

皮膚・軟部組織感染症に対する BRL25000
(Clavulanic acid-Amoxicillin) の臨床使用成績

酒井 克治・藤本 幹夫・上田 隆美

大阪市立大学医学部外科学第2教室

佐々木 武也・前田 貞邦

藤井寺市立道明寺病院外科

沢 田 滉

大阪市立桃山市民病院外科

松本 敬之助・政田 明德

城東中央病院外科

森 本 稔

森本病院外科

土 居 進

大阪市立北市民病院外科

健康成人1名に BRL25000 を 375 mg 投与し、血清中濃度、尿中排泄量を測定したほか、胆汁の採取が可能であった患者6名中、4名に本剤 375 mg、2例に本剤 750 mg 投与後の血清中濃度、胆汁中濃度を測定した。

健康成人では、本剤 375 mg 投与後、血清中濃度は1時間後にピーク値 [Amoxicillin (AMPC) 6.30, Clavulanic acid (CVA) 2.50 $\mu\text{g/ml}$] を示したが、患者6名ではピーク値はいずれも投与後2～4時間目に現われ、その値は健康成人に比し低かった。

胆汁中濃度のピーク値は2～4時間後にみられ、750 mg 投与2例では、AMPC 1.4 および 1.3 $\mu\text{g/ml}$ 、CVA 0.4 および 0.3 $\mu\text{g/ml}$ 、375 mg 投与の4例では、AMPC 1.9～0.8, CVA 0.3～0.1 $\mu\text{g/ml}$ で、血清中濃度ピーク値の 1/2～1/4 であった。

なお、健康成人1例での尿中累積排泄率は6時間で AMPC 81.7%, CVA 32.3% であった。

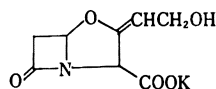
本剤を皮膚・軟部組織感染症 33 例に使用し著効 15 例、有効 16 例、無効 2 例の結果が得られ、有効率は 93.9% であった。

本剤を投与した 33 例から分離された 28 株中 20 株の菌で、本剤および AMPC の MIC 値を測定した。20 株中 13 株で、AMPC の MIC 値に比し本剤の MIC 値は 1/4 以下に低下し、CVA の有用性が認められた。

英国ビーチャム研究所で開発された β -ラクタマーゼ阻害剤である Potassium clavulanate (CVA) は、*Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 が産生する抗生物質で Fig. 1 の構造式をもつ^{1,2)}。このものは、それ自体の抗菌作用は弱く、単独では抗生剤として使用することができない。しかし、CVA は細菌の産生する β -ラクタマーゼと不可逆的に結合してその活性を阻害するため、 β -ラクタム抗生剤と併用すれば耐性菌に対しても相乗的に作用して β -ラクタム剤本来の抗菌作用を発揮できるものと考えられる^{3,4)}。CVA と併用される β -ラ

クタム剤としては、血中濃度の推移、尿中排泄など薬動力学的に類似する Amoxicillin (AMPC) が選択されたが、この際 *in vitro* で AMPC と CVA の配合比が

Fig. 1 Chemical structure of potassium clavulanate



2:1 である場合が、もっとも抗菌力が強いことが証明されている。BRL25000 はこの目的に沿って開発された合剤で、1錠 375 mg 中に AMPC 250 mg, CVA 125 mg を含んでいる。

われわれは、本剤を皮膚・軟部組織感染症 33 例に投与して、その臨床効果を検討するとともに、健康成人および臨床症例について、本剤の血清中濃度、尿中排泄量および胆汁中濃度を測定したので、その成績を報告する。

I. 吸収および排泄

1. 方法

BRL25000 375 mg を健康成人 1 名 (41 歳, 男, 体重 70 kg) に早朝空腹時投与し、血清中濃度および尿中排泄量を測定した。また、胆管の external drainage が行なわれている 6 症例について、4 例には本剤 375 mg を、2 例には 750 mg をいずれも空腹時投与して血清中濃度を測定するとともに、T-チューブあるいは、PTCD-チューブを介して得られた胆汁中濃度を測定した。測定は、AMPC は *M. luteus* ATCC 9341, CVA は *K. pneumoniae* ATCC 29665 を試験菌とする平板カップ法で行なった。

