

## BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的・臨床的研究

山口 恵三・張 景弘・田中 光・伊藤 直美  
 藤田 紀代・重野 芳輝・泉川 欣一・広田 正毅  
 那須 勝・斎藤 厚・原 耕平  
 長崎大学医学部第2内科

中 富 昌 夫  
 琉球大学医学部第1内科

堤 恒 雄  
 佐世保総合病院

北島 幸子・菅原 和行・餅田 親子・林 愛  
 長崎大学附属病院検査部

英国ビーチャム社によって新しく開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) と Amoxicillin (AMPC) との 1:2 の配合剤である BRL25000 について、基礎的・臨床的検討を加えた。

臨床分離株の *Haemophilus influenzae* 97 株に対する本剤の最小発育阻止濃度は  $0.78 \mu\text{g/ml}$  にピークが認められ、AMPC に比べ1管ほど高かったが、Cefotetan, Erythromycin (EM) よりは低かった。Amoxicillin 耐性株に対しても本剤はすべて  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下でその発育を阻止した。*Bacteroides fragilis* に対しては、対照とした Lincomycin (LCM), Cephalexin (CEX) に比べ極めて優れた抗菌力を示し、すべての株が  $6.25 \mu\text{g/ml}$  以下で阻止された。

本剤の 375 mg および 750 mg 投与時の Amoxicillin の最高血中濃度の平均値は、それぞれ  $4.00 \mu\text{g/ml}$  と  $7.17 \mu\text{g/ml}$  であり、Clavulanic acid のそれは、それぞれ  $1.20 \mu\text{g/ml}$  と  $3.03 \mu\text{g/ml}$  であった。喀痰中の Amoxicillin 濃度は 375 mg 投与の際は極めて低く、750 mg 投与時には 3~4 時間目の喀痰から  $0.11 \mu\text{g/ml}$  が検出された。Clavulanic acid は 750 mg 投与においても痕跡程度であった。しかし喀痰中に  $\beta$ -lactamase 活性が認められた症例に Amoxicillin を単独で投与した場合と Clavulanic acid を同時に投与した場合の喀痰中の Amoxicillin 濃度を測定したところ Clavulanic acid による  $\beta$ -lactamase 阻害効果が *in vivo* においても認められた。

本剤の呼吸器感染症 13 例における臨床効果は、著効 2 例、有効 9 例、やや有効 1 例、無効 1 例で、有効率は 84.6% であった。

副作用は BUN およびクレアチニンの軽度上昇が 1 例に認められた。

BRL25000 は英国のビーチャム社によって開発された Clavulanic acid (CVA) と Amoxicillin (AMPC) とが 1:2 に配合された経口抗生剤で、1錠中に CVA 125 mg と AMPC 250 mg とを含有する。CVA は *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 により産生される分子量 237.25 の  $\beta$ -lactam 環を有する抗生物質 (Fig. 1) であるが、抗菌力そのものは弱い。しかし、最近極めて増加してきた  $\beta$ -lactam 系抗生剤耐性株によって産生される  $\beta$ -lactamase に対して、優れた阻害効果を示すことから<sup>1)</sup>、抗菌力は優れているにもかかわらず、菌の産生する  $\beta$ -lactamase によって不活性化されて充分

にその効果を発揮し得ない  $\beta$ -lactam 系抗生剤と組合せることにより、 $\beta$ -lactam 系本来の抗菌力をもたせよとの意図でつくられたものが本剤である。

今回、私達は本剤についての抗菌力、ヒト血中あるいは喀痰内濃度などの基礎的研究ならびに呼吸器感染症に対する治験効果や副作用について検討したのでその成績を報告する。

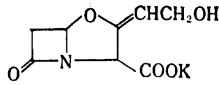
## I. 方法および成績

## 1. 試験管内抗菌力

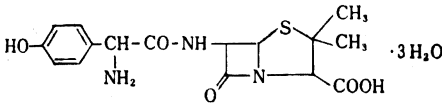
## 1) 材料と方法

臨床分離菌の *Haemophilus influenzae* 97 株と *Bac-*

Fig.1 Chemical structure of CVA and AMPC

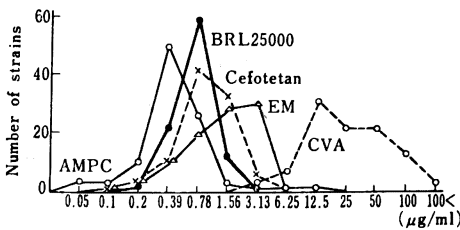
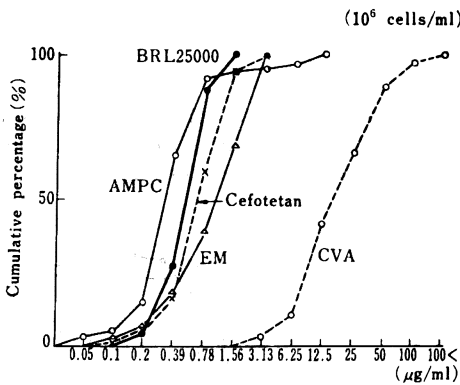


Potassium clavulanate  
C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>K (237.25)



Amoxicillin trihydrate  
C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S · 3 H<sub>2</sub>O (419.45)

