

呼吸器感染症に対する BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の臨床的検討

小林 宏行・高村 光子・武田 博明・河 合 伸

杏林大学第一内科呼吸器

慢性閉塞性疾患の感染性再燃例 12 例, 肺炎 6 例に対して BRL25000 による臨床効果を検討した。

その結果, 前者で 12 例中有効 6 例, 後者で 6 例中有効 5 例との成績を得た。

また, 本対象例を, 本剤初回投薬例と前投薬抗生剤 (主として AMPC) 無効例について層別した場合, 前者で 8 例中有効 7 例, 後者で 10 例中有効 4 例との成績を得, 特に前投薬抗生剤無効例において本剤に変更して 4 例の有効例 (40%) がみられたことは注目すべき事実と考えられた。

また, 副作用として, 胃部不快感, 発疹がそれぞれ 1 例ずつみられた。

以上より, 本剤は, 呼吸器下気道感染症に対しての有用性が示唆され, 今後充分検討するに値する薬剤と考えられた。

BRL25000 は Amoxicillin (AMPC) にクラブラン酸を配合し, クラブラン酸の β -ラクタマーゼ活性阻止作用を利用し, AMPC の抗菌スペクトラムを拡大しようとして企図した配合剤である。したがって本剤は, 従来の AMPC が及ばなかった β -ラクタマーゼ産生菌に幅広い抗菌力を有するものと推定され, 事実試験管内抗菌力は AMPC 耐性 *E. coli*, *Proteus*, 同じく *Klebsiella* などに対して MIC の低下が報告されている。

今回, 私どもは呼吸器感染症に対して, 本剤の効果を検討したのでその成績を報告する。

I. 対象と方法

昭和 55 年 9 月から 56 年 1 月まで当科を受診した, 慢性閉塞性呼吸疾患の感染性増悪 12 例, 肺炎 6 例に対して本剤が使用された。なお, 本剤の特性から前投薬抗生剤, 特に AMPC 無効例の集積を心掛けた。

本剤投薬法は, 1 tab. 中に AMPC 250 mg およびクラブラン酸 (Potassium clavulanate) 125 mg を含有するものを, 原則として 1 日 4~6 錠を 3~4 回内服することとした。投薬期間は原則として経過順調の症例においては治療目的達成まで, 早期効果がみられない例では主治医の判断により中止することとした。

臨床効果の判定にあたっては, 原則として 7 日後および投薬終了時にこれを行なうものとし, またその間における愁訴などを記録し, 特に副作用に留意するとともに, 本剤使用前後における末梢血および血液生化学的観察を行なった。

II. 成績

1) 集積症例の背景分析 (Table 1)

慢性閉塞性疾患の感染性増悪例にあつては, 12 例中全例が膿性痰喀出例で, 8 例が有熱例, 9 例が白血球数増加例, 10 例が Pao_2 80 mmHg 以下の例であつた。また, 前投薬抗生剤無効例が 8 例であつた。

肺炎 6 例中 5 例が膿性痰喀出例, 全例が有熱例および白血球増多例であり, 前投薬抗生剤無効例は 2 例であつた。

以上, 18 例中 10 例が前投薬抗生剤無効例であつたことが, 本治験対象集団の特徴といえよう。

2) 起炎菌の推移 (Table 1 および 2)

著者らの施設および関連施設で喀痰中菌量が培養で 4 以上喀出された病原性のある菌を, ここでは推定起炎菌とした。

18 例中 9 例に, いわゆる推定起炎菌が検出された。その内訳は *S. pneumoniae* 2 件, *S. aureus* 1 件, *H. influenzae* 2 件, *Klebsiella* 3 件, *E. coli* 1 件であつた。これらはすべて BRL25000 内服により消失していた。このうち, 前投薬抗生剤無効例における起炎菌は *Klebsiella* 3 件, *E. coli* 1 件であり, これら 4 件とも AMPC あるいは, Ampicillin (ABPC) などいわゆる Penicillin 剤の前投薬によっても除菌されなかったとみられる例 (症例 5, 8, 9, 17) であつたが, 本剤内服により除菌されていた。