2. 成績

1) 血清中濃度

本剤 375 mg が投与された健康成人では、投与後 1 時間目に AMPC 6.30 μ g/ml, CVA 2.50 μ g/ml のピーク値がみられ、6 時間後には、AMPC が 0.26 μ g/ml, CVA は測定域値以下となった (Table 1)。

Fig. 2 Cumulative urinary excretion of BRL 25000 after oral administration of 375 mg in a healthy adult volunteer (70 kg, M.)

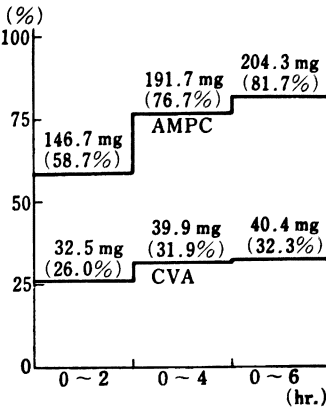


Table 1 Serum concentration of BRL25000 after a single administration of 375mg and 750mg

Case No.	Name	Age	Sex	Dosage (mg)	Time (hr.)	1/2	1	2	4	6
					Drug					
1 *	MF	40	M	375	AMPC	0.67	6.30	2.90	0.92	0.26
					CVA	0.26	2.50	1.10	ND	ND
2	MN	51	F	375	AMPC	—	0.3	1.2	3.2	1.1
					CVA	—	ND	0.1	0.2	ND
3	HH	71	F	375	AMPC	—	ND	0.7	1.8	1.1
					CVA	—	ND	0.4	0.8	0.5
4	YO	62	F	375	AMPC	ND	ND	0.4	3.0	1.5
					CVA	ND	ND	0.1	0.2	0.2
5	SI	59	F	375	AMPC	ND	3.6	4.5	0.9	0.2
					CVA	0.1	0.1	0.4	0.2	ND
Mean (2~5)					AMPC		1.95	1.70	2.23	0.98
					CVA		0.10	0.25	0.35	0.35
6	ST	60	F	750	AMPC	—	1.2	4.6	2.6	1.9
					CVA	—	0.2	0.8	0.4	0.2
7	KM	50	M	750	AMPC	ND	0.4	0.3	3.7	1.3
					CVA	ND	ND	0.4	0.4	ND
Mean (6~7)					AMPC		0.80	2.45	3.15	1.60
					CVA		0.10	0.60	0.40	0.10

ND : Not detectable (AMPC, CVA : <0.06) *Case No. 1 : Healthy adult volunteer

375 mg を投与した 4 例のピーク値出現は健康成人に比して遅く、1 例が 2 時間後、3 例が 4 時間後にみられ、AMPC, CVA とともに 4 時間目の平均値で、それぞれ 2.23 $\mu\text{g/ml}$, 0.35 $\mu\text{g/ml}$ で健康成人のそれよりも低かった。

750 mg を投与した 2 例でのピーク値は、AMPC は、1 例は 2 時間目 4.6 $\mu\text{g/ml}$, 1 例は 4 時間目 3.7 $\mu\text{g/ml}$ で、CVA は、1 例は 2 時間目 0.8 $\mu\text{g/ml}$, 1 例は 2 時間及び 4 時間目の値が 0.4 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 1)。

2) 尿中排泄

前記健康成人 1 名で 375 mg 投与後の尿中排泄量を測定した。AMPC は 2 時間までに 146.7 mg (58.7%), 6 時間までに 204.3 mg (81.7%) が、CVA は 2 時間までに 32.5 mg (26.0%), 6 時間までに 40.4 mg (32.3%) が排泄された (Fig. 2)。

