

BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的・臨床的検討

沢江 義郎・岡田 薫・福島 正孝・柳瀬 敏幸

九州大学医学部第一内科学教室, 医療技術短期大学部

Amoxicillin (AMPC) と Clavulanic acid (CVA) との 2:1 の合剤である BRL25000 について基礎的・臨床的検討を行なった。

臨床分離菌に対する BRL25000 の MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の占める割合は, *S. aureus* 84% (16/19), *S. faecalis* 100% (19/19), *E. coli* 67% (20/30), *K. pneumoniae* 82% (27/33), *Enterobacter* sp. 5% (1/20), *S. marcescens* 1% (3/226), *Proteus* sp. 60% (9/15), *P. aeruginosa* 0% (0/8), ブドウ糖非酸酵菌 43% (3/7) であった。また, 1 濃度ディスク法による薬剤感受性検査でも, ほぼ同様の感受性分布が認められた。しかも, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* sp., *Acinetobacter* sp. では AMPC と CVA の相乗効果が明らかであった。

BRL25000 を 375 mg 服用したときの血中濃度は, AMPC が服用後 1.5 時間に約 $3 \mu\text{g/ml}$ のピークとなり, 半減時間が約 1.2 時間であるのに対し, CVA は 1 時間後に約 $1.3 \mu\text{g/ml}$ のピークとなり, 半減時間は約 0.9 時間であった。また, 半量の 187.5 mg 錠剤を 2 錠服用した場合に吸収が良好となる傾向にあったが, 有意差のあるものではなかった。このときの尿中回収率は 8 時間後までに約 AMPC が 60%, CVA が 20% であった。

呼吸器感染症 33 例, 尿路感染症 3 例, 胆道感染症 1 例に BRL25000 を 1 日 0.75~2.25 g, 1~35 日間使用したときの有効率はそれぞれ 73%, 100%, 0% であった。副作用として消化器症状, 口角炎, 発疹などが 8 例 (22%) に認められ, GOT, GPT の上昇が 1 例に認められた。

新しく開発された Clavulanic acid (CVA) のカリウム塩は Fig. 1 に示すように, 6-aminopenicillanic acid (6-APA) に類似した構造を有しており, *Streptomyces clavuligerus* により産生される抗生物質であるが, そのものにはあまり抗菌力がないものの, β -lactamase と不可逆的に結合して, その酵素活性を阻害すると云われている^{1,2)}。一方, Amoxicillin (AMPC) はこれまで広く用いられている経口用の広域性合成ペニシリン系抗生物質であるが, penicillinase によって分解される弱点をもっている。ところで, この両薬剤が相乗的作用を示すことから, AMPC と CVA が 2:1 の合剤である BRL25000 (以下 BRL) が考案された。

われわれはこの BRL について, 臨床分離菌に対する抗菌力や内服したときの血中濃度と尿中排泄率, 臨床応用したときの臨床効果や副作用の有無など, 基礎的・臨床的検討を試みたので報告する。

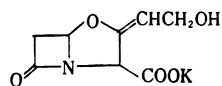
I. 材料および方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

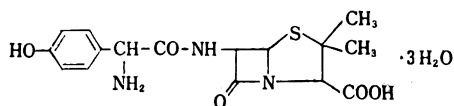
九大第一内科入院患者の各種臨床材料から, 主として昭和 54 年 1 月から昭和 55 年 10 月までの間に分離された *S. aureus* 19 株, *S. faecalis* 19 株, *E. coli* 30

株, *K. pneumoniae* 33 株, *Enterobacter* sp. 20 株, *S. marcescens* 11 株, *Proteus* sp. 15 株, *P. aeruginosa* 8 株, non-fermentative GNB 7 株と, 九大病院検査部にて臨床各科材料から昭和 54 年 4 月から昭和 55 年 10 月までの間に分離された *S. marcescens* 215 株とについて, 日本化学療法学会標準法³⁾により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌液はトリプトソイブイオン (栄研) にて一夜増菌培養した原液 (10^8 cells/ml) と, その滅菌生理食塩水による 100 倍希釈液 (10^6

Fig. 1 Chemical structures of CVA and AMPC



Potassium clavulanate



Amoxicillin trihydrate

Table 1 Criteria of sensitivity test of AMPC and BRL25000 by disc method

Strain	Diameter of growth inhibition zone		
	Resistant (-)	Intermediate (+)	Sensitive (++)
Gram-negative bacillus	≤ 13 (≥ 50)	14~16	$17 \leq$ (12.5 \geq)
Gram-positive cocci	≤ 23 (> 3.0)		$24 \leq$ (3.0 \geq)

(): MICs expected

cells/ml) とを用い、測定培地としてはハートインフュジョン寒天培地(栄研)を使用した。測定に用いた薬剤は AMPC, CVA およびそれらの 2:1 の合剤である BRL の 3 剤とした。

また、九大第一内科入院患者からの分離菌について、日常業務として 3 濃度ディスク法による薬剤感受性検査を施行する際に、AMPC および BRL の 30 μ g 含有ディスクを併用し、それぞれの発育阻止円の直径を測定した。測定培地はハートインフュジョン寒天培地(栄研)を用い、接種菌量は滅菌生理食塩水 1 ml に 1 白金耳の菌体を浮遊させたものを 1 滴とした。このときの発育阻止円の直径から、Table 1 に表示した基準により感受性、中等度、耐性と判定した。なお、3 濃度ディスク法による感受性とは(++)と(++)を加えたものとした。

2. 血中濃度および尿中排泄率測定

Table 2 に示すような 26 歳から 43 歳の健康成人男子 6 名に、BRL 375 mg 錠 1 錠を 1 回服用したときと、BRL 187.5 mg 錠 2 錠を 1 回服用したときの血中濃度と尿中排泄量を、1 週間の間隔をおいて cross over で測定した。投与法は朝食抜きの空腹時に BRL 錠を約 200 ml の水で服用し、4 時間後まではジュースのほかに食事は摂らないことにした。このときの服用前、服用後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 時間に約 5 ml 採血し、凝固したのち血清を分離した。また、同時に BRL 服用前に完全に排尿させ、その一部を採取するとともに、その後は 8 時間後まで 2 時間毎に尿量を測定し、その一部を採取した。これらの血清および尿は AMPC, CVA 濃度測定時まで -20°C に保存したが、数日のうちにできるだけ早く測定することにした。

AMPC の濃度測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とし、培地に Antibiotic medium No. 2 (Difco) を用いたカップ法により行なった。CVA の濃度測定は *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とし、培地に Nutrient Agar (Oxoid) を用いたカッ

Table 2 Background of healthy volunteers

No.	Name	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	Body surface (m^2)
1	S. S.	43	M	183	67	1.86
2	T. O.	38	M	174	65	1.78
3	O. S.	35	M	175	72	1.87
4	S. N.	27	M	170	56	1.63
5	Y. K.	27	M	159	53	1.53
6	K. Y.	26	M	164	60	1.64
Mean		32.7		170.8	62.2	1.72

プ法により行なった。

得られた AMPC および CVA の血中濃度について one-compartment open model による薬動学的係数を $C(t) = A(e^{-K_{el}(t-t_1)} - e^{-K_{el}(t-t_2)})$ の式を用いて最小自乗法により算出した。また、BRL 375 mg 錠 1 錠と 187.5 mg 錠 2 錠服用したときの血中濃度、尿中排泄率および各種薬動学的係数の両者間の有意差の有無を t 検定法により検討した。

3. 臨床効果と副作用

九大病院第一内科および関連病院の入院および外来患者の肺炎 11 例、急性気管支炎 3 例、慢性気管支炎 13 例、急性扁桃炎および咽頭炎 3 例、扁桃周囲膿瘍 1 例、慢性咽頭炎 2 例の計 33 例(4 名の繰返した感染例を含む)の呼吸器感染症と、急性および慢性膀胱炎 3 例と胆嚢炎 1 例の合計 37 例に BRL を使用し、その臨床効果と副作用の有無を検討した。なお検討期間は昭和 55 年 5 月より 56 年 12 月であった。

BRL の投与法は、原則として BRL 375 mg 錠を 1 日 3~4 回、1 錠ずつ 8~6 時間毎に服用することにしたが、ときに 2 錠ずつ 1 日 3 回用いた。また、少数例では 187.5 mg 錠を 1 錠ずつ 1 日 4 回あるいは 2 錠ずつ 1 日 3 回用いた。投与期間は 1~35 日間で、発疹や嘔吐などの副作用のみられた場合には直ちに投薬を中止した。

臨床効果の判定は自覚症状の改善と胸部 X 線写真などの炎症局所所見の改善、起炎菌の消失や検査成績の正常化などによった。すなわち、自覚症状の改善とともに炎症局所所見の改善がみられ、起炎菌の消失、検査成績の正常化のみられたものを「有効」とし、特に 1 週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。自覚症状の改善のみられても検査成績の正常化が不充分であったものや、自覚症状の改善が充分でなかったものを「やや有効」とし、自覚症状、炎症局所所見、検査成績いずれも改善しなかったものを「無効」とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長を「菌消失」「菌減少」