また, 本剤使用後 *P. aeruginosa* が菌交代現象として 2 件 (症例 5, 11) 検出された。症例 12 における *Serratia* の検出は量的に少ないこと, またその後の検索でも検出されなかったことより菌交代現象として採択しなかった。

Table 1-1 Case presentation

Case	Disease	(Premedication) Dose (tab × day)	Organisms	Fever	Sputum	Chest X-ray	W B C	E S R	Pao ₂	R B C	Hb	Plat.	GOT	GPT	Al-P	BUN	Creat.	Side effect	Clinical effect
1. T. M. 62. F	C.O.P.D	(-) 4 × 9	<i>S. pneumoniae</i> (+++) N. D.	37.4 36.4	pm(++) m(+)	II	9,600 4,300	45 17	69 94	415 413	14.4 13.9	26.6 23.9	15 16	13 9	9.6 8.4	16.5 14.6	0.6 0.6	(-)	(+)
2. O. R. 56. M	C.O.P.D	(-) 4 × 9	<i>H. influenzae</i> (+++) N. D.	37.7 36.4	pm(++) (-)	III	8,900 5,100	43 27	79 —	434 413	13.3 13.0	26.5 30.4	19 17	17 14	6.4 7.3	15.6 14.9	1.0 0.8	(-)	(+)
3. K. M. 64. M	C.O.P.D	(-) 6 × 14	<i>H. influenzae</i> (+++) N. D.	37.3 36.6	pm(++) m(+)	III	6,300 7,100	24 16	80 —	409 412	12.4 11.9	23.4 19.4	16 16	14 21	6.3 5.4	16.4 15.3	0.9 1.0	(-)	(+)
4. Y. T. 54. M	C.O.P.D	(-) 4 × 7	N. D. N. D.	36.6 36.8	pm(++) pm(++)	III	9,100 10,300	29 34	76 74	413 399	12.3 13.1	24.4 25.3	9 10	6 13	6.4 8.1	15.1 14.4	0.8 0.9	Stomach discomfort	(-)
5. O. T. 64. M	C.O.P.D	(AMP C) 6 × 7	<i>Klebsiella</i> (++) <i>P. aeruginosa</i> (++)	37.4 37.3	pm(++) pm(++)	III	8,200 7,100	19 24	79 —	453 464	15.9 14.4	39.4 34.5	24 23	22 26	6.6 9.0	19.2 18.4	0.9 1.0	(-)	(-)
6. N. A. 59. F	C.O.P.D	(C E X) 4 × 2	N. D. N. D.	36.6 36.4	pm(++) pm(+)	?	9,100 11,300	24 34	81 —	444 439	14.4 14.5	36.3 30.4	19 18	19 21	9.3 10.0	16.4 19.9	0.9 0.9	Rash	(-)
7. Y. M. 49. F	C.O.P.D	(AMP C) 6 × 14	N. D. N. D.	37.2 36.4	pm(++) m(+)	II	13,200 7,700	69 20	70 —	424 413	15.3 16.1	20.9 26.4	18 21	13 9	9.4 8.1	20.3 16.4	0.9 0.9	(-)	(+)
8. A. M. 52. F	C.O.P.D	(A B P C) 6 × 14	<i>E. coli</i> (++) N. D.	38.8 36.4	pm(++) m(+)	II	14,100 4,300	46 9	68 84	373 354	10.9 10.0	19.6 17.3	19 14	13 19	7.1 7.9	16.9 18.4	0.6 0.8	(-)	(+)
9. Y. S. 34. F	C.O.P.D. (D.P.B.)	(AMP C) 6 × 14	<i>K. pneumoniae</i> (+++) N. D.	37.2 (-)	pm(++) (-)	II	11,300 6,700	43 7	73 84	413 424	13.4 12.9	32.4 26.9	17 11	9 7	7.6 6.4	15.4 13.1	0.4 0.5	(-)	(+)
10. K. K. 62. M	C.O.P.D	(T A P C) 6 × 5	N. D. N. D.	36.7 36.6	pm(++) pm(++)	III	7,700 7,400	29 34	78 —	412 424	13.9 14.2	29.3 29.4	24 22	19 21	9.3 8.4	19.2 18.6	0.9 0.8	(-)	(-)
11. S. K. 39. F	C.O.P.D	(AMP C) 6 × 7	N. D. <i>P. aeruginosa</i> (++)	36.9 36.8	pm(++) pm(++)	III	8,300 9,200	28 36	70 —	443 451	14.6 15.0	27.3 30.1	19 16	18 14	7.7 6.9	19.1 21.0	1.0 1.1	(-)	(-)
12. K. M. 64. F	C.O.P.D	(AMP C) 6 × 7	N. D. <i>Serratia</i> (+)	37.0 36.9	pm(++) pm(++)	III	7,300 7,900	34 34	69 —	417 421	11.9 12.6	24.3 22.6	17 19	17 15	7.6 7.9	20.4 19.3	0.8 0.8	(-)	(-)
13. Y. H. 34. F	P n.	(-) 4 × 14	N. D. N. D.	38.6 36.6	m(++) (-)	I	8,900 4,500	41 6	65 90	439 414	14.8 13.1	26.6 19.9	24 15	26 34	5.4 6.0	19.3 13.2	0.7 0.6	(-)	(+) Myco. 8x-16x

