

## 呼吸器感染症における BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の臨床的検討

澤木政好・中野 博・辻村みち子・伊藤新作・三上理一郎

奈良県立医科大学第二内科学教室

播金 収・増谷喬之・石井勇次・大堀真知子・桜木麗子

奈良県立医科大学中央臨床検査部

$\beta$ -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid と Amoxicillin の 1:2 の合剤である BRL25000 を呼吸器感染症に使用し、その有効性を検討した。

対象は、慢性下気道感染症 17 例、肺炎 1 例、肺化膿症 1 例、急性気管支炎 1 例の計 20 例である。起炎菌の検索を 17 例について経気管吸引法で行ない、その検出菌は *H. influenzae* 5 例、*S. pneumoniae* 4 例、*H. parainfluenzae* 2 例、*B. catarrhalis*+*S. marcescens* 2 例、*B. catarrhalis*+*K. pneumoniae* 1 例、*S. pneumoniae*+*H. influenzae* 1 例、*S. pneumoniae*+*H. parainfluenzae* 1 例、*S. pneumoniae*+*Propionibacterium* 1 例であった。喀出痰より起炎菌を推測した 3 例では、*S. pneumoniae* 1 例、*H. parainfluenzae* 1 例および *H. influenzae*+*Peptostreptococcus* 1 例であった。

臨床効果は、20 例中著効 9 例、有効 8 例、無効 2 例、判定保留 1 例で、有効率は 89% であった。無効の慢性下気道感染症 2 例では、*H. influenzae* が 1 例に、また *B. catarrhalis*+*S. marcescens* が 1 例に検出された。他の抗生剤が無効の 3 例では、全例 BRL25000 が有効であった。

副作用として、消化器症状が 2 例にみられた。

以上の結果より、BRL25000 は呼吸器感染症に有用な化学療法剤になり得ると思われる。

Penicillins や Cephalosporins などの  $\beta$ -lactam 系抗生物質は現在最も多く使用されている抗生物質であるが、最近これらに抵抗性の強い  $\beta$ -lactamase 産生菌の増加が目立つようになってきた。この対策として、わが国では  $\beta$ -lactamase に安定な新しい抗生物質、主として Cephalosporin 系の開発が盛んであるが、近頃、従来からの抗生物質に  $\beta$ -lactamase 阻害剤を併用して耐性菌に対抗しようとする試みもなされつつある。

英国ビーチャム研究所で発見された Clavulanic acid (CVA) は、それ自体の抗菌力は弱い、強い  $\beta$ -lactamase 不活化力を有し、Ampicillin (ABPC) や Cephaloridine (CER) などの  $\beta$ -lactam 系抗生物質と組み合わせると相乗的に強い抗菌力を示すことが明らかにされた<sup>1,2)</sup>。このたび、ABPC よりも高い血中濃度が得られる AMPC とこの CVA との 2:1 の合剤である BRL 25000 が開発され、その臨床的な有用性が期待されている。

今回、われわれは 20 名の呼吸器感染症患者に本剤を使用する機会を得たので、その成績を報告する。

## I. 方 法

### (1) 対象

対象は昭和 55 年 10 月から昭和 56 年 4 月にかけて

当科を外来通院中および入院中の呼吸器感染症患者 20 名である。症患の内訳は、慢性下気道感染症 17 例(慢性気管支炎 7 例、気管支拡張症 6 例、びまん性汎細気管支炎:DPB 4 例)、肺炎 1 例、肺化膿症 1 例および急性気管支炎 1 例である。年齢は 47~76 歳で、性別は男性 12 名、女性 8 名である。

20 例のうち、直前に他の抗生物質が投与されており、その抗生物質が無効と判定された症例が 3 例含まれていた。使用されていた抗生物質は、2 例が AMPC で、他の 1 例は Piperacillin (PIPC) であった。

### (2) 投与方法

BRL25000 1 回 375 mg を 1 日 4 回(毎食後、就寝前)経口投与した。投与期間は 7~14 日間で、一部の症例は 7 日間で効果が認められない場合は 2 錠 750 mg に増量して、更に 7 日間投与を行なった。