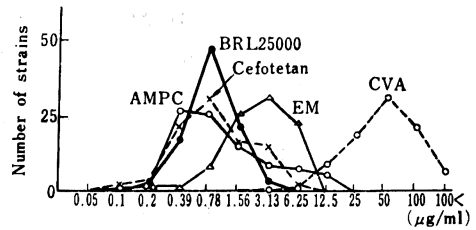
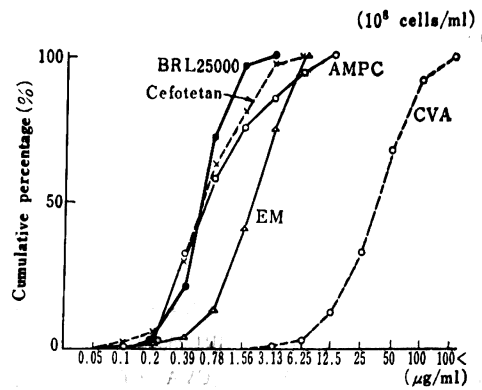
Fig.2 Distribution of MICs of BRL25000 and other antibiotics to 97 strains of clinical isolates, *Haemophilus influenzae*



BRL25000	2	2	22	59	12					
AMPC	3	2	10	50	26	3	1	1	1	
CVA							3	7	31	23
Cefotetan	1	4	11	42	33	6				
EM	3	4	11	20	29	30				
ABPC	3	4	11	49	20	7	1	1	1	

*teroides fragilis* 50 株の計 147 株について、化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に基づいて AMPC, CVA および BRL 25000 (AMPC : CVA = 2 : 1) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。 *H. influenzae* に対しては Erythromycin (EM), YM 09330 (cefotetan) を、 *B. fragilis* に対しては Lincomycin (LCM), Cephalixin (CEX) を対照

Fig.3 Distribution of MICs of BRL25000 and other antibiotics to 97 strains of clinical isolates, *Haemophilus influenzae*



BRL25000	3	18	49	23	4				
AMPC	1	2	28	26	16	10	8	6	
CVA						1	2	10	20
Cefotetan	2	4	23	32	17	16	3		
EM	2	2	9	27	33	24			

抗生剤として選び、 AMPC, CVA および BRL25000 の抗菌力と比較した。接種菌量は、前者では 10<sup>6</sup> および 10<sup>8</sup> cells/ml とし、後者では 10<sup>5</sup>, 10<sup>7</sup>, 10<sup>8</sup> cells/ml とした。

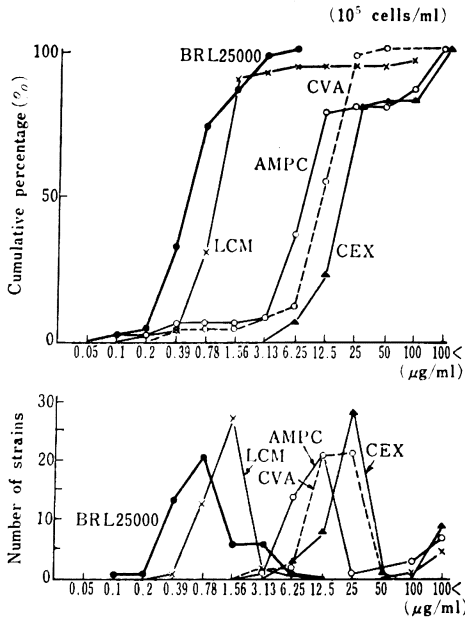
2) 成績

*H. influenzae* に対する抗菌力を 10<sup>6</sup> cells/ml 接種の場合の MIC 値 (Fig.2) で比較してみると、AMPC の MIC は 0.39 µg/ml, BRL25000 では 0.78 µg/ml, Cefotetan では 0.78~1.56 µg/ml, EM では 0.78~3.13 µg/ml にそれぞれのピークが認められ、CVA においてもわずかながら抗菌力が認められた。累積百分率についてみると、90% 阻止率では AMPC > BRL25000 > Cefotetan > EM > CVA の順で優れていたが、95% 阻止率になるとその順位には変化が認められ、BRL25000 が最も優れており、BRL25000 > Cefotetan > EM > AMPC > CVA の順となった。これは β-lactamase 産生の AMPC 耐性株が、CVA の添加によってその β-lactamase 活性が阻害され、AMPC に感受性になったためと考えられた。10<sup>8</sup> cells/ml 接種時の場合 (Fig.3) の MIC 値は 1 管程度高値を示したものの、10<sup>6</sup> cells/ml 接

種時と殆んど同様の傾向であった。

*B. fragilis* に対する各種抗生剤の MIC 値を  $10^8$  cells/ml (Fig. 4) でみると BRL25000 が最も低く 0.39 ~ 0.78  $\mu$ g/ml にピークがあり、すべての株が 6.25  $\mu$ g/ml 以下で阻止された。嫌気性の菌感染症にしばしば好んで用いられる LCM の MIC 値は 0.78 ~ 1.56  $\mu$ g/ml にピークが認められたが、50  $\mu$ g/ml 以上の耐性株も 3 株に認められた。AMPC では 6.25 ~ 12.5  $\mu$ g/ml に、CEX では 25  $\mu$ g/ml にピークがあり、50  $\mu$ g/ml で阻止されなかった株が、AMPC で 10 株と CEX で 9 株存在した。一方、抗菌力が弱いとされている CVA のピークは 12.5 ~ 25  $\mu$ g/ml に認められ、すべての株が 50  $\mu$ g/ml 以下で阻止された。すなわち、*B. fragilis* に対する抗菌力は、圧倒的に BRL25000 が優れており、BRL25000  $\gg$  LCM  $\gg$  AMPC  $\geq$  CVA  $>$  CEX の順となった。 $10^7$ ,  $10^9$  cells/ml (Fig. 5, 6) 接種時の場合には 50  $\mu$ g/ml 以上でも阻止されない菌が AMPC, CVA, CEX では増加し、特に CEX では  $10^7$  cells/ml の場合は 17 株 (34%) が、 $10^9$  cells/ml 接種時の場合は 47 株 (94%) がこれに該当した。BRL25000 では MIC 値のピーク

