPCおよびAMPC耐性の*Haemophilus influenzae*を分離したため本剤を投与したが、臨床症状の改善は全く得られず、細菌学的な効果も得られず無効と判定した。投与開始後3日目から軽度の下痢便が出現し、その後も持続するため6日間で投与を中止したところ正常に復した。

症例3 65歳、男、45kg、肺癌2次感染。

5か月前から咳と痰が出現し某病院に入院して抗生物質の投与を受けたが改善せず、肺癌を疑われて当科に紹介され入院した。喀痰細胞診で角化型扁平上皮癌と診断された。気管支造影を行なった当日から発熱が出現し、咳、痰が増強するため本剤の投与を開始した。投与開始翌日から平熱化し、咳や痰の減少とともに白血球数、CRPも改善して著効と判定した。喀痰分離菌は*Klebsiella pneumoniae*から*Enterobacter*へ交代したが、単なる菌交代現象と考えられた。

症例4 55歳、男、45kg、肺癌2次感染。

肺癌(角化型扁平上皮癌)として5か月前から当科に入院して放射線照射と癌化学療法を受けていた。3日前から咳、痰、38°C台発熱が出現し、喀痰から*Haemophilus influenzae*を分離した。本剤の投与により解熱、咳、痰の改善が得られ、菌の消失も得られて著効とした。

症例5 55歳、男、42kg、肺癌2次感染。

前述の症例4と同一患者である。前回の本剤投与終了後、再び癌化学療法を導入したが、2週間後から再び37°C台の発熱が出現した。ABPC 6g/日を点滴静注投与して効果が得られないため、7日目からDKB 200mg/日の筋注を追加併用した。併用療法を13日間行なっても効果が得られないため本剤の投与に切替えた。投与開始後1週間後には平熱化し、咳や痰も減少して有効と判定した。起炎菌は不明であった。

#### 4. 副作用

本剤投与に伴う副作用および臨床検査成績に与える影響について検討した。

副作用として下痢を1例に認めた。詳しくは先に述べたとおりである。発疹などの皮膚症状を訴えた例はなかった。

本剤投与前後の末梢血、肝機能、腎機能の検査成績をTable 2に示した。本剤投与に起因すると考えられる異常値は認められなかった。1例目でGPTが投与開始前16 IU/Lから開始後34 IU/Lまで上昇し、さらに投与を継続して27 IU/Lまで改善しているが、本剤との関

連性は必ずしも明確とは考えられなかった。

### III. 考 察

ペニシリン系抗生物質の新しい局面を開いたAmpicillinは主に、内服によっても比較的高い血中濃度が得られる点やグラム陰性桿菌の一部にまで抗菌スペクトラムが拡大されたことなどの利点により汎用される抗生物質となっている。その後Ampicillinを改良する研究が進み、内服によりさらに高い血中濃度を得る試みとして、類似構造式のAmoxicillin、エステル型のPivampicillin、Talampicillin、Bacampicillinが開発された。また、緑膿菌をも含む種々のグラム陰性桿菌に対する抗菌力の獲得を目標としてAmpicillinの側鎖を修飾したMezlocillin、Piperacillin、Apalcillinなどが開発された。しかし、臨床においてみられる耐性菌のほとんどが $\beta$ -lactamaseを産生しており、これらの薬剤を不活化して耐性を発現している。これに対して、 $\beta$ -lactamaseに安定な薬剤の開発とともに $\beta$ -lactamaseを直接阻害する薬剤を開発する試みが進められるようになった。もちろん、従来から半合成ペニシリンのいくつかはそれ自身が $\beta$ -lactamaseを阻害することは知られているが、これらの阻害様式は可逆的であり、高濃度においてのみみられ、また限られた種類の $\beta$ -lactamaseに対してのみみられる<sup>5-8)</sup>。これに対して1976年、ROLINSON<sup>9)</sup>により最初に報告されたクラブラン酸はそれ自身の抗菌力は弱い、各種の $\beta$ -lactamaseの活性を進行性かつ不可逆的に阻害することが知られた<sup>1,2,9)</sup>。その範囲はプラスミド伝達性の*Escherichia coli*、*Klebsiella*、*Proteus mirabilis*、*Staphylococcus aureus*の産生する $\beta$ -lactamase<sup>1)</sup>の他、*Neisseria gonorrhoeae*<sup>10)</sup>、*Bacillus cereus*<sup>11)</sup>や種々の嫌気性菌<sup>12)</sup>の産生する $\beta$ -lactamaseにまで及んでおり、低濃度のクラブラン酸の併用でこれらの菌に対するPenicillin、Amoxicillin、CarbencillinのMICが著明に低下することが報告されている<sup>13)</sup>。ただし一部の $\beta$ -lactamase、すなわち*Pseudomonas aeruginosa*、*Enterobacter cloacae*、染色体伝達性の*Escherichia coli*の産生する $\beta$ -lactamaseには阻害作用が及ばない、とされる<sup>10)</sup>。