### (3) 起炎菌の検索

起炎菌の検索は、経気管吸引法(TTA)で行ない、やむを得ない理由で TTA を施行できなかった症例は喀出痰で起炎菌を推定した。

採取した TTA 吸引物及び喀出痰は、直ちに市販の嫌気性菌輸送用培地に移した後、速やかに培養を実施した。

Table 1 Clinical summary of 20 patients with respiratory tract infection

Case No.	Name	Sex Age	B.W. (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment		Isolated organisms	ESR* I*	CRP*	WBC*	Chest X-P	Clinical effect	Side effect (No. 1)
					Daily dose	Days							
1	K. Y.	F 59	50	Bronchiectasis	375 × 4	7	<i>H. para influenzae</i>	$\frac{110}{50}$	$\frac{3+}{-}$	$\frac{9,200}{6,800}$	No change	Excellent	(-)
2	S. M.	M 68	58	Chronic bronchitis	375 × 4	7	<i>S. pneumoniae</i>	$\frac{1}{10}$	$\frac{-}{-}$	$\frac{5,000}{6,500}$	No change	Excellent	(-)
3	S. N.	M 69	60	DPB (Aortic stenosis)	375 × 4	7	<i>S. pneumoniae</i> <i>Propionibacterium</i>	$\frac{33}{21}$	$\frac{6+}{3+}$	$\frac{7,000}{8,000}$	No change	Good	(-)
4	K. M.	F 54	45	DPB	375 × 4	7	<i>H. influenzae</i>	$\frac{35}{20}$	$\frac{2+}{1+}$	$\frac{6,500}{5,000}$	No change	Good	(-)
5	K. N.	F 73	35	Bronchiectasis	375 × 4	14	<i>H. influenzae</i>	$\frac{58}{50}$	$\frac{5+}{2+}$	$\frac{5,800}{4,500}$	No change	Good	(-)
6	T. K.	M 70	35	Bronchiectasis (T.B.)	375 × 4	7	<i>H. influenzae</i>	$\frac{112}{132}$	$\frac{3+}{2+}$	$\frac{6,100}{4,700}$	No change	Excellent	Loss of appetite Nausea
7	S. Y.	M 50	56	Bronchiectasis	375 × 4 750 × 4	(7) (7)	<i>H. influenzae</i>	$\frac{70}{85}$	$\frac{4+}{4+}$	$\frac{7,300}{6,500}$	No change	Poor	(-)
8	S. T.	M 55	51	Bronchiectasis	375 × 4	7	<i>H. para influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	$\frac{21}{15}$	$\frac{2+}{-}$	$\frac{8,700}{9,600}$	No change	Excellent	(-)
9	H. M.	F 55	45	Lung abscess	375 × 4	7	<i>H. influenzae</i> <i>Peptostreptococcus</i>	$\frac{25}{11}$	$\frac{2+}{-}$	$\frac{6,500}{6,000}$	No change	Good	(-)
10	N. F.	M 69	47	Chronic bronchitis	375 × 4	7	<i>H. influenzae</i>	$\frac{-}{11}$	$\frac{2+}{1+}$	$\frac{-}{8,000}$	No change	Good	(-)

\* Before treatment  
After treatment  
DPB : Diffuse panbroncholitis.