Fig. 4 Distribution of MICs of BRL25000 and other antibiotics to 50 strains of clinical isolates, *Bacteroides fragilis*



BRL25000	1	1	14	21	6	6	1												
AMPC			1	2			1	14	21	1						3	7		
CVA				2			2	2	21	22	1								
LCM			1	1	13	30	1	1									1	2	
CEX								3	8	29	1								9

は 1 管ずつ高くなったが、 $10^9$  cells/ml 接種時と同様にすべての菌が 6.25  $\mu$ g/ml 以下で阻止された。

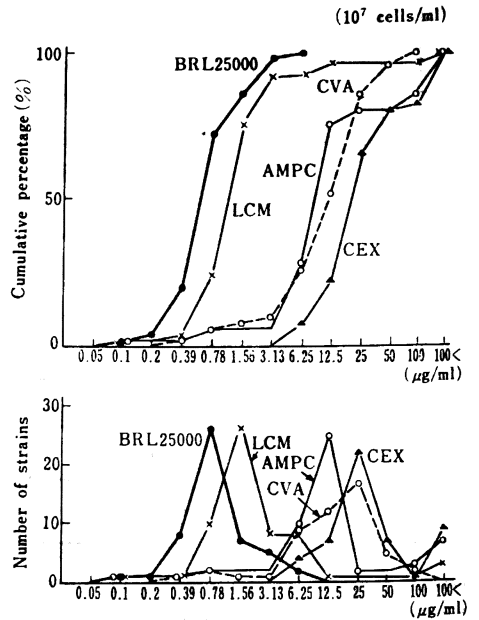
2. ヒトにおける BRL25000 投与後の血中および喀痰内移行濃度

1) 材料と方法

本臨床成績を検討した症例とは別の慢性気道感染症患者 6 名を対象とし、BRL25000 の 1 錠 (375 mg) および 2 錠 (750 mg) を各 3 例ずつ、それぞれの空腹時に投与し、0.5, 1, 2, 4, 6 時間目の血液と、投与前、0 ~ 1, 1 ~ 2, 2 ~ 3, 3 ~ 4, 4 ~ 5, 5 ~ 6 時間目の喀痰を経時的に採取し、それぞれの検体に含まれていた AMPC および CVA の濃度を測定した。測定は、円筒平板法<sup>2)</sup>にて行ない、AMPC の定量には *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を、CVA の定量には *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 ( $\beta$ -lactamase 産生株) を検定菌として用いた。標準曲線はヒトプール血清および 0.1M pH 6.5 クエン酸緩衝液を用いて作製し、血中濃度の測定に際しては前者を、喀痰中濃度の測定に際しては後者を用いた。

2) 成績

Fig. 5 Distribution of MICs of BRL25000 and other antibiotics to 50 strains of clinical isolates, *Bacteroides fragilis*

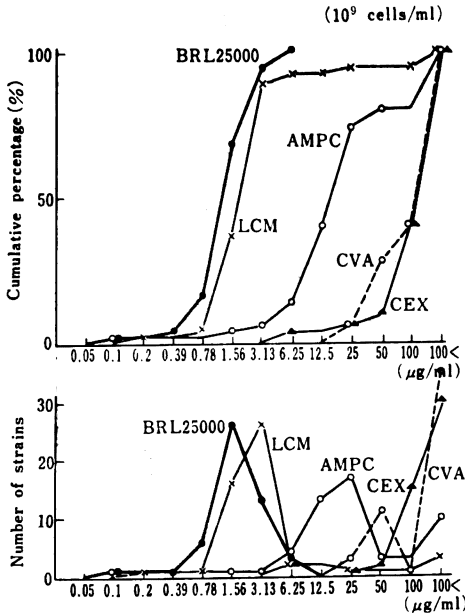


BRL25000	1	1	8	26	7	5	2												
AMPC			1	2			10	25	2							3	7		
CVA			1	2	1	1	9	12	17	5	2								
LCM			1	1	10	26	8		1										
CEX								4	7	22	7	1	9						

BRL25000 経口投与後の AMPC および CVA の血中移行濃度を Fig. 7 に示した。375 mg 投与の場合、血中の AMPC 濃度のピークは投与後 2 時間目に認められ、平均 4.00  $\mu\text{g/ml}$  (2.7~5.7  $\mu\text{g/ml}$ ) であった。CVA

の最高濃度は平均 1.20  $\mu\text{g/ml}$  (0.8~1.6  $\mu\text{g/ml}$ ) で、AMPC 同様投与後 2 時間目に認められた。750 mg 投与の際もそれぞれのピークは 2 時間目に認められ、AMPC では平均 7.17  $\mu\text{g/ml}$  (5.7~8.6  $\mu\text{g/ml}$ )、CVA では平均 3.03  $\mu\text{g/ml}$  (1.3~4.0  $\mu\text{g/ml}$ ) であった。

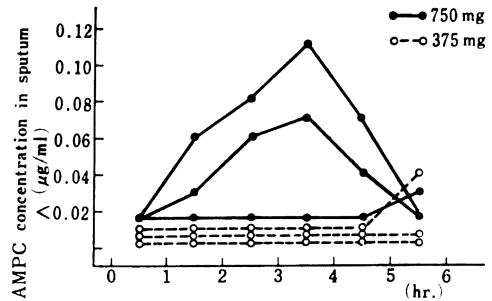
Fig. 6 Distribution of MICs of BRL25000 and other antibiotics to 50 strains of clinical isolates, *Bacteroides fragilis*