3) 胆汁中濃度

胆汁中濃度が測定された 6 症例の内訳は、総胆管結石症 4 例、膵頭部癌による閉塞性黄疸 1 例、再発胃癌による閉塞性黄疸 1 例である。胆汁は 5 例では T-チューブを介して、1 例は PTCD-チューブから採取した。6 例の肝機能検査値は、GOT, GPT, AL-P が軽度～中等度上昇しているものが多かった (Table 2)。

2 例 (症例 6, 7) には、空腹時 BRL25000 を 750 mg, 4 例 (症例 2～5) には 375 mg を投与したが、ほとんどの症例で、投与後 30 分および 1 時間後の胆汁中濃度は測定域値以下であった。

750 mg 投与 2 例では、ピーク値はそれぞれ 2 時間および 4 時間後にあり、AMPC 1.4 および 1.3 $\mu\text{g/ml}$, CVA 0.4 および 0.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。375 mg 投与 4 例でもピーク値は投与 4 時間後にあり、AMPC 0.8～1.9 $\mu\text{g/ml}$, CVA 0.1～0.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。

すなわち、750 mg, 375 mg 投与症例とも胆汁中濃度は低く、血清中濃度の 1/2～1/4 にすぎなかった (Table 3)。

II. 臨床成績

1. 対象および投与方法

BRL25000 を昭和 56 年 7 月から昭和 57 年 1 月にかけて、皮膚・軟部組織感染症 33 例に投与してその臨床成績を検討した。

1 日投与量は 1,125 mg (187.5 mg \times 6; 375 mg \times 3) が 22 例で最も多く、750 mg (187.5 mg \times 4) が 4 例、1,500 mg (187.5 mg \times 8; 375 mg \times 4) が 7 例であった。投与日数は 3～12 日 (平均 6.6 日)、総投与量は 3.375～18.0 g であった。

2. 成績

本剤の臨床効果の判定は、Table 4 のような基準にしたがって行った。なお、外科処置が加えられた場合には、判定をより厳格にした。

疾患別に本剤の臨床効果を見ると、癰疽、感染粉瘤 5 例では、全例に外科的処置が加えられたのち本剤が投与されたが、著効 2 例、有効 3 例であった (Table 5)。癰腫症、よう、蜂巣炎は、7 例中 6 例が有効以上と判定さ

Table 2 Clinical and biochemical character of those patients investigated for biliary concentration of BRL25000

Case No.	Name Age	Sex	Body weight (kg)	Diseases	Routes of bile collected	Dosage (mg)	Liver function			
							GOT (u)	GPT (u)	AL-P (KA-u)	Total bilirubin (mg/dl)
2	MN 51	F	72	Common bile duct stone	T-tube	375	71	99	12.8	0.89
3	HH 71	F	33	Recurrence of gastric carcinoma	PTCD-tube	375	19	7	16.3	1.29
4	YO 62	F	53	Common bile duct stone	T-tube	375	150	141		
5	SI 59	F	43	Common bile duct stone	T-tube	375	92	108	10.7	0.7
6	ST 66	F	47	Carcinoma of the head of the pancreas	T-tube	750	32	19	32.9	1.15
7	KM 50	M	49	Common bile duct stone	T-tube	750	47	93	14.9	

Table 3 Biliary levels after oral administration of BRL25000

Case No.	Name	Age	Sex	Dosage (mg)	Drug	Time after administration(hr.)				
						0.5	1	2	4	6
2	M N	51	F	375	AMPC	—	N D	0.1	0.8	0.7
					CVA	—	N D	N D	0.1	N D
3	S I	59	F	375	AMPC	N D	N D	1.2	0.8	0.2
					CVA	N D	N D	0.1	0.2	0.1
4	H H	71	F	375	AMPC	—	N D	0.1	0.9	0.3
					CVA	—	N D	N D	0.3	0.2
5	Y O	62	F	375	AMPC	N D	N D	0.2	1.9	1.1
					CVA	N D	N D	N D	0.1	0.1
Mean					AMPC	—	—	0.40	1.10	0.58
					CVA	—	—	—	0.18	0.10
6	S T	66	F	750	AMPC	—	0.1	1.4	0.9	0.7
					CVA	—	N D	0.4	0.2	0.2
7	K M	50	M	750	AMPC	N D	N D	0.3	1.3	0.7
					CVA	N D	N D	N D	0.3	0.1
Mean					AMPC	—	—	0.85	1.10	0.70
					CVA	—	—	0.15	0.25	0.15

