

## 尿路感染症に対する BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的・臨床的検討

酒井 茂・熊本 悦明・西尾 彰  
丸田 浩・長谷川昌子  
札幌医科大学泌尿器科学教室  
(主任：熊本悦明教授)

新しい  $\beta$ -lactamase 阻害剤 Clavulanic acid と Amoxicillin (AMPC) の配合剤である BRL25000 について基礎的・臨床的検討を行ない以下の結果を得た。

(I) 抗菌力 (MIC) : MIC は BRL25000 および Amoxicillin (AMPC) の両剤について検討した。*E. coli* では、両剤とも  $12.5 \mu\text{g/ml}$  にピークを示すものの、AMPC では2峰性に分布した。BRL25000 に対しては、AMPC に対し  $200 \mu\text{g/ml}$  以上を示した株も  $100 \mu\text{g/ml}$  以下に分布し、BRL25000 が AMPC よりも優れた抗菌力を示した。*P. mirabilis*, Indole (+) *Proteus sp.* も *E. coli* と同様の傾向を示した。*K. pneumoniae* では全株 AMPC に耐性であったが、BRL25000 に対しては、これらすべてが  $100 \mu\text{g/ml}$  以下に分布した。*Enterobacter sp.*, *P. aeruginosa* は全株が両剤に耐性であったが、*S. marcescens* は、AMPC 耐性株は BRL25000 に対し、MIC の低下を示したが、感受性株では両剤間に差は認められなかった。

(II) 臨床成績 : 尿路感染症 17 例に対する有効率は、急性単純性膀胱炎 9 例中、著効 8 例、有効 1 例で 100% であり、複雑性尿路感染症 8 例中著効 4 例、有効 3 例、無効 1 例で 87.5% であった。尿路感染症全体の有効率は 94.1% (16/17) であった。臨床分離菌の MIC を同時に測定したところ、有効例では、MIC はすべて  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下 ( $10^6$  cells/ml 接種菌量) であり、MIC と臨床効果に高い相関性が得られた。副作用は 1 例に胃部不快感および下痢がみられた。

BRL25000 は、英国ビーチャム社で開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid と Amoxicillin (AMPC) の 1 : 2 の配合剤である。Clavulanic acid および AMPC の構造式は Fig. 1 に示す。

本剤の特徴は細菌が  $\beta$ -lactam 抗生剤を不活化するために産生する  $\beta$ -lactamase と Clavulanic acid が不可逆的に結合したとき、 $\beta$ -lactam 抗生剤に本来の抗菌力を発揮させることができるとされている<sup>1)</sup>。

今回われわれは、本剤につき基礎的・臨床的検討を行なう機会を得たので、その結果を報告する。

### I. 材料ならびに方法

#### 1. 抗菌力

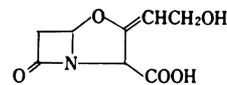
尿路感染症を有する患者尿より分離した教室保存株のうち、*Escherichia coli* (以下 *E. coli*) 25 株、*Proteus mirabilis* (以下 *P. mirabilis*) 25 株、Indole (+) *Proteus species* (以下 Indole (+) *Proteus sp.*) 25 株、*Klebsiella pneumoniae* (以下 *K. pneumoniae*) 24 株、*Enterobacter species* (以下 *Enterobacter sp.*) 25 株、*Serratia marcescens* (以下 *S. marcescens*) 25 株、および *Pseudomonas aeruginosa* (以下 *P. aeruginosa*)

sa) 24 株について日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従って最小発育阻止濃度 (MIC) を AMPC を比較薬剤として測定した。なお、BRL25000 については  $100 \mu\text{g/ml}$  まで MIC を測定し、それ以上は実施しなかった。

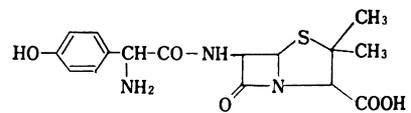
#### 2. 臨床的検討

昭和 55 年 7 月から昭和 56 年 1 月まで、札幌医科大学泌尿器科外来通院患者および入院患者で、尿路感染症

Fig. 1 Chemical structures of clavulanic acid and amoxicillin



Clavulanic acid



Amoxicillin

Fig. 2 Antibacterial activity to *E. coli* (25 strains)

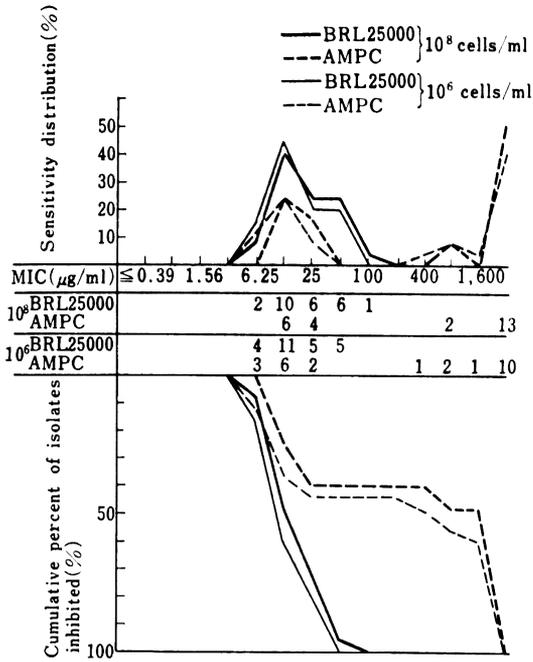


Fig. 4 Antibacterial activity to *P. mirabilis* (25 strains)