Table 3 Sensitivity of clinical isolates to BRL25000, AMPC and CVA

Strain	Drug	Inoculum size	MIC (μ g/ml)										
			≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>S. aureus</i> (19)	BRL	10^8 10^6		2	$\frac{3}{5}$	$\frac{4}{9}$	8	1		3	3		
	AMPC	10^8 10^6	2	$\frac{2}{1}$	$\frac{1}{1}$	1	8	3	2	8	3	3	3
	CVA	10^8 10^6								$\frac{8}{16}$	8		$\frac{3}{3}$
<i>S. faecalis</i> (19)	BRL	10^8 10^6			9	$\frac{18}{9}$	$\frac{1}{1}$						
	AMPC	10^8 10^6		1	$\frac{11}{17}$	$\frac{5}{1}$	2	1					
	CVA	10^8 10^6											$\frac{19}{19}$
<i>E. coli</i> (30)	BRL	10^8 10^6		1			$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{7}$	$\frac{13}{10}$	$\frac{8}{9}$	$\frac{6}{1}$	1	
	AMPC	10^8 10^6		1	1	1	1	$\frac{1}{4}$	$\frac{9}{8}$	$\frac{2}{3}$		$\frac{5}{1}$	$\frac{12}{11}$
	CVA	10^8 10^6							$\frac{1}{1}$	22	$\frac{2}{7}$	27	
<i>K. pneumoniae</i> (33)	BRL	10^8 10^6					$\frac{1}{20}$	$\frac{23}{7}$	3	$\frac{1}{4}$	$\frac{4}{1}$	1	1
	AMPC	10^8 10^6							1	2		$\frac{5}{2}$	$\frac{28}{28}$
	CVA	10^8 10^6								8	$\frac{5}{24}$	$\frac{22}{1}$	6
<i>Enterobacter</i> sp.(20)	BRL	10^8 10^6							$\frac{1}{1}$		1	$\frac{3}{14}$	$\frac{16}{4}$
	AMPC	10^8 10^6						1				2	$\frac{20}{17}$
	CVA	10^8 10^6								1	$\frac{2}{18}$	$\frac{6}{1}$	12
<i>S. marcescens</i> (226)	BRL	10^8 10^6							3	1	7	$\frac{10}{21}$	$\frac{215}{195}$
	AMPC	10^8 10^6							3	1	3	$\frac{1}{21}$	$\frac{225}{198}$
	CVA	10^8 10^6							2	1	$\frac{2}{47}$	$\frac{44}{103}$	$\frac{180}{73}$
<i>Proteus</i> sp. (15)	BRL	10^8 10^6			1	6	4	2	2	1	2		$\frac{7}{5}$
	AMPC	10^8 10^6		1	6	4	2	$\frac{1}{1}$				$\frac{1}{2}$	$\frac{7}{5}$
	CVA	10^8 10^6										12	$\frac{15}{3}$
<i>P. aeruginosa</i> (8)	BRL	10^8 10^6											$\frac{8}{8}$
	AMPC	10^8 10^6											$\frac{8}{8}$
	CVA	10^8 10^6											$\frac{8}{8}$
Non-fermentative GNB(7)	BRL	10^8 10^6				2			1	$\frac{2}{1}$	$\frac{4}{2}$		$\frac{1}{1}$
	AMPC	10^8 10^6					1		1	$\frac{2}{2}$	$\frac{2}{3}$	3	
	CVA	10^8 10^6							4	$\frac{5}{2}$			$\frac{2}{1}$

「菌残存」、「菌交代」と判定し、起炎菌を明らかにし得なかった場合の消長は「不明」とした。また、喀痰の場合に喀出が止まり、菌検索ができなかった場合は「菌消失」とした。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査、血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し、その成績の変動を観察した。

II. 成績

1. 寒天平板希釈法による臨床分離菌に対する抗菌力
九大第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌株と九大病院検査部で分離された *S. marcescens* について、BRL, AMPC, CVA の MIC を測定した成績は Table 3 のようであった。

S. aureus 19 株では、BRL は接種菌液が 10^8 cells/ml のとき $50 \mu\text{g/ml}$ の 3 株 (16%) のほかはすべて $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ で、多くが $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、 10^6 cells/ml のときは $25 \mu\text{g/ml}$ の 3 株のほかは $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ で、9 株 (47%) は $1.56 \mu\text{g/ml}$ と 10^8 cells/ml のときより 1 段階小さい値であった。AMPC は 10^8 cells/ml のとき 3 株は $0.39 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ と高感受性であったが、13 株 (68%) は $12.5 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ で、残りの 3 株が $100 < \mu\text{g/ml}$ の耐性であった。 10^6 cells/ml のときには $100 \mu\text{g/ml}$ の 3 株を除いて $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下であったが、多くは $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ で、 10^8 cells/ml のときより 1～3 段階小さい値となった。CVA は 10^8 cells/ml のとき $100 < \mu\text{g/ml}$ の 3 株のほかは $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ であり、 10^6 cells/ml でも $100 < \mu\text{g/ml}$ の 3 株以外はすべて $25 \mu\text{g/ml}$ であった。そこで、AMPC 高感受性菌には CVA との合剤にすることにより MIC の 1 段階の低下があったが、AMPC 耐性菌には多くが感受性となっていた。

S. faecalis 19 株では、BRL は 10^8 cells/ml のとき殆んどが $1.56 \mu\text{g/ml}$ で、1 株が $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、 10^6 cells/ml のとき 9 株 (47%) が $0.78 \mu\text{g/ml}$ と 1 段階小さい値となった。AMPC は 10^8 cells/ml のとき $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ で、 10^6 cells/ml のとき $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ で、その大部分が $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。CVA は $10^8, 10^6$ cells/ml いずれのときも $100 < \mu\text{g/ml}$ であった。AMPC と CVA の併用効果はほとんど認められず、むしろ AMPC の MIC が CVA の添加により 1 段階大きくなるものが多かった。

E. coli 30 株では、BRL は 10^8 cells/ml のとき 13 株 (43%) が $12.5 \mu\text{g/ml}$ であり、それよりも小さいものは 2 株にすぎず、他は $25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ で、 10^6 cells/ml のときもすべて $50 \mu\text{g/ml}$ 以下であったが、多くが $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ で、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下のものは 20 株

(67%) であった。AMPC は 10^8 cells/ml のとき 13 株 (43%) が $25 \mu\text{g/ml}$ 以下で、そのうち 9 株 (30%) が $12.5 \mu\text{g/ml}$ と多く、他は $100 \mu\text{g/ml}$ ないし $100 < \mu\text{g/ml}$ であった。 10^6 cells/ml のときは $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下が 15 株 (50%) で、 $100 \mu\text{g/ml}$ ないし $100 < \mu\text{g/ml}$ が 12 株 (40%) であった。CVA は 10^8 cells/ml のとき 27 株 (90%) が $100 \mu\text{g/ml}$ で、他は $12.5 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ であったが、 10^6 cells/ml のときはすべて $12.5 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ で、多くが $25 \mu\text{g/ml}$ であった。すなわち、AMPC 耐性菌には CVA の併用により感受性となっているが、その多くが $12.5 \mu\text{g/ml}$ 前後とやや劣る成績であった。

K. pneumoniae 33 株では、BRL は 10^8 cells/ml のとき 27 株 (82%) が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、そのほかは $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の 1 株を除いて $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ であった。 10^6 cells/ml のとき 27 株が $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ で、しかもその多くが $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、残り 6 株も $25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ であった。AMPC は 10^8 cells/ml のときはすべて $100 \mu\text{g/ml}$ ないし $100 < \mu\text{g/ml}$ で、 10^6 cells/ml のときに 3 株 (9%) が $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ で、残り 30 株は $100 \mu\text{g/ml}$ ないし $100 < \mu\text{g/ml}$ であった。CVA は 10^8 cells/ml のときすべて $50 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上で、 10^6 cells/ml のときは $25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ で、多くは $50 \mu\text{g/ml}$ であった。AMPC 耐性菌に対して CVA の併用が非常に有効で、高感受性となっていた。

Enterobacter sp. 20 株では、BRL は 10^8 cells/ml のとき $12.5 \mu\text{g/ml}$ の 1 株のほかは $100 \mu\text{g/ml}$ ないし $100 < \mu\text{g/ml}$ で、 10^6 cells/ml のときも $12.5 \mu\text{g/ml}$ の 1 株のほかは多くが $100 \mu\text{g/ml}$ であった。AMPC は 10^8 cells/ml のとき 20 株すべて $100 < \mu\text{g/ml}$ で、 10^6 cells/ml のとき 1 株 (5%) が $6.25 \mu\text{g/ml}$ で、他は $100 \mu\text{g/ml}$ ないし $100 < \mu\text{g/ml}$ であった。CVA は 10^8 cells/ml のとき $50 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上で、 10^6 cells/ml のときは大部分が $50 \mu\text{g/ml}$ であった。BRL は AMPC と CVA の中間の値となり、全く相乗作用は認められなかった。

S. marcescens 226 株では、BRL は 10^8 cells/ml のとき $25 \mu\text{g/ml}$ の 1 株を除いて $100 \mu\text{g/ml}$ ないし $100 < \mu\text{g/ml}$ で、 10^6 cells/ml のとき 3 株 (1.3%) が $12.5 \mu\text{g/ml}$ のほかは $50 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上であり、大部分が $100 < \mu\text{g/ml}$ であった。AMPC は 10^8 cells/ml のとき $100 \mu\text{g/ml}$ の 1 株のほかは $100 < \mu\text{g/ml}$ で、 10^6 cells/ml のとき $12.5 \mu\text{g/ml}$ の 3 株のほかは $25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ が 25 株 (11%) で、他の 198 株はすべて $100 < \mu\text{g/ml}$ であった。CVA は 10^8 cells/ml のとき 46 株 (20%) が $50 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ で、他は $100 < \mu\text{g/ml}$ であり、 10^6 cells/ml のときは $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ が 3 株で、

Table 4 Percentages of clinical isolates susceptible to antibiotics by disc method