ND: Not detected (AMPC, CVA: <0.06)

Table 4 Criteria for evaluating effectiveness of BRL25000 on infections diseases in the field of surgery

Excellent	The principal symptoms and signs disappear completely within 5 days after onset of the treatment
Good	More than half of the symptoms and signs disappear within 7 days after onset of the treatment
Fair	Any one of the symptoms and signs disappear within 14 days after onset of the treatment
Poor	Either none of the symptoms and signs disappear or their aggravation is observed after 14 days

れ、そのうちの4例は外科的処置が行なわれず、本剤の投与のみで2例が著効、2例が有効と判定された。症例10は左下腿蜂巣炎で切開排膿後、本剤750mgが6日間投与されたが、軽度の発赤、腫脹、局所の熱感が続き、白血球数も13,300に増加していたため無効例とした(Table 5)。創感染6例では、1例(症例14)にのみ外科的処置が加えられたが、著効2例、有効4例で、全例が有効以上であった(Table 5)。乳腺炎、乳暈炎の4例では著効2例、有効2例であった(Table 5)。

各種膿瘍4例、肛門周囲膿瘍7例には、全例外科的処置が加えられたのち本剤が投与されたが、著効5例、有効5例、無効1例であった。無効例(症例27)は、病巣から分離された *S. epidermidis* が本剤に強い感受性を示すにもかかわらず、投薬期間中に不完全痔瘻が証明され炎症症状が消退しなかったものである(Table 5)。

以上33例の臨床効果をまとめるとTable 6に示すように著効15例、有効16例、無効2例であり、有効率は93.9%になる。

3. 細菌学的効果

本剤が投与された33例中23例の病巣から28株の細菌が分離された。そのうち20例が単独菌感染、3例が複数菌感染であった。分離菌は *S. aureus* 14株、*S. epidermidis* 4株、*E. coli* 5株、*K. aerogenes* 3株、*S. faecalis* 2株であった。

起炎菌別に臨床効果をみると、単独菌感染では、*S. aureus* 13株中著効7例、有効6例で、全例が有効以上であった。*S. epidermidis* は著効2例、無効1例、*E. coli* 2例では著効、有効が1例ずつ、*K. aerogenes* 1例は著効、*S. faecalis* 1例も有効であった。複数菌感染では *S. epidermidis*+*E. coli* が有効、*S. aureus*+*E. coli*+*K. aerogenes* が有効、*E. coli*+*K. aerogenes*

Table 5-1 Clinical results of BRL25000

Case No.	Name Age Sex	Diagnosis	Clinical isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (10^8 cells/ml)		Dosage schedule			Surgery	Clinical evaluation	Bacteriological effect	Side effect
				AMPC	BRL25000	Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dosage (g)				
1	M. T. 29 F	Felon on 1. finger	Unknown			187.5 \times 6	7	7.875	Incision & drainage	Good	Unknown	None
2	K. T. 47 F	Felon on 1. thumb	<i>S. epidermidis</i>			187.5 \times 6	6	6.75	Incision & drainage	Excellent	Eradicated	None
3	M. M. 18 M	Infectious atheroma on 1. auricle	<i>S. aureus</i>	50	1.56	187.5 \times 6	5	5.625	Incision & drainage	Good	Eradicated	None
4	K. Y. 20 F	Infectious atheroma on r. axilla	<i>S. aureus</i>	6.25	0.78	187.5 \times 4	6	4.5	Incision & drainage	Good	Eradicated	None
5	Y. S. 18 F	Infectious atheroma on back	<i>S. aureus</i>			187.5 \times 6	5	5.625	Incision & drainage	Excellent	Eradicated	None
6	D. A. 57 M	Carbuncle on r. thoracic wall	<i>S. aureus</i> *	>800	25	187.5 \times 6	5	5.625	(-)	Good	Eradicated	None
7	K. Y. 15 M	Furunculosis on bilateral leg and 1. thigh	<i>S. aureus</i>	6.25	1.56	187.5 \times 6	7	7.875	Incision & drainage	Excellent	Eradicated	None
8	N. M. 19 M	Furunculosis on bilateral thigh	<i>S. aureus</i>	50	3.12	187.5 \times 6	7	7.875	(-)	Excellent	Eradicated	None
9	Y. O. 51 F	Cellulitis on back of 1. hand	Unknown			187.5 \times 8	6	9.0	(-)	Good	Unknown	None
10	N. T. 55 M	Cellulitis on 1. leg	No growth			187.5 \times 4	6	4.5	Incision & drainage	Poor	Unknown	None
11	M. T. 15 M	Cellulitis on 1. leg	<i>S. aureus</i>	6.25	1.56	187.5 \times 6	6	6.75	(-)	Excellent	Eradicated	None

