

$\beta$ -lactamase inhibitor と尿路感染症

—BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) を用いた基礎的・臨床的検討—

兼松 稔・酒井 俊助・長谷川義和  
加藤 直樹・河田 幸道・西浦 常雄  
岐阜大学医学部泌尿器科学教室  
(主任：西浦常雄教授)

Amoxicillin と  $\beta$ -lactamase inhibitor の1つである Clavulanic acid との合剤として新しく開発された経口剤 BRL25000 について、尿路感染症に対する有用性を検討する目的で、基礎的ならびに臨床的研究を行なった。

1. BRL25000 は *Pseudomonas* 属を除く各種のグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に対し優れた抗菌力を示した。特に Penicillin 耐性の *Escherichia coli* や *Klebsiella pneumoniae* に対しても、比較的強い抗菌力を示した。

2.  $\beta$ -lactamase 産生菌を組み合わせた試験管内混合培養実験において、Amoxicillin を単独投与した場合と本剤を投与した場合の細菌の増殖状態を比較検討したところ、本剤の方が細菌増殖抑制効果が著しく優れていた。

3. 本剤を健康成人男子3名に対し非空腹時に 375 mg を経口投与し、2時間ごとの尿中濃度・尿中回収率を6時間まで検討した。他施設における空腹時投与の成績と比較したところ、非空腹時の方が尿中濃度・回収率ともに低い値を示した。したがって本剤の尿中排泄は食事の影響を受けやすく、尿中排泄を高めるためには、空腹時投与が望ましいように思われた。

4. 28例の慢性複雑性尿路感染症に対し、本剤を1日量 1,125 mg 5日間連続経口投与し薬剤の治療効果と安全性とを検討した。28例中24例に効果を認め、有効率は86%という優れた成績を得た。副作用として、1例に軽度の食欲不振を認めたにすぎず、血液生化学的検査値に異常をきたしたものはなかった。なお、これらの症例から得られた尿路感染菌30株について、Amoxicillin, Clavulanic acid, BRL25000 の抗菌力および  $\beta$ -lactamase 産生の有無に関して比較検討を加えた。

BRL25000 は、すでに臨床で各種感染症に使用されている Amoxicillin (以下 AMPC) と、英国ピーチャム研究所で開発された Clavulanic acid (以下 CVA) を、2:1 の比率で配合した新しい抗生物質である。CVA は、*Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 より産生される抗生物質であるが<sup>1)</sup>、それ自体は抗菌力が弱いいため、単独で抗生物質として臨床使用される可能性は少ない。しかし CVA は  $\beta$ -lactamase を不可逆的に阻害するという極めて特徴的な性質を有している<sup>2)</sup>。このため、特に  $\beta$ -lactamase 産生菌を中心とした薬剤耐性菌の増加が問題化している現在、CVA の臨床への応用は有意義なものと考えられる。すなわち、ある種の  $\beta$ -lactamase 系抗生物質と CVA を併用することにより、 $\beta$ -lactamase 産生菌に対しては無効とされていたその薬剤の本来の抗菌力を発揮させるとともに、その薬剤の抗菌スペクトラムを拡大させることが可能と考えられる。そこでわれわれは、CVA, AMPC ならびにその合剤である BRL25000

を用いて、基礎的細菌学的検討を行なった。さらに BRL25000 を慢性複雑性尿路感染症に対して投与し、本剤の臨床的検討も併せて行なった。

## I. 基礎的検討

## 1. 抗菌力

## 1) 実験方法

当教室保存の標準株11株、尿路由来の *K. pneumoniae* 34株ならびに Ampicillin 耐性の *E. coli* 100株について、BRL25000, AMPC ならびに CVA の MIC を、日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に従って Heart infusion agar (栄研) を用いた寒天平板希釈法で行なった。

## 2) 実験成績

標準株のうち *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* については、BRL25000, AMPC ともに優れた抗菌力を示し、特に CVA の併用による効果は認められなかった。*K. pneumoniae* については、AMPC では MIC が 100  $\mu$ g/ml 以上の高度耐性を示す株でも、