Table 1 Clinical summary of 20 patients with respiratory tract infection

Case No.	Name	Sex Age	B.W. (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment		Isolated organisms	ESR* I <sup>†</sup>	CRP*	WBC*	Chest X-P	Clinical effect	Side effect
					Daily dose (mg)	Days							
11	C. Y.	F 68	45	Chronic bronchitis	375 × 4	7	<i>H. parainfluenzae</i>	$\frac{35}{18}$	$\frac{2+}{-}$	$\frac{8,300}{5,200}$	No change	Excellent	(-)
12	C. Y.	F 72	40	Pneumonia (Chronic bronchitis)	375 × 4	11	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	$\frac{28}{12}$	$\frac{2+}{-}$	$\frac{6,000}{6,200}$	Improved	Excellent	(-)
13	S. U.	M 72	44	D P B	375 × 4 750 × 4	(7) 14 (7)	<i>S. marcescens</i> <i>B. catarrhalis</i>	$\frac{11}{18}$	$\frac{1+}{-}$	$\frac{7,100}{5,500}$	No change	Poor	(-)
14	H. O.	F 62	48	Bronchiectasis	375 × 4	7	<i>S. marcescens</i> <i>B. catarrhalis</i>	$\frac{20}{10}$	$\frac{2+}{1+}$	$\frac{6,800}{5,400}$	No change	Excellent	(-)
15	T. M.	F 56	42	D P B	375 × 4	14	<i>H. parainfluenzae</i>	$\frac{140}{32}$	$\frac{6+}{-}$	$\frac{9,800}{4,200}$	Improved	Excellent	(-)
16	E. N.	M 66	62	Chronic bronchitis	375 × 4	7	<i>S. pneumoniae</i>	$\frac{41}{20}$	$\frac{2+}{-}$	$\frac{8,200}{7,600}$	No change	Excellent	(-)
17	Y. M.	M 68	52	Acute bronchitis (Angina pectoris)	375 × 4	4	<i>S. pneumoniae</i>	$\frac{15}{27}$	$\frac{2+}{5+}$	$\frac{9,100}{8,800}$	No change	Not evaluated	Diarrhea (Discontinued)
18	S. W.	M 76	64	Chronic bronchitis	375 × 4	14	<i>B. catarrhalis</i> <i>K. pneumoniae</i>	$\frac{72}{45}$	$\frac{1+}{-}$	$\frac{6,400}{6,600}$	No change	Good	(-)
19	A. W.	M 47	50	Chronic bronchitis (Silicosis)	375 × 4	14	<i>S. pneumoniae</i>	$\frac{33}{23}$	$\frac{-}{-}$	$\frac{5,400}{4,300}$	No change	Good	(-)
20	K. N.	M 72	64	Chronic bronchitis	375 × 4	7	<i>S. pneumoniae</i>	$\frac{65}{20}$	$\frac{3+}{1+}$	$\frac{6,300}{5,200}$	No change	Good	(-)

\* Before treatment  
† After treatment

DPB : Diffuse panbronchiolitis.

Table 2 Clinical effects of 20 patients treated with BRL25000

Disease	No. of patient	Excellent	Good	Poor	Not evaluated	Efficacy rate (%)
Chronic lower airway infection	17	8	7	2		88
Pneumonia	1	1				100
Lung abscess	1		1			100
Acute bronchitis	1				1	-
Total	20	9	8	2	1	89

Table 3 Clinical effects of 17 patients with chronic lower airway infection

Disease	No. of patient	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Chronic bronchitis	7	3	4		100
Bronchiectasis	6	4	1	1	83
DPB	4	1	2	1	75
Total	17	8	7	2	88

#### (4) 臨床効果の判定

臨床効果の判定は、喀出痰の量および性状、呼吸困難などの自覚症状、血沈、CRP、白血球数、胸部レ線像等の諸検査および起炎菌の消長を指標とし、著効、有効、無効の3段階に判定した。

#### II. 臨床成績

臨床成績は、Table 1 に症例一覧表、Table 2 に疾患別臨床効果、Table 3 に慢性下気道感染症の臨床効果を示した。

全体での有効率は20例中著効9例、有効8例、無効2例、判定保留1例で、有効率は89% (17/19) であった。

Case No. 17 の急性気管支炎症例は、投与3日目から下痢が出現し、4日間でBRL25000の投与を中止したため、臨床効果の判定を保留した。

無効の2例は、気管支拡張症およびDPBの患者であった。両者ともBRL25000 375 mgを1日4回投与で治療を開始したが、7日間の投与で臨床効果を認めなかったため、8日目より1回量を750 mgに増量してさらに7日間投与したが、結果は同じであった。