* β -lactamase producing strain (Chromogenic cephalosporin method)

Table 5 - 2 Clinical results of BRL25000

Case No.	Name Age Sex	Diagnosis	Clinical isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (10^6 cells/ml)		Dosage schedule:			Surgery	Clinical evaluation	Bacteriological effect	Side effect
				AMPC	BRL25000	Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dosage (g)				
12	D. K. 55 M	Cellulitis on r. side of neck and regional lymphadenitis	<i>S. epidermidis</i>	0.2		187.5 \times 6	6	6.75	Incision & drainage	Excellent	Eradicated	None
13	U. O. 75 F	Wound infection after r. radical mastectomy	<i>S. aureus</i>			375 \times 4	5	7.5	(-)	Excellent	Eradicated	None
14	M. S. 46 M	Postoperative wound infection on abdominal wall	<i>E. coli</i>	6.25	6.25	187.5 \times 6	7	7.875	Incision & drainage	Good	Eradicated	None
15	K. K. 28 M	Infectious stab wound on l. thigh	<i>S. aureus</i>			187.5 \times 6	7	7.875	(-)	Good	Eradicated	None
16	K. S. 37 M	Wound infection in oral cavity	Unknown			187.5 \times 6	4	4.5	(-)	Good	Unknown	None
17	Z. K. 48 M	Wound infection on l. palm	No growth			187.5 \times 4	6	4.5	(-)	Excellent	Unknown	None
18	K. M. 20 M	Postoperative wound infection on l. foot	<i>S. aureus</i> *	800	6.25	187.5 \times 4	6	4.5	(-)	Good	Eradicated	None
19	T. F. 33 F	Areolitis of r. breast	No growth			375 \times 4	7	10.5	Incision & drainage	Good	Unknown	None
20	H. T. 49 F	Areolitis of r. breast	Unknown			187.5 \times 6	7	7.875	(-)	Excellent	Unknown	None
21	H. O. 18 F	1. Purulent mastitis	No growth			187.5 \times 6	4	4.125	Puncture	Excellent	Unknown	Transient eruption
22	A. N. 44 F	1. Mastitis	Unknown			375 \times 3	10	11.25	(-)	Good	Unknown	None

* ϕ -lactamase producing strain (Chromogenic cephalosporin method)