Table 1 Antibacterial activity of BRL25000 against standard strains

Test strain	BRL25000		AMPC		CVA	
	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	≤0.10	≤0.10	≤0.10	≤0.10	12.5	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	0.39	0.20	0.20	≤0.10	25	12.5
<i>Staphylococcus aureus</i> 226	0.20	0.20	0.20	≤0.10	12.5	6.25
<i>Streptococcus faecalis</i> IFO 12580	1.56	0.78	6.25	0.39	100<	100<
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC2	12.5	12.5	12.5	12.5	100<	25
<i>Escherichia coli</i> Kp	12.5	6.25	12.5	6.25	100	25
<i>Escherichia coli</i> K12	12.5	12.5	12.5	6.25	100	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	1.56	1.56	100<	100<	50	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 29665	25	1.56	100<	50	100<	25
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100	6.25	0.78	6.25	0.39	100	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	100<	100<	100<	100<	100	100

(MIC : μg/ml)

Fig. 1 Sensitivity distribution of *Klebsiella pneumoniae* isolated from urinary tract (34 strains)

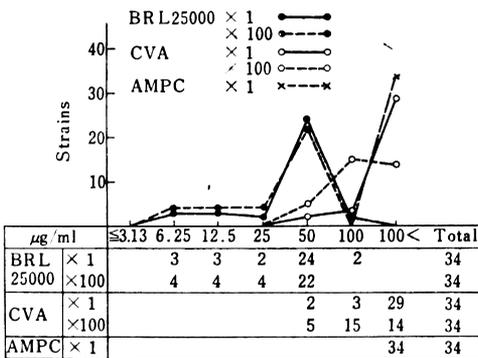
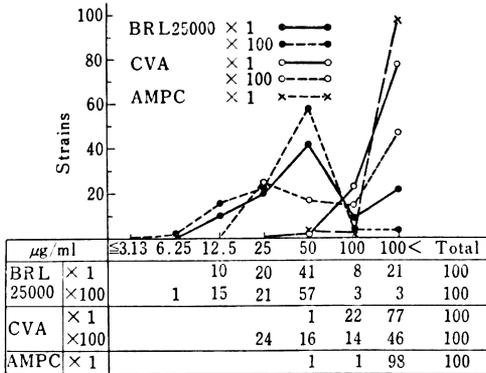


Fig. 2 Sensitivity distribution of ABPC resistant *E. coli* isolated from urinary tract (100 strains)



BRL25000 では 25 μg/ml 以下に低下しており, CVA の併用効果が認められた。 *Pseudomonas aeruginosa* については, 両薬剤とも全く抗菌力を示さなかった (Table 1)。

尿路由来の *K. pneumoniae* 34 株に対する BRL 25000, AMPC, CVA の MIC 分布をみると, 34 株すべてが AMPC に対し 100 μg/ml 以上の高度耐性を示した。しかし BRL25000 では 50 μg/ml にピークを示し, MIC は 6.25 μg/ml から 100 μg/ml まで幅広い分布を示した (Fig. 1)。

尿路由来の Ampicillin 耐性の *E. coli* 100 株について同様な検討を行なった。*E. coli* 100 株中 98 株は AMPC に対しても 100 μg/ml 以上の高度耐性を示した。しかし BRL25000 は 50 μg/ml にピークを示し, 12.5 μg/ml から 100 μg/ml 以上までの幅広い MIC 分布を示した。しかし CVA 併用にもかかわらず, 21 株は依然 100 μg/ml 以上の高度耐性を示した (Fig. 2)。

2. β-lactamase 産生菌を含む 2 種混合培養における CVA の影響の検討

1) 実験目的

尿路感染症に対する臨床の見地では, 単独感染症に比べて混合感染症に対する薬剤の治療効果が低く, 特に混合感染例の原因菌の細菌消失率が penicillin 系薬剤投与例において低い傾向にある<sup>9)</sup>。その理由の 1 つに β-lactamase 産生菌による薬剤の不活化が関与していることが推察される。そこで尿を液体培地に見たてて, 培地中における細菌の増殖状態を経時的に観察し, AMPC 感受性菌を β-lactamase 産生菌とともに混合培養した際の増殖状態の変化を検討した。

2) 実験方法

試験菌として、尿路由来の *E. coli* ECSA-1 と、*Staphylococcus epidermidis* A を用いた。*S. epidermidis* A は penicillinase 産生菌である。薬剤は AMPC と CVA を使用した。

液体培地内での細菌の増殖を経時的連続的に観察するため、日本分光社製の Biophotometer BIO LOG-II を用いた。この装置は振盪培養装置、吸光度測定装置および記録計が配備され、細菌の増殖に伴う菌数の増加が液体培地の吸光度の変化として経時的に自動記録される。抽出可能な菌数は  $10^5 \sim 10^8$  CFU/ml 以上で、吸光度の上昇と生菌数との増加には一定の相関性が認められている<sup>9)</sup>。

