

## 淋菌性尿道炎に対する BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的・臨床的検討

岡崎武二郎\*・町田 豊平・小野寺昭一

東京慈恵会医科大学泌尿器科

三井 一子・鈴野 逸雄

都立台東病院検査科

新しく開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid と Amoxicillin の合剤の BRL25000 について基礎的・臨床的検討を行なった。基礎的検討では、臨床分離淋菌 101 株に対する Ampicillin と BRL25000 の MIC 値を測定し、そのうち 68 株については  $\beta$ -lactamase 活性も検討した。BRL25000 は Ampicillin よりも数段階すぐれた抗菌力を示し、特に Ampicillin の MIC 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の  $\beta$ -lactamase 産生淋菌を含む Ampicillin 耐性淋菌に対しては、3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下の低い MIC 値を示した。

臨床的検討は、男子淋菌性尿道炎 70 症例を対象として行なった。BRL25000 の臨床効果は著効 33 例、有効 36 例、無効 1 例で有効率は 98.6% であった。無効例 1 例も本剤の倍量継続投与にて治癒した。

副作用は軽度の下痢 2 例、顔面紅潮 1 例であり、重篤な副作用はなかった。

BRL25000 は、英国ビーチャム研究所で新しく開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤である Potassium clavulanate (CVA) と Amoxicillin trihydrate (AMPC) との 1:2 の配合剤である。CVA そのものは抗菌作用は非常に弱く、単独では抗菌剤として使用できないが、AMPC との併用により AMPC 感受性菌はもとより、特に AMPC 耐性菌に対して相乗的に作用して AMPC 本来の抗菌作用を示すとされている<sup>1)</sup>。

今回われわれは、男子淋菌性尿道炎に BRL25000 を使用し、その臨床効果および淋菌に対する本剤の抗菌力について検討したので報告する。

### I. 対象と方法

#### 1. 基礎的検討

基礎的検討に用いた菌株は、1980 年 9 月より 1981 年 5 月までに東京慈恵会医科大学泌尿器科およびその関連施設の淋病患者より分離された淋菌 101 株である。これらについて、BRL25000 と Ampicillin (ABPC) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、そのうち 68 株については  $\beta$ -lactamase 活性も検討した。

淋菌の保存は、20% グリセリンバッファー液を用いて、 $-20^{\circ}\text{C}$  の冷凍保存とした。

MIC の測定に使用した培地は 10% 馬血液加 GC 培地で、液体培地としては 10% 馬血液加肉汁ブイオンを使用し、培養法はローソク法で行なった。接種菌量は原

液接種とし、上記 GC 培地を使用した平板希釈法により  $37^{\circ}\text{C}$  24 時間培養後の MIC 値を求めた。

$\beta$ -lactamase の定性的活性測定は、chromogenic cephalosporin 法<sup>2)</sup>の変法およびヨウ素澱粉反応法<sup>3)</sup>の変法で行なった。chromogenic cephalosporin 法の変法は培養した淋菌を 0.1 モルのリン酸バッファー液に浮遊させ、500  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の chromogenic cephalosporin を滴下して変色反応をみた。ヨウ素澱粉反応法の変法は培養した淋菌を penicillin G 6,000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の溶液に浮遊させた後、0.01 規定のヨウ素と澱粉を加えて変色反応をみた。

#### 2. 臨床的検討

対象症例は、1980 年 6 月より 1981 年 2 月までに東京慈恵会医科大学泌尿器科外来および関連病院泌尿器科外来を受診した男子淋菌性尿道炎患者 70 例である。

患者の年齢は 19 歳から 63 歳まで平均 32.9 歳であり、体重は 50 kg から 105 kg まで平均 61.8 kg であった。

淋菌性尿道炎の診断は、尿道分泌液のグラム染色に加えて、前尿までは分泌液の培養を本剤投与後に行ない、確定診断とした。

BRL25000 の投与方法は、原則として 1 回 1 錠、1 日 4 回 (毎食後、就寝前)、5 日間経口投与とした。例外として本剤を 4 日または 7 日間投与した症例も若干あった。なお、他の抗生剤の併用投与は行なわなかった。