BRL25000 投与前に他の抗生物質が投与されており、

その抗生物質が無効であると判定した3例をTable 4に示した。全例にBRL25000が有効であった。

起炎菌の検索でTTAを施行したのは20例中17例で、検出した細菌は*H. influenzae* 5例、*S. pneumoniae* 4例、*H. parainfluenzae* 2例、*B. catarrhalis*+*S. marcescens* 2例、*B. catarrhalis*+*K. pneumoniae* 1例、*S. pneumoniae*+*H. influenzae* 1例、*S. pneumoniae*+*H. parainfluenzae* 1例、*S. pneumoniae*+*Propionibacterium* 1例であった。また喀出痰から起炎菌を推定した3例 (No. 1, 2, 9) では、*H. parainfluenzae*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*+*Peptostreptococcus* がそれぞれ1例ずつであった。

TTAから検出された細菌についてその臨床効果をTable 5に、および細菌学的効果をTable 6に示した。

*S. pneumoniae* 単独と*H. parainfluenzae* 単独による感染症は8例で、すべて有効 (但し1例は判定保留) であったが、*H. influenzae* では5例中1例 (No. 7) が無効であった。この菌のAMPCに対する感受性は(-)であった。臨床効果が認められなかった他の1例は、*B. catarrhalis*+*S. marcescens* の複数菌感染症例であった。AMPC discに対する感受性は、*B. catarrhalis* は(卍)と良かったが、*S. marcescens* は(-)であった。この症例と同様に*B. catarrhalis*+*S. marcescens* が検出されたNo. 14の症例では、検出菌のAMPCに対する感受性も同じ結果であるにもかかわらず臨床的には著効であった。また、喀出痰から起炎菌を推定した3例 (No. 1, 2, 9) では、全例に効果が認められた。

副作用は、20例中2例に認められた。1例は投与直後から悪心、食欲不振を認めたが、薬剤の投与を中止するほどではなかった。他の1例は投与3日目から出現した下痢 (No. 17) であるが、患者が5日目以降内服を中止していた。他に、皮疹、発熱などの自己覚異常所見は

Table 4 Patients of no response to another antibiotics

Case No.	Name	Sex Age	BW (kg)	Diagnosis	Previous therapy		BRL25000		Organisms		Response to BRL 25000	
					Antibiotics	g/day × days	daily dose (mg)	days	Organisms	Disc***	Bacterial	Clinical
1	K. Y.	F 59	50	Bronchiectasis	AMPC	1 g × 28	375 × 4	7	<i>H. parainfluenzae</i> **	++	Eliminated	Excellent
5	K. N.	F 73	35	Bronchiectasis	PIPC	4 g × 28	375 × 4	14	<i>H. influenzae</i> *	+++	Eliminated	Good
14	H. O.	F 62	48	Bronchiectasis	AMPC	1 g × 28	375 × 4	7	<i>B. catarrhalis</i> <i>S. marcescens</i> *	++ -	Eliminated	Excellent

\* isolated from TTA.  
 \*\* isolated from sputum.  
 \*\*\* sensitivity to AMPC.

Table 5 Organisms from transtracheal aspirates and clinical effects

Organisms	No. of patient	Clinical effect				Efficacy rate(%)
		Excellent	Good	Poor	Not evaluated	
<i>H. influenzae</i>	5	1	3	1		80
<i>S. pneumoniae</i>	4	1	2		1	100
<i>H. parainfluenzae</i>	2	2				100
<i>B. catarrhalis</i> + <i>S. marcescens</i>	2	1		1		50
<i>B. catarrhalis</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1		1			100
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1				100
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. parainfluenzae</i>	1	1				100
<i>S. pneumoniae</i> + <i>Propionibacterium</i>	1		1			100

Table 6 Organisms from transtracheal aspirates in 17 patients and bacteriological effects

Organisms	Total	Bacterial effect			
		Eliminated	Decreased	Unchanged	Unknown
<i>H. influenzae</i>	6	4	1*	1**	
<i>S. pneumoniae</i>	7	6			1
<i>H. parainfluenzae</i>	3	3			
<i>B. catarrhalis</i>	3	2		1**	
<i>S. marcescens</i>	2	1		1**	
<i>K. pneumoniae</i>	1			1*	
<i>Propionibacterium</i>	1	1			