培地には Trypticase soy broth (BBL) を使用し、overnight broth culture した菌液を *E. coli* ECSA-1 は  $10^8$  CFU/ml、*S. epidermidis* A は  $10^5$  CFU/ml の菌数になるように、再度 Trypticase soy broth に接種し培養を開始した。なお使用した 2 菌種に対する MIC を Table 2 に示した。

実験 1: 第 1 の培養器 (以下 cell と表現する。) には *E. coli* ECSA-1 を、第 2 の cell には *S. epidermidis* A を、そして第 3 の cell には両菌種を混合接種し培養を開始した。第 1、第 2 の cell が単独培養、第 3 の cell が混合培養ということになる。培養開始後 *E. coli* ECSA-1 を含む cell の吸光度が 30% になった時点 (約 2 時間半後) で AMPC を  $25 \mu\text{g/ml}$  (1 MIC) の濃度になるよう、3 つの cell に投与した。

実験 2: 今度は第 1~3 の cell 全部に、2 種の菌を前述の菌数になるよう混合接種した。すなわち 3 つの cell すべてが混合培養ということになる。そして各 cell の吸光度が 30% になった時点 (約 2.5 時間後) で、第 1 の cell には AMPC を  $25 \mu\text{g/ml}$ 、第 2 の cell には CVA を  $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、そして第 3 の cell には AMPC を  $25 \mu\text{g/ml}$  と CVA を  $12.5 \mu\text{g/ml}$  の濃度になるよう投与し、実験 1 と同様に各 cell 内の細菌増殖状態を観察した。

### 3) 実験結果

実験 1: (Fig. 3) *E. coli* ECSA-1 単独培養の場合は AMPC  $25 \mu\text{g/ml}$  投与により細菌の増殖は 24 時間以上抑制され、24 時間後の生菌数は 0 であった (曲線①)。

Table 2 MICs of the test strains

Drug \ Strain	BRL25000		AMPC		CVA	
	$10^8$	$10^6$	$10^8$	$10^6$	$10^8$	$10^6$
<i>E. coli</i> ECSA-1	12.5	12.5	25	12.5	800	50
<i>S. epidermidis</i> A	1.56	0.39	25	0.39	25	25

( $\mu\text{g/ml}$ )

*S. epidermidis* A 単独培養の場合は 18 時間後より再増殖がみられ、24 時間後の生菌数は  $10^8$  CFU/ml となった (曲線②)。*E. coli* ECSA-1 と *S. epidermidis* A とを混合培養すると (曲線③)、*E. coli* ECSA-1 は AMPC  $25 \mu\text{g/ml}$  投与約 6.5 時間後には再増殖を開始した。増殖曲線の勾配からこれはもっぱら *E. coli* ECSA-1 の増殖と考えられ、約 10 時間後には増殖は極限に達した。24 時間後の培地内の生菌数は *E. coli* ECSA-1 は  $10^0$  CFU/ml、*S. epidermidis* A  $10^8$  CFU/ml であった。再増殖完了後の細菌の MIC は増殖前の値と変化がなく、したがって細菌が耐性を獲得したための再増殖ではなく、*S. epidermidis* A が産生する penicillinase による AMPC の不活化が再増殖の原因と考えられた。

実験 2: (Fig. 4) 実験 1 の結果から penicillinase による AMPC の不活化が推察されたため、CVA の penicillinase 阻害作用を検討した。*E. coli* ECSA-1 と *S. epidermidis* A との混合培養において、AMPC、CVA

Fig. 3 Administration of AMPC on single and mixed cultures of *E. coli* ECSA-1 and *S. epidermidis* A ( $\beta$ -lactamase producing)