Table 5-3 Clinical results of BRL25000

Case No.	Name Age Sex	Diagnosis	Clinical isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (10^8 cells/ml)		Dosage schedule			Surgery	Clinical evaluation	Bacteriological effect	Side effect
				AMPC	BRL25000	Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dosage (g)				
23	T. Y. 25 M	Abscess on r. buttock	No growth			375 \times 3	5	5.625	Incision & drainage	Good	Unknown	None
24	G. N. 51 M	Abscess of l. thigh and regional lymphadenitis	<i>S. aureus</i>	12.5	1.56	187.5 \times 6	7	7.875	Incision & drainage	Excellent	Eradicated	Upper abdominal pain
25	T. T. 50 F	Abscess on l. anterior thoracic wall	<i>S. aureus</i> *	400	3.12	375 \times 4	5	7.5	Incision & drainage	Excellent	Eradicated	None
26	K. Y. 69 F	Abscess on r. buttock	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>K. aerogenes</i> *	12.5 >800	12.5 6.25	187.5 \times 6	7	7.875	Incision & drainage	Good	Eradicated	None
27	M. H. 46 M	Periproctal abscess	<i>S. epidermidis</i>	<0.1	<0.1	375 \times 4	9	13.5	Incision & drainage	Poor	Unknown	None
28	T. S. 44 M	Periproctal abscess	<i>K. aerogenes</i> *	400	6.25	187.5 \times 6	7	7.875	Puncture	Excellent	Eradicated	None
29	I. M. 25 M	Periproctal abscess	<i>S. aureus</i>	12.5	1.56	187.5 \times 8	12	18.0	Incision & drainage	Good	Eradicated	None
30	T. W. 42 M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i>			187.5 \times 6	6	6.75	Incision & drainage	Excellent	Eradicated	None
31	Y. K. 26 M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> * <i>K. aerogenes</i> * <i>S. faecalis</i>	>800 800 1.56	50 3.12 0.78	187.5 \times 6	7	7.875	Incision & drainage	Excellent	Eradicated	None
32	K. I. 20 M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>			375 \times 4	9	13.5	Incision & drainage	Good	Eradicated	None
33	M. Y. 60 M	Periproctal abscess	<i>S. faecalis</i>	0.78	0.78	375 \times 3	10	11.25	Incision & drainage	Good	Eradicated	None

* β -lactamase producing strain (Chromogenic cephalosporin method)

Table 6 Clinical effectiveness in the field of surgery

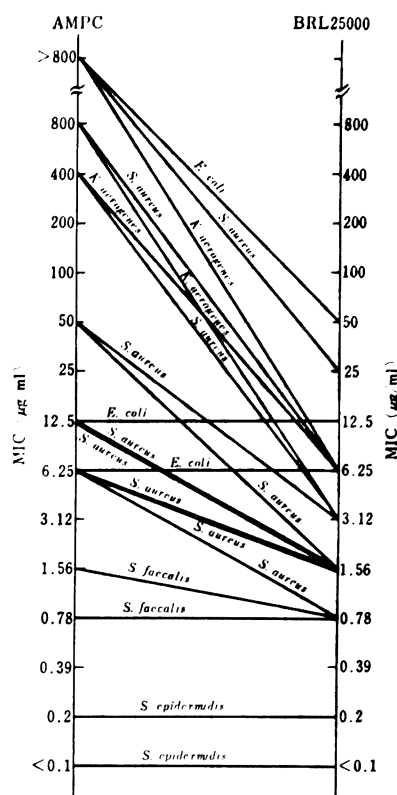
Infectious diseases	No. of cases	Clinical evaluation			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Wound infection	6	2	4		
Areolitis and mastitis	4	2	2		
Felon	2	1	1		
Cellulitis	4	2	1		1
Infectious atheroma	3	1	2		
Abscess	11	5	5		1
Furuncle and carbuncle	3	2	1		
Total number of cases	33	15 (93.9%)			2

+ *S. faecalis* が著効と判定された。

28 株中 20 株について AMPC および BRL25000 の MIC 値を、日本化学療法学会標準法に準じて測定した。10⁸ cells/ml 接種で、AMPC に 400 µg/ml 以上の耐性菌 7 株が、BRL25000 には 50 µg/ml 1 株、25 µg/ml 1 株、6.25 µg/ml 3 株、3.12 µg/ml 2 株の MIC 値を示し、7 株中 5 株 (71.4%) が 6.25 µg/ml 以下の感受性を示した。また、BRL25000、AMPC とともに 25 µg/ml 以上の MIC 値を示す低感受性菌は 20 株中 2 株 (10%) にすぎなかった。