\* 現、都立台東病院泌尿器科

Fig. 1 Sensitivity distribution of *N. gonorrhoeae* to BRL-25000 and ABPC (101 strains)  $10^8$  cells/ml

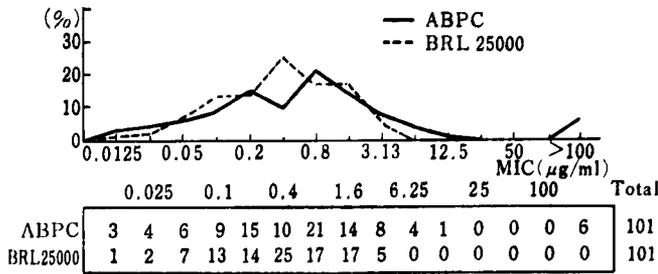


Fig. 2 Sensitivity correlation of *N. gonorrhoeae* between BRL25000 and ABPC (101 strains)  $10^8$  cells/ml

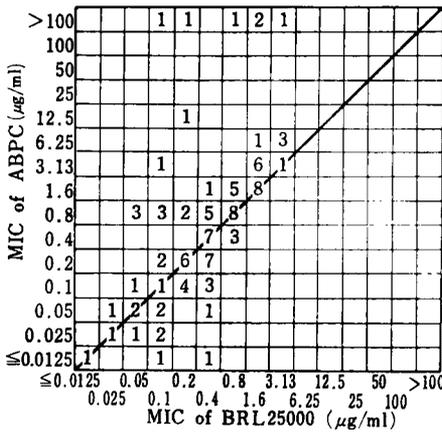
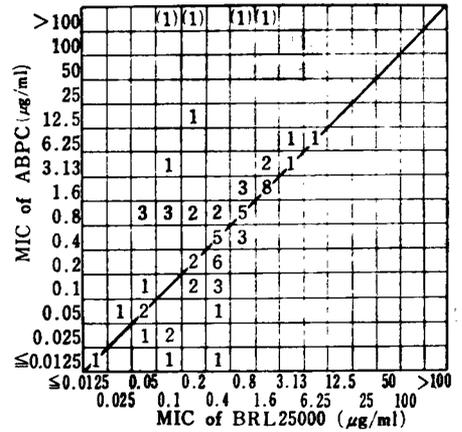


Fig. 3 Sensitivity correlation of *N. gonorrhoeae* between BRL25000 and ABPC (68 strains)  $10^8$  cells/ml



\* ( ) :  $\beta$ -lactamase-producing strains

効果判定は本剤 5 日間投与後に行ない、淋菌の消長を第一とし、その他自覚的所見として尿中白血球、尿道分泌液、尿道症状（排尿痛、尿道掻痒感）の推移を示標とした。判定日に淋菌が消失し、自覚的所見が正常化したものを著効（Excellent）、淋菌は消失したが自覚的所見が完全には正常化しなかったものを有効（Good）、淋菌が消失しなかったものは無効（Poor）とした。

II. 成績

1. 基礎的検討

淋菌 101 株に対する感受性分布は Fig. 1 に示したが、ABPC の MIC は 0.0125~100  $\mu$ g/ml 以上まで幅広く分布し、MIC 0.8  $\mu$ g/ml 以上の淋菌が 101 株中 54 株（53.5%）で、100  $\mu$ g/ml 以上の高度耐性株も 6 株みられた。一方、BRL25000 の MIC は比較的狭い範囲に分布し、最も高い MIC 値でも 3.13  $\mu$ g/ml にとどまっていた。