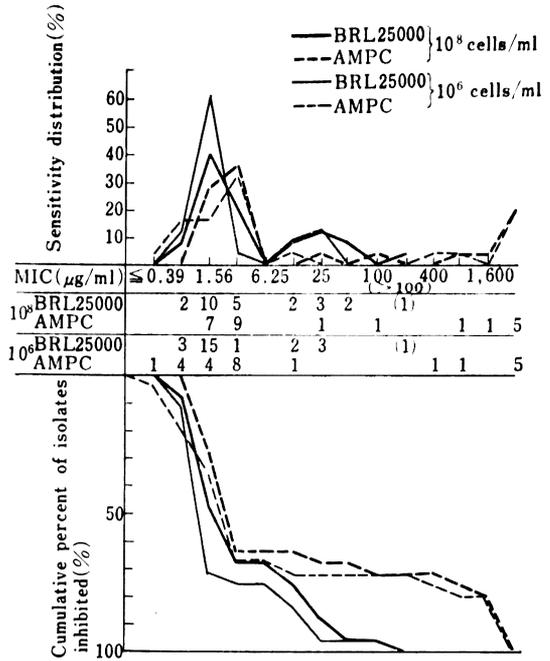


Fig. 3 Antibacterial activity to *K. pneumoniae* (24 strains)

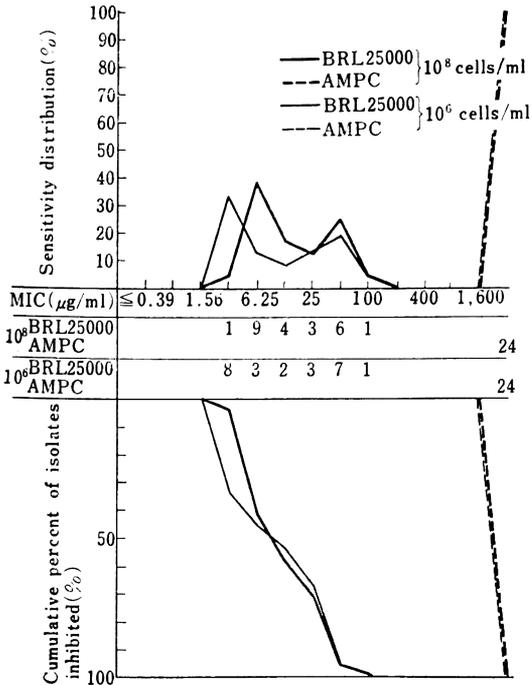


Fig. 5 Antibacterial activity to indole (+) *Proteus* sp. (25 strains)

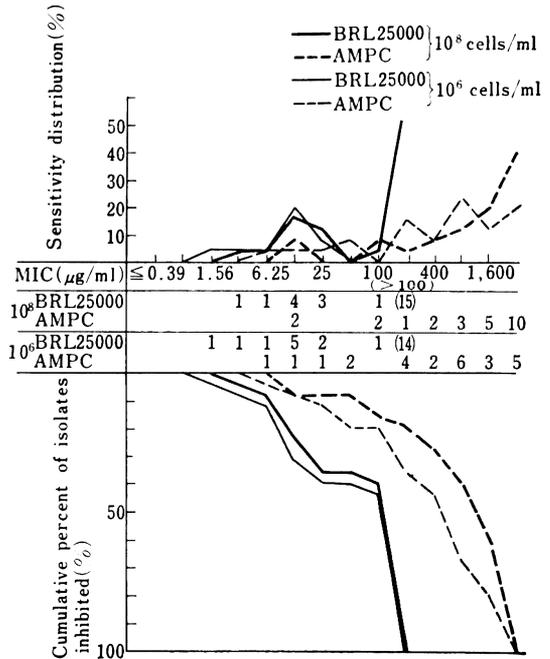


Fig. 6 Antibacterial activity to *Enterobacter* sp. (25 strains)

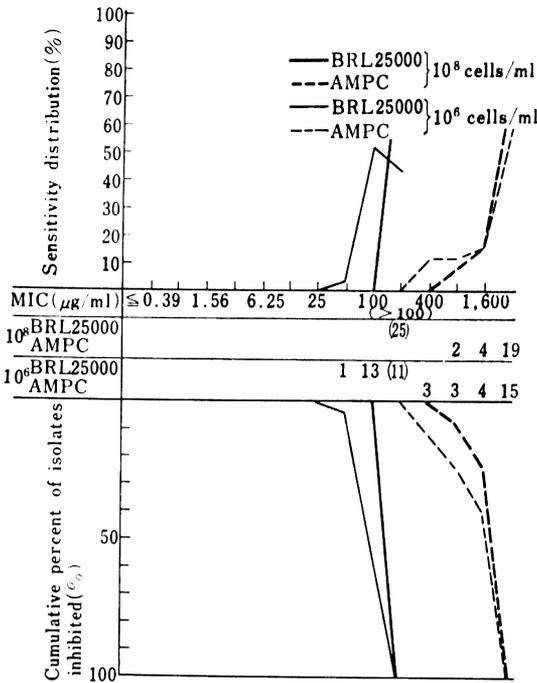


Fig. 8 Antibacterial activity to *S. marcescens* (25 strains)