BRL25000	1	1	6	26	13	3				
AMPC	1			1	1	4	13	17	3	10
CVA								3	11	1
LCM		1	1	16	26	2				
CEX						2	1	2	15	30

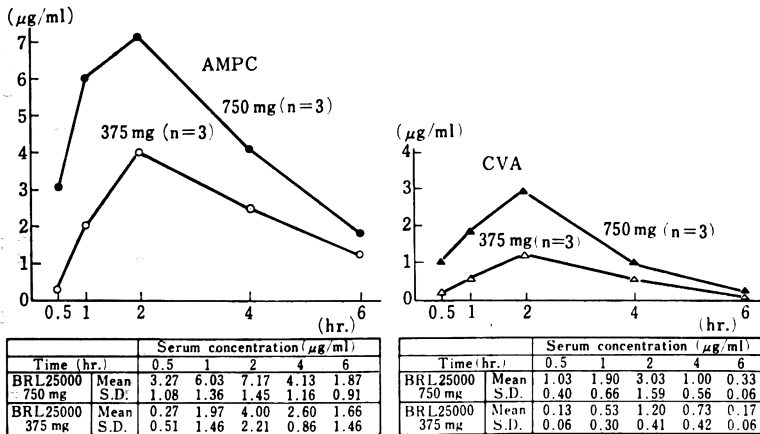
喀痰中の AMPC 濃度は、Fig. 8 に示したように、375 mg 投与群では極めて低く、わずかに 1 例に 5~6 時間目の喀痰中から 0.04  $\mu\text{g/ml}$  が検出されたにすぎなかった。一方、750 mg 投与群の 2 例では 3~4 時間目の喀痰にピークが認められ、それぞれの最高濃度は 0.07 と 0.11  $\mu\text{g/ml}$  であった。しかし 1 例では極めてわずかに検出されず 5~6 時間目の喀痰においてはじめて 0.03  $\mu\text{g/ml}$  の AMPC 濃度が得られたが、この症例の喀痰

Fig. 8 Sputum levels of AMPC after oral administration of BRL25000



Hours	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	Case No.
BRL25000	<0.02	0.03	0.06	0.07	0.04	<0.02	1
750 mg	<0.02	0.06	0.08	0.11	0.07	<0.02	2
	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.03	3
BRL25000	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	1
375 mg	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	2
	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.04	3

Fig. 7 Serum levels of AMPC and CVA after oral administration of BRL25000



Time (hr.)		Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )				
		0.5	1	2	4	6
BRL25000	Mean	3.27	6.03	7.17	4.13	1.87
750 mg	S.D.	1.08	1.36	1.45	1.16	0.91
BRL25000	Mean	0.27	1.97	4.00	2.60	1.66
375 mg	S.D.	0.51	1.46	2.21	0.86	1.46

Time (hr.)		Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )				
		0.5	1	2	4	6
BRL25000	Mean	1.03	1.90	3.03	1.00	0.33
750 mg	S.D.	0.40	0.66	1.59	0.56	0.06
BRL25000	Mean	0.13	0.53	1.20	0.73	0.17
375 mg	S.D.	0.06	0.30	0.41	0.42	0.06

Table 1 Clinical effect of BRL25000

No.	Age	Name Sex	Wt. (kg)	Clinical diagnosis	Dosis (day) Total	Bacteriology	WBC	CRP	ESR	Chest X-ray	Effect*	Side effect Remarks
1	46	M.N. F		Bronchopneumonia	4 tab. (14) 56 tab.	Normal flora	14,000 ↓ 5,400	5(+) ↓ (-)		Improved	(++)	(-)
2	65	Y.F. M		Bronchopneumonia	4 tab. (14) 56 tab.	Normal flora	12,600 ↓ 5,100	1(+) ↓ (-)	16 ↓ 6	Improved	(++)	BUN 13.2→27.8 Creatinine 1.3→1.5
3	52	T.Y. F		Bronchopneumonia (Bronchiectasis)	4 tab. (9) 36 tab.	Normal flora	7,500 ↓ 3,900	3(+) ↓ (-)	40 ↓ 32	Improved	(++)	(-)
4	49	S.N. F		Bronchopneumonia (Renal failure)	4 tab. (14) 56 tab.	Normal flora	6,600 ↓ 3,500	4(+) ↓ (-)	150 ↓ 95	Improved	(++)	(-)
5	66	K.M. F	48	Chronic bronchitis	4 tab. (5) 20 tab.	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ (-)	5,200 ↓ 4,000	1(+) ↓ (-)	55 ↓ 34	Stable	(++)	(-)
6**	42	S.F. F		Bronchopneumonia	4 tab. (3) 12 tab.	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ (-)	6,100 ↓ 3,600	(-) ↓ (-)	71 ↓ 42	Improved	**	(-)
7**	43	K.M. M	65	Chronic bronchitis	4 tab. (3) 12 tab.	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ <i>H. influenzae</i> (++)	5,500 ↓ 4,300	3(+) ↓ 1(+)	42 ↓ 70	Stable	**	β-lactamase (+)
8**	43	K.M. M	65	Chronic bronchitis	6 tab. (5) 30 tab.	<i>H. influenzae</i> (++) <i>P. aeruginosa</i> , few ↓ <i>H. influenzae</i> (++)	4,200 ↓ 2,800	(-) ↓ (-)	15 ↓ 15	Stable	**	β-lactamase (+)
9	43	K.M. M	65	Chronic bronchitis	8 tab. (5) 40 tab.	<i>H. influenzae</i> (++) <i>P. aeruginosa</i> , few <i>K. oxyloca</i> , few ↓ <i>H. influenzae</i> (++) <i>P. aeruginosa</i> , few	5,000 ↓ 4,300	(-) ↓ (-)	10 ↓ 10	Stable	(-)	β-lactamase (+)