私どもの臨床分離株についての検討を菌種ごとに整理すると、*Staphylococcus aureus*においてAMPCのMICが高い株ではクラブラン酸の併用の効果がみられた。*Escherichia coli*においても同様の傾向がみられたが、AMPCのMICが200  $\mu$ g/ml以上を示す株では全株において $\beta$ -lactamase活性が認められ、これに対してクラブラン酸の配合によりMICの低下が得られている。*Klebsiella pneumoniae*に対するAMPCのMICはすべて50  $\mu$ g/ml以上だが、クラブラン酸の配

合により大多数の株において MIC が 3.13~6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に分布した。 *Enterobacter cloacae* や *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* においては少数株を除いてクラブラン酸の効果は少なかった。これらの菌種では主に Cephalosporinase が産生されると考えられ、また特に *P. aeruginosa* においては外膜透過性の問題があるためと考えられる。

私どもの検討した臨床例は少数であり軽々に本剤の有用性を論じることはできないが、経口剤でありながら肺癌患者のような compromised host に併発した感染に対しても有効性が高いことは評価に値する。症例 2 は無効例であったが、この症例は気管支造影で右中下葉支の高度の嚢状拡張性変化を認め、単純平面写真では右中葉の無気肺像を認め、さらに  $^{131}\text{I}$ -MAA による肺血流スキャンで同部位の著明な血流低下を認めた。このような条件により経口剤を投与しても十分な病巣内濃度が得られないと考えられ本症例には注射剤が適応と考えられる。

事実、この症例では本剤を中止した後、Cefmetazole の比較的大量静注により改善が得られた。この後 Cefotiam, Cefotaxime, Cefoperazone が実用化されており、このような症例にはそれらが適応と考えられる。

また、この症例は経口剤としての本剤の限界を示唆した症例でもある。すなわち、本剤の適応範囲は従来の経口剤の適応範囲を大きく超えるものではなく、あくまでも経口剤としての適応を守らなければならない。そしてこのことは視点を変えれば以下のことを意味する。すなわち、 $\beta$ -lactamase を産生するような菌を起炎菌とする症例はその大多数が中等症あるいは重症の、しかも炎症病巣に何らかの defect を有する症例が多いであろうから当然注射剤の投与が適応である。したがってクラブラン酸の剤型を変えて注射剤として活用することがその有用性をさらに発揮できる条件である、と考える。

#### 文 献

1) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11(5): 852~857, 1977

2) NEU, H. C. & K. P. FU: Clavulanic acid, a novel inhibitor of  $\beta$ -lactamases. Antimicrob. Agents & Chemoth. 14(5): 650~655, 1978

3) 第 29 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム。BRL 25000 抄録集, 1981