Strain	No. of strains	(S : sensitive I : intermediate, R : resistant)																	
		BRL			AMPC			ABPC	CBPC	SBPC	CER	CEZ	CEX	CP	TC	GM	AMK	PCG	MCIPC
		S	I	R	S	I	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>S. aureus</i>	33	45	55	9		91	64	—	—	—	94	97	94	97	85	88	97	42	97
<i>S. epidermidis</i>	6	67	33		17	83	67	—	—	—	100	83	83	100	67	100	100	67	83
<i>S. pyogenes</i>	1	100			100		100	—	—	—	100	100	100	100	100	100	100	100	100
<i>S. faecalis</i>	21	86	14		86	14	86	—	—	—	90	83	15	86	35	70	30	88	40
<i>S. pneumoniae</i>	2	100			100		100	—	—	—	100	100	100	100	0	0	100	100	100
<i>E. coli</i>	56	75	11	14	57	43	57	61	61	61	84	91	94	81	59	96	100	—	—
<i>K. pneumoniae</i>	67	69	13	18	4	96	16	26	24	24	79	87	87	76	81	97	100	—	—
<i>Enterobacter</i> sp.	21	5	9	86	5	95	14	76	67	67	0	14	0	95	95	86	100	—	—
<i>S. marcescens</i>	10	10		90		10	90	50	50	50	0	0	0	80	70	50	80	—	—
<i>Proteus</i> sp.	12	83	17		58	42	67	67	67	75	75	75	67	92	33	100	100	—	—
<i>Citrobacter</i> sp.	5			100		100	0	0	0	0	0	0	0	80	20	20	60	—	—
<i>S. typhi</i>	2	100			100		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	—	—
<i>H. influenzae</i>	16	75	6	19	69	6	25	61	93	93	75	67	50	100	100	100	100	—	—
<i>H. parainfluenzae</i>	2	100			100		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	—	—
<i>H. parahaemolyticus</i>	10	100			90	10	90	90	90	90	100	100	100	100	90	100	100	—	—
<i>P. aeruginosa</i>	36		3	97		100	0	67	72	72	0	3	0	11	61	81	89	—	—
<i>Acinetobacter</i> sp.	7	72	14	14	29	14	57	57	71	71	14	29	14	57	71	57	86	—	—
Non-fermentative GNB	19	42	16	42	26	26	42	68	77	79	21	26	21	63	89	89	84	—	—

150 株 (66%) は 50~100 $\mu\text{g/ml}$ で、他は 100< $\mu\text{g/ml}$ であった。*Enterobacter* sp. 同様に AMPC と CVA の相乗作用は認められなかった。

Proteus sp. 15 株では、BRL は 10^8 cells/ml のとき 6 株 (40%) は 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、2 株が 50 $\mu\text{g/ml}$ 、7 株は 100< $\mu\text{g/ml}$ で、 10^8 cells/ml のとき 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ が 7 株 (47%)、12.5 $\mu\text{g/ml}$ が 2 株 (13%) で、100< $\mu\text{g/ml}$ は 5 株であった。AMPC は 10^8 cells/ml のとき 7 株が 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、 10^8 cells/ml のとき 8 株が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、しかもその多くが 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、7 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ ないし 100< $\mu\text{g/ml}$ であった。CVA は 10^8 cells/ml のとき 15 株すべてが 100< $\mu\text{g/ml}$ で、 10^8 cells/ml のとき 12 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。AMPC と CVA との相乗作用はあまり認められなかった。

P. aeruginosa 8 株では、BRL、AMPC、CVA とも 10^8 、 10^8 cells/ml いずれのときも 100< $\mu\text{g/ml}$ の耐性であった。

ブドウ糖非醗酵菌 7 株では、BRL は 10^8 cells/ml のとき 6 株は 25~50 $\mu\text{g/ml}$ で、1 株は 100< $\mu\text{g/ml}$ であったが、 10^8 cells/ml のとき 2 株が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、1 株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ でそのほかは 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。AMPC は 10^8 cells/ml のとき 25~100 $\mu\text{g/ml}$ で、 10^8 cells/ml のとき 3.13~50 $\mu\text{g/ml}$ であった。CVA は 10^8 cells/ml のとき 5 株が 25 $\mu\text{g/ml}$ で、 10^8 cells/ml のとき 6 株が 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ で、1 株は 100< $\mu\text{g/ml}$ であり、AMPC と CVA の相乗作用は認められなかった。

2. ディスク法による臨床分離菌に対する抗菌力

九大病院第一内科入院患者からの臨床分離菌に対する BRL と AMPC の抗菌力を 1 濃度ディスク法により測定し、その感受性菌の占める割合を比較すると同時に、他の薬剤の 3 濃度ディスク法による (卅)、(卅) の感受性菌の占める割合と比較したものが Table 4 である。

S. aureus 33 株では、BRL の感受性菌の占める割合は 45% であり、AMPC の 9% に比べると非常に優れたものであった。しかし、3 濃度ディスク法による ABPC の感受性菌は 64% であった。

そのほかの薬剤も PCG の 42% を除いて、85~97% と優れた成績であった。

S. epidermidis 6 株では、BRL の感受性菌は 67% で、AMPC の 17% より優れていたが、ABPC、PCG、TC も 67% であり、他の薬剤は 80% 以上であった。

S. pyogenes、*S. pneumoniae* の 3 株では、BRL、AMPC いずれも感受性であり、他の薬剤も同様に感受性であった。ただ、*S. pneumoniae* が TC、GM に耐性であ

った。

S. faecalis 21 株では、BRL、AMPC、ABPC いずれも感受性菌は 86% であり、CEX、TC、AMK は 15~35% と劣っていた。

E. coli 56 株では、BRL の感受性菌は 75%、中等度 11%、耐性菌 14% であり、AMPC、ABPC の感受性菌 57%、CBPC、SBPC の 61%、TC 59% よりも優れており、その他の薬剤の 90% 前後よりやや劣っていた。

K. pneumoniae 67 株では、BRL の感受性菌が 69%、中等度 13% で、AMPC の 4%、ABPC 16%、CBPC 26%、SBPC の 24% に比べて優れており、cephalosporin 系の 80~90% にやや劣る成績であった。

Enterobacter sp. 21 株では、BRL の感受性菌は 5%、中等度も 9% で、AMPC の 5% と大差はなかった。ABPC の感受性菌は 14% であったが、CBPC、SBPC は 70% 前後と優れていた。また、CER、CEX はすべて耐性であった。

S. marcescens 10 株では、BRL 感受性菌が 1 株認められたが、AMPC は中等度で、ABPC は感受性 (卅) となっていた。cephalosporin 系薬剤にはすべて耐性であったが、CBPC、SBPC には 50%、CP、AMK には 80% 感受性となっていた。

Proteus sp. 12 株では、BRL の感受性菌は 83% で、AMPC の 58%、そのほかの penicillin 系、cephalosporin 系薬剤の 67~75% よりも優れていたが、GM、AMK の 100% には劣った。

Citrobacter sp. 5 株では、BRL、AMPC ともすべて耐性で、CP を除いて殆んど耐性であった。

S. typhi の 2 種では、BRL、AMPC とも、他の薬剤同様に感受性であった。

H. influenzae 16 株では、BRL の感受性菌は 75%、中等度 6% で、耐性菌が 19% に認められたが、AMPC の感受性菌 69% よりやや優れていた。また、CEZ 67%、CEX 50%、CER 75% のほかは、いずれの薬剤も 80% 以上感受性菌であった。

H. parahaemolyticus、*H. parainfluenzae* 12 株では、BRL、AMPC、そのほかの薬剤も、いずれも良好な感受性であった。

P. aeruginosa 36 株では、BRL の感受性菌はなく、中等度が 3% に認められたが、AMPC、ABPC はすべて耐性で、CBPC、SBPC が約 70% 感受性であった。cephalosporin 系薬剤もほとんどすべて耐性であったが、GM、AMK が 80~90% 感受性であった。

Acinetobacter sp. やその他のブドウ糖非醗酵菌 26 株では、BRL の感受性菌は 72、42% で、AMPC の 29、26% に比べると、やや優れており、他の薬剤とも

Table 5 Serum concentrations of AMPC after BRL25000 375mg tablet oral administration at fasting

Case No.	Amoxicillin serum concentration (µg/ml)									Pharmacokinetic parameters					
	0 hr	0.5hr	1 hr	1.5hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	Ka	Kel	T _{1/2}	T _{max}	C _{max}	AUC
1	0	0.91	2.13	2.35	2.78	2.14	1.09	0.27	0.09	0.904	0.613	1.13	1.65	2.61	9.66
2	0	2.17	4.04	2.82	2.05	1.86	1.06	0.23	0.08	12.485	0.471	1.47	0.72	4.20	10.14
3	0	0.29	2.84	3.94	3.85	2.86	1.52	0.41	0.14	1.064	0.652	1.06	1.66	3.91	13.01
4	0	0.96	2.78	2.73	2.78	2.30	1.00	0.28	0.13	1.119	0.620	1.12	1.52	2.98	10.02
5	0	2.30	3.69	3.11	2.83	1.94	0.74	0.20	0.07	1.766	0.606	1.14	1.12	3.57	10.28
6	0	0.07	1.71	2.65	2.49	1.74	1.24	0.22	0.06	1.028	0.650	1.07	1.71	2.53	8.57
Mean ±SD	0	1.12 ±0.93	2.87 ±0.89	2.93 ±0.55	2.80 ±0.59	2.14 ±0.41	1.11 ±0.26	0.27 ±0.08	0.10 ±0.03	3.061 ±4.627	0.602 ±0.067	1.17 ±0.15	1.40 ±0.40	3.30 ±0.70	10.28 ±1.47

Table 6 Serum concentrations of CVA after BRL25000 375mg tablet oral administration at fasting

Case No.	Clavulanic acid serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)									Pharmacokinetic parameters					
	0 hr	0.5hr	1hr	1.5hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	Ka	Kel	T _{1/2}	T _{max}	C _{max}	AUC
1	0	0.52	1.62	1.30	1.00	0.49	0.28	0	0	4.385	0.638	1.09	0.95	1.62	3.53
2	0	0.95	2.07	1.87	1.02	0.53	0.24	0	0	2.742	0.923	0.75	0.98	2.12	3.98
3	0	0.52	0.71	0.50	0.32	0.11	0	0	0	3.376	1.017	0.68	0.83	0.74	1.22
4	0	0.42	1.40	1.28	1.28	0.65	0.29	0.08	0	1.672	0.737	0.94	1.28	1.44	3.73
5	0	1.22	1.72	1.27	0.81	0.37	0.18	0	0	4.628	0.812	0.85	0.81	1.82	3.24
6	0	0	0.48	0.52	0.22	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—
Mean ±SD	0	0.61 ±0.43	1.33 ±0.62	1.12 ±0.53	0.78 ±0.42	0.36 ±0.25	0.17 ±0.13	0.01 —	0	3.361 ±1.213	0.825 ±0.149	0.86 ±0.16	0.97 ±0.19	1.55 ±0.52	3.14 ±1.11