C.O.P.D: Chronic obstructive pulmonary disease, N.D.: Not detected, Pn.: Pneumonia, Before After

Table 1-2 Case presentation

Case	Disease	(Premedication) Dose (tab × day)	Organisms	Fever	Sputum	Chest X-ray	WBC	E S R	Pao ₂	RBC	Hb	Plat.	GOT	GPT	Al-P	BUN-Creat.	Side effect	Clinical effect
K. M. 14. 29. M	P n.	(-) 4 × 14	<i>S. pneumoniae</i> (+++) N. D.	39.3 36.6	pm(+) (-)	II	19,300 5,600	43 1	64	445 419	15.3 10.4	29.9 23.1	19 18	9 10	5.6 7.1	19.4 14.3 0.6 0.4	(-)	(+)
F. M. 15. 39. M	P n.	(-) 4 × 10	N. D.	37.9 36.4	m(+) (-)	I	11,900 7,400	24 6		449 431	14.3 13.6	30.4 28.6	16 14	11 13	6.4 5.1	16.3 14.1 0.8 0.8	(-)	(+)
T. K. 16. 34. M	P n.	(-) 4 × 14	<i>S. aureus</i> ++ N. D.	38.4 36.4	pm(++) (-)	I	15,300 7,000	61 18	73	426 409	13.5 13.1	26.4 23.5	17 14	18 13	7.7 8.0	14.5 9.0 0.6 0.6	(-)	(+)
T. M. 17. 56. M	P n.	(AMP C) 4 × 14	<i>Klebsiella</i> ++ N. D.	38.4 36.7	pm(+) (-)	I	18,200 6,900	21 9	72 94	411 415	12.9 13.4	24.6 16.6	17 18	14 13	7.6 6.4	14.4 11.3 0.6 0.7	(-)	(+)
H. K. 18. 59. F	P n.	(AMP C) 6 × 5	N. D.	37.7 37.8	pm(+) pm(+)	III	9,300 8,100	18 34		403 410	10.6 11.1	19.4 16.6	17 21	16 20	7.7 7.6	15.1 15.3 0.9 1.0	(-)	(-)

N. D.: Not detected, Pn.: Pneumonia, Before After

Table 2 Changes in causative organisms

	Before treatment	After treatment
<i>S. pneumoniae</i>	2	0
<i>S. aureus</i>	1	0
<i>H. influenzae</i>	2	0
<i>Klebsiella</i>	3	0
<i>E. coli</i>	1	0
<i>Paeruginosa</i>	0	2

3) 臨床症状・所見の変化と効果判定 (Table 1)

体温、喀痰量とその性状、白血球数、Pao₂ 値、また特に肺炎では胸部レ線所見などの推移を観察し、効果判定の根拠とした。ここでは、喀痰量は1日 50 ml 以上を卅、49~10 ml を卅、10 ml 以下を+として記した。胸部レ線像は本剤使用前の異常陰影の広がりに対比し「I」をその 90% 以上が消失、「II」を有意改善があるが「I」に満たないもの、「III」を不変、「IV」を悪化した。また慢性気道感染症の胸部レ線所見については、本症に特徴的な像である下肺野の小粒状、小斑状および索状影の混合像は器質化された像ともみられ、化療によってもその変化は期待できうるものではないとも考えられたが、これらを一応有所見としてとりあげた。