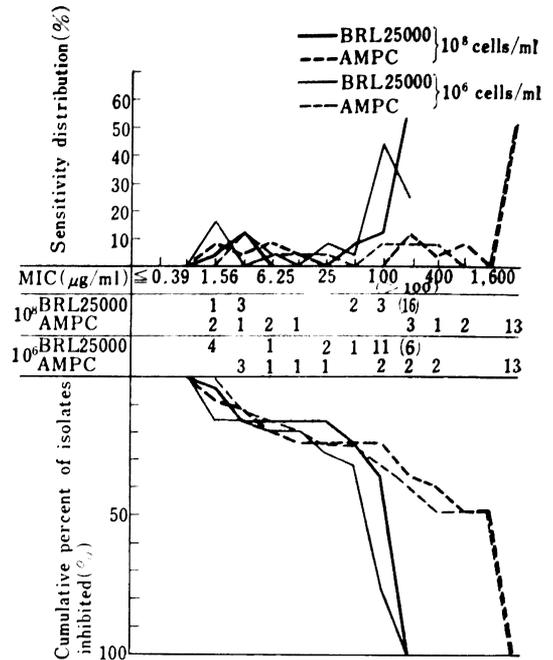
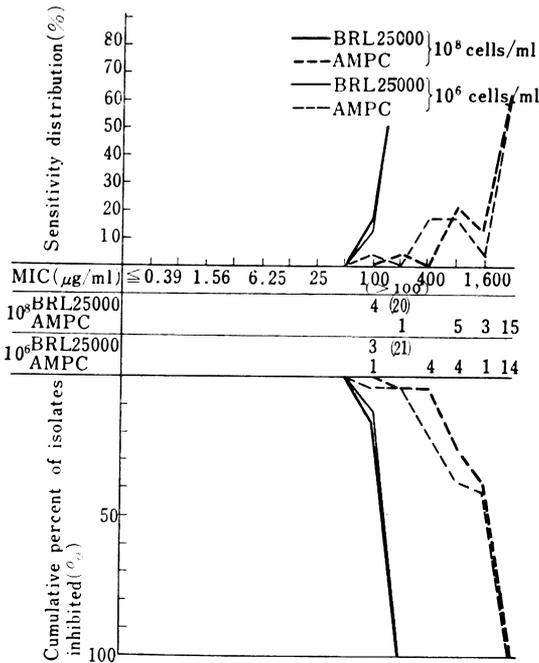


Fig. 7 Antibacterial activity to *P. aeruginosa* (24 strains)



を有する 17 例に BRL25000 を投与した。急性単純性膀胱炎 9 例、慢性複雑性膀胱炎 5 例、慢性複雑性腎盂腎炎 3 例である。性別は男性 6 例、女性 11 例で、年齢は 22 歳～75 歳であった。投与量および投与方法は急性単純性膀胱炎症例には BRL25000 (375 mg 錠) を 1 日 3～4 回、3～4 日間、複雑性尿路感染症症例には、1 日 3～4 回、3～6 日間、経口投与した。臨床効果判定は、“UTI 薬効評価基準第Ⅱ版”<sup>3)</sup> に従って行なった。

副作用については、自覚症状、所見のほか投与前後に一般臨床検査を施行し、比較検討した。

II. 成績

(1) 抗菌力

教室保存株に対する MIC 測定の成績は、Fig 2～8 に示した。*E. coli* (25 株) (Fig. 2) では、AMPC に対し 2 峰性の分布を示した。すなわち、AMPC 感受性株は 12.5 μg/ml にピークを示し、耐性株は、10<sup>8</sup> cells/ml にて 400 μg/ml 以上、10<sup>6</sup> cells/ml にて、200 μg/ml 以上に分布したが、BRL25000 では、12.5 μg/ml をピークとする一峰性の分布を示した。この結果は、AMPC 耐性株のすべてが、BRL25000 では MIC 低下を示し、一部はなお 100 μg/ml 以上の MIC を示すものの、BRL 25000 の β-lactamase 阻害剤と AMPC との合剤という特徴が顕著にあらわれている。

Table 1 MIC<sub>50</sub> of BRL25000 and AMPC

Organism	Antibiotics	MIC <sub>50</sub>	
		10 <sup>8</sup> cells/ml ( $\mu$ g/ml)	10 <sup>9</sup> cells/ml ( $\mu$ g/ml)
<i>E. coli</i>	BRL25000	25	12.5
	AMPC	>1,600	800
<i>K. pneumoniae</i>	BRL25000	12.5	12.5
	AMPC	>1,600	>1,600
<i>P. mirabilis</i>	BRL25000	3.13	1.56
	AMPC	3.13	3.13
Indole (+) <i>Proteus sp.</i>	BRL25000	> 100	> 100
	AMPC	1,600	800
<i>Enterobacter sp.</i>	BRL25000	> 100	100
	AMPC	>1,600	>1,600
<i>P. aeruginosa</i>	BRL25000	> 100	> 100
	AMPC	>1,600	>1,600
<i>S. marcescens</i>	BRL25000	> 100	100
	AMPC	>1,600	>1,600