\* : Clinical effect : good  
 \*\* : Clinical effect : poor  
 ○ : from same patient

みられなかった。また臨床検査値の異常として、有意なもの認めなかった (Table 7)。

III. 考 察

BRL25000 は AMPC と CVA の合剤であるが、AMPC に CVA を併用することにより、β-lactamase を産生する臨床分離菌、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* などの広範な菌株に対して、最小発育阻止濃度の低下がみられることが報告されてい

Table 7 Laboratory findings of BRL25000

Case No.	Sex	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	B (%)	E (%)	N (%)	L (%)	M (%)	Plate. ( $\times 10^9$ /mm <sup>3</sup> )	S-GOT (U)	S-GPT (U)	AI-P (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
2	M	B			5,000 6,500	0 0	4 0	44 67	43 28	4 5	25.9 21.3	25	18	9.0	0.8					
3	M	A	14.6 13.9	48 47	7,000 8,500	0 0	2 4	73 60	16 14	3 2	18.5 17.4	21 17	14 11	5.9 3.9	1.0 1.0	15 14	4.9	142	4.9	101
4	F	B	13.9 14.2	48 45	6,500 5,000	0 0	0 1	80 86	20 13	0 0	22.0 30.5									
5	F	A	10.4 12.6	37 37	5,800 5,100	0 0	0 0	8 6	77 58	12 28	22.1 12.6	37 25	9 6	8.0 6.0	0.5	13 11	1.1 0.9	135 138	4.9 4.0	102 100
6	M	B	9.8 9.4	31 28	6,100 4,700	0 1	3 0	73 86	23 11	1 2	16.6 19.2	27 28	16 15	7.1 6.8	0.6 0.6	16 17				
7	M	A	12.2 11.4	38 35	7,800 8,300	0 0	0 5	78 65	22 33	0 2	29.7 31.0	23 40	9 11	13.1 11.2	0.6	11	1.3			
8	M	A	14.5 15.8	47 48	8,700 9,600	0 0	0 0	65 69	33 28	2 3	24.9 28.3	26 29	12 14	7.6 8.0	0.6 0.6	15				
9	F	B	12.4 12.6	38 41	6,500 6,000	0 0	0 3	61 41	29 52	0 4	25.8 30.8	41 37	8 14	7.5	0.8 0.6					
11	F	A	13.0 14.0	38 40	8,300 5,100	0 0	1 0	77 59	16 34	6 7	14.1 23.1	22	16	12.9	0.5					
12	F	B	13.6 15.0	41 44	6,000 6,200	0 0	0 0	60 72	36 26	4 2	30.1 23.7	21			0.4			141	4.3	100
13	M	A	12.7 11.1	42 38	7,100 5,500	0 1	10 10	64 70	19 16	7 3	23.9 21.6	19 19	8 8	7.3 7.2	0.7 0.6	14	5.6	138	5.0	101
14	F	A	11.9 11.6	37 34	6,800 5,400	0 0	0 0	56 75	39 25	5 0	29.5 35.0	18 35	6 24	9.0		16 23	1.1 1.0	143 142	4.2 4.7	101 102
15	F	B			9,800 4,200	1 0	2 4	82 66	15 29	0 1	26.3	23 30	18 20	7.2 7.2		20 16	1.2 0.8	142 143	4.8 4.8	98 101
16	M	A	13.4 15.4	39 47	8,200 7,600	1 0	2 1	66 73	28 1	3 25	45.3 39.5	26	21	14.4	0.8	17	1.4	143	4.9	98
17	M	A	16.3 15.0	48 48	9,100 8,800	0 0	0 3	62 58	33 36	3 3	31.5 29.6	26	17	11.3	0.8	14	0.8			
18	M	A	13.4	43	6,400 6,600	0 1	14 33	68 22	18 44	0 0	20.4 14.7	30 38	17 25	8.5 12.4	0.4 0.6	13 16	1.3			
19	M	A	12.1 13.0	39 43	5,400 4,300	0 0	6 9	51 60	35 18	8 8		21 25	17 15	6.4 8.1		9.8 10	1.3 1.2	146 144	3.7 3.8	107 103
20	M	A			6,300 5,200	0 0	4 4	80 78	14 18	2 0		17 17	11 15	5.9 5.8		14 11	1.2 0.8	145 144	4.7 4.8	103 104

B : Before, A : After.