以下、本剤の有効範囲を求める意味から各個症例を有効例と無効例とに分けて、その判定事由を含めて記載する。

i) 有効例についての検討

症例 1 *S. pneumoniae* が検出されている本剤初回投薬例である。膿性痰の消失、平熱化、胸部レ線像の改善、Pao₂ の正常化をもって有効と判定された。

症例 2 *H. influenzae* を起炎菌とする初回例、平熱化、膿性痰消失、白血球正常化をもって有効と判定された。

症例 3 *H. influenzae* を起炎菌とする初回例、平熱化、膿性痰消失など、当初みられた陽性所見が消失し有効と判定された。

症例 7 当初、*S. pneumoniae* が少量検出され AMP C を 6 日間内服し、検出菌はみられなかったが、微熱、膿性痰、白血球数増加などあり本剤が使用され、これら異常所見が消失したので有効と判定された。

症例 8 ABPC 5 日間前内服にもかかわらず発熱、膿性痰あり、*E. coli* が喀痰中にみられた。この *E. coli* は ABPC に感受性は示されなかった。本剤投与により 4 日後平熱化、1 週後膿性痰消失、また白血球数および Pao₂ 正常化がみられ有効と判定された。

症例 9 びまん性汎細気管支炎で AMPC 7 日間内服例である。喀痰中 *Klebsiella pneumoniae* が検出され、微熱、膿性痰、白血球増多が残存しており、本剤使用、これら異常所見の漸次改善と PaO_2 値正常化が示され有効と判定された。

症例 13 右下野に淡い気管支肺炎像がみられた初回例である。平熱化、喀痰消失、陰影のほぼ消失などの所見で有効と判定された。

症例 14 右下野に比較的広汎な陰影を有する肺炎球菌肺炎の初回例、平熱化、膿性痰消失、白血球正常化、レ線異常陰影の高度消褪をもって有効と判定された。

症例 15 右中野の気管支肺炎の初回例、平熱化、喀痰消失、白血球正常化、異常陰影の 90% 以上消褪などの所見で有効と判定された。

症例 16 喀痰中より *S. aureus* が検出された左上肺野の肺炎例、脱水症状が激しく入院が必要と考えられたが、ベットの都合で外来治療。3 日後平熱化、10 日後膿性痰消失に加え、白血球正常化、異常陰影ほぼ消褪し有効と判定された。

症例 17 2 週間程度持続した上気道炎症状ということで AMPC が投薬されていた。2 日前より発熱、喀痰中から AMPC 耐性の *Klebsiella* が検出されていた。右下肺野に淡い肺炎陰影がみられた。本剤使用により、5 日後平熱化、14 日後膿性痰はみられず、白血球正常化、異常陰影の消失とあいまって有効と判定された。

ii) 無効例についての検討

症例 4 起炎菌不明の初回例である。膿性痰の持続を主訴に来院、喘鳴あり 1 秒率 40%、レ線上気腫化と気腫性のう胞が主徴であった。膿性痰消失せず無効と判定し 7 日間で本剤を中止、以後入院、Cefotaxime (CTX) を使用し、これら異常所見は改善したが消失まで至らなかった。また本剤内服中、胃部不快感がみられた。

症例 5 微熱、膿性痰あり、AMPC を使用しても軽快せず、喀痰中 *Klebsiella* を検出、本剤 7 日間使用しても症状の好転はみられず、*P. aeruginosa* の検出がみられた。無効と判定し、以後入院治療、CTX を使用し軽快退院したが、以後再燃を反復している。

症例 6 膿性痰と微熱で来院、喀痰中に、*S. aureus* が少量 (+) 検出されており Cephalixin (CEX) が用いられ微熱は平熱化したが、膿性痰持続、本剤が用いられたが 2 日後発疹が出現本剤を中止した。この時点で喀痰性状不変、無効と判定した。

