

## BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の臨床的検討

中野 昌人・神崎 玲子・早川 正勝  
 安達 正則・河合美枝子・今高 國夫  
 滝塚 久志・岡山 謙一・勝 正孝  
 国立釧ヶ浦病院内科  
 野瀬 信子・能登谷 隆・竹田 直彦  
 国立釧ヶ浦病院中央検査室

Amoxicillin と Clavulanic acid との 2:1 の合剤である BRL25000 を呼吸器感染症 5 例と尿路感染症 12 例, 合計 17 症例に投与し, その臨床効果を検討した。

症例別では呼吸器感染症 4 例中 3 例, 尿路感染症 12 例中 8 例, 合計 16 例中 11 例に有効であった。

菌別では, *E. coli* 7 株中 6 株, *H. parainfluenzae* 3 株中 1 株が消失し, 有効であった。

*Klebsiella* 感染に有効な 2 例では BRL25000 は Amoxicillin 単独にくらべ明らかに抗菌力の増強を示していた。

副作用と思われるものに, 自覚的に「めまい」1 例, 眠気と嘔気を訴えるもの 1 例, 臨床検査値では, BUN, クレアチニンの軽度上昇がみられたもの 1 例のみであった。

今回, われわれは  $\beta$ -lactamase 阻害剤である, Clavulanic acid (CVA) の配合により, Amoxicillin (AMPC) の抗菌力を増強させるといわれる<sup>1-3)</sup> BRL25000 の臨床的検討の機会を得たのでその成績を報告する。

## I. 対象と方法

対象は昭和 55 年 5 月より昭和 55 年 12 月まで当院内科外来および入院患者計 17 症例 (男性 3, 女性 14, 年齢 17~77 歳), 疾患別では呼吸器感染症 5 例, 尿路感染症 12 例である。

## 1. 投与方法

BRL25000 (375 mg) を 1 日 2~4 錠経口投与し, 期間は 2~10 日間であった。

## 2. 効果判定基準

呼吸器感染症は臨床症状, 喀痰培養成績および胸部レ線像の改善を, 尿路感染症は臨床症状, 尿所見ならびに尿培養の成績を基準とし, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階で判定した。

## II. 成績

症例は, Table 1 に示したとおりで, 以下その概要を述べる。

## 1. 呼吸器感染症 (症例 No. 1~5)

症例 1 67 歳女性, 気管支肺炎。

1 か月来の咳と痰 (PM) を主訴に来院, レ線に右下肺野の陰影を認め, 赤沈 (1 時間 14), *Klebsiella* sp.

(+) を検出, 本剤 (375 mg $\times$ 3 $\times$ 7 日) で主訴の著減, 肺野陰影の改善があり有効と判定した。本菌の MIC は  $10^8$  cells/ml で BRL25000 6.25  $\mu$ g/ml, AMPC 50  $\mu$ g/ml であった。

症例 2 70 歳男性, 肺線維症に伴う二次感染。

肺線維症で入院加療中, 発熱 (38.3 $^{\circ}$ C) を来す。白血球 7,500, 赤沈 (1 時間 95), 倦怠感著明, 膿性喀痰中 *H. parainfluenzae* (++) を検出, 本剤 (375 mg $\times$ 3 $\times$ 5 日) で解熱, 倦怠感の改善あったが, 胸部レ線像は不変, やや有効と判定した。

症例 3 52 歳女性, 肺炎。

2 週来の咳を主訴に来院, レ線に右上下肺野に陰影あり, ラ音を聴取する。喀痰は膿性粘稠痰少量, 赤沈 (1 時間 29), 本剤 (375 mg $\times$ 3 $\times$ 7 日) 3 日で咳は軽快, 再来時赤沈値の正常化と陰影の改善著明, 著効と判定した。

症例 4 47 歳男性, 気管支炎 (慢性)。

半年来の咳と痰を主訴に来院, 右肺門陰影の増強あり, 白血球 8,100, 喀痰中に *H. parainfluenzae* (+) を検出, 本菌の MIC は BRL25000 0.39  $\mu$ g/ml, AMPC 0.78  $\mu$ g/ml であった。本剤 (375 mg $\times$ 4 $\times$ 2 日) の投与により, 2 日目中等度の「めまい」を覚え自発的に服薬中止した判定不能例である。

