

## BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の外科領域における臨床的研究

山本 泰寛・山本 博・志村 秀彦

福岡大学医学部第一外科学教室

$\beta$ -lactamase inhibitor の Clavulanic acid (CVA) と Amoxicillin (AMPC) 1:2 の合剤である BRL25000 についてわれわれは外科領域感染症の 11 例に使用し、次のような成績を得た。

11 例中基礎疾患として悪性腫瘍をもつものが 4 例あった。腫瘍 6 例、創感染 3 例、胆のう炎 1 例、尿路感染症 1 例に対して、BRL25000 を 1 回量 375 mg を 1 日 3~4 回経口的に 3~16 日間投与し次のような結果を得た。有効 8 例、やや有効 1 例と無効 1 例、不明 1 例であった。やや有効 1 例と無効 1 例は会陰部膿瘍と腹腔内膿瘍であり、また不明の 1 例は BRL25000 の 3 日投与により下痢を来たしたため投薬を中止したものである。この症例は胃潰瘍術後の尿路感染症であったが、これを除外すると有効率は 80% であった。

細菌学的検索では *E. coli* 5 株、*E. cloacae*、*P. mirabilis*、*P. maltophilia*、*S. aureus*、*S. epidermidis* 各々 1 株で計 6 種 10 株が起因菌として検出された。投薬後 *P. mirabilis*、*S. epidermidis* 各 1 株が残存したが、他の菌はすべて除菌された。

副作用は、下痢を来たした上記の 1 例のみで胃腸障害、アレルギー様反応などは経験しなかった。また臨床検査成績においても特に本剤によると思われる異常所見は認められなかった。

以上の成績より外科領域感染症に BRL25000 の有用性について満足すべき結果を得た。

Clavulanic acid (CVA) は *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 により産生される抗生物質で英國ビーチャム研究所で開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤である。CVA そのものは抗菌力が弱いため、単独では抗菌剤としての臨床的価値は低いが、細菌が産生する  $\beta$ -lactamase と不可逆的に結合してその働きを阻害するので、 $\beta$ -lactam 系抗生素と併用すると、 $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても、 $\beta$ -lactam 系抗生素に本来の抗菌力を発揮させることが可能である<sup>1,2)</sup>。

CVA と併用されるべき  $\beta$ -lactam 抗生剤としては Amoxicillin (AMPC) が内服 Penicillin 中最も優れており、BRL25000 は AMPC 2 と CVA 1 の割合の配合剤である。これは各種臨床分離株を用いた AMPC と CVA の種々の組合せ濃度での *in vitro* 抗菌データおよび CVA 濃度を有効かつ最小限にすることから、この配合比が設定されたものである。

AMPC との併用により本来の抗菌作用を示すだけでなく、さらに AMPC 耐性菌はもちろん *K. pneumoniae*、*B. fragilis* にまで抗菌スペクトラムが拡大された<sup>3,4)</sup>。臨床薬理学的には AMPC、CVA とともに、経口投与により高い血中濃度が得られ、吸収後ピークに達するまでの時間、血中半減期および尿中排泄などのパターンは類似している<sup>5)</sup>。毒性についても特に問題となるような所見は得られていない<sup>5)</sup>。以上の事実からわれわれは BRL

25000 を外科領域の感染症に使用して、その有用性について検討を加えたので報告する。

## I. 臨床使用成績

## 1. 対象

昭和 55 年 5 月より、昭和 56 年 2 月までの間に福岡大学第一外科に入院した外科領域の感染症 11 例に BRL 25000 を投与し、検討を加えた。対象症例は男性 6 例、女性 5 例であり、年齢は 10 歳から 76 歳までであった。対象となった感染症は Table 1 に示すとおりである。

## 2. 投与方法

BRL25000 を 1 回 375 mg、1 日 4 回経口的に 10 症例に投与した。小児の 1 例 (10 歳) には、1 回 375 mg を 1 日 3 回投与した。投与期間は 3 日より 16 日間であった。1 症例 (No. 6) は BRL25000 を 375 mg、1 日 4 回投与したところ 3 日目に激しい下痢を起こしたので中止した。中止により直ちに下痢は改善された。

## 3. 効果判定基準

効果判定は下記の基準によって行なった。

著効 (excellent) : (1) 自覚的所見の消失、(2) 他覚的所見の正常化、および (3) 起炎菌の消失、減少のいずれもが 3 日以内に認められた場合。