ABPC と BRL25000 の感受性相関を Fig. 2 に示した。横軸は BRL25000、縦軸は ABPC の MIC 値である。

ABPC の MIC 0.4  $\mu$ g/ml 以下の ABPC 感受性株では、ABPC と BRL25000 の相関性が高い MIC 値を示していたが、ABPC の MIC 0.8  $\mu$ g/ml 以上の株では、BRL25000 が ABPC より低い MIC 値を示していた。特に、ABPC 100  $\mu$ g/ml 以上の高度耐性株 6 株は、BRL25000 では MIC 0.1~3.13  $\mu$ g/ml であり、ABPC に比較してはるかに低い MIC 値を示していた。

$\beta$ -lactamase 活性測定では、測定可能であった 68 株中 4 株（5.9%）が chromogenic cephalosporin 法およびヨウ素澱粉反応法で陽性所見を示し、他の 64 株は陰性所見を示した。

$\beta$ -lactamase 活性と MIC 値との関連（Fig. 3）を検討すると、 $\beta$ -lactamase 陽性を示した 4 株は ABPC で

100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高い MIC 値を示していたが、BRL 25000 では 0.1~1.6  $\mu\text{g/ml}$  の低い MIC 値であった。なお、ABPC で MIC 6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  の高い値を示しながら  $\beta$ -lactamase 活性は陰性であった株もみられた。

## 2. 臨床的検討

全 70 症例の自覚的所見の推移を Table 1 に示した。70 症例のうち初診時に排尿痛または尿道掻痒感を訴えたのは 58 例であり、これら尿道症状に対する本剤の効果は、症状消失 55 例 (94.8%)、改善 1 例、不変 2 例であった。

尿道分泌液は初診時程度の差はあったが全例に認められており、尿道分泌液からみた本剤の効果は、分泌液消失 67 例 (95.7%)、不変 3 例であった。

また、尿中白血球からみた本剤の効果は、正常化 33 例 (47.1%)、改善 22 例 (31.4%)、不変 15 例 (21.4%) であった。

淋菌の消長は Table 2 に示した。

70 例全例において BRL 25000 投与前に淋菌が証明されたが、本剤投与により淋菌が消失したものは 70 例中 69 例 (98.6%)、淋菌が消失しなかったものは 1 例 (1.4%) であった。

総合臨床効果として、淋菌の消長、自覚的所見の推移を合わせた成績を Table 3 に示した。男子淋菌性尿道炎 70 例に対する本剤の総合臨床効果は、著効 33 例 (47.2%)、有効 36 例 (51.4%)、無効 1 例 (1.4%) で、著効、有効を合わせた有効率は 70 例中 69 例 (98.6%) であった。

## 3. 臨床効果と基礎成績との関連について

Table 4 は、今回の治験症例で ABPC の MIC 1.6

$\mu\text{g/ml}$  以上を示した淋菌 9 症例の一覧である。9 例中 8 例は BRL25000 の MIC が 1.6  $\mu\text{g/ml}$  以下で、この 8 例は BRL25000 投与ですべて淋菌の消失をみている。このうち No. 8 と No. 9 の 2 例は、ABPC の MIC 100

Table 1 Effect on clinical symptoms and pyuria

Clinical symptoms and laboratory findings	No. of cases	Efficacy	Cases (%)
Burning on urination and urethral itching	58	Cleared Decreased Unchanged	55 (94.8) 1 (1.7) 2 (3.4)
Urethral discharge	70	Cleared Decreased Unchanged	67 (95.7) 0 3 (4.3)
Pyuria	70	Cleared Decreased Unchanged	33 (47.1) 22 (31.4) 15 (21.4)

Table 2 Effect on *N. gonorrhoeae*

Eradicated	69 cases (98.6%)
Persisted	1 case (1.4%)

Table 3 Overall clinical efficacy of BRL 25000

Excellent	33 cases (47.2%)	} 69 cases (98.6%)
Good	36 cases (51.4%)	
Poor	1 case (1.4%)	

Table 4 Clinical effect of BRL25000 on the cases caused by *N. gonorrhoeae* (ABPC, MIC  $\geq$  1.6  $\mu\text{g/ml}$ )