*K. pneumoniae* (24 株) (Fig. 3) では、AMPC に対しては全株高度耐性であるが、BRL25000 では全株が 100  $\mu$ g/ml 以下に分布し、そのピークは 10<sup>8</sup> cells/ml で 6.25  $\mu$ g/ml、10<sup>9</sup> cells/ml で 3.13  $\mu$ g/ml ときわめて良好な感受性を示している。この結果は、*E. coli* でみられた BRL25000 の特徴がより顕著にあらわれている。

*P. mirabilis* (25 株) (Fig. 4) では AMPC に対する MIC は 0.39  $\mu$ g/ml~1,600  $\mu$ g/ml 以上に、BRL25000 に対する MIC は 0.78  $\mu$ g/ml~>100  $\mu$ g/ml に広く分布している。BRL25000 に対する MIC では、AMPC に対し 100  $\mu$ g/ml 以下の MIC を示した株は BRL25000 に対し 1~2 段階程度の MIC 低下を示しているが、100  $\mu$ g/ml 以上の高度耐性株には、両剤間には差は認められない。

Indole (+) *Proteus sp.* (25 株) (Fig. 5) でも、AMPC に対しては 6.25~1,600  $\mu$ g/ml 以上に、BRL25000 に対しては 3.13~>100  $\mu$ g/ml と広く分布し、MIC の傾向は *P. mirabilis* とほぼ同様である。

*Enterobacter sp.* (25 株) (Fig. 6), *P. aeruginosa* (24 株) (Fig. 7) では、AMPC に対しては、全株が 100  $\mu$ g/ml 以上の高度耐性株であり、BRL25000 に対しては、若干の MIC の低下をみるものの、感受性を示すには至らない。

*S. marcescens* (25 株) (Fig. 8) では、AMPC, BRL

25000 とともに 2 峰性分布を示すが、感受性株はおよそ 20% にすぎない。AMPC 耐性株は 10<sup>8</sup> cells/ml で 100  $\mu$ g/ml 以上に分布したが、これらは BRL25000 では 2 段階程度 MIC の低下を示すものの、10<sup>8</sup> cells/ml でも 25  $\mu$ g/ml 以上に分布した。

以上の MIC 測定の結果を MIC<sub>50</sub> でみると (Table 1), AMPC と BRL25000 の両剤に感受性を示す株は *P. mirabilis* のみであった。一方 *E. coli* および *K. pneumoniae* は、AMPC に対する MIC<sub>50</sub> は 800~1,600  $\mu$ g/ml 以上と高度耐性を示すが、BRL25000 は 12.5~25  $\mu$ g/ml の MIC<sub>50</sub> で、明らかな MIC の低下を示し、これらの菌種に対しては BRL25000 の特徴が著明に示されている。これに対し、Indole (+) *Proteus sp.*, *Enterobacter sp.*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* は、BRL25000 では AMPC よりも若干の MIC<sub>50</sub> の低下を認めるものの、両剤に対してもほぼ耐性である。

## (2) 臨床成績

急性単純性膀胱炎 9 例の臨床使用成績を、Table 2 に一覧した。総合臨床効果は Table 3 に示すように、著効 8 例、有効 1 例で総合有効率は 100% であった。

細菌学的効果は Table 4 に示すとおりである。起炎菌の菌種は *E. coli* 7 株、*S. epidermidis* 1 株、*P. mirabilis* 1 株であり、計 9 株全株が消失し、除菌率は 100% であった。なお、*E. coli* 7 株のうち 1 株 (Case No. 9) は、AMPC に対する MIC が 1,600  $\mu$ g/ml (10<sup>8</sup> cells/ml) であったが BRL25000 に対する MIC は 12.5  $\mu$ g/ml であり、4 日間投与にて菌は消失した。

複雑性尿路感染症 8 例の成績は Table 5 に示すとおりである。総合臨床効果は Table 6 に示すとおりで、著効 4 例、有効 3 例、無効 1 例となり総合有効率は 87.5% であった。

疾患病態群別の効果判定は、Table 7 に示すとおりである。全例単独感染例で、第 1 群から 4 群にわたり、第 1 群では 100% (3/3)、第 2 群で 0% (0/1)、第 3 群では 100% (2/2)、第 4 群では 100% (2/2) であった。

細菌学的効果は Table 8 に示すとおりである。起炎菌の菌種は *E. coli* 3 株、*P. vulgaris* 1 株、*P. mirabilis* 1 株、*S. marcescens* 1 株、*S. aureus* 1 株、*Streptococcus-D* 1 株、計 8 株のうち、*S. marcescens* 1 株が存続した以外は全株が消失し、除菌率は 87.5% であった。なお *E. coli* 3 株のうち 1 株 (Case No. 16)、*S. marcescens* 1 株 (Case No. 15) ならびに *P. vulgaris* 1 株 (Case No. 13) は AMPC 高度耐性菌であったが、BRL25000 は、これらの AMPC 耐性の *E. coli* と *P. vulgaris* に対し、有効に作用し、著効または有効の臨