る<sup>1,2)</sup>。

われわれは本剤の臨床効果を検討する目的で、20例の呼吸器感染症患者に本剤の投与を行なった。結果は判定を保留した1例を除いて19例中17例に有効で、有効率89%と優れた成績であった。TTAから検出した細菌および喀出痰から起炎菌と推定した菌株の多くはAMPC感性的の*H. influenzae*, *S. pneumoniae*および*H. parainfluenzae*であり、この結果は当然であるかもしれない。しかしAMPC耐性と考えられた症例は、Table 4に示した他剤無効の3例の検出菌とdiscで(-)と判定されたNo.7の症例の*H. influenzae*とNo.13の*S. marcescens*であった。BRL25000はこの5例中3例(60%)に有効であり、やはり優れた結果であると考えられる。

副作用は、2例に消化器症状がみられた。

BRL25000は経口薬剤であり、その性格から入院治療よりも外来治療により適していると考えられる。われわれの今回の症例の多くは外来通院の慢性下気道感染症

症例であった。呼吸器感染症、とりわけ慢性下気道感染症の患者は病歴も長く、経過中、抗生物質を長期間にわたって投与せざるを得ないことが多い。その結果、耐性菌の出現に悩まされることも少くない。

これらのことから、従来の $\beta$ -lactam系抗生物質に耐性の病原菌にも有効であるBRL25000は、呼吸器感染症、中でも慢性下気道感染症において、その将来の有用性が大きく期待されるものである。

#### 文 献

- 1) READINO, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11(5): 852~857, 1977
- 2) MATSUURA, M.; H. NAKAZAWA, T. HASHIMOTO & S. MITSUNASHI: Combined antibacterial activity of amoxicillin with clavulanic acid against ampicillin-resistant strains. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 17(6): 908~911, 1980

## CLINICAL EVALUATIONS OF BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MASAYOSHI SAWAKI, HIROSHI NAKANO, MICHIKO TSUJIMURA,  
SHINSAKU ITO and RIICHIRO MIKAMI,

The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical College

OSAMU HARIKANE, TAKAYUKI MASUTANI, YUJI ISHII,  
MACHIKO OHORI and REIKO SAKURAGI

Central Laboratory, Nara Medical College

BRL25000, a combination of clavulanic acid and amoxicillin, was administered to patients with respiratory tract infections, and its merit was evaluated. BRL25000 was administered to a total of 20 patients consisting of 17 cases of chronic lower airway infection, 1 of pneumonia, 1 of lung abscess and 1 of bronchitis. The clinical response was evaluated as excellent in 9 cases, good in 8 cases and poor in 2 cases. Evaluation was not possible in the other case due to discontinuation of treatment. The overall effectiveness rate was therefore 89% (17/19).

Organisms isolated by transtracheal aspiration from the 17 cases which responded favourably were *H. influenzae* (5), *S. pneumoniae* (4), *H. parainfluenzae* (2), *B. catarrhalis* plus *S. marcescens* (2), *B. catarrhalis* plus *K. pneumoniae* (1), *S. pneumoniae* plus *H. influenzae* (1), *S. pneumoniae* plus *H. parainfluenzae* (1) and *S. pneumoniae* plus *Propionibacterium* (1). Organisms isolated from the 2 cases which responded poorly were *H. influenzae* and *B. catarrhalis* plus *S. marcescens*. 3 of the cases which responded favourably to the BRL25000 treatment had unsuccessfully been treated with other antibiotics. just prior to BRL25000.

Side effects were observed in 2 cases consisting of loss of appetite/nausea in one and diarrhea in the other (treatment discontinued) case.

From these results it appears that BRL25000 is a valuable drug in the treatment of respiratory tract infection.