\* (++) : Excellent, (+) : Good, (-) : Fair, (-) : Poor

\*\* These were excluded from evaluation of clinical efficacy in this study

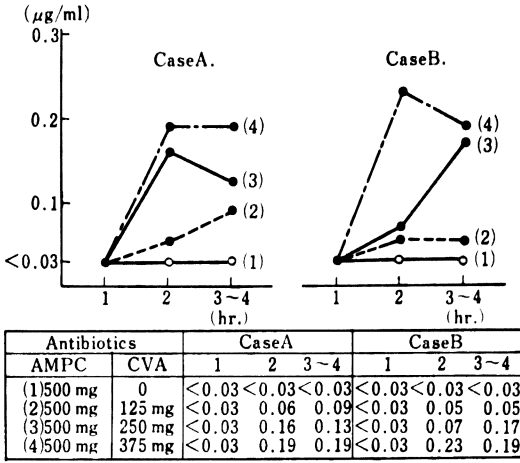
Table 1 Clinical effect of BRL25000

No.	Age	Name Sex	Wt. (kg)	Clinical diagnosis	Dosis (day) Total	Bacteriology	WBC	CRP	ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
10**	21	F.N. F	37	Chronic bronchitis	4 tab. (3) 12 tab.	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (+)	5,300 ↓ 7,200	2(+) ↓ 1(+)	52 ↓ 55	Stable	**	(-)
11**	34	F.I. M	45	Panbronchiolitis	4 tab. (3) 12 tab.	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> , a few <i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	9,300 ↓ 10,800	4(+) ↓ 2(+)	18 ↓ 30	Stable	**	(-)
12	34	F.I. M	45	Panbronchiolitis	6 tab. (7) 42 tab.	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	9,100 ↓ 8,800	5(+) ↓ 1(+)	86 ↓ 48	Stable	(++)	(-)
13	43	T.H. F	42	Chronic bronchitis	4 tab. (7) 28 tab.	Normal flora ↓ <i>S aureus</i> , a few	12,600 ↓ 7,000	5(+) ↓ (±)	68 ↓ 38	Stable	(++)	(-)
14	70	H.Y. M		Chronic bronchitis	6 tab. (7) 42 tab.	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (##)	7,200 ↓ 6,900	1(+) ↓ (±)	54 ↓ 30	Stable	(+)	Abdominal fullness Nausea
15	60	Z.H. M	58	Panbronchiolitis	6 tab. (7) 42 tab.	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> , a few <i>K. aerogenes</i> , a few <i>M. morgani</i> , a few	7,400 ↓ 8,800	(+) ↓ (-)	40 ↓ 23	Stable	(++)	(-)
16	73	T.H. M		Bronchopneumonia	4 tab. (14) 56 tab.	Normal flora	9,000 ↓ 6,400	3(+) ↓ (+)	95 ↓ 63	Improved	(++)	(-)
17	53	Y.S. F	39	Bronchiectasis	4 tab. (7) 28 tab.	Normal flora	8,000	(+)	116	Improved	(++)	(-)
18	34	M.K. F	42	Bronchiectasis	6 tab. (8) 48 tab.	<i>B. asaccharolyticus</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>B. asaccharolyticus</i> (-) ↓ <i>H. influenzae</i> (+)	6,700 ↓ 4,500	3(+) ↓ (+)	150 ↓ 92	Stable	(++)	(-) β-lactamase (+)

\* (##) : Excellent, (++) : Good, (+) : Fair, (-) : Poor

\*\* These were excluded from evaluation of clinical efficacy in this study

Fig. 9 Sputum levels of AMPC after oral administrations of 500 mg of AMPC with various doses of CVA



からは *P. aeruginosa* が (卅) 検出された。CVA 濃度は全例において 0.05 µg/ml 以下であった。

喀痰中に β-lactamase 活性が認められた2例の患者 (Case A と Case B) を対象に AMPC 500 mg を単独で与えた場合と、AMPC 500 mg と CVA の 125 mg, 250 mg, 375 mg のそれぞれを同時に与えた場合の、喀痰内 AMPC 濃度の測定成績を Fig. 9 に示した。AMPC を単独で投与した場合は、2例とも経時的に得られたすべての喀痰において 0.03 µg/ml 以下を示したが、CVA を同時に投与することによって、その量に応じて喀痰内の AMPC 濃度は高くなることが明らかとなった。

II. 臨床成績

1. 対象患者および方法

1) 対象患者

長崎大学第2内科教室および関連病院における、入院および外来の呼吸器感染症患者 15 名を対象とした。投与期間は、昭和 55 年 5 月より 56 年 1 月までであった。症例の内訳は、肺炎 6、慢性気管支炎 5、汎細気管支炎 2、気管支拡張症 2 例であったが、症例 7 および 11 については異なる episode に対し、それぞれ 3 ないし 2 回の治験が投与量と投与期間をかえて行なわれたため、延べ対象数は 18 例となった (Table 1)。