Table 2 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis patients treated with BRL25000

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms	Pyuria*	Species*	Bacteriuria				Evaluation**		Side effect		
				Dose (g x day)	Route	Duration (days)				Count (/ml)	A M P C	MIC (µg/ml)	UT I	D r				
1	26	F	Acute cystitis	0.375x3	P.O.	5	+	++	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	6.25	3.13	6.25	6.25	6.25	Excellent	Excellent	-
2	30	F	Acute cystitis	0.375x3	P.O.	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	Excellent	Excellent	-
3	32	F	Acute cystitis	0.375x3	P.O.	3	++	+	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	Excellent	Excellent	-
4	33	F	Acute cystitis	0.375x4	P.O.	4	+	++	<i>P. mirabilis</i>	>10 <sup>5</sup>	1.56	0.78	1.56	1.56	1.56	Good	Excellent	Stomach discomfort Diarrhea
5	54	F	Acute cystitis	0.375x3	P.O.	3	+	+	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	1.600	6.25	12.5	6.25	6.25	Excellent	Excellent	-
6	56	F	Acute cystitis	0.375x3	P.O.	3	++	+++	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	Excellent	Excellent	-
7	57	F	Acute cystitis	0.375x3	P.O.	3	+	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	-	-	-	-	-	Excellent	Excellent	-
8	70	F	Acute cystitis	0.375x3	P.O.	4	+	+	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	Excellent	Excellent	-
9	75	F	Acute cystitis	0.375x3	P.O.	4	+	++	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	>1.600	1.600	12.5	12.5	12.5	Excellent	Excellent	-

\* Before treatment  
After treatment

\*\* UTI : Criteria by the committee of UTI  
Dr. : Dr's evaluation

Table 3 Overall clinical Effect of BRL25000 in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	8	1								9
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Effect on pain on micturition		9 (100%)									Patient total 9
Effect on pyuria		9 (100%)									
Excellent					8 (89%)			Overall effectiveness rate 9 / 9 (100%)			
Moderate					1 (11%)						
Poor (including Failure)											

Table 4 Bacteriological response to BRL25000 in acute uncomplicated cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted
<i>E. coli</i>	7	7 (100)	0
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)	0
Total	9	9 (100)	0

床効果を示した。

副作用としては、自覚症状として、1例 (Case No. 4) に投与2日目に胃部不快感と下痢がみられたが、投与中止に至ることなく、投与終了とともに症状は消失した。血液生化学的検査については、Table 9 に投薬前後の検査値を一覧した。Al-P 上昇が1例 (Case No. 14) にみられたが、いずれも基礎疾患によるもので、本剤とは無関係と考えられた。

### III. 考 察

ペニシリン系およびセフェム系の  $\beta$ -lactam 系抗生剤は、その作用機序から質的選択毒性のある化学療法剤であり、薬物アレルギー以外の副作用をほとんど有しないことから、現在広く臨床使用されている。一方、これらの抗生剤の使用増加に伴い、耐性菌の出現が問題となっており、耐性菌に対する対策が臨床に必要とされている。グラム陽性、陰性菌を問わず、 $\beta$ -lactam 系抗生剤に対

する耐性のほとんどは、菌の産生する  $\beta$ -lactamase による加水分解であることが知られている<sup>4,5)</sup>。

したがって、その対策としては  $\beta$ -lactamase に分解されない薬剤を開発する方法と、 $\beta$ -lactamase 阻害剤を併用して既存の薬剤の抗菌力を復活させる方法がある。前者には 1960 年代に耐性ブドウ球菌用に開発された isoxazolyl 系ペニシリンおよび近年開発されている、いわゆる第2、第3世代のセフェム系抗生剤があり、後者には現在研究中の Clavulanic acid, CP-45899 などの  $\beta$ -lactamase 阻害剤をあげることができる<sup>6)</sup>。

Clavulanic acid は、1977 年 *Streptomyces clavuligerus* の代謝産物として発見され<sup>1)</sup>、penicillinase (PCase) 型  $\beta$ -lactamase を不可逆的に不活化することが明らかにされている薬剤である。Clavulanic acid はそれ自身はほとんど抗菌力を有しないが、*in vitro* では、Penicillin 系抗生剤 (penicillin, ampicillin, amoxicillin, carbenicillin など) の併用による MIC の低下が報告されている<sup>7,8)</sup>。したがって Clavulanic acid と Penicillin 系抗生剤を配合することにより、penicillinase 産生による Penicillin 耐性株に対し、これら両剤の相乗作用により<sup>7)</sup>、Penicillin 系抗生剤本来の抗菌力を発揮させることが期待されている。

BRL25000 は、Clavulanic acid の上記の特徴から、また経口投与により高い血中濃度が得られ、その吸収・排泄パターンが類似していることから AMPC との配合剤として、英国ビーチャム社で開発された新抗生剤であ