症例 10 Talampicillin (TAPC) 前投薬無効例で膿性痰 40 ml/日程度を主症状で来院、本剤を 5 日間投薬したが性状・量とも不変であり無効と判定された。10 年来、慢性気管支炎で治療中であり、最近 2~3 年以來、ほと

んどこの程度の喀痰排出があり、時に *P. aeruginosa* が検出される例である。

症例 11 AMPC 前投薬無効例であり、膿性痰残存し、本剤 7 日間投薬したが、5 日後の喀痰より *P. aeruginosa* が検出されていた例である。

症例 12 当初発熱 37.2°C があり、*H. influenzae* が検出された例であったが、AMPC 7 日間使用により本菌は消失した。しかし微熱、膿性痰が持続していたため本剤を使用した、喀痰量・性状とも不変で無効と判定された。

症例 18 気管支拡張症の部位に発生した肺炎例であり、AMPC 3 日間使用するも症状不変、続いて本剤が投薬されたが、発熱、喀痰性状・量とも不変で無効と判定された。以後、Cefoperazone (CPZ) に変更し、14 日後軽快した。

iii) 効果別にみた症例の背景

以上、有効例は、初回治療として本剤が投薬された例が多く（有効例 11 例中 7 例）示された。一方、無効例は継続治療例として本剤が投与された例が多く（無効例 7 例中 6 例）、このことは症例の背景から経過が長い（症例 10）AMPC、TAPC または CEX により症状の好転が期待でき得なかったような器質的变化を有する例（症例 5, 10, 18）または発熱などの感染症状はむしろ少なく“hartnäckig”な膿性痰を連続喀出しているような例であった。

また、前投薬抗生剤が無効であり本剤によりはじめて有効と判定された 4 例（症例 7, 8, 9, 17）がみられた。このうち 2 例は、AMPC に感受性を有しない *Klebsiella* 検出例、1 例は ABPC 耐性 *E. coli* であったが、検出菌不明が 1 例であった。

一方、AMPC 耐性 *Klebsiella* に本剤を用い除菌はしえたが臨床的に無効例 1 例（症例 5）がみられた。

4) 総合臨床効果 (Table 3)

以上の各個症例の成績をまとめると、慢性閉塞性疾患

Table 3 Clinical Effect

		Cases	Good	Poor	Efficacy (%)
Chronic bronchitis 12 cases	Initial treatment	4	3	1	75
	Non-responder	8	3	5	37
Pneumonia 6 cases	Initial treatment	4	4	0	100
	Non-responder	2	1	1	50

の感染性増悪例のうち、本剤初回投薬例4例中有効3例、無効1例、また前投薬無効例に本剤を投与した場合8例中有効3例、無効5例であった。これらを総合して、12例中有効6例(50%)、無効6例であった。

肺炎例において、本剤初回投薬例4例中有効4例、また前投薬無効例2例中有効1例、無効1例であった。これらを総合して肺炎6例中有効5例、無効1例であった。

5) 副作用 (Table 1)

本薬剤使用中、副作用としての愁訴は2例にみられた。症例4において本剤使用期間において胃部不快感がみられたが、本剤中止後消失した。本例における投薬中止は副作用によるものでなく無効と判定され中止されたものである。症例6において、本剤投薬2日後に全身に掻痒感を伴う発疹がみられた。本例においては CEX 前投薬時にはこれがみられず、本剤によるものと判定した。

そのほか、末梢血一般所見、血液生化学的検査を行ったが、本剤によると思われる異常値はみられなかった。

III. 考 案

さきにも述べたように、本剤の特徴はクラブラン酸の β -ラクタマーゼ阻害作用を利用して、従来の AMPC の抗菌域をより拡大しようということである。*in vitro*において、すでにこの作用は WISE¹⁾により報告され、 β -ラクタマーゼ産生菌に対する MIC の明らかな減少がみられている。

このような作用が呼吸器感染症という場で発現するためには、まずクラブラン酸が病巣中あるいは喀痰中へ移行することがまず第一の条件となるが、原²⁾の成績によると、本剤1錠を内服した場合、その喀痰内移行性は認められている。

このような背景から今回の臨床治験を試み、従来の AMPC との感触を知る意味から、本剤の初回投薬を、また AMPC に比する有用性を検索する目的から主として AMPC 前投薬無効例に対する治療を試みた。