Table 7 Serum concentrations of AMPC after BRL25000 187.5mg \times 2 tablets oral administration at fasting

Case No.	Amoxicillin serum concentration (μ g/ml)								Pharmacokinetic parameters				
	0 hr	0.5hr	1 hr	1.5hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	Ka	Kel	T _{1/2}	AUC
1	0	0.36	1.88	2.41	2.07	1.64	1.38	0.38	0.11	0.985	0.582	1.19	8.52
2	0	1.64	1.86	1.73	1.71	2.66	1.36	0.26	0.08	0.900	0.383	1.81	10.47
3	0	0.53	2.46	4.02	3.71	2.03	1.17	0.33	0.12	1.133	0.730	0.95	11.10
4	0	0.89	2.04	2.26	3.10	2.09	0.76	0.19	0.06	0.914	0.678	1.02	9.19
5	0	3.37	6.39	4.62	2.64	0.96	0.40	0.11	0.05	2.421	1.351	0.51	9.94
6	0	1.17	3.94	3.15	2.41	0.94	0.33	0.10	0.04	2.697	0.885	0.78	7.64
Mean \pm SD	0	1.33 \pm 1.10	3.10 \pm 1.79	3.03 \pm 1.11	2.61 \pm 0.72	1.72 \pm 0.68	0.90 \pm 0.47	0.23 \pm 0.12	0.08 \pm 0.03	1.508 \pm 0.823	0.768 \pm 0.330	1.04 \pm 0.44	9.48 \pm 1.28

Table 8 Serum concentrations of CVA after BRL25000 187.5mg \times 2 tablets oral administration at fasting

Case No.	Clavulanic acid serum concentration (μ g/ml)								Pharmacokinetic parameters				
	0 hr	0.5hr	1 hr	1.5hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	Ka	Kel	T _{1/2}	AUC
1	0	0	0.71	0.51	0.46	0.18	0.10	0	0	5.914	0.649	1.07	1.44
2	0	0.93	1.48	1.34	1.24	0.81	0.72	0.11	0	2.089	0.413	1.68	5.27
3	0	0.19	0.94	0.89	0.52	0.24	0.14	0	0	2.802	0.891	0.78	1.85
4	0	0.39	0.91	0.76	0.71	0.32	0.15	0	0	2.184	0.726	0.96	2.14
5	0	1.31	1.98	1.56	0.96	0.65	0.32	0	0	10.305	0.612	1.13	4.36
6	0	0.81	1.72	1.37	0.79	0.34	0.18	0	0	3.411	0.941	0.74	3.04
Mean \pm SD	0	0.61 \pm 0.50	1.29 \pm 0.51	1.07 \pm 0.41	0.78 \pm 0.29	0.42 \pm 0.25	0.27 \pm 0.23	0.02 —	0	4.451 \pm 3.192	0.705 \pm 0.194	1.06 \pm 0.34	3.02 \pm 1.52

同等以上であった。

3. 血中濃度と尿中排泄率

6名の健康成人男子に BRL 375 mg 錠1錠と 187.5 mg 錠2錠を服用したときの AMPC および CVA の血中濃度とそれらの数値から得られた one-compartment open model による薬動学的係数を表示したものが Table 5, 6, 7, 8 であり, その血中濃度の平均値を図示したものが Fig. 2 である。

BRL 375 mg 錠を服用したときの AMPC の血中濃度は 30 分後から急速に上昇し, 1 時間後には $3.69 \sim 4.04 \mu\text{g/ml}$ の高いピーク値が得られたものと, 30 分後はあまり上昇がみられないが 1.5 時間後に $2.65 \sim 3.94 \mu\text{g/ml}$ のピーク値となるものと, 徐々に上昇し, 2 時間後に $2.78 \mu\text{g/ml}$ のピーク値となるものの 3 群に分かれた。そこで平均値は 1.5 時間にピーク値となり, 1～2 時間の間は $2.80 \sim 2.93 \mu\text{g/ml}$ と高値を示し, 3 時間後も $2.14 \mu\text{g/ml}$ であったが, 4 時間後には $1.11 \mu\text{g/ml}$ と半減し, 6 時間以後は $0.27 \mu\text{g/ml}$ とわずかに検出されるにすぎなかった。他方, CVA はほとんどが 1 時間後にピークとなり, その平均値は $1.33 \mu\text{g/ml}$ で, AMPC 値のほぼ半量であった。しかし, 2 名は AMPC は高値

になっているにもかかわらず, 非常に低値であり, 3～4 時間後には検出できなくなっていた。その他の 4 名も 4 時間後には $0.2 \mu\text{g/ml}$ 前後で, 6 時間後にはほとんど検出できない濃度に減少していた。そこで, 6 名の平均値では服用 30 分後から 2 時間後までは $0.61 \sim 1.33 \mu\text{g/ml}$ であったが, 3 時間後には $0.36 \mu\text{g/ml}$ で, 4 時間後は $0.17 \mu\text{g/ml}$ となっていた。

そこで, 薬動学的係数の平均値をみると, AMPC の $T_{1/2}$ が 1.17 時間, T_{\max} 1.4 時間, C_{\max} $3.30 \mu\text{g/ml}$, AUC $10.28 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ で, CVA の $T_{1/2}$ が 0.86 時間と AMPC よりやや短かく, T_{\max} が 0.97 時間, C_{\max} $1.55 \mu\text{g/ml}$ で AMPC のほぼ 1/2 であった。しかも, AUC は $3.14 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ で AMPC の 1/3 であった。これらの値は血中濃度の平均値から求めた薬動学的係数である Table 9 の値ともほぼ一致するものであった。

BRL 187.5 mg 錠を 2 錠服用したときの AMPC の血中濃度は, 2 名では服用後 30 分から高い血中濃度が得られ, 1 時間後には $3.94 \sim 6.39 \mu\text{g/ml}$ のピークとなり, 比較的早く減少する傾向にあり, 他の者では 1.5～3 時間後に $2.41 \sim 4.02 \mu\text{g/ml}$ のピークとなり, 血中濃度の持続も比較的長いものであった。これらの個人的傾向は 375 mg 錠のときとよく一致するものであった。6 名の平均値の経時的推移をみると, 服用後 30 分は $1.33 \mu\text{g/ml}$ であるが, 1 時間後には $3.10 \mu\text{g/ml}$ とピークとなり, 2 時間後までは徐々に減少し, $2.61 \mu\text{g/ml}$ と比較的高値であるが, 3 時間後 $1.72 \mu\text{g/ml}$, 4 時間後 $0.90 \mu\text{g/ml}$ と比較的急速に減少し, 6 時間以後は $0.23 \mu\text{g/ml}$ 以下と少なくなった。このことから Fig. 2 のように 187.5 mg 2 錠に分けた方が早く吸収され, やや早く排泄されるようであったが, 両者の血中濃度の間には有意差は認められなかった。他方, CVA は服用 1 時間後に $0.71 \sim 1.98$, 平均 $1.29 \mu\text{g/ml}$ のピークとなり, 2 時間後 $0.78 \mu\text{g/ml}$, 3 時間後 $0.42 \mu\text{g/ml}$ と減少し,

Fig. 2 Serum concentration curves of AMPC and CVA after BRL25000 375×1 or 187.5×2 mg administration on 6 healthy volunteers (cross over)

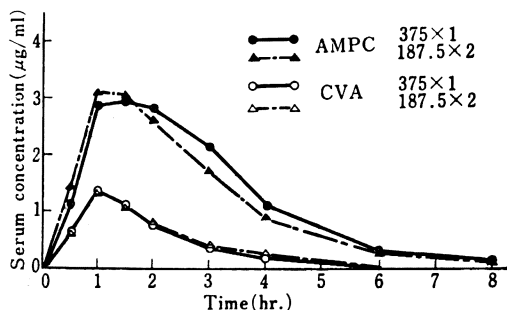


Table 9 Pharmacokinetic parameters of AMPC and CVA after BRL25000 administration on 6 volunteers (cross over)

Administration	Drug	Pharmacokinetic parameters							
		K_{el} (hr.^{-1})	K_a (hr.^{-1})	A ($\mu\text{g/ml}$)	λ (hr.)	$T_{1/2}$ (hr.)	T_{\max} (hr.)	C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr.}$)
BRL25000 375mg×1 tab	AMPC	0.602	1.222	12.050	0.319	1.151	1.461	3.075	10.156
	CVA	0.805	2.853	3.048	0.378	0.860	0.995	1.330	2.716
BRL25000 187.5mg×2 tab	AMPC	0.577	1.831	7.894	0.319	1.200	1.240	3.177	9.361
	CVA	0.625	3.906	2.184	0.319	1.107	0.949	1.293	2.930

Table 10 Urinary excretion of AMPC after BRL25000 375mg tablet oral administration

Case No.	0 ~ 2 hr.			2 ~ 4 hr.			4 ~ 6 hr.			6 ~ 8 hr.			Total		
	C	A	R	C	A	R	C	A	R	C	A	R	A	R	
1	411.0	78.9	31.6	278.3	68.5	27.4	199.5	19.6	7.8	47.3	4.5	1.8	171.5	68.6	
2	257.3	71.5	28.6	168.3	35.3	14.1	175.5	33.3	13.3	51.2	5.2	2.1	145.3	58.1	
3	489.3	50.9	20.4	748.0	56.8	22.7	229.0	23.4	9.4	41.0	5.6	2.2	136.7	54.7	
4	577.0	70.4	28.2	233.0	64.8	25.9	91.5	15.6	6.2	17.5	3.4	1.4	154.2	61.7	
5	630.0	80.6	32.2	262.0	63.9	25.6	91.7	10.1	4.0	24.3	2.4	1.0	157.0	62.8	
6	682.5	49.1	19.6	912.5	63.5	25.4	275.5	17.6	7.0	37.2	2.6	1.0	132.8	53.0	
Mean	507.9	66.9	26.8	433.7	58.8	23.6	177.1	19.9	8.0	36.4	4.0	1.6	149.6	59.8	
± S D	±156.7	±13.7	±5.5	±313.8	±12.1	±4.9	±74.2	±7.9	±3.2	±13.1	±1.4	±0.5	±14.3	±5.7	

C : Concentration (μg/ml), A : Amount of urinary excretion(mg), R : Urinary excretion rate(%).