Table 5 Clinical summary of complicated UTI patients treated with BRL25000

Patient No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Species*	Bacteriuria			Evaluation**		Remarks			
					Dose (g × day)	Route	Duration (days)				Count (/ml)	A M P C 10 <sup>8</sup> 10 <sup>6</sup>	MIC (µg/ml) BRL25000	U T I	D r		Side effect		
10	22 F	Chronic pyelonephritis (Bilateral VUR Left contracted kidney)	-	G-3	0.375 × 3	P.O.	3	-	±	<i>E. coli</i>	12.5	12.5	12.5	10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	12.5	Excellent	-	Excellent
11	44 F	Chronic pyelonephritis (Right renal stone)	-	G-3	0.375 × 4	P.O.	5	-	±	<i>P. mirabilis</i>	6.25	0.78	1.56	1.56	1.56	1.56	Good	-	Good
12	51 M	Chronic pyelonephritis (Left hydronephrosis)	+ (Nephrostomy)	G-1	0.375 × 4	P.O.	5	-	++	<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	-	-	Excellent	-	CEPCC 1.5g/D × 14 Relapse
13	51 M	Chronic cystitis (Urethral rupture)	+ (Cystostomy)	G-1	0.375 × 4	P.O.	5	-	±	<i>P. vulgaris</i>	>1,600	1,600	25	12.5	12.5	12.5	Excellent	-	Excellent
14	59 M	Chronic cystitis (Acute epididymitis Op. bladder tumor)	-	G-4	0.375 × 4	P.O.	5	+	+	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	Excellent	-	Excellent
15	65 M	Chronic cystitis (Bladder tumor BPH)	-	G-2	0.375 × 4	P.O.	5	++	±	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	>1,600	>1,600	>100	>100	>100	>100	Poor	-	PMPC 0.15g/D × 3 Poor
16	65 M	Chronic cystitis (Urethral stricture, Urethral diverticulum)	-	G-4	0.375 × 4	P.O.	6	+	±	<i>E. coli</i>	>1,600	>1,600	12.5	12.5	12.5	12.5	Good	-	Excellent
17	70 M	Chronic cystitis (BPH)	+ (Urethra)	G-1	0.375 × 3	P.O.	5	-	+	<i>Streptococcus</i>	-	-	-	-	-	-	Good	-	PMPC 0.15g/D × 39 Poor

\* Before treatment

After treatment

\*\* UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr. : Dr's evaluation

Table 6 Overall clinical efficacy of BRL25000 in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	4	1	2	7 (87.5%)
Decreased				
Replaced				
Unchanged			1	1 (12.5%)
Effect on pyuria	4 (50%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	Patient total 8
Excellent	4 (50%)		Overall effectiveness rate  7 / 8 (87.5%)	
Moderate	3 (37.5%)			
Poor (including Failure)	1 (12.5%)			

Table 7 Overall clinical efficacy of BRL25000 classified by the type of infection

Group		No. of Patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (37.5%)	2	1		100
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (12.5%)			1	0
	3rd group (Upper UTI)	2 (25%)	1	1		100
	4th group (Lower UTI)	2 (25%)	1	1		100
Total		8 (100%)	4	3	1	87.5

Table 8 Bacteriological response to BRL25000 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	3	3 (100)	0
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100)	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)	0
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0)	1
<i>S. aureus</i>	1	1 (100)	0
<i>Streptococcus</i>	1	1 (100)	0
Total	8	7 (87.5)	1

\* Persisted: regardless of bacterial count

る。今回、私達は本剤に関し、若干の基礎的、臨床的検討を行なったので、その結果につき、若干の考察を加えたい。

#### 1. 抗菌力

抗菌力については、尿路感染症症例より分離した教室保存株のうち、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole (+) *Proteus* sp., *Enterobacter* sp., *P. aeruginosa*, *S. marcescens* について、AMPC および BRL 25000 の両剤に対する MIC を測定した。*Enterobacter* sp. および *P. aeruginosa* は、AMPC に対し全株とも 400  $\mu$ g/ml 以上の MIC を示し、高度耐性であった。BRL25000 に対しても、*Enterobacter* sp. は  $10^8$  cells/ml で 50  $\mu$ g/ml 以上、 $10^8$  cells/ml で 100  $\mu$ g/ml 以上の耐性を示し、*P. aeruginosa* は接種菌量にかかわら