症例 5 77 歳女性, 気管支炎 (慢性)。

Table 1-1 Clinical Summary of cases treated with BRL25000

Case No.	Age Sex	Diagnosis Complication	BRL25000		Isolate bacteria				Clinical effect	Side effect	Note
			Dose (g/times)	Duration (days)	Species (count)	Before		After Species (count)			
						MIC (10 <sup>8</sup> ) or Disc AMPC	BRL25000				
1 S. F.	67 F	Bronchopneumonia	0.375×3	7	<i>Klebsiella</i> sp. (+)	50	6.25	ND	Unknown	Good	—
2 S. T.	70 M	Secondary infection Lung fibrosis	0.375×3	5	<i>H. parainfluenzae</i> (++)			<i>Enterobacter</i> sp. (+) <i>P. aeruginosa</i> (++)	Replaced	Fair	—
3 M. S.	52 F	Pneumonia	0.375×3	7	<i>H. parainfluenzae</i> (+)			ND	Unknown	Excellent	—
4 M. W.	47 M	Chronic bronchitis	0.375×4	2	<i>H. parainfluenzae</i> (+)	0.78	0.39	ND	Unknown	Unknown	Dizziness (2nd day discontinued)
5 K. W.	77 F	Chronic bronchitis	0.375×4	10	<i>Klebsiella</i> sp. (++)	100	6.25	ND	Unknown	Excellent	—
6 K. O.	53 M	Pyelonephritis	0.375×4 0.375×3	7 3	<i>E. coli</i> (10 <sup>4</sup> )	++	++	<i>Citrobacter</i> sp. (10 <sup>6</sup> )	Replaced	Good	—
7 S. Y.	17 F	Pyelonephritis	0.375×4	5	<i>E. coli</i> (10 <sup>8</sup> )	—	++	ND	Unknown	Good	—
8 M. T.	75 F	Pyelonephritis Hypertension	0.375×4	4	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )	++	++	—	Eradicated	Good	Somnolence nausea (5th day discontinued)
9 Y. I.	46 F	Pyelonephritis	0.375×3	7	<i>Klebsiella</i> sp. (10 <sup>6</sup> )	>800	1.5	<i>Mebstiella</i> sp. (10 <sup>7</sup> ) <i>E. coli</i> (10 <sup>8</sup> )	Unchanged	Poor	—
10 M. K.	37 F	Asymptomatic bacteriuria Glaucoma	0.375×3	5	<i>Klebsiella</i> sp. (10 <sup>6</sup> )	200	3.12	<i>Klebsiella</i> sp. (10 <sup>6</sup> )	Unchanged	Poor	ABPC+MCIPC 1g×7 (poor)
11 T. T.	53 F	Cystitis Depression	0.375×3	7	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )	—	++	—	Eradicated	Excellent	—

ND=Not done

Table 1-2 Clinical Summary of cases treated with BRL25000

Case No.	Age Sex	Diagnosis Complication	BRL25000		Isolate bacteria				Bacterial effect	Clinical effect	Side effect	Note
			Dose (g×times)	Duration (days)	Species (count)	Before		After Species (count)				
						MIC(10 <sup>8</sup> ) AMPC	or Disc BRL25000					
12 K. U	76 F	Cystitis Arteriosclerosis	0.375×3	7	<i>Klebsiella</i> sp. (10 <sup>8</sup> )	100	6.25	<i>Klebsiella</i> sp.(10 <sup>5</sup> ) <i>P. mirabilis</i> (10 <sup>6</sup> ) <i>S. faecalis</i>	Unchanged	Poor	—	
13 F. N	54 F	Cystitis —	0.375×2	7	<i>E. coli</i> (10 <sup>7</sup> )	+++	+++	—	Eradicated	Good	—	BUN ↑ (15→34) S-Creatinine ↑ (0.7→2.0)
14 H. Y	31 F	Cystitis —	0.375×4	7	<i>E. coli</i> (10 <sup>8</sup> )	+++	+++	—	Eradicated	Good	—	
15 K. O	56 F	Cystitis Depression	0.375×4	7	<i>E. coli</i> (10 <sup>8</sup> )	6.25	6.25	<i>Citrobacter</i> sp. (10 <sup>4</sup> )	Replaced	Good	—	
16 M. Y	27 F	Pyelonephritis —	0.375×4	7	—			—	Unknown	Good	—	
17 S. T	77 F	Cystitis —	0.375×3	7	<i>P. Morganii</i> (10 <sup>6</sup> )	> 800	200	<i>P. Morganii</i> (10 <sup>7</sup> )	Decreased	Poor	—	

ND=Not done

1 週来の中等量の膿性粘稠痰と咳を主訴に来院，両肺門の陰影増強を認め，喀痰中に *Klebsiella* sp. (++) を検出，本菌の MIC は，BRL25000 6.25  $\mu\text{g/ml}$ ，AMPC 100  $\mu\text{g/ml}$  であった。本剤 (375 mg $\times$ 4 $\times$ 10 日) 3 日目で咳，痰の著明な改善を認め著効と判定した。