細菌別に本剤および AMPC に対する感受性をみると、*K. aerogenes* は 3 株とも AMPC には MIC 400 µg/ml 以上の耐性菌であったが、本剤には、6.25 µg/ml 2 株、3.12 µg/ml 1 株で、3 株とも感受性であった。*S. aureus* は、14 株中 5 株が AMPC に対し MIC 50 µg/ml 以上の耐性菌であったが、本剤では、それぞれ、25、6.25、3.12 および 1.56 µg/ml の MIC 値で、5 株中 4 株が感受性を示した。*E. coli* は 3 株中 2 株は、AMPC、本剤とも、それぞれ 6.25、12.5 µg/ml であったが、1 株は AMPC 800 µg/ml 以上、本剤が 50 µg/ml の MIC 値で著しい低下がみられた。*S. epidermidis* は、2 株が両薬剤に 0.2 µg/ml 以下の高感受性菌であった。*S. faecalis* は 2 株とも両薬剤に感受性を示した (Fig. 3)。

Fig. 3 Cross sensitivity of AMPC and BRL 25000 against clinical isolates



なお、AMPC に対して 100 µg/ml 以上の耐性菌については β-ラクタマーゼの測定を行ない、β-ラクタマーゼ産生株を Table 5 に示した。

4. 副作用

本剤に由来すると考えられる副作用が 2 例にみられた。症例 21 では投与開始 2 日目に全身に粟粒大の皮疹が現われたが、特に処置することなく 3 日目には軽減、4 日目来院時にはほぼ消失していた。なお、本症例では、4 日目にすでに炎症症状が消退していたため、投薬は 4 日間で中止した。また、症例 24 では、投与 1 日目から本剤内服 2～3 時間後に、心窩部鈍痛を訴えたため健胃剤を併用したところ、心窩部痛が消失し、7 日間投薬を続けることができた。

なお、33 例中 8 例では、投薬前後の血液検査、肝機能、腎機能、血清電解質などの臨床検査が行なわれたが、本剤投与後に異常値を示した症例はなかった。

III. 考察

近年、無菌手術感染創、皮膚・軟部組織感染巣から、耐性ブドウ球菌、グラム陰性桿菌が証明される頻度が増

加しつある。耐性ブドウ球菌には、DMP-PC, MCI-PC あるいは MFI-PC などの耐性ブドウ球菌用 PC が用いられるが、グラム陰性桿菌には、主として ABPC をはじめとする β -ラクタム剤が用いられてきたため、これらに対する耐性菌も急速に増加している。その耐性機構の主因をなす β -ラクタマーゼに対する対策が検討されてきた。1972 年以来、グラム陽性菌、グラム陰性菌の産生する β -ラクタマーゼに安定性の高い Cephamycin 系抗生物質が次々に開発されているが、これらはいずれも注射薬であり外来治療を行なうには不便であった。

一方、既存の経口用 β -ラクタム剤も β -ラクタマーゼを抑制することができれば、耐性菌に対しても薬剤本来の抗菌力を復活するはずである。

1977 年、放線菌の代謝産物として発見された CVA は、多くのグラム陽性菌、グラム陰性菌の産生する β -ラクタマーゼを不可逆的に不活性化することが確認された。CVA それ自体の抗菌力は弱く単独では抗生物質として臨床応用できないが、 β -ラクタム剤と併用すれば β -ラクタム剤耐性のグラム陽性菌、陰性菌に優れた抗菌力を発揮する。

BRL25000 は、CVA と経口用 β -ラクタム剤のうち体内動態が CVA と類似する AMPC との合剤であるが、この際 *in vitro* で、CVA と AMPC の配合比が 1:2 である場合がもっとも抗菌力が強いことが証明されており、本剤 1 錠 375 mg 中 AMPC 250 mg, CVA 125 mg を含んでいる。

BRL25000 は、*S. aureus* などのグラム陽性菌、*E. coli* などをはじめとする多くの AMPC 感受性の *Enterobacteriaceae* に抗菌力を発揮するのはもちろんであるが、 β -ラクタマーゼを産生する *E. coli*, *K. aerogenes*,