Table 9 Laboratory findings

Patient No.	Age	Sex	RBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		GOT (I.U./l)		GPT (I.U./l)		A-P (I.U./l)		S-Cr (mg/dl)		BUN (mg/dl)	
			Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	26	F	393	412	12.3	12.7	36.0	37.0	11	21	5	8	122	112	0.8	0.7	17	18
2	30	F	413	396	12.7	12.4	38.0	36.0		12		10		89	0.8	0.9	11	11
3	32	F	452	444	12.6	12.0	38.0	37.5	11	10	8	8	159	155	0.7	0.7	17	15
4	33	F	411	390	12.2	11.7	36.5	34.0	17	14	14	12	100	96	0.9	0.8	18	17
5	54	F	463	417	13.4	12.6	42.5	38.0	11	19	8	9	182	168	0.7	0.7	15	16
6	56	F	460	473	14.1	14.4	41.5	43.0	20	18	12	10	210	182	1.1	1.1	24	16
7	57	F	425	431	12.4	12.8	38.5	38.5	13	15	10	7	133	145	1.1	0.9	15	15
8	70	F	493	458	15.0	14.4	44.0	40.5	20	16	15	15	196	196	1.2	1.7	13	13
9	70	F	371		12.0		37.0		14		10		103		0.8		23	
10	22	F	434	399	12.9	12.0	39.5	37.0	10	9	7	7	133	117	0.9	0.9	9	13
11	44	F	466	453	13.6	13.4	40.5	40.0	13	36	9	11	103	103	0.9	1.1	15	8
12	51	M	388	437	12.7	14.2	36.0	40.5	23	19	33	32	215	392	0.5	0.9	11	11
13	51	M	475	446	14.5	13.5	43.0	40.5	24	15	22	10	112	96	0.9	0.9	17	13
14	59	M	422	393	13.3	12.4	40.5	37.0	101	28	81	56	150	238		1.1		20
15	65	M	462	463	13.8	13.9	42.0	42.0	31	22	33	23	161	131	0.9	1.1	11	16
16	65	M	429	431	14.8	14.7	46.0	44.5	12	19	14	15	138	124	1.1	1.2	18	14
17	70	M	470	320	14.5	9.6	45.5	29.0	26	66	21	23	278	264	1.2	1.7	21	20

ず 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性を示した。これらの菌種は、本来 AMPC に対しては全く耐性であることが知られているが、その耐性機序が penicillinase 産生によるものではないことから、Clavulanic acid との配合剤にても、AMPC の抗菌力は回復しないと考えられる。

*S. marcescens* も本来、AMPC には耐性の細菌であるが、われわれの検討では、2 峰性の MIC 分布を示し、6 株 (24%) が  $10^8$  cells/ml および  $10^9$  cells/ml にて 25  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布した。残りの 19 株 (76%) はすべて 100  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布し、高度耐性であった。BRL25000 に対する MIC も AMPC に対するものとはほとんど変化なく、*S. marcescens* に対しては、Clavulanic acid の配合による AMPC の抗菌力の改善という結果は得られていない。

これに対し、*E. coli* および *K. pneumoniae* に対しては、BRL25000 の特徴をよく示す結果が得られた。*E. coli* は AMPC に対し、2 峰性分布を示し、約 60% が 400  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性株であった。BRL25000 では、これら高い MIC を示した株もすべて 50  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布し、MIC<sub>50</sub> も AMPC で 800~1,600  $\mu\text{g/ml}$  であったものが、BRL25000 では 12.5~25  $\mu\text{g/ml}$  という良好な結果であった。*K. pneumoniae* では、この傾向はさらに顕著であり、AMPC には全株が高度耐性株でありながら、BRL25000 では全株が 100  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布した。BRL25000 に対しては、 $10^8$  cells/ml で 3.13  $\mu\text{g/ml}$ ,  $10^9$  cells/ml で 6.25  $\mu\text{g/ml}$  にピークを有し、MIC<sub>50</sub> も 12.5  $\mu\text{g/ml}$  と良好な感受性を示した。*E. coli*, *K. pneumoniae* の AMPC 耐性株の耐性機序は penicillinase 産生によるものと推測され、BRL25000 は、これらの AMPC 耐性株に対し良好な抗菌力を有していることから、 $\beta$ -lactamase 阻害剤 (Clavulanic acid) と AMPC の合剤による AMPC の抗菌力の回復という目的が達せられていると思われる。

*P. mirabilis* では、AMPC も BRL25000 もほぼ同様な MIC 分布をしており、両剤とも MIC<sub>50</sub> が 1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。したがって、*P. mirabilis* に対しては、AMPC の単剤で十分な臨床効果が期待できると思われる。

Indole (+) *Proteus* sp. は、AMPC, BRL25000 とともに幅広い分布を示し、BRL25000 の方が感受性株が多い。しかし、両剤とも 60% 以上は、耐性株であり、AMPC 耐性株のうち数株のみが、 $\beta$ -lactamase 産生による AMPC 耐性株と思われる。したがって BRL25000 の特徴は、*E. coli* や *K. pneumoniae* ほど顕著にはあらわれていない。

以上より、BRL25000 は、*E. coli* および *K. pneu-*

*moniae* の AMPC 耐性株に対し、抗菌力が著明に改善しており、これらの菌種に対しては、良好な抗菌力が期待される。

## 2. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎 9 例では、著効 8 例、有効 1 例で、総合臨床効果は 100% と満足すべき結果であった。これらの症例の起炎菌の MIC が測定できた 7 例中、6 例よりの起炎菌の MIC は、AMPC に対し 0.78~12.5  $\mu\text{g/ml}$  ( $10^8$  cells/ml) と低い MIC を示し、*E. coli* の 1 例 (Case No. 9) よりの起炎菌は、AMPC に対し、1,600  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示したが、BRL25000 に対しては 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であり、BRL25000 投与により菌は消失し、BRL25000 の特徴を顕著に示した症例であった。