Table 11 Urinary excretion of CVA after BRL25000 375mg tablet oral administration

Case No.	0 ~ 2 hr.			2 ~ 4 hr.			4 ~ 6 hr.			6 ~ 8 hr.			Total		
	C	A	R	C	A	R	C	A	R	C	A	R	A	R	
1	107.5	20.6	16.5	34.1	8.4	6.7	16.3	1.6	1.3	4.2	0.4	0.3	31.0	24.8	
2	81.7	22.7	18.2	29.3	6.2	5.0	26.2	5.0	4.0	7.4	0.7	0.6	34.6	27.8	
3	60.5	6.3	5.0	72.3	5.5	4.4	10.9	1.1	0.9	1.8	0.2	0.2	13.1	10.5	
4	127.5	15.6	12.5	33.7	9.4	7.5	11.4	1.9	1.5	2.0	0.4	0.3	27.3	21.8	
5	144.5	18.5	14.8	26.6	6.5	5.2	7.8	0.9	0.7	1.6	0.2	0.2	26.1	20.9	
6	75.0	5.4	4.3	22.4	1.6	1.3	4.0	0.3	0.2	0.9	0.1	0.1	7.4	5.9	
Mean	99.5	14.9	11.9	36.4	6.3	5.0	12.8	1.8	1.4	3.0	0.3	0.3	23.3	18.6	
± S D	±32.6	±7.4	±5.9	±18.1	±2.7	±2.2	±7.7	±1.7	±1.3	±2.4	±0.2	±0.2	±10.7	±8.5	

C : Concentration (μg/ml), A : Amount of urinary excretion (mg), R : Urinary excretion rate (%).

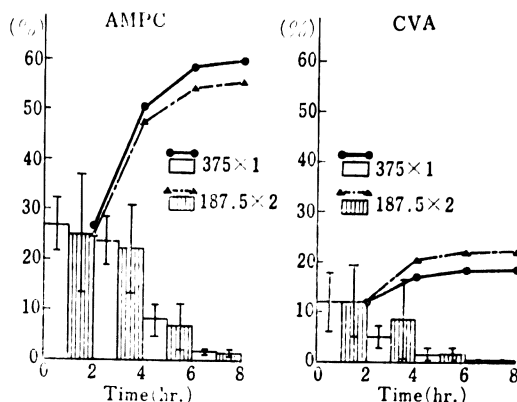
4時間後も $0.27 \mu\text{g/ml}$ 前後であったが、6時間後はほとんど検出できないものとなった。これらの成績は 375 mg 錠のときのものとよく一致していた。

これらの成績からの薬動学的係数の平均値は AMPC の $T_{1/2}$ 1.04 時間, T_{max} 1.41 時間, C_{max} $3.52 \mu\text{g/ml}$, AUC $9.48 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ で、 375 mg 1錠のときと比べると、半減時間がやや短かく、 AUC がわずかに小さくなった。しかし、有意差のあるほどのものでなかった。Table 9 のように平均値から求めた薬動学的係数では $T_{1/2}$ が 1.20 時間と長くなっていた。CVA の $T_{1/2}$ は 1.06 時間, T_{max} 0.98 時間, C_{max} $1.34 \mu\text{g/ml}$, AUC $3.02 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ で、 375 mg 錠のときより $T_{1/2}$ がやや延長しているものの、ほぼ一致した値であり、両者間に有意差は認められなかった。また、血中濃度の平均値から求められた薬動学的係数とも大差のないものであった。

BRL 375 mg 錠を1錠服用したときの AMPC の尿中排泄の濃度および排泄率は Table 10 に示したが、服用後4時間までは $200\sim 900 \mu\text{g/ml}$ といった高濃度で、6時間後までは $90 \mu\text{g/ml}$ 以上になっていたが、その後は非常に低値であった。このときの尿中排泄率は最初の2時間が $19.6\sim 32.2\%$ 、平均 26.8% で、つぎの2時間が $14.1\sim 27.4\%$ 、平均 23.6% で、4時間後までに 50% が排泄された。次の4～6時間には $4.0\sim 13.3\%$ 、平均 8.0% と少なくなり、6～8時間は $1.0\sim 2.2\%$ 、平均 1.6% とわずかで、8時間後までの尿中回収率の平均は 59.8% であった。また、このときの CVA の尿中排泄の濃度および排泄率は Table 11 に示すように、最初の2時間は $60.5\sim 144.5 \mu\text{g/ml}$ となったが、2～4時間は $22.4\sim 72.3 \mu\text{g/ml}$ と減少し、その後は非常に低濃度であった。このときの尿中排泄率は最初の2時間は $4.3\sim 18.2\%$ 、平均 11.9% 、2～4時間が $1.3\sim 7.5\%$ 、平均 5.0% で、その後の2時間ごとの平均値が 1.4% 、 0.3% と低値であった。そこで、8時間後の尿中回収率の平均は 18.6% にすぎなかった。

BRL 187.5 mg 錠を2錠服用したときの AMPC の尿中排泄の濃度と排泄率を Table 12 に示したが、服用後6時間までは $79\sim 1685 \mu\text{g/ml}$ といった比較的高濃度が排泄されており、排泄率は最初の2時間が $11.8\sim 45.8\%$ 、平均 25.1% 、2～4時間が $11.0\sim 35.2\%$ 、平均 22.3% であった。その後は平均値で4～6時間 6.8% 、6～8時間 1.3% と少なくなったが、特に半数の3例は著しく少なくなっていた。そこで、8時間後の尿中回収率の平均は 55.5% と、 375 mg 錠のときよりやや少なくなっていた。また、CVA は Table 13 のように、服用後4時間まではある程度の濃度が排泄されたが、尿中

Fig. 3 Urinary excretion rates of AMPC and CVA after BRL25000 375×1 or $187.5\times 2 \text{ mg}$ administration on 6 healthy volunteers (cross over)



排泄率は最初の2時間が $6.2\sim 24.8\%$ 、平均 12.0% 、2～4時間が $3.0\sim 23.7\%$ 、平均 8.4% 、4～6時間が $0.4\sim 4.2\%$ 、平均 1.5% 、6～8時間は平均 0.2% で、8時間までの尿中排泄率は 21.9% にすぎなかった。

375 mg 錠1錠と 187.5 mg 錠2錠を服用したときの尿中排泄率の平均値とその累積百分率を図示して比較したものが Fig. 3 であるが、両者間に著明な差異はなかったものの、累積曲線が AMPC と CVA とで逆の関係になっていた。

4. 臨床効果と副作用

九大第一内科および関連病院の外来および入院患者の呼吸器感染症 33 例、尿路感染症 3 例、胆道感染症 1 例の計 37 例に BRL を使用した。症例は Table 14 に示すように、24 歳から 80 歳までの男子 20 例と女子 17 例で、50 歳以上の高齢者が多く、何らかの基礎疾患を有するものが多かった。また、4 例では1か月以上の間隔をおいて投与したため別個の症例として表示した。

呼吸器感染症としては肺炎 11 例、急性気管支炎 3 例、慢性気管支炎 13 例、急性扁桃炎 2 例、急性扁桃周囲膿瘍 1 例、急性咽頭炎 1 例、慢性咽頭炎 2 例の計 33 例で、起炎菌の明らかでなかったものも多かったが、*H. influenzae* の検出されたものが 11 例と多く、*Enterobacter* 5 例、*Klebsiella* 4 例、*Citrobacter* 2 例、*E. coli*, *P. mirabilis*, *M. morganii*, *H. parainfluenzae* 各 1 例とグラム陰性桿菌の検出されたものが多く、*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* の検出されたものも数例あった。また、2 種類以上の菌種が同時に検出されたものも多くなっていた。尿路感染症は急性膀胱炎 2 例、慢性膀胱炎 1 例で、*E. coli* によるもの 2 例、*S. aureus* によるもの 1 例であった。また、胆道

Table 12 Urinary excretion of AMPC after BRL25000 187.5mg \times 2 tablets oral administration

Case No.	0 ~ 2 hr.			2 ~ 4 hr.			4 ~ 6 hr.			6 ~ 8 hr.			Total	
	C	A	R	C	A	R	C	A	R	C	A	R	A	R
1	325.3	50.1	20.0	128.0	56.3	22.5	189.0	30.8	12.3	53.5	4.6	1.8	141.8	56.6
2	220.0	29.5	11.8	530.8	88.1	35.2	395.5	24.5	9.8	60.1	5.1	2.0	147.2	58.8
3	569.5	64.9	26.0	677.5	56.9	22.8	277.5	25.3	10.1	43.5	5.3	2.1	152.4	61.0
4	319.0	47.2	18.9	251.0	68.8	27.5	95.5	10.5	4.2	26.3	2.4	1.0	128.9	51.6
5	1685.0	114.6	45.8	626.0	27.5	11.0	122.0	5.9	2.4	30.9	1.6	0.6	149.6	59.8
6	763.0	70.2	28.1	572.0	36.6	14.6	79.0	4.6	1.8	16.8	1.3	0.5	112.7	45.0
Mean	647.0	62.8	25.1	464.2	55.7	22.3	193.1	16.9	6.8	38.5	3.4	1.3	138.8	55.5
\pm S D	\pm 546.0	\pm 29.2	\pm 11.7	\pm 221.9	\pm 21.8	\pm 8.7	\pm 123.0	\pm 11.3	\pm 4.5	\pm 16.7	\pm 1.8	\pm 0.7	\pm 15.2	\pm 6.1