Case No.	Name	B.W. (kg)	MIC ( $10^8$ )		$\beta$ -lactamase	Clinical effect
			ABPC	BRL25000		
1	H. J.	56	1.6	0.8	N. D.	Good
2	K. N.	65	1.6	0.4	N. D.	Excellent
3	M. A.	64	1.6	1.6	(-)	Excellent
4	M. W.	65	3.13	1.6	N. D.	Excellent
5	M. K.	75	3.13	1.6	N. D.	Excellent
6	A. S.	59	3.13	1.6	N. D.	Excellent
7	Y. H.	105	>100	3.13	N. D.	Poor
8	M. I.	60	>100	1.6	(+)	Excellent
9	S. S.	63	>100	0.8	(+)	Good

ND: Not done

Table 5 Poor case of gonorrhoeal urethritis with BRL25000  
(Case No. 7, YH, 32Y, Male, B.W. 105 kg)

	1980 22/Dec.	26/Dec.	1981 5/Jan.
<i>N. gonorrhoeae</i>	+	+	-
WBC in urine	+++	+++	++
Pus in urethra	++	+	-
Burning on urination	+	-	-
BRL25000 4T×4 days 8T×10 days			
MIC	ABPC :100 µg/ml		
	BRL25000 :3.13 µg/ml		

\*BRL25000 1T:375mg (AMPC 250mg+CVA 125mg)

Table 6 Side effect

Case 1: S. S. 47Y, Male BRL25000 : 2 Tab. administered (1st day) - Facial Hot Flushes Disappeared after half volume dosage Clinical effect: Good
Case 2: M. T. 30Y, Male BRL25000 : 1 Tab. administered (1st day) - Diarrhea(+) Disappeared after treatment Clinical effect: Good
Case 3: K. M. 31Y, Male BRL25000 : 4 Tab. administered (2nd day) - Diarrhea(+) Disappeared after treatment Clinical effect: Good

µg/ml 以上で β-lactamase 産生淋菌であったが、BRL 25000 の MIC はそれぞれ 0.8, 1.6 µg/ml で臨床的にも著効または有効を示していた。

症例 No. 7 の ABPC で MIC 100 µg/ml 以上、BRL 25000 で MIC 3.13 µg/ml を示した症例は、今回唯一の無効例であった。この症例の臨床経過を Table 5 に示したが、患者の体重は 105kg であり、本剤を 1 回 1 錠、1 日 4 回、4 日間服用後再受診した。再受診時、排尿痛は消失していたが、尿道分泌液は続いており、この中にグラム陰性双球菌を認めた。しかし、本剤の投与量を 2 倍にして 10 日間継続投与したのちは、分泌液も淋菌も消失し、淋菌性尿道炎は治癒した。

### III. 副作用

Table 6 は本剤による副作用発現症例を示したものである。

今回の 70 症例のうち副作用が出現したのは 3 例であり、第 1 例は本剤 2 錠投与後顔面の紅潮が出現したが、投与量を減らすことにより紅潮は消失し、継続投与により臨床効果は有効を示した。第 2 例は本剤 1 錠服用後、

第 3 例は本剤 4 錠服用後下痢が出現したが、ともに軽度であったため投与を継続し、下痢は投与終了後消失した。また、臨床効果はともに有効を示した。その他に副作用の発現した症例はなく、重篤な副作用も全く認められなかった。

### IV. 考 案

BRL25000 は β-lactamase 阻害剤である CVA と AMPC の合剤で、AMPC 感受性菌はもとより、特に β-lactamase を産生する AMPC 耐性菌に対して優れた抗菌力を示すのが特徴とされている。

今回われわれは急性淋疾患患者より分離された淋菌 101 株について、ABPC と BRL25000 との抗菌力の比較検討を行なった。ABPC に対する感受性は、MIC 0.8 µg/ml 以上を示した淋菌が 54 株 (53.5%) で過半数を占め、予想以上にペニシリンに抵抗を示す淋菌が多かった。しかも、MIC 100 µg/ml 以上を示した高度耐性淋菌も 6 株認められ、この 6 株のうち β-lactamase 活性を測定し得た 4 株すべてが、β-lactamase 産生淋菌である事が確認された。一方、BRL25000 は ABPC 感受性の淋菌に対しては ABPC とほぼ同等の抗菌力であったが、ABPC の MIC 100 µg/ml 以上の β-lactamase 産生淋菌を含む ABPC 耐性淋菌に対しては、3.13 µg/ml 以下の低い MIC 値を示し、ABPC よりもはるかに優れた抗菌力であり、本剤の特徴を裏付ける結果となった。