2) 投与方法

投与回数は 375 mg 錠を 1 日 3~4 回とし、投与期間は 3~14 日、総投与量は 12~56 錠 (4.5~21g) であった。

3) 効果判定基準

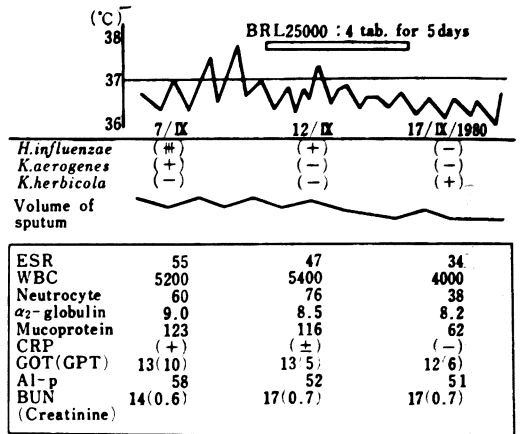
臨床効果の判定は、本剤投与前後の末梢血白血球数、

Table 2 Clinical efficacy of BRL25000

Degree of effect	+++	++	+	-	Total
Bronchopneumonia	1	4	0	0	5
Chronic bronchitis	1	1	1	1	4
Diffuse panbronchiolitis	0	2	0	0	2
Bronchiectasis	0	2	0	0	2
Total	2	9	1	1	13

Effective: 11/13 (84.6%)

Fig. 10 Case 5, chronic bronchitis (66 y.o., F.)



血沈、CRP、ムコ蛋白、α<sub>2</sub>-globulin、体温などの炎症を反映する諸検査に加えて、咳嗽、喀痰 (量、性状)、呼吸困難、胸痛などの臨床症状ならびに胸部レ線 (特に肺炎の場合) 上の所見と、さらに起炎菌が判明した場合には菌の消長を参考として総合的に検討し、著効 (卅)、有効 (卍)、やや有効 (+)、無効 (-) の 4 段階に分けて判定を行なった。

2. 臨床効果

本剤は 15 名の患者を対象とし、延べ 18 例について投与が行なわれたが、うち症例 6、症例 7、症例 10、症例 11 は 3 日間の投与しかなされていなかったため、また症例 8 と症例 9 は同一症例であり、しかも起炎菌が同じと考えられたため症例 9 のみを対象とし、症例 6、7、8、10 および 11 の計 5 症例は効果判定を保留 (undecided) とした。

Table 2 に示したように、効果判定が可能であった 13 例中、著効 2 例、有効 9 例、やや有効 1 例、無効 1 例で、13 例中 11 例が有効以上となり、有効率は 84.6% であった。一方、無効およびやや有効の 2 例は慢性気管支炎の患者にみられ、起炎菌は双方とも *H. influenzae*

Fig. 11 Case 7, chronic bronchitis (43 y. o., M.)

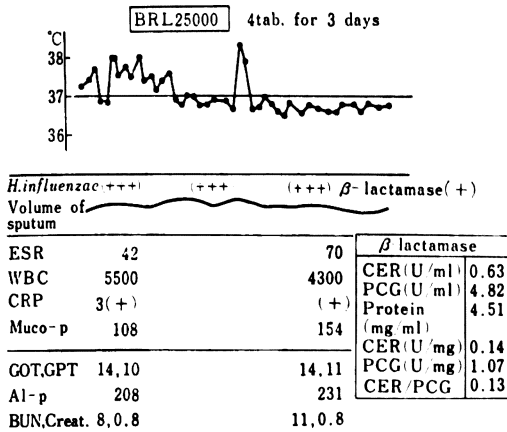
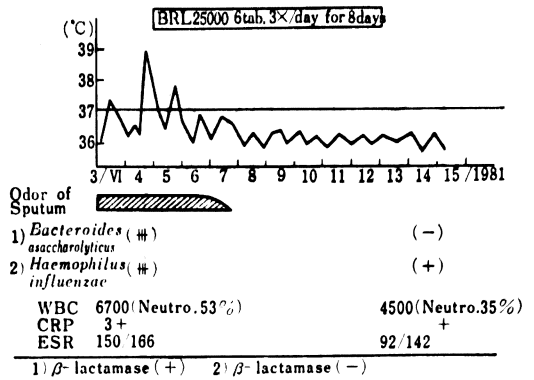


Fig. 12 Case 18, bronchiectasis (34 y. o., F.)



であって1例(症例9)は $\beta$ -lactamase産生株によるものであった。

Fig. 10~12には実際の本剤投与例の経過について示した。Fig. 10(症例5)は慢性気管支炎の*H. influenzae*による急性増悪例で、BRL25000 1日4tab, 5日間の投与で喀痰量は著明に減少し、その他の自覚症状も改善、*H. influenzae*も全く消失したため著効と判定した。Fig. 11(症例7)も、症例5と同様慢性気管支炎の*H. influenzae*による急性増悪の症例であった。検出菌が $\beta$ -lactamase産生菌であったためその効果に興味ももたれたが、症状および一部の炎症所見の改善は認められたものの、喀痰中の*H. influenzae*に対する除菌効果は認められなかったが、3日間投与のため、判定保留とした。この症例は以後、1日8tab, 5日間の投与を行なっても除菌されなかったため無効と判定した(症例9)。

Fig. 12(症例18)は気管支拡張症患者の急性増悪例で、喀痰には著明な悪臭が認められ、*Bacteroides asaccharolyticus*と*H. influenzae*が(卅)検出され、*B. asaccharolyticus*は $\beta$ -lactamase産生株であった。本剤1日6tab, 8日間の投与にて、体温は平熱となり、喀痰の悪臭は著明に改善された。CRPも3+から+となり、血沈も150から92へと改善傾向が認められた。細菌学的には、*B. asaccharolyticus*は完全に除菌され、*H. influenzae*は(卅)から(+)と減少したものの除菌には至らなかったため、有効と判定した。