## 2. 尿路感染症 (症例 No. 6~17)

症例 6 53 歳男性，腎盂腎炎。

4~5 日來の排尿痛，発熱 (38.2°C)，腰痛を主訴に来院，白血球 8,700，赤沈 (1 時間 38)，尿蛋白陽性，沈渣白血球 (卅)，尿中 *E. coli* 10<sup>4</sup>/ml を検出，感受性は BRL25000，AMPC とともに Disc 法で (++) である。本剤 (375 mg $\times$ 4 $\times$ 7 日，375 mg $\times$ 3 $\times$ 3 日) で自他覚所見の著明な改善をみた。菌培養で *Citrobacter* sp. (10<sup>8</sup>/ml) への菌交代がみられたが，臨床的に有効と判定した。

症例 7 17 歳女性，腎盂腎炎。

4~5 日來の頻尿，腰痛を主訴に来院，発熱 (38.2°C) あり，尿中 *E. coli* 10<sup>8</sup>/ml を検出，本菌の感受性は Disc 法で BRL25000 (++)，AMPC (-) であった。本剤 (375 mg $\times$ 4 $\times$ 5 日) 4 日目で完全な自覚症状の消失あり有効と判定した。

症例 8 75 歳女性，腎盂腎炎。

20 時間のドライブ後の排尿不快感，腰痛を主訴に来院，白血球 12,200，尿蛋白陽性，沈渣白血球 (++)，尿中 *E. coli* 10<sup>5</sup>/ml を検出，本菌の感受性は Disc 法で BRL25000 (++)，AMPC (++) であった。本剤 (375 mg $\times$ 4 $\times$ 4 日) で自他覚症状消失。有効と判定した。

症例 9 46 歳女性，腎盂腎炎。

2 か月來腎盂腎炎として近医の治療を受けている。体温 37.2°C，腰痛，左上腹部圧痛を訴える。尿中 *Klebsiella* sp. 10<sup>8</sup>/ml を検出，本菌の MIC は BRL25000 12.5  $\mu\text{g/ml}$ ，AMPC >800  $\mu\text{g/ml}$  であった。本剤 (375 mg $\times$ 3 $\times$ 7 日) 投与するも自他覚所見改善せず，無効であった。

症例 10 37 歳女性，無症候性細菌尿。

数か月來尿路感染症として近医で加療中であったが，頻尿であり，尿中の菌が消失しないことから来院，白血球 8,100，尿蛋白，沈渣ともに陰性，尿中 *Klebsiella* sp. 10<sup>8</sup>/ml を検出，本菌の MIC は BRL25000 3.12  $\mu\text{g/ml}$ ，AMPC 200  $\mu\text{g/ml}$  であった。本剤 (375 mg $\times$ 3 $\times$ 5 日) で自他覚所見の軽減をみたが，*Klebsiella* sp. は消失せず，無効と判定した。

症例 11 53 歳女性，膀胱炎。

3 日來の頻尿，残尿感を主訴に来院，尿蛋白陽性，沈渣白血球 (+)，尿中 *E. coli* 10<sup>5</sup>/ml を検出。本菌の感受性は Disc 法で BRL25000 (++)，AMPC (-) であ

った。本剤 (375 mg $\times$ 3 $\times$ 7 日) で自覚症状は著明に改善，著効と判定した。

症例 12 76 歳女性，膀胱炎。

数年來時々頻尿不快感，頻尿を主訴に来院，尿蛋白沈渣陰性であるが，尿中 *Klebsiella* sp. 10<sup>8</sup>/ml を検出。本菌の MIC は BRL25000 6.25  $\mu\text{g/ml}$ ，AMPC 100  $\mu\text{g/ml}$  であった。本剤 (375 mg $\times$ 3 $\times$ 7 日) を投与するが，自他覚所見の改善はみられず無効と判定したケースである。

症例 13 54 歳女性，膀胱炎。

10 日來の頻尿と残尿感を主訴に来院す。尿蛋白陽性，沈渣白血球 (++)，尿中 *E. coli* 10<sup>7</sup>/ml を検出，本剤 (375 mg $\times$ 2 $\times$ 7 日) で自他覚所見の消失あり有効と判定するが，服薬後一過性の BUN，Creatinine の軽度上昇がみられたケースである。