C : Concentration (μ g/ml), A : Amount of urinary excretion, R : Urinary excretion rate (%).Table 13 Urinary excretion of CVA after BRL25000 187.5mg \times 2 tablets oral administration

Case No.	0 ~ 2 hr.			2 ~ 4 hr.			4 ~ 6 hr.			6 ~ 8 hr.			Total	
	C	A	R	C	A	R	C	A	R	C	A	R	A	R
1	65.0	10.0	8.0	9.4	4.1	3.3	5.2	0.9	0.7	1.3	0.1	0.1	15.1	12.1
2	116.5	15.6	12.5	178.5	29.6	23.7	83.4	5.2	4.2	11.9	1.0	0.1	51.4	40.5
3	79.5	9.1	7.3	44.3	3.7	3.0	12.2	1.1	0.9	2.1	0.3	0.2	14.2	11.4
4	52.8	7.8	6.2	19.5	5.3	4.2	4.5	0.5	0.4	1.1	0.1	0.1	13.7	10.9
5	456.0	31.0	24.8	268.0	11.8	9.4	41.0	2.0	1.6	4.8	0.2	0.2	45.0	36.0
6	177.5	16.3	13.0	126.5	8.1	6.5	20.0	1.2	1.0	3.1	0.2	0.2	25.8	20.7
Mean	157.9	15.0	12.0	107.7	10.4	8.4	27.7	1.8	1.5	4.1	0.3	0.2	27.5	21.9
\pm S D	\pm 152.8	\pm 8.6	\pm 6.9	\pm 102.5	\pm 9.9	\pm 7.9	\pm 30.4	\pm 1.7	\pm 1.4	\pm 4.1	\pm 0.3	\pm 0.1	\pm 16.7	\pm 13.2

C : Concentration (μ g/ml), A : Amount of urinary excretion (mg), R : Urinary excretion rate (%).

Table 14-1 Clinical results with BRL25000

No.	Case	Age (year)	Sex	Weight (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms*	Antibiotics given before	Dosage of BRL25000 (g×d)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
1	Y. Y.	51	F	41	Pneumonia	Bronchiectasis Pulmonary tuberculosis	<i>H. influenzae</i>	—	1.125×13	Excellent	Eradicated	—
2	K. N.	73	M	46	Pneumonia	Ischemic heart disease	{ <i>E. cloacae</i> <i>K. ozonae</i> }	—	1.5 × 7	Excellent	Eradicated	—
3	K. T.	34	M	64	Pneumonia	—	NF	OL 2.0×1	1.5 × 7	Excellent	Unknown	—
4	C. G.	64	M	54	Pneumonia	Hypertension	<i>C. diversus</i>	—	2.25 × 8	Excellent	Eradicated	—
5	K. F.	72	F	54	Pneumonia	Hypertension Migraine	{ <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> }	—	1.5 × 14	Good	Eradicated Diminished	—
6	K. M.	78	M	52	Pneumonia	Lung cancer	<i>H. influenzae</i>	—	{ 1.5 × 21 2.25 × 14 }	Good	Eradicated	—
7	K. F.	68	F	54	Pneumonia	Hypertension	<i>E. cloacae</i>	MINO 0.2×14	1.5 × 14	Good	Superinfected (<i>Citrobacter</i> , <i>Serratia</i>)	—
8	I. G.	47	M	54	Pneumonia	Hypertension	NF	AM715 Cp	1.5 × 8	Good	Unknown	—
9	T. H.	67	F	56	Pneumonia	Hypertension	NF	—	2.25 × 17	Good	Unknown	—
10	K. I.	63	M	61	Pneumonia	—	{ <i>E. cloacae</i> <i>K. oxytoca</i> }	CEX, AMPC DOXY, KM	1.125×32	Good	Eradicated	—
11	R. K.	75	F	42	Pneumonia	Bronchiectasis	NF	—	1.5 × 3	Fair	Unknown	Nausea, Vomiting (discontinued)
12	A. Y.	80	F	28	Acute bronchitis	Pulmonary tuberculosis	NF	—	1.5 × 16	Good	Unknown	—
13	C. N.	57	F	30	Acute bronchitis	Pulmonary tuberculosis	NF	—	1.5 × 11	Excellent	Unknown	—
14	T. Y.	27	F	41	Acute bronchitis	Bronchial asthma	<i>S. aureus</i>	—	1.125×21	Good	Unknown	Nausea, Diarrhea, Vomiting
15	D. T.	73	M	56	Chronic bronchitis	Arteriosclerosis	<i>H. influenzae</i>	—	1.125 × 4	Excellent	Unknown	—
16	D. T.	73	M	56	Chronic bronchitis	Arteriosclerosis	{ <i>H. influenzae</i> <i>K. oxytoca</i> }	—	1.125×7	Good	Diminished	—
17	K. F.	68	F	54	Chronic bronchitis	Migraine	{ <i>E. cloacae</i> <i>C. freundii</i> <i>M. morgani</i> }	—	1.5 × 10	Good	persistent	—
18	Y. M.	26	M	51	Chronic bronchitis	—	<i>H. influenzae</i>	—	1.5 × 11	Good	Diminished	—

* NF : Normal flora.

Table 14-2 Clinical results with BRL 25000

No.	Case	Age (year)	Sex	Weight (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms*	Antibiotics given before	Dosage of BRL 25000 (g \times d)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
19	K. M.	77	M	52	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	N F	—	$\begin{cases} 0.75 \times 14 \\ 1.125 \times 7 \end{cases}$	Good	Unknown	—
20	K. M.	78	M	52	Chronic bronchitis	—	<i>H. influenzae</i>	$\begin{cases} \text{TAPC } 1.0 \times 14 \\ \text{MINO } 0.2 \times 7 \end{cases}$	1.5×11	Good	Diminished	—
21	E. Y.	66	M	57	Chronic bronchitis	Aspergilloma Diabetes mellitus	<i>E. coli</i>	—	1.5×30	Good	Persistent	—
22	M. I.	51	M	57	Chronic bronchitis	Aphthous stomatitis Pulmonary fibrosis	<i>H. influenzae</i> { <i>S. aureus</i> <i>P. mirabilis</i> <i>S. aureus</i> <i>E. agglomerans</i> }	—	1.5×32	Good	Eradicated	—
23	T. O.	60	F	37	Chronic bronchitis	—	—	—	1.125×21	Fair	Superinfected (<i>K. pneumoniae</i>)	Abdominal pain
24	Y. A.	66	M	58	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	<i>H. parainfluenzae</i>	—	$\begin{cases} 1.5 \times 4 \\ 0.75 \times 6 \end{cases}$	Fair	Eradicated	Abdominal pain
25	M. I.	51	M	57	Chronic bronchitis	Aphthous stomatitis Pulmonary fibrosis	<i>K. pneumoniae</i>	$\text{TAPC } 1.0 \times 7$	1.5×18	Poor	Unknown	—
26	Y. M.	28	M	43	Chronic bronchitis	Cerebral paralysis	<i>H. influenzae</i> { <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> }	—	$\begin{cases} 1.125 \times 9 \\ 1.5 \times 10 \end{cases}$	Poor	Superinfected (<i>K. pneumoniae</i>)	—
27	S. S.	45	F	54	Chronic bronchitis	Hyperreactive pneumonitis	<i>S. aureus</i>	—	1.5×2	Fair	Eradicated	Diarrhea (discontinued)
28	T. A.	27	M	66	Acute tonsillitis	Psychosis	N F	$\begin{cases} \text{CIPC } 1.0 \times 4 \\ \text{CEX } 1.0 \times 3 \end{cases}$	1.5×4	Excellent	Unknown	Abdominal pain
29	M. M.	45	F	55	Peritonsillar abscess	—	N F	$\text{CEX } 1.0 \times 4$	1.5×10	Fair	Unknown	Stomatitis
30	S. N.	26	M	66	Acute tonsillitis	—	N F	$\text{CEX } 1.0 \times 2$	1.5×3	Poor	Unknown	—
31	H. K.	34	F	50	Acute pharyngitis Lymphadenitis	—	<i>S. pyogenes</i>	$\text{CEX } 1.5 \times 1$	1.5×2	Excellent	Persistent	—
32	K. I.	49	F	55	Chronic pharyngitis	Hypertension	<i>H. influenzae</i>	—	1.125×1	Good	Persistent	Exanthem (discontinued)
33	T. K.	31	M	68	Chronic pharyngitis	—	<i>H. influenzae</i>	—	$\begin{cases} 0.75 \times 7 \\ 1.5 \times 18 \end{cases}$	Fair	Diminished	—
34	A. H.	30	F	45	Acute cystitis	—	<i>E. coli</i>	—	1.125×7	Excellent	Eradicated	—
35	H. U.	30	F	60	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>S. aureus</i>	—	2.25×10	Excellent	Eradicated	—
36	T. H.	63	F	48	Chronic cystitis	Sarcoidosis	<i>E. coli</i>	—	1.125×8	Good	Eradicated	—
37	E. K.	24	M	69	Cholecystitis	Apl. Anemia Hepatitis	<i>K. pneumoniae</i>	—	2.25×31	Fair	Unknown	—

* NF : Normal flora

Table 15 Laboratory findings (1)