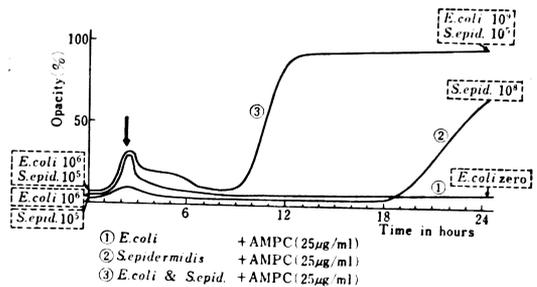
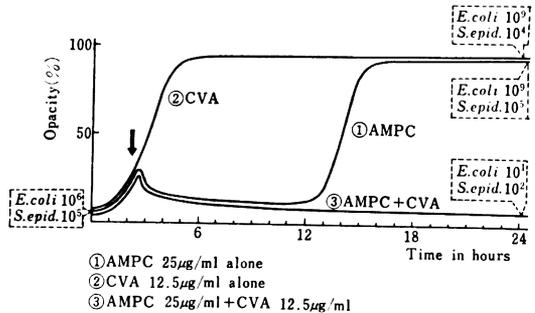


Fig. 4 Effect of clavulanic acid (CVA) on mixed culture of *E. coli* ECSA-1 and *S. epidermidis* A ( $\beta$ -lactamase producing)



を単独投与した場合は 24 時間以内に再増殖を示した(曲線①②)。ところが AMPC 25  $\mu\text{g/ml}$  に CVA を半量の 12.5  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を投与した場合は(曲線③), *E. coli* ECSA-1, *S. epidermidis* A とともに 24 時間以上再増殖は抑制された。24 時間後の生菌数は, *E. coli* ECSA-1 10 CFU/ml, *S. epidermidis* A  $10^3$  CFU/ml であった。

### 3. 尿中排泄

#### 1) 対象および実験方法

健康成人男子 3 名を対象として, BRL25000 375 mg を食後 30 分に服用し, 服用後 2 時間, 4 時間, 6 時間に採尿し, 各時間帯での尿中の AMPC と CVA との濃度を測定した。

測定方法は, ビーチラム薬品試験研究所の示す方法<sup>9)</sup> に準じて, 薄層カップ法にて測定したが, 寒天培地には Antibiotic medium No. 2 (Difco) を使用し, 標準希釈液の作製および検体の希釈には, 1/15 M phosphate buffer (pH 6.4) を使用した。AMPC の測定には, 試験菌として *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を選んだが, これは検体内に併存する CVA の影響を受けないという理由による。また CVA の測定には *K. pneumoniae* ATCC 29665 を選んだが, この菌は  $\beta$ -lactamase 産生能を有し, 寒天平板中にあらかじめ 60  $\mu\text{g/ml}$  の benzyl penicillin を含有させておくことにより AMPC の併存にかかわらず CVA の濃度に応じて阻止円が生ずる原理に基づく。

#### 2) 実験結果 (Table 3)

AMPC の尿中濃度は volunteer 3 名の平均で示すと(以下同様), 0~2 時間では 114.3  $\mu\text{g/ml}$ , 2~4 時間では 601.2  $\mu\text{g/ml}$ , 4~6 時間では 273.9  $\mu\text{g/ml}$  であった。それぞれの時間帯における AMPC の尿中回収率は, 6.1%, 23.9%, 9.2% で, 服用後 6 時間までの回収率は 39.3% であった。

CVA の尿中濃度は 0~2 時間で 8.0  $\mu\text{g/ml}$ , 2~4 時

間では 30.5  $\mu\text{g/ml}$ , 4~6 時間では 11.9  $\mu\text{g/ml}$  であった。それぞれの時間帯における尿中回収率は 0.8%, 2.3%, 0.7% で服用後 6 時間までの回収率は 3.7% であった。両剤とも尿中濃度は 2~4 時間にピークを認めた。また各時間帯での両剤の尿中での濃度の比率 (AMPC : CVA) をみると, 0~2 時間で 14 : 1, 2~4 時間で 20 : 1, 4~6 時間で 23 : 1 という結果で, 服用時の比率 (2 : 1) に比べて CVA の濃度が極めて低値であった。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象および方法

昭和 55 年 6 月から昭和 56 年 4 月までの期間に岐阜大学医学部附属病院泌尿器科外来で診療した患者のうち, 慢性複雑性尿路感染症 36 例について, BRL25000 の臨床効果と薬剤の安全性を検討した。

薬剤の投与量, 投与方法は, BRL25000 の 1 回 1 錠 (375 mg) 1 日 3 回, 連続 5 日間経口投与である。そして投与前後の血液生化学的検査値の推移, 自覚的副作用の有無を検討した。臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準 (第 2 版)・複雑性尿路感染症<sup>7)</sup>に従って判定した。

全症例一覧を Table 4 に示したが, 36 例中 8 