症例 14 31 歳女性，膀胱炎。

血尿を主訴に来院，貧血はない。白血球 6,000，尿蛋白陰性，沈渣赤血球 (+)，白血球 (卅)，尿中 *E. coli* 10<sup>8</sup>/ml を検出，本剤 (375 mg $\times$ 4 $\times$ 7 日) で自他覚所見が消失，有効と判定した。

症例 15 56 歳女性，膀胱炎。

うつ病で入院中排尿不快感を訴える。尿蛋白，糖ともに陽性，沈渣白血球 (+)，赤血球 (-)，尿中 *E. coli* 10<sup>8</sup>/ml を検出，本菌の MIC は BRL25000 6.25  $\mu\text{g/ml}$ ，AMPC 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。本剤 (375 mg $\times$ 4 $\times$ 7 日) で自覚症状消失したが，菌培養で *Citrobacter* sp. (10<sup>8</sup>/ml) への菌交代がみられたが臨床的に有効と判定した。

症例 16 27 歳女性，腎盂腎炎。

昨日來の頻尿，頭痛，腰痛，発熱を主訴に来院，左上腰部の圧痛を認め，尿蛋白陽性，沈渣白血球 (+)，赤血球 (-)，尿培養では菌は検出できなかった。本剤 (375 mg $\times$ 4 $\times$ 7 日) で発熱その他の自覚症状は著明に軽減，有効と判定した。

症例 17 77 歳女性，膀胱炎。

3 週來の頻尿と残尿感を主訴に来院，尿中 *P. morganii* 10<sup>8</sup>/ml を検出，本菌の MIC は BRL25000 200  $\mu\text{g/ml}$ ，AMPC >800  $\mu\text{g/ml}$  であった。本剤 (375 mg $\times$ 3 $\times$ 7 日) 投与するも，自他覚所見の改善はみられず，無効と判定した。

### III. 副作用

副作用と思われるものに症例 4 (47 歳男性，気管支炎) で投与 2 日目から内服のたびに「めまい」を覚え自発的に投与中止した。また，症例 8 (75 歳女性，腎盂腎炎) で投与 3 日目頃から「眠気」・「嘔気」を覚え，5 日以降投与を中止した。以上 2 例にみられた。また，臨

Table 2 Laboratory findings

No.	RBC ( $\times 10^7/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Platelet ( $\times 10^7/\text{mm}^3$ )	GOT	GPT	Al P	T-Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	B.S.G (1hr)
1	B*	403	13.5	40.7	5,300	13.6	25	15	68	12	0.8	14
	A*	434	13.8	40.9	5,200	23.1	24	22	65	13	0.8	7
2	B	430	14.3	40	7,500	24.4	39	21	62	20	1.2	95
	A	452	13.8	40	8,600	22.5	26	24	68	12	1.1	—
3	B	389	12.8	39.4	6,900	23.4	18	17	130	15	0.6	29
	A	382	12.2	37.1	5,700	24.1	23	18	88	16	0.7	13
4	B	455	14.3	43.0	8,100	19.0	50	56	82	13	1.0	8
	A	470	14.8	43.0	7,800	18.8	36	44	82	25	1.2	10
5	B	406	12.6	40.0	7,900	23.6	30	10	94	12	0.8	14
	A	403	13.1	42.2	5,400	28.6	30	10	97	11	0.9	8
6	B	407	13.8	41.1	8,700	14.3	57	82	115	15	0.9	38
	A	450	14.0	42.0	7,200	18.0	37	62	98	10	1.0	—
8	B	488	15.1	48.4	12,200	21.5	34	31	78	14	0.9	—
	A	449	14.7	45.9	6,100	20.9	22	20	67	13	0.7	—
9	B	403	13.0	32	4,800	21.0	16	16	—	10	0.7	7
	A	413	13.2	39	4,500	20.0	17	13	—	10	0.7	10
10	B	500	13.1	40	8,100	31.2	22	10	55	6	0.9	19
	A	483	12.8	41	5,200	24.0	24	22	67	6	0.8	9
11	B	405	13.5	40.1	6,900	18.3	24	24	93	17	1.1	17
	A	400	13.4	40.0	6,200	17.0	37	35	77	16	0.6	35
12	B	363	11.0	31.4	4,600	24.7	38	63	—	14	0.9	38
	A	345	10.2	28.0	8,600	19.1	25	12	—	13	0.9	—
13	B	420	13.7	41.5	3,900	19.4	18	21	59	15	0.7	8
	A	390	13.2	40	2,300	19.8	24	13	89	34	2.0	—
14	B	389	13.0	40.4	6,000	26.7	15	4	47	12	0.9	—
	A	415	13.3	40.3	5,400	27.6	15	9	43	10	1.0	—
15	B	364	12.5	34	3,000	13.7	24	18	44	14	0.7	17
	A	379	12.6	35.4	2,900	17.0	30	20	56	14	1.2	37
16	B	434	13.0	40.2	7,000	13.6	23	12	124	12	0.8	28
	A	423	12.7	40.0	8,300	21.6	25	9	82	11	0.7	67
17	B	474	14.6	46.5	7,100	24.3	36	15	62	14	1.2	17
	A	457	14.5	46.0	4,500	23.2	31	9	—	19	1.3	20