また、複雑性尿路感染症 8 例中、著効 4 例、有効 3 例、無効 1 例で総合臨床効果は、87.5% であった。そのうち起炎菌として、*P. vulgaris* の 1 例 (Case No. 13), *S. marcescens* の 1 例 (Case No. 15) および *E. coli* の 1 例 (Case No. 16) 計 3 例は、AMPC に高度耐性を示したが、*P. vulgaris* と *E. coli* の 2 例は、本剤投与により除菌され、臨床効果はそれぞれ、著効または有効を示し、本剤の目的を十分に発揮したと思われる症例であった。なお、*S. marcescens* の 1 例は、菌数減少にとどまり、判定は無効であった。経口剤で、複雑性尿路感染症を治癒することは困難な場合が多いが、本剤投与例では、単独感染例のみではあったが、有効率 87.5% の効果を得たことは、きわめて満足すべき結果である。

全体の有効率は、94.1% (16/17) と経口剤としては、比較的すぐれた臨床効果を示した。

副作用は、1 例において胃腸症状が認められたが、投与中止する必要もなく軽度のものであり、臨床検査値の変動も基礎疾患によるもので、本剤投与とは無関係であった。

以上より、BRL25000 は、単純性及び複雑性尿路感染症において、安全に使用でき、かつかなりの臨床効果の得られる薬剤と判断された。特に、*E. coli*, *K. pneumoniae* による尿路感染症に対しては、AMPC 耐性株に対しても有効であり、優れた臨床効果が期待される。

## 文 献

- 1) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11: 852~857, 1976
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. Chemotherapy 23(8): 1~2, 1975
- 3) 大越正秋, 河村信夫 (UTI 研究会代表): UTI 薬効評価基準 (第 2 版). Chemotherapy 28(2): 321~341, 1980

- 4) 真下啓明, 三橋 進編: 耐性と化学療法, 薬剤耐性菌の耐性機構 (三橋 進)。50~60 頁, 医学書院, 1979
- 5) 横田 健:  $\beta$ -lactam 薬剤の抗菌力, とくに  $\beta$ -lactamase に対する安定性について。Chemotherapy 27 : 211~221, 1979
- 6) 横田 健: ペーターラクタマーゼ・インヒビター。医学のあゆみ 111 : 931~937, 1979
- 7) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: *In vitro* study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxycillin, and carbenicillin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 13 : 389~393, 1978
- 8) 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 & Chemoth. 15 : 315~317, 1979

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON BRL25000  
(CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN)  
TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS

SHIGERU SAKAI, YOSHIAKI KUMAMOTO, AKIRA NISHIO,  
HIROSHI MARUTA and MASAKO HASEGAWA  
Department of Urology, Sapporo Medical College  
(Director : Prof. Y. KUMAMOTO)

Basic and clinical studies were carried out on BRL25000, an antibacterial agent composed of a mixture of amoxicillin (AMPC) and clavulanic acid, a new  $\beta$ -lactamase inhibitor. The results of those studies were as follows.

(I) Antibacterial activity (MIC): The MICs of both BRL25000 and AMPC were determined for several species of bacteria, using clinical isolates. In the case of *E. coli*, the MIC distributions of both antibacterial agents showed a peak at 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , although the AMPC distribution showed a second peak as well. It was also found that strains which showed MICs of 200  $\mu\text{g/ml}$  or more of AMPC were inhibited by lower BRL25000 concentrations, i. e., the MICs were 100  $\mu\text{g/ml}$  or less with BRL25000. Thus, BRL25000 was shown to have superior antibacterial activity to AMPC against *E. coli*. The same patterns were found in the cases of *P. mirabilis* and indole (+) *Proteus* sp.. All of the tested *K. pneumoniae* strains were resistant to AMPC, whereas they all showed 100  $\mu\text{g/ml}$  or less MICs of BRL25000. Both of these antibacterial agents were ineffective against all of the tested strains of *Enterobacter* sp. and *P. aeruginosa*. With regard to the *S. marcescens* strains, those which were resistant to AMPC showed lower MICs in relation to BRL25000, but there was no difference between these two antibacterial agents' MIC distributions against sensitive strains.

(II) Clinical results: A total of 17 patients diagnosed as having urinary tract infections were treated with BRL25000. In nine of these patients with acute uncomplicated cystitis, the results were excellent in eight cases and good in one case, for an efficacy rate of 100%. The remaining eight patients had complicated urinary tract infections, and the efficacy rate was 87.5%: four excellent cases, three good cases, and one poor case. The overall efficacy rate in these urinary tract infection cases was thus 94.1% (16/17). The MICs of the clinical isolates obtained from these patients were also determined. In the effective cases, all of the isolates showed a MIC of 12.5  $\mu\text{g/ml}$  or less (using an inoculum level of  $10^8$  cells/ml). Therefore, a high degree of correlation was found between the clinical efficacy and the MICs of these causative organisms. The only side effects recorded were in one patient, who experienced a stomach discomfort and diarrhea.