有効 (good) : 5 日以内に自他覚所見の改善、正常化、または起炎菌の消失または減少が認められた場合。

Table 1 Clinical results of BRI-25000

No.	Case	Infectious disease (Primary disease)	Organism isolated			Sensitivity (Disc)			Administration		Clinical effect	Side effect
			Before	After	AMPC	ABPC	CEx	Dose (mg × time)	Days			
1	S.Y. 60 F	Perineal abscess (Rectal ca. with D.M.)	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	++ ++	++ ++	++ -	++	375×4	16	Fever → Pain → Pus ↑ Redness →	Poor	-
2	A.K. 16 M	Periproctal abscess (Internal haemorrhoid)	(-)	(-)	/	/	/	375×4	10	Redness ↓ Pain ↓ Swelling ↓ Pus ↓ Fever ↓ Pus ↓	Good	-
3	Y.K. 48 M	Wound infection (Internal haemorrhoid)	<i>E. coli</i>	(-)	++	++	++	375×4	7	Fever ↓ Pain ↓ Swelling ↓ Pus ↓	Good	-
4	M.Y. 53 F	Wound infection (Hernia of the abdominal wall)	<i>E. coli</i>	(-)	+	+	++	375×4	12	Redness ↓ Fever ↓ Pain ↓ Pus ↓	Good	-
5	Y.M. 53 F	Cholecystitis (Cholelithiasis)	ND	ND				375×4	5	Pain ↓ Fever ↓ Vomiting ↓ WBC ↓	Good	-
6	S.N. 76 M	U.T.I. (Ulcer of the stomach)	<i>E. cloacae</i>	ND	-	-	-	375×4	3	Pain ↑ Urine uncleared Donee → ++	Unknown	Diarrhea 3rd day
7	J.I. 53 M	Wound infection (Ca. of the stomach)	(-)	(-)	/	/	/	375×4	5	Fever ↓ Pus ↓ Pain ↓	Good	-
8	T.Y. 10 M	Intraabdominal abscess (Appendicitis)	<i>E. coli</i>	(-)	++	++	++	375×3	3	Fever ↓ Pus ↓	Good	-
9	M.N. 75 F	Intraabdominal abscess (Acute necrotising pancreatitis)	<i>S. aureus</i> <i>P. malophilia</i>	<i>Candida</i> (+)	-	-	-	375×4	7	Fever ↓ Pus ↓	Fair	-
10	B.N. 55 M	Perineal abscess (Perineal fistel)	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	++	++	++	375×4	13	Pain ↓ Pus ↓ Redness ↓	Good	-
11	Y.S. 46 F	Intraabdominal abscess (Colon cancer)	<i>E. coli</i>	(-)	++	++	-	375×4	5	Fever ↓ CRP (+) → (±) Pus ↓	Good	-

ND : Not done

やや有効 (fair) : 7日以内に自他覚所見の改善, 正常化がみられた場合。

無効 (poor) : 7日すぎても上記3項目のいずれにも改善が認められなかつたか, または増悪した場合。

#### 4. 使用成績

上記の効果判定基準より Table 2 に示すように, abscess の6例中4例に有効であり, 1例にやや有効, 1例に無効であった。また胆のう炎の1例は細菌学的効果は不明であったが, 臨床的には有効であった。尿路感染症の1例は副作用のために投薬を中止したので効果判定は不明であった。すなわち効果判定のできた10例中8例に有効であり, 有効率は80%であった。

次いで細菌学的効果は Table 3 に示すとおりで6種10株を起炎菌として分離し, *P. mirabilis* の1株と *S. epidermidis* の1株は投与後も残存したが, 他の菌種はいずれも消失したので不明例を除いた除菌率は77.8%であった。

#### 5. 副作用

副作用は1例に下痢を来たしたのみである。この症例は胃切除後, 尿路感染症を合併したので BRL25000 375 mg を1日4回, 3日間投与したところ下痢を来たした

ために投与を中止したものである。投与中止後直ちに下痢は改善されたので, この薬剤による副作用と判断した。

他の症例では, 胃腸障害やアレルギー様の皮疹, ショックなどの副作用はいずれも経験せず, また検査成績においても, BRL25000 投与後に特記すべき異常値を示した症例はなかった。

#### II. 考案

Amoxicillin (AMPC) は Ampicillin (ABPC) と近似の化学構造をもつ広域合成ペニシリンであり消化管より吸収がよく, ABPC より高い血中濃度を示すことを特徴としており, 経口的抗菌剤として細菌感染症に対し広く使用されている。しかし最近, 耐性菌の増加に伴って, その臨床効果は勿論適用範囲が狭められる傾向にある。この度, 英国ピーチャム研究所で開発されたクラブラン酸 (CVA) は  $\beta$ -lactamase を選択的に阻害する物質として注目されている。BRL25000 はこの CVA と AMPC を 1:2 の割合で配合された経口抗菌剤であり, CVA が  $\beta$ -lactamase 産生菌に先ず作用して  $\beta$ -lactamase を不活性化し, AMPC がターゲット酵素である細菌の架橋形成酵素に作用し易くするものであり, 両者の