III. 副作用について

1) 副作用の検討

本剤投与前後の自他覚的所見、特に胃腸症状、発疹、発熱などについて観察を行なうとともに、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、白血球数およびその

分類などの血液学的検査と、S-GOT, S-GPT, アルカリフォスファターゼ、BUN, クレアチニンなどの生化学的検査を実施し、副作用の発現と検査値の異常について検討を行なった。

2) 副作用の発現

Fig. 13, 14, 15に、本剤投与前後の血液学的、ならびに生化学的検査の推移を示した。赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値に異常を認めたものはなく、好酸球増多を示したものもなかった。生化学的には、GOT値が23から37と上昇したものが1例(症例14)に認められたが本剤によるものかどうかは明確でなく投与後正常にもどった。BUN値が13.2から27.8mg/dlと上昇しさらに血清クレアチニン値も1.3から1.5mg/dlと上昇した例を1例(症例2)認めたが、いずれも軽度であった。自覚症状としては、嘔気を伴う腹部膨満感が1例(症例14)に認められたが、投与を継続した。

IV. 考察

近年新しい抗生剤における開発には目をみはるものがあり、その抗菌力は極めて強力でしかも広域スペクトルを有するものが多い。しかし一方では、これらの抗生剤に極めて早く耐性を獲得してゆく菌もみられ、これら新抗生剤の使用と細菌の耐性獲得とが臨床面においても展開されている。 $\beta$ -lactam系抗生剤に対する耐性獲得の一つに、菌の産生する $\beta$ -lactamaseによる $\beta$ -lactam環の開裂があるが英国のピーチャム研究所において開発されたCVAは、この $\beta$ -lactamaseに対して広くしかも極めて強い不可逆的な阻害作用を示すものである。優れた抗菌力を有しているにもかかわらず菌の産生する $\beta$ -lactamaseに対して不安定なために本来の抗菌力を発揮することができない $\beta$ -lactam系抗生剤はいくつかあ



Fig. 13 Changes of laboratory findings before and after treatment

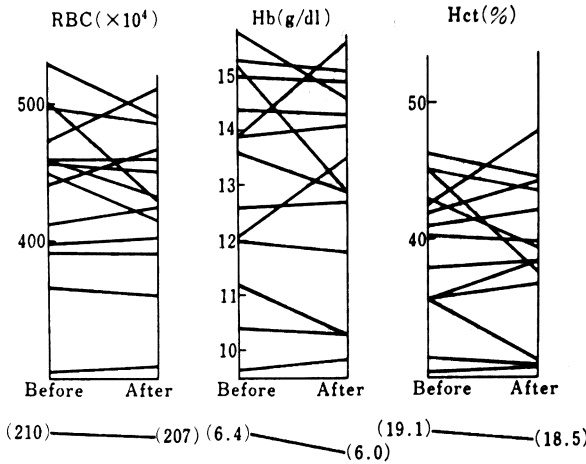
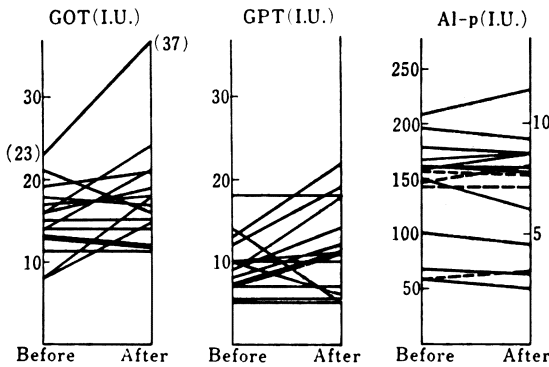


Fig. 14 Changes of laboratory findings before and after treatment

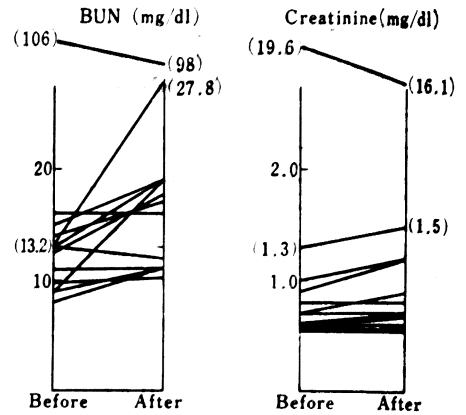


るがこの中から AMPC を選び、 $\beta$ -lactamase 阻害剤である CVA と合剤にしたものが BRL25000 であり、これは AMPC 本来の優れた抗菌力の復活を求めた、極めて理にかなったユニークな新抗生剤といえる。

先ず *in vitro* における抗菌力の検討を、*H. influenzae* 97 株、*B. fragilis* 50 株を用いて行なった。 $\beta$ -lactamase 産生による AMPC 高度耐性株に対しても本剤の MIC 値は極めて低く、特に殆んどの菌が  $\beta$ -lactamase を産生するといわれる *B. fragilis* において、その傾向が著明であった。

今回の私達の研究では、本剤 750 mg 1 回投与後における喀痰中の最高濃度は 0.11  $\mu$ g/ml とあまり高いものではなかったが、AMPC を単独で投与した場合と比較すると極めて良好な成績であった。これはすでに第 29 回化学療法学会総会で報告したように<sup>4)</sup>、一旦気道内に

Fig. 15 Changes of laboratory findings before and after treatment



移行した AMPC は喀痰中に  $\beta$ -lactamase 産生菌が存在する場合にはそこで不活化を受け失活するためと思われ、抗菌活性でみる現在の Bioassay 法では実際の移行濃度よりも低い値しか得られないことを証明したものである。しかし、同時に  $\beta$ -lactamase 阻害剤である CVA を投与すると、その失活はある程度阻止され、AMPC 単独投与の場合に比較して高い値が得られた。