P. mirabilis, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus* にも抗菌力を示すほか、嫌気性菌の *B. fragilis* にも抗菌力を有する。しかし、主に cephalosporinase 型の β -ラクタマーゼを産生するといわれる *P. morganii*, *P. inconstans*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* には抗菌力が弱い。

われわれの臨床治験例から分離された 20 菌株中、AMPC の MIC 値が 50 μ g/ml 以上の耐性菌は *S. aureus* 5 株、*E. coli* 1 株および *K. aerogenes* 3 株であった。しかし、これら 9 株に対する BRL25000 の MIC 値は、7 株が 6.25 μ g/ml 以下の感受性を示し、CVA が有効に作用していることを示した。

臨床成績でも 33 例中、有効以上が 31 例 (93.9%) であり、BRL25000 は各種の β -ラクタム剤耐性菌感染症の治療に有用性があると思われる。

文 献

- 1) 第 29 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム、BRL25000。1981
- 2) ROLINSON, G. N.: The history and background of Augmentin. In: Augmentin: Clavulanate-potentiated amoxicillin: Proceedings of the First Symposium, Excerpta Medica, Amsterdam (ROLINSON, G. N. & A. WATSON, ed.) pp. 3~7, 1980
- 3) 横田 健: β -lactamase 阻害剤と β -lactamase 抵抗性薬剤の将来。日本臨床 39(1): 10~17, 1981
- 4) DUMON, L.; P. ADRIAENS, J. ANNE & H. EYSEN: Effect of clavulanic acid on the minimum inhibitory concentration of benzylpenicillin, ampicillin, carbenicillin, or cephalothin against clinical isolates resistant to beta-lactam antibiotics. Antimicrob. Agents & Chemother. 15(2): 315~317, 1979

CLINICAL TRIALS OF BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) ON INFECTIOUS DISEASES OF THE SKIN AND SOFT TISSUES

KATSUJI SAKAI, MIKIO FUJIMOTO and TAKAMI UEDA

Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

TAKEYA SASAKI and SADAKUNI MAEDA

Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

AKIRA SAWADA

Department of Surgery, Osaka City Momoyama Hospital

AKINORI MASADA and KEINOSUKE MATSUMOTO

Department of Surgery, Joto Chuo Hospital

YUZURU MORIMOTO

Department of Surgery, Morimoto Hospital

SUSUMU DOI

Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

Serum levels and urinary excretion and biliary levels of BRL25000 comprising amoxicillin (AMPC) and clavulanic acid (CVA) were investigated in a healthy adult volunteer and six patients with biliary drainage.

The peak serum concentrations were 6.30 $\mu\text{g/ml}$ of AMPC and 2.50 $\mu\text{g/ml}$ of CVA at one hour after 375 mg oral administration of BRL25000 in the healthy volunteer, however those of the six patients appeared 2~4 hours after administration and were lower than that of the healthy volunteer.

The biliary levels of BRL25000 were investigated in the six patients with biliary drainage after oral administration. In 4 cases given 375 mg of BRL25000, the range peak levels were 1.9~0.8 $\mu\text{g/ml}$ of AMPC and 0.3~0.1 $\mu\text{g/ml}$ of CVA, in 2 cases given 750 mg of BRL25000, the peak levels were 1.4, 1.3 $\mu\text{g/ml}$ of AMPC and 0.4, 0.3 $\mu\text{g/ml}$ of CVA.

BRL25000 was given to 33 patients with skin and soft tissue infections in the field of surgery. The therapeutic results were excellent in 15, good in 16 and poor in 2 cases, showing an efficacy rate of 93.9%.

The MICs of BRL25000 for 13 of 20 strains isolated from 33 cases were markedly reduced compared with those of AMPC.

As for side effects, upper abdominal pain in one and transient skin rash in one case were observed, laboratory finding were almost within normal limits after treatment.

BRL25000 seems to be a useful antibiotics for skin and soft tissue infection in the field of surgery, especially in cases of infections caused by β -lactamase producing organisms.