No.	Case	Age (year)	Sex	Hemanalysis					E S R (1hr./2hr.)	C R P	Liver function					Renal function BUN Creat. (mg/dl) (mg/dl)	Electrolytes(mEq/l)			
				H b (g/dl)	R B C (×10 ⁴)	W B C	N (%)	E (%)			G O T (U)	G P T (U)	A l - P (IU)	L D H (U/ml)	T B i l (mg/dl)		N a	K	C l	
1	Y. Y.	51	F	B 13.2 A 13.7	449 446	7,800 6,800			5/16 4/12	± —	23 34	21 30	77 75	186 166	0.6 0.4	16 11	0.7 0.7	143 144	4.3 4.6	98 102
2	K. N.	73	M	B 13.6 A 13.9	428 448	7,200 5,000	78 33	0 5	48/84 48/80	3 + —	29 24	17 33	6.2* 33	305 305	0.2	19	1.6	140	4.3	92
3	K. T.	34	M	B 15.4 A 15.3	520 521	11,900 11,500	58 50	1 3	35/73 5/37	2 + —	81 24	62 33	9.3* 33	358 358	0.4	19	1.7	138	3.7	96
4	C. G.	64	M	B 14.4 A 15.6	473 479	5,500 5,200	71 59	1 6	28/61 40/60	5 + ±	29 29	20 31	94 98	177 165	0.7 0.4	13 13	0.8 1.0	138 141	4.4 3.9	99 97
5	K. F	72	F	B 14.1 A 12.6	476 370	8,300 7,600			14/33 37/67	2 + ±	16 23	21 33	98 99	192 192	0.6 0.4	18 21	1.0 1.3	143 147	4.5 3.6	104 103
6	K. M.	78	M	B 15.0 A 14.0	499 480	11,800 8,000	60 68	2 1	30/48 28/53	3 + 3 +	16 12	19 8	60 52	207 177	0.4 0.7	11 15	0.8 1.0	144 138	4.3 5.1	95 101
7	K. F.	68	F	B 13.5 A 14.1	465 439	7,000 7,700	41 44	19 25	23/42 17/42	1 + —	19 16	30 18	121 7.6*	238 241	0.7	14 16	1.0 1.2	144	3.6	107
8	I. G.	47	M	B 12.2	410	6,100	70	0	30/55 12/30	1 + —	17 18	15 10	99 89	185 178	0.7 0.4	9 11	1.1 1.1	145 145	4.5 4.6	103 110
9	T. H.	67	F	B 14.5 A 13.5	499 388	7,400 7,900			9/24 8/25	— —	22 40	20 31	79 85	268 280	0.7 0.4	15 17	0.7 0.6	144 140	4.3 6.6	100 103
10	K. I.	63	M	B 12.2 A 13.0	325 421	4,300 4,400	59 44	4	54/75 6/20	— —	18 14	29 22	69 63	142 185	0.3 0.4	20 16	0.8 0.9	145 148	4.1 3.7	106 106
11	R. K.	75	F	B 13.2 A 13.2	437 433	11,500 11,500	70 54	0 1	51/92 30/71	1 + —	25 21	12 13	8.5* 7.3*	329 270	0.7 0.3	17 16	0.8 0.8	136	4.2	96
12	A. Y.	80	F	B 11.8 A 11.5	362 358	6,900 5,500	70 44	0 3	104/144 40/55	4 + —	15 20	7 9	5.8* 6.5*	274 272	0.4 0.4	19 17	0.8 0.8	142 145	4.5 4.5	96 96
13	C. N.	57	F	B 14.6 A 12.7	472 419	12,000 6,000	80 42	1 3	65/84 17/43	3 + —	19 19	7 8	4.9* 5.4*		1.0	9 8	0.7 0.8	142 137	4.7 4.2	98 96
14	T. Y.	27	F	B 14.4 A 12.5	479 446	12,400 6,200	37 61	20 13	24/51 3/7	6 + —	20 27	14 35	78 100	267 255	0.8 0.4	13 7	0.8 0.9	140 141	5.5 8.1	98 102
15	D. T.	73	M	B 13.2	484	7,900	62	1	16/35	±	22	15	66	159	0.8	17	1.2	145	4.1	105
16	D. T.	73	M	B 12.9 A 12.6	455 450	7,000 5,800			38/76 30/53	2 + 1 +	22 21	25 27	74 63	195 172	0.7 0.6	15 14	1.2 1.2	141 143	4.4 4.0	102 103

* (K.A.U.) B : Before, A : After

Table 15 Laboratory findings (2)

No.	Case	Age (year)	Sex	Hemanalysis					ESR (1hr./2hr.)	CRP	Liver function					Renal function		Electrolytes(mEq/l)			
				H b (g/dl)	R R C (×10 ⁴)	W B C	N (%)	E (%)			GOT (U)	GPT (U)	ALP (IU)	LDH (U/ml)	T.Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)	Na	K	Cl	
17	K. F.	68	F	B A	13.6 13.8	403 421	6,300 5,900	30 35	22 16	13/27 27/45	—	19 16	30 18	7.6*	237 241	14 16	1.0 1.2	143 141	3.8 3.9	101 102	
18	Y. M.	26	M	B A	14.9 14.5	500 516	4,800 5,300			49/81 9/14	5 + —	18 28	19 30	78 92	210 206	0.5 0.8	10 16	0.7 0.7	143 141	3.8 3.9	101 102
19	K. M.	77	M	B A	15.0 16.2	505 583	8,500 7,700	48 40	4 1	5/16 5/22	3 + 1 +	17 18	15 13	43 39	167 181	0.9 0.4	10 12	1.0 1.0	143 142	4.7 6.5	104 104
20	K. M.	78	M	B A	14.5 14.5	507 499	7,600 8,700			28/58 25/49	4 + 2 +	10 16	11 19	47 60	149 207	0.6 0.4	11 11	0.9 0.8	140 144	3.7 4.3	100 95
21	E. Y.	66	M	B A	10.2 10.5	359 395	7,600 6,300	69 58	1 0	74/107 61/133	5 + ±	45 129	39 96	187 252	127 158	1.0 0.4	11 11	0.9 0.8	132 137	4.4 4.6	102 101
22	M. I.	51	M	B A	12.5 13.3	433 441	10,300 10,400	67 55	2 4	51/84 17/44	2 + —	15 14	18 11	76 81	162 176	0.3 0.3	14 11	1.0 0.9	143 143	4.7 4.0	104 103
23	T. O.	60	F	B A	11.4 11.7	391 368	5,500 4,400	53 54	3 7	34/53 9/37	— —	15 22	8 22	80 84	179 155	0.4 0.6	10 15	0.6 0.7	139 141	3.9 3.8	102 103
24	Y. A.	66	M	B A	15.5 14.7	436 448	6,500 5,600	39 51	12 6	14/27 10/27	— —	35 30	52 46	135 128	205 210	0.4 0.6	13 16	0.9 0.9	141 144	3.8 4.4	104 105
25	M. I.	51	M	B A	12.8 11.9	426 423	11,700 9,600	58 62	7 2	42/66 23/84	1 + 2 +	14 16	11 14	81 84	176 233	0.3 0.4	11 13	0.9 0.9	143 144	4.0 4.9	103 99
26	Y. M.	28	M	B A	13.2 12.7	412 413	5,600 6,800	39 65	1 0	5/14 6/15	1 + 1 +	23 18	32 24	45 30	136 139	0.7 0.5	9 7	0.9 0.9	139 139	3.6 3.9	102 101
27	S. S.	45	F	B A	13.9 15.9	413 419	4,400 5,800	49 49	2 3	— —	— —	192 215	190 182	131 108	470 356	0.8 0.4	7 8	0.7 0.8	139 138	4.1 4.0	108 106
28	T. A.	27	M	B A	15.4 15.8	513 508	9,600 8,700	58 53	1 5	45/76 23/45	5 + 1 +	50 21	144 73	224 151	219 184	0.3 0.1	10 14	0.9 0.8	144 144	3.9 4.4	101 103
29	M. M.	45	F	B A	14.5 13.2	442 408	11,000 5,900	50 —	0	23/46 16/27	2 + —	22	27	41	185	0.4	10	0.8	142	3.9	104
30	S. N.	26	M	B A	16.4	500	19,000	83	0	— —	3 + 5 +	21 30	41 52	86 81	144 167	0.4 0.6	9 9	1.0 1.0	141 139	4.2	105 101
31	H. K.	34	F	B A	14.0 13.5	462 426	8,900 6,100	73 52	2 2	20/47	2 + —	13 18	11 13	67 63	248 228	0.5 0.7	9 9	0.7 0.8	137 139	3.6	102 103
32	K. I.	49	F	B A	12.8	435	6,700	65	0	13/33	—										

* (KAU) B : Before, A : After

Table 15 Laboratory findings (3)

No.	Case	Age (year)	Sex	Hemanalysis					ESR (1hr./2hr.)	CRP	Liver function					Renal function		Electrolytes (mEq/ l)			
				H.b (g/dl)	R.B.C ($\times 10^4$)	W.B.C	N (%)	E (%)			G.O.T (U)	G.P.T (U)	Al-P (IU)	LDH (u/ml)	T.Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	Na	K	Cl	
33	T. K.	31	M	B	16.0	496	4,100	45	7	1/2	—	21	22	59	152	0.3	13	1.2	142	4.0	103
				A	15.8	506	3,700	44	5	2/3	—	23	35	58	162	0.8	12	1.1	141	4.2	102
34	A. H.	30	F	B	13.9	436	7,200			4/8	—	17	23	66	163	0.3	13	0.7	137	4.2	99
				A	14.5	405	4,500	30	3	4/10	—										
35	H. U.	30	F	B	8.8	237					—	15	33	188	424	0.2	40	2.1	153	4.5	105
				A	10.7	332	6,700			110/130	—	24	50	188	381	0.2	42	1.8	135	5.0	101
36	T. H.	63	F	B	11.3	297	4,000	44	4	19/41	—	23	15	112	221	0.7	15	0.9	143	4.3	108
				A	10.8	308	3,600	62	5	18/47	—	31	26	117	259	0.6	14	1.0	144	4.1	106
37	E. K.	24	M	B	5.8	206	3,400	75	0		2 +	201	198	303	334	14.6	17	0.8	134	3.2	107
				A	3.7	164	3,300	59	0		2 +	217	290	575	315	20.9	17	0.6	125	3.9	96