BRL25000 750 mg を投与したにもかかわらず、0.03  $\mu$ g/ml の AMPC 濃度しか得られなかった症例の喀痰からは、*P. aeruginosa* が分離された。本菌は RICHMOND の分類で I 型に属する cephalosporinase を産生するものであり、本酵素に対しては CVA の阻害効果が極めて弱いことから<sup>9)</sup>もこの成績はうなづけるものであった。

MADDOCKS<sup>9)</sup> らは、起炎菌が  $\beta$ -lactamase 産生株でなくても、喀痰中に混在する菌が  $\beta$ -lactamase を産生している場合には、この菌の産生する  $\beta$ -lactamase によって AMPC を不活化し起炎菌に対する効果を発揮できないこともあることを述べ、これらの菌も“間接的起炎菌”として取扱うべきだと卓見をすでに 1969 年の論文で報告し、MAY ら<sup>10)</sup>はそれらの代表的な菌として *Proteus*, *P. aeruginosa* などを挙げている。私達の今回の研究で、*in vivo* においても CVA による  $\beta$ -lactamase 阻害効果があることを明らかにしたことは、気道内に  $\beta$ -lactamase 産生株が認められるような呼吸器感染症の治療において、BRL25000 が有用であることを実証したことにもなる。しかし、本剤は経口剤であることから喀痰中への CVA の移行は未だ不十分であり、また CVA による阻害効果があまり認められない RICHMOND の分類で I 型に属する cephalosporinase を産生する

*P. aeruginosa* が実際には慢性気道感染症患者からしばしば分離されることから、今後なお検討すべきいくつかの問題を残している。

臨床治験例では、効果判定の可能な症例 13 例中、著効 2、有効 9、やや有効 1、無効 1 例で、有効以上は 11 例となり、有効率は 86.4% と、極めて満足すべき成績を得た。

#### 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) 日本化学療法学会 MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29 (1): 76~79 1981
- 3) 横田栄作, 佐藤光行, 建林和夫, 服部信之: BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の微生物学的定量法による体液内濃度測定法に関する検討. *Chemotherapy* 30 (S-2): 111~117
- 4) 山口憲三, 重野芳輝, 広田正毅, 中富昌夫, 斎藤厚, 原 耕平, 菅原和行, 北島幸子, 餅田親子: 喀痰における PCG 不活化現象についての 2・3 の検討—特に  $\beta$ -lactamase との関連について—. *Chemotherapy* 30 (3): 336, 1982
- 5) NEU, H. C. & K. P. FU: Clavulanic acid, a novel inhibitor of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14 (5): 650~655, 1978
- 6) MADDOCKS, J. L. & J. R. MAY: "Indirect pathogenicity" of penicillinase-producing enterobacteria in chronic bronchial infections. *Lancet* 1: 793~795, 1969
- 7) MAY, J. R. & A. INGOOLD: Amoxicillin in the treatment of chronic non-tuberculous bronchial infections. *Br. J. Dis. Chest* 66: 185~191, 1972

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

KEIZO YAMAGUCHI, CHING-HUNG CHANG, HIKARU TANAKA, NAOMI ITO,  
KIYO FUJITA, YOSHITERU SHIGENO, KINICHI IZUMIKAWA,  
MASAKI HIROTA, MASARU NASU, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA  
Nagasaki University, School of Medicine 2nd Department of Internal Medicine

MASAO NAKATOMI  
Ryukyu University, School of Medicine 1st Department of Internal Medicine

TSUNEO TSUTSUMI  
Sasebo Municipal Medical Centre

SACHIKO KITAJIMA, KAZUYUKI SUGAWARA CHIKAKO MOCHIDA and AI HAYASHI  
Nagasaki University, School of Medicine Department of Laboratory Medicine

Laboratory and clinical studies on BRL25000, a new antibiotic (a formulation of amoxicillin and clavulanic acid in a 2 : 1 ratio) developed by Beecham, were performed.

The MIC of BRL25000 against the majority (59) of 97 clinically isolated strains of *Haemophilus influenzae* was 0.78  $\mu\text{g/ml}$ . The MIC of AMPC against the majority (50) of the strains was one dilution higher at 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , but the MIC's of cefotetan and erythromycin were higher than BRL 25000. BRL25000 showed much greater activity than lincomycin and cephalexin against *Bacteroides fragilis*, the growth of all the strains being inhibited by concentrations under 6.25  $\mu\text{g/ml}$ .

BRL25000 was administered to patients with chronic RTI. At a dose of 375 mg, peak serum concentrations of AMPC and CVA were 4.00  $\mu\text{g/ml}$  and 1.20  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. At a dose of 750 mg, peak serum concentrations of AMPC and CVA were 7.17  $\mu\text{g/ml}$  and 3.03  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. Sputum levels of AMPC were very low after administration of the 375 mg dose of BRL25000, but higher (0.11  $\mu\text{g/ml}$  3~4 hours after oral administration) for the 750 mg dose. CVA was hardly detected in the sputum after administration of either dose.

To evaluate the effect of CVA on beta-lactamase producing organisms, AMPC alone and AMPC combined with CVA were given to cases which had previously shown beta-lactamase in the sputum. The inhibition of activity of beta-lactamase by CVA when using the AMPC/CVA combination was substantiated *in vivo* on the basis of higher concentration of AMPC being found in the sputum.

BRL25000 was given to a total of 13 cases with pulmonary infections, the efficacy rate being 84.6%. Side effects were found in only 1 case consisting of slight elevations of BUN and creatinine.