初回投薬例に対しての成績は慢性閉塞性疾患再燃例4例中有効3例(75%)、肺炎例4例中有効4例と合計8例中有効7例、有効率88%との成績が得られた。これらは外来投薬で治療目的が達せられるであろうと考えられた例が対象例の背景であったが、その成績はほぼ満足できるものであったといえよう。きわめて客観的な観点からすれば、クラブラン酸が配合されたことによる臨床の場での不利な点はないものと考えることができよう。

次いで前投薬抗生剤無効例に対する成績であるが、主として AMPC を前投薬として用いた。実際の場合として、AMPC で効果があり、治療目的を達成された症例

が多く、本剤の治験に及ばなかった例が相当数あり、集積された例は、慢性閉塞性疾患の感染性増悪例8例、肺炎2例の計10例のみであった。これら症例は、前者においては発病以来の経過も長く(2~10年)、それなりに肺胞気道系の器質的障害も進展した例といえたが、むしろ感染症状の点において急性・重症型というよりも、慢性難治性型と分類される例が多く複雑性要因を有し、外来治療において「手こずらせている例」であった。かかる事由で前投薬剤が無効であったと判定された例が多く、また肺炎例では広範な気管支拡張症を基礎に有する例であった。

これら例に対する本剤の成績は慢性閉塞性疾患例8例中有効3例(37%)、肺炎2例中有効1例、全例10例中有効4例(40%)と低値であったが、反面4例の有効例が示されたことはきわめて興味深いことである。

この4例を分析すると、推定起炎菌が判明している3例において、いずれも前投薬抗生剤(AMPC 2例、ABPC 1例)に感受性を有しなかった菌株、すなわち *Klebsiella* 2件、*E. coli* 1件であり、この点、本剤の効果とその臨床の場における有意性、有用性が比較的確にうらづけられたものといえよう。

一般に、呼吸器下気道感染症により、第一次選択剤で治療する率はいわゆる第三世代の抗生剤を加えたとしても75%前後であり、残りの25%はいわゆる non-responder の例である。これら25%の例に対して本剤がどのように接近していくかは今後の成績を集積しないと明確ではない。しかしながら特に慢性気道感染症の再燃例はグラム陰性桿菌が多いこと、またこのような疾患は感染症状の重篤性は別にしても、その反復頻度が比較的高いこと、さらに外来診療レベルでのグラム陰性菌に有効な薬剤が少ないこととこれに伴ういわゆる軽・中等症での難治性感染症例が多いことなどより、今回の著者らの成績からすれば、その有用性が期待できるものと考えられよう。

また、本合剤による特異的な副作用はみられなかった。

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 & Chemoth.* 13(3): 389~393, 1978
- 2) 第29回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム、BRL25000, 1981
- 3) KOBAYASHI, H. & O. KITAMOTO: Comparative study on the effectiveness of cefotaxime and cefazolin against respiratory tract infections. *Current Chemotherapy & Immunotherapy* 1: 603~604, 1981

CLINICAL EVALUATION OF BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) IN THE RTI FIELD

HIROYUKI KOBAYASHI, MITSUKO TAKAMURA, HIROAKI TAKEDA and SHIN KAWAI

Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine

BRL25000 was administered to a total of 18 patients at a dose of 4~6 tablets daily, 12 of which had a chronic bronchitic infection, and 6 pneumonia. Four of the patients with chronic bronchitis had not been previously treated, whilst the other 8 had responded poorly to treatment with other antibiotics (mainly AMPC). Four of the patients with pneumonia had not been previously treated, whilst the other 2 had responded poorly to treatment with other antibiotics (mainly AMPC). The clinical response was evaluated as good in 6 of the cases with chronic bronchitis and poor in 6, and good in 5 of the cases with pneumonia and poor in 1.

The overall effectiveness rate in the "initial treatment" group was 88% (7/8), whilst the rate in the group that had responded poorly to other treatment was 40% (4/10).

Side effects observed were 1 case of stomach discomfort and 1 of rash.

Thus, it is suggested that BRL25000 is a useful drug for the treatment of RTI, especially chronic complicated RTI, and further evaluation in this field would be worthwhile.