* (K.A.U.) B : Before, A : After

感染症は *K. pneumoniae* によるものであった。BRL 投与前に他の抗生剤がすでに投与され始めていたものもあった。

BRL は 1 日 0.75~2.25g, 3~4 回に分服し, 1~35 日間使用した。1 例は副作用のため 2 回の服薬で中止した。

臨床効果は肺炎では著効 4 例, 有効 6 例, やや有効 1 例で, 急性および慢性気管支炎では著効 2 例, 有効 9 例, やや有効 3 例, 無効 2 例であり, 急性および慢性の扁桃炎, 咽頭炎などの上気道炎では著効 2 例, 有効 1 例, やや有効 2 例, 無効 1 例であった。呼吸器全体としては著効 8 例, 有効 16 例, やや有効 6 例, 無効 3 例であり, 有効率は 73% (24/33), やや有効まで入れると 91% であった。BRL の使用量は 1 日量 0.75g では無効で, 1.125g で有効であったものがあり, 大人では 375mg 3~4 回の投与は必要で, さらに 2.25g と増量した場合に効果が明らかであったものもあった。

細菌学的効果は大部分の検出菌は消失しないし減少したが, 慢性気管支炎で *C. freundii*, *M. organii*, *E. coli* が残存し, 2 例に *K. pneumoniae* への菌交代現象がみられた。また, 上気道炎では起炎菌とくに *H. influenzae* の消失しない場合が 2 例と多かったが, 使用期間が短かったことも関係していると思われる。

副作用として, 腹痛 3 例, 悪心, 嘔吐 2 例, 下痢 1 例, 口角炎 1 例, 発疹 1 例が認められており, 出現率は 22% (8/37) とやや高率であった。投薬を中止せざるを得なかった症例は発疹の 1 例と嘔吐, 下痢の 2 例で, 発疹の例はアレルギーをよく聞いておれば防げた症例で, いずれの場合も中止により直ちに改善した。

これらの症例の BRL 投与前後の臨床検査成績を表示したものが Table 15 で, 血液学的変化をきたしたものはなく, 肝硬変症を有する 1 例 (Case 21) で GOT, GPT の上昇がみられたほかに血清生化学的検査に異常がみられたものはなかった。

III. 考 察

新抗生物質である Clavulanic acid (CVA) のカリウム塩はそのもの自体には抗菌力が弱いものの β -lactamase と不可逆的に結合し, β -lactam 抗生物質との間に相乗作用のあることが明らかになっている。そこで従来広く使用されている AMPC との 2:1 の合剤である BRL25000 (BRL) が開発されたので, この薬剤の臨床分離菌に対する抗菌力, 健康成人に投与したときの血中濃度および剤型の違いによる差異の有無を検討するとともに, 臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無について検討した。

BRL の臨床分離菌に対する抗菌力を MIC でみた場

合、接種菌量が 10^6 cells/ml のときの $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の占める割合は *S. aureus* 16/19 (84%), *S. faecalis* 19/19 (100%), *E. coli* 20/30 (67%), *K. pneumoniae* 27/33 (82%), *Enterobacter* sp. 1/20 (5%), *S. marcescens* 3/226 (1%), *Proteus* sp. 9/15 (60%), *P. aeruginosa* 0/8 (0%), ブドウ糖非醗酵菌 3/7 (43%) であり、AMPC そのものが有効な *S. faecalis* などは別として、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* に AMPC と CVA の相乗作用があり、非常に有用であるといえた。これらの成績は全国集計による臨床分離菌の薬剤感受性分布の成績ともよく一致している⁴⁾。その際、*H. influenzae* については、大部分が $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に感受性があると報告されている。また、AMPC 感受性菌については、CVA を加えることにより MIC が1段階低下するものがあった。さらに接種菌量による MIC の変化は著明なものではなく、接種菌量が 10^6 cells/ml のときには MIC が1段階程度大きくなった。

この際 AMPC および CVA の MIC も同時に測定したが、CVA そのものにも $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示すものが *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp. など相当数に認められた。

BRL の1濃度ディスク法による薬剤感受性成績も併せて検討したが、*S. aureus* や *K. pneumoniae* に耐性菌がやや多くなっており、*S. faecalis* や *H. influenzae* にも $15 \sim 25\%$ の耐性菌が認められたが、そのほかは MIC の成績とはほぼ一致した成績であった。同時に測定した AMPC の1濃度ディスク法による感受性成績と対比して、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* sp. に加えて、*Acinetobacter* sp. や *S. epidermidis* に AMPC と CVA の相乗作用が証明された。READING & COLE²⁾ が述べているように、染色体支配の CEPase 型の β -lactamase および *E. coli* の β -lactamase は阻害されないといえる^{2,4)}。CVA そのものはペニシリン結合蛋白 (PBP) とよく結合し、それも PBP 3 とは弱い、PBP 2 と強く結合するといわれている⁵⁾。

BRL の吸収、排泄について、6名の健康成人に 375 mg を投与したときの血中濃度と尿中排泄率をみたが、特に 375 mg 錠の1錠と 187.5 mg 錠の2錠を cross over で服用したときの成績を対比して検討した。

BRL 375 mg の内服により1～3時間の間は $2 \sim 3 \mu\text{g/ml}$ の AMPC と $0.4 \sim 1.3 \mu\text{g/ml}$ の CVA の血中濃度が得られ、4時間後には AMPC は約 $1 \mu\text{g/ml}$, CVA は約 $0.2 \mu\text{g/ml}$ と減少し、以後は AMPC のみがわずかに持続していた。この場合に 187.5 mg の2錠を服用した方が早く吸収され、高濃度になるが、血中濃度の減少もやや早い傾向がうかがわれた。しかし、これは

両者間に有意差の認められる程度のもではなかった。また、個体により早くから吸収の良好な者と、吸収が悪く遅れてピークとなる者とがあり、何度やっても傾向は一定しているようである。これらの成績は他施設のものよりも低値であった⁴⁾。薬動学的解析では AMPC の T_{max} が約 1.2～1.5 時間、 $T_{1/2}$ が 1.2 時間であるのに対し、CVA がそれぞれ約 1.0 時間、約 0.9～1.1 時間であり、 C_{max} がそれぞれ約 $3.1 \mu\text{g/ml}$ と $1.3 \mu\text{g/ml}$ であることから判断すると、血中では AMPC と CVA の比が必ずしも 2:1 ではなく、如何なる抗菌力が得られているものか興味あるところである。尿中排泄については、8時間後までの尿中回収率が AMPC が約 60%, CVA が約 20% と著しく異なっており、しかも、大部分が4時間後まで排泄されている。両薬剤の排泄量の比は 5～10:1 となっており、はたして相乗作用があるものか検討する必要がある。

BRL を臨床応用したときのわれわれの成績では、呼吸器感染症での有効率は 73% で、全国集計のものともよく一致しており⁴⁾、内服剤として非常に満足できるものであった。特に *H. influenzae* によるものに有効であり、起炎菌の明らかでなかったものにも有効であった。尿路感染症には 100% 有効で、AMPC が高濃度に尿中に排泄されるためもあり、期待できる薬剤である。基礎疾患の重篤な胆道感染症に使用して比較的有効であったが、全国集計でも 100% 有効となっており、有用なものと考えられる。しかし、本剤による副作用も消化器症状などが 22% と多数例に認められたが、投薬を中止せざるをえなかった症例は 3 例、8% (3/37) であった。これも全国集計の 2.7% に比べるとやや高頻度であった。しかし、なかには発疹例のように、予診を充分に行なえば防げるものもあった。また、臨床検査成績の異常は 1 例 (Case 21) に GOT, GPT の上昇として認められたにすぎなかった。BRL は有用な薬剤と考えられるので、さらに検討を重ねて行く必要がある。

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) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents & Chemother. 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) 測定法改訂について。Chemotherapy 22(6): 1126～1128, 1974
- 4)* 第 29 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウ

- A, BRL25000. 1981
- 5) SPRATT, B.G.; V. JOBANPUTRA & W. ZIMMERMANN: Binding of thienamycin and clavulanic acid to the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* K-12. Antimicrob. Agents & Chemoth. 12(3): 406-409, 1977

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN)

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA, MASATAKA FUKUSHIMA and TOSHIYUKI YANASE
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

Laboratory and clinical studies were performed on BRL25000, a formulation of 2 parts of amoxicillin (AMPC) and 1 part of clavulanic acid (CVA), and results were as follows.

1. Antimicrobial activities

MICs of BRL25000 against various clinical isolates were determined. With the inoculum size of 10^6 cells/ml, percentages of strains susceptible to 12.5 μ g/ml or less were *S. aureus* 84%, *S. faecalis* 100%, *E. coli* 67%, *K. pneumoniae* 82%, *Enterobacter* sp. 5%, *S. marcescens* 1%, *Proteus* sp. 60%, *P. aeruginosa* 0% and Non-fermentative GNB 43%. The potentiation of AMPC with CVA was seen against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* sp. and *Acinetobacter* sp.

2. Serum concentration and urinary recovery rate

Serum concentrations of BRL 25000 were measured in 6 healthy volunteers, given 375 mg of BRL 25000 (375×1 or 187.5×2) by oral administration. The peaks of mean serum concentrations of AMPC and CVA were about 3 μ g/ml at 1.5 hours and 1.3 μ g/ml at 1 hour respectively, and their biological half lives were 1.2 and 1.0 hours respectively. There was no significant difference between the two administration methods. Urinary recovery rates of AMPC and CVA were about 60% and 20% respectively.

3. Clinical efficacy

Eleven patients with pneumonia, 3 with acute bronchitis, 13 with chronic bronchitis, 4 with acute tonsillitis or pharyngitis, 2 with chronic pharyngitis, 3 with UTI, and 1 with cholecystitis were treated with BRL25000 daily dose of 0.75-2.25 g for 1-35 days. Clinical responses were excellent in 10, good in 17, fair in 7, poor in 3 patients. Side effects were observed in 8 patients and GOT, GPT elevation was seen in 1 patient.