4) ROSENBLATT, J. E. & A. M. NEUMANN: A rapid slide test for penicillinase. Am. J. Clin. Pathol. 69: 351~354, 1978

5) BATCHELOR, F. R.; J. CAMERON-WOOD, E. B. CHAIN & G. N. ROLINSON: Studies on penicillinase produced by a strain of *Staphylococcus aureus*. Proc. R. Soc. Lond. 158: 311~328, 1963

6) COLE, M.; S. ELBON & P. D. FULLBROOK: Inhibition of the  $\beta$ -lactamases of *Escherichia coli* and *Klebsiella aerogenes* by semisynthetic penicillins. Biochem. J. 127: 295~308, 1972

7) DYKE, K. G. H.: Substrate-specific inactivation of *Staphylococcal* penicillinase. Biochem. J. 103: 641~646, 1967

8) O'CALLAGHAN, C. H. & A. MORRIS: Inhibition of  $\beta$ -lactamases by  $\beta$ -lactam antibiotics. Antimicrob. Agents & Chemoth. 2(6): 442~448, 1972

9) BROWN, A. G.; D. BUTTERWORTH, M. COLE, G. HANSCOMB, J. D. HOOD, C. READING & G. N. ROLINSON: Naturally-occurring  $\beta$ -lactamase inhibitors with antibacterial activity. J. Antibiot. 29: 668~669, 1976

10) MILLER, J. M.; C. N. BAKER & C. THORNSBERRY: Inhibition of  $\beta$ -lactamase in *Neisseria gonorrhoeae* by sodium clavulanate. Antimicrob. Agents & Chemoth. 14(5): 794~796, 1978

11) DURKIN, J. P. & T. VISWANATHA: Clavulanic acid inhibition of  $\beta$ -lactamase I from *Bacillus cereus* 569/H. J. Antibiot. 31(1): 1162~1169, 1978

12) WÜST, J. & T. D. WILKINS: Effect of clavulanic acid on anaerobic bacteria resistant to beta-lactam antibiotics. Antimicrob. Agents & Chemoth. 13(1): 130~133, 1978

13) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: *In vitro* study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxycillin, and carbenicillin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 13(3): 389~393, 1978

BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) ANTIMICROBIAL  
ACTIVITY AND CLINICAL INVESTIGATION ON  
RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

AKIRA WATANABE, KOTARO OIZUMI, MASAKO SASAKI,

SEIICHI AONUMA, KIKUO ONUMA and KIYOSHI KONNO

Department of Internal Medicine, The Research Institute for Chest  
Diseases and Cancer, Tohoku University

The antimicrobial activity of BRL25000 which has a composition of 2 : 1 of amoxicillin and clavulanic acid, a potent inhibitor of many  $\beta$ -lactamases, was examined by a broth dilution method using the Dynatech MIC-2000 system. Also, the therapeutic efficacy of BRL25000 in the treatment of patients with respiratory tract infections was evaluated.

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of BRL25000 were compared with those of amoxicillin (AMPC) and clavulanic acid (CVA) against 20 strains of each of the following clinical isolates : *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*. Reductions in the MICs of AMPC in the presence of CVA were marked for *S. aureus*,  $\beta$ -lactamase producing strains of *E. coli* and *K. pneumoniae*, but to a less extent for *E. cloacae*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa*.

A daily dose of 1,500 milli-grams of BRL25000 was given orally to a total of five patients with respiratory tract infections. The subjects examined consisted of one patient with acute pneumonia, one patient with infection associated with bronchiectasis and three patients with infection associated with lung cancer. Clinical response to the treatment with BRL25000 was excellent in two patients, good in two and poor in one. The following four potential pathogens were recovered from the sputum of these patients at the start of the treatment with BRL25000: three strains of *Haemophilus influenzae* and one strain of *Klebsiella pneumoniae*. Three of the strains were eradicated during the treatment with the drug. In one of these five patients, transient diarrhea was observed but disappeared after cessation of the drug.