\* B: Before/A: After

Table 3 Clinical efficacy on strains

Strains	RTI						UTI					Total Efficacy* rate(%)
	Effect	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy* rate(%)	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy* rate(%)	
<i>Klebsiella</i> sp.		1	1	0	0	2/2(100.0)	0	0	0	3	0/3	2/5 (40.0)
<i>H. parainfluenzae</i>		1	0	1	0	1/2 (50.0)	0	0	0	0		1/2 (50.0)
<i>E. coli</i>		0	0	0	0		1	6	0	0	7/7	7/7 (100.0)
<i>P. morgani</i>		0	0	0	0		0	0	0	1	0/1	0/1
Unknown		0	0	0	0		0	1	0	0	1/1	1/1 (100.0)
Total		2	1	1	0	3/4 (75.0)	1	7	0	4	8/12(66.7)	11/16 (68.8)

\* Efficacy rate :  $\frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{Total evaluated cases}}$

床検査値では、BUN、S-Creatinine が平行して軽度上昇を来したものの1例(症例13)を認めたのみで、肝・腎・造血機能に異常値はみられなかった(Table 2)。

#### IV. 考 察

以上、呼吸器感染症で、著効2、有効1、やや有効1、判定不能1で有効率75% (3/4)であった。また、尿路感染症では著効1、有効7、無効4で、有効率66.7% (8/12)であり、併せて16症例中11例有効で、有効率68.8% (11/16)であった。

菌別の臨床効果はTable 3のように、*Klebsiella* sp. に有効な2例(症例1と5)は、MICがBRL25000で6.25 µg/ml、AMPCで50と100 µg/mlを示し、AMPC単独と比べて明らかに抗菌力の増強を示していた。

*H. parainfluenzae* および *E. coli* でもMIC、Disc法ともにAMPC単独と比べ著明な抗菌力の増強を示し、本剤の特性を発揮していた。

#### 文 献

- 1) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: *In vitro* study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxycillin, and carbenicillin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 13(3): 389~393, 1978
- 2) ELLIOT, P. J.; D. S. REEVES, H. A. HOLT, S. T. CHAPMAN & M. J. BYWATER: Evaluation of Augmentin in respiratory tract infections. In: *Augmentin: Clavulanate-potentiated amoxycillin: Proceedings of the First Symposium* (ROLINSON, G. N. & A. WATSON, ed.) Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 269~274, 1980
- 3) BALL, A. P.; A. M. GEDDES, P. G. DAVEY, I. D. FARRELL & G. R. BROOKES: Augmentin in amoxycillin-resistant urinary tract infection. In: *Augmentin: Clavulanate-potentiated amoxycillin: Proceedings of the First Symposium* (ROLINSON, G. N. & A. WATSON, ed.) Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 132~137, 1980

CLINICAL STUDIES ON BRL25000  
(CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN)

MASATO NAKANO, REIKO KANZAKI, MASAKATSU HAYAKAWA,  
MASANORI ADACHI, MIEKO KAWAI, KUNIO IMADAKA,  
HISASHI TAKIZUKA, KENICHI OKAYAMA and MASATAKA KATSU  
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital  
NOBUKO NOSE, TAKASHI NOTOYA and NAOHIKO TAKEDA  
Clinical Laboratory, Kasumigaura National Hospital

Five patients with respiratory tract infections and 12 with urinary tract infections were treated with BRL25000 (amoxicillin and clavulanic acid in the ratio 2 : 1). The effective rates were 75.0% (3/4) and 66.7% (8/12), respectively. The overall clinical effective rate was 68.8% (11/16).

Classifying the causative organisms by strain BRL25000 was effective in the treatment of 2 out of 5 cases of *Klebsiella* sp. 7 out of 7 cases of *E. coli* and 1 out of 2 cases of *H. parainfluenzae*. The *Klebsiella* sp. isolates from the two patients that responded to BRL25000 therapy were more susceptible to BRL25000 than AMPC in MIC tests.

Side effects were observed in 2 patients consisting of dizziness and nausea. Laboratory findings, transient elevation of BUN and S-creatinine were seen in one patient.