今回の臨床成績では、70 症例の男子淋菌性尿道炎に対する本剤の有効率は 98.6% と高く、無効例は 1 例のみであった。臨床成績と MIC 値との関連を検討すると、BRL25000 の MIC 1.6 µg/ml 以下の症例は本剤 1 回 1 錠、1 日 4 回、5 日間投与ですべて治癒しており、MIC 3.13 µg/ml であった 1 例のみが無効であった。この唯一の無効例は体重 105 kg の非常に太った患者であったが、本剤の投与量を増量したのちは治癒しており、dose response が認められた。

結局、今回の 70 症例全例が BRL25000 で治癒しており、優れた臨床成績であった。

本剤による自覚症状の消失率は、排尿痛、尿道掻痒感が 94.8%、尿道よりの膿性分泌液が 95.7% と著明な効果がみられたが、尿中白血球の正常化は 47.1% と低く、本剤 5 日間投与後に他剤の追加投与を行なって完治した症例も 10 例以上であった。このような尿中白血球の正常化が遅れる症例に対しては、淋菌性尿道炎の可能性も考えて、本剤の継続投与あるいは他の薬剤の追加投与が望ましいと思われた。

BRL25000 投与による副作用は、本剤が経口剤なので消化器症状が懸念されたが、軽度の下痢が 2 例と顔面紅潮が 1 例であったのみで、投薬中止に到る程の重篤な

副作用もなく、安全な薬剤と思われた。

今回、経口剤である BRL25000 は、 $\beta$ -lactamase 産生淋菌を含めた淋菌性尿道炎 70 症例に対しほぼ 100% の治療成績を示し、また基礎的検討でも ABPC 耐性淋菌に優れた抗菌力を示しており、淋疾患者の増加とペニシリン耐性淋菌の増加が問題となっている現在、本剤は淋疾治療剤として非常に有用な薬剤と思われた。

#### 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 (長崎)

- 2) O'CALLAGHAN, C. H. ; A. MORRIS, S. M. KIRBY & A. H. SHINGLER : Novel method of detection of  $\beta$ -lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1(4) : 283~288, 1972
- 3) PERRET, C. J.: Iodometric assay of penicillinase : *Nature* 174 : 1012~1013, 1954

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) IN GONORRHEAL URETHRITIS

TAKEJIRO OKAZAKI, TOYOHEI MACHIDA and SHOICH ONODERA  
Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

KAZUKO MITSUI and ITSUO SUZUNO  
Clinical Laboratory, Tokyo Metropolitan Taito Hospital

BRL25000, a preparation comprising the antibiotic amoxicillin and  $\beta$ -lactamase inhibitor potassium clavulanate, was studied bacteriologically and clinically.

#### Bacteriological study :

MIC's of ABPC and BRL25000 for 101 bacterial strains (including 68 in which  $\beta$ -lactamase production was detected) were determined. BRL25000 showed excellent antibacterial activity compared with ABPC ; BRL25000 MICs were less than 3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  for pathogens which showed ABPC MIC's in excess of 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### Clinical study :

70 patients with gonorrhoeal urethritis were treated with BRL25000. The response to therapy was assessed as excellent in 33 (47.2%), good in 36 (51.4%) and poor in 1 (1.4%). Thus clinical efficacy was good to excellent in 98.6% (69/70) of cases. A good response was obtained by administration of double doses to the case (105 kg body weight) reported as showing a poor result to single dose therapy. Drug related side effects were observed in 3 patients consisting of 2 instances of diarrhea and one of facial hot flushes. However, no severe side effects were found.