Table 2 Overall clinical effects of BRL25000

Infectious disease	No. of cases	Good	Fair	Poor	Unknown
Abscess	6	4	1	1	
Wound infection	3	3			
Cholecystitis	1		1		
UTI	1				1
Total	11	8	1	1	1

Table 3 Bacteriological effects of BRL25000

Isolated organism	No. of Strains	Eradicated	Persisted	Unknown
<i>E. coli</i>	5	5		
<i>E. cloacae</i>	1			1
<i>P. mirabilis</i>	1		1	
<i>P. maltophilia</i>	1	1		
<i>S. aureus</i>	1	1		
<i>S. epidermidis</i>	1		1	
Total	10	7	2	1

Table 4 Laboratory findings before and after administration of BRL25000

No.	WBC (/mm <sup>3</sup> )		GOT (U.)		GPT (U.)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	11,800	27,100	20	28	9	11	9	11	0.8	0.7
2	11,100	5,400	16	17	17	17	13	12	0.9	0.8
3	13,000	4,000	18	17	12	15	14	13	0.9	0.7
4	8,300	7,000	13	12	10	5	12	12	0.8	0.9
5	11,200	7,900	12	16	13	13	12	9	1.2	1.0
6	13,400	5,000	32	35	15	15	12	14	0.9	1.2
7	9,100	7,200	18	19	9	17	18	16	0.8	0.7
8	15,000	5,400	25	26	13	15	10	10	0.8	0.7
9	12,600	12,200	17	20	8	5	32	27	0.9	1.1
10	7,200	5,400	30	22	13	15	15	15	1.0	1.0
11	8,600	4,500	41	63	16	32	5	12	0.6	0.9

B : Before, A : After

配合により抗菌作用は著しく増強されるわけである。また抗菌スペクトルも AMPC 本来のそれを拡大し *K. pneumoniae*, *B. fragilis* にまでに及ぶに至った。例えば AMPC の MIC が 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上である *B. fragilis* に対し, CVA との併用により 1.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に、また *K. pneumoniae* に対しても AMPC の MIC 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上のものが BRL25000 では 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と抗菌作用の著しい増加がみられている。この両細菌は腹部の外科的感染症の重要な起炎菌として注目されており、経口合成 penicillin 合剤である BRL25000 の臨床的価値は大きいと思われる。われわれが経験した 11 例の外科的感染症について除菌率約 78%, 有効率 80% と著しい臨床効果が得られている。無効例は糖尿病を合併した直腸癌の術後会陰部膿瘍で、*E. coli* と *P. mirabilis* を検出した症例であるが、本剤を 16 日間投与したところ *E. coli* は消失したが、*P. mirabilis* が残存し、さらに *P. aeruginosa* の感染が起った症例であり、おそらく生体側にその原因があったものと思われる。副作用としてわれわれは 1 例に下痢を認めたが、他の報告にあるような発疹、消化器障害などはなく、極めて安全に使用し得たものとして信じている。

## 文 献

- 1) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD : *In vitro* study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxycillin, and carbenicillin. *Antimicr. Agents & Chemoth.*, 13(3) : 389-393, 1978.
- 2) READING, C. & M. COLE : Clavulanic acid : a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicr. Agents & Chemoth.* 11(5) : 852-857, 1977.
- 3) COMBER, K. R.; R. HORTON, L. MIZEN, A. R. WHITE & R. SUTHERLAND : Activity of amoxicillin/clavulanic acid (2 : 1) [BRL25000, Augmentin] *in vitro* and *in vivo*. *Current Chemotherapy and Infectious Disease* 1 : 343-344, 1980.
- 4) WÜST, J. & T. D. WILKINS : Effect of clavulanic acid on anaerobic bacteria resistant to beta-lactam antibiotics. *Antimicr. Agents & Chemoth.* 13(1), 130-133, 1978.
- 5) 第 29 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム, BRL25000. 1981.

## CLINICAL STUDIES OF BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) IN SURGICAL FIELD

YASUHIRO YAMAMOTO, HIROSHI YAMAMOTO and HIDEHIKO SHIMURA

The First Department of Surgery, Fukuoka University School of Medicine

BRL25000 (amoxicillin and clavulanic acid in the ratio 2:1) was administered 1,125 mg~1,500 mg per day for 3~16 days to 11 patients (6 abscess, 3 wound infections, 1 cholecystitis and 1 urinary tract infection).

The response to therapy was assessed as good in 8(80%) fair and poor in 2 (20%) with abdominal abscess and perineal abscess, and unassessable in one due to diarrhea (third day). Overall the clinical efficacy was 80% (8/10).

The following bacterial species were eradicated after treatment: *E. coli* (5 strains), *S. aureus*, *P. maltophilia*, with the exception of *P. mirabilis* and *S. epidermidis*.

A side effect was observed in one patient with diarrhea but no severe side effect and no laboratory abnormality was found.

From these results, BRL25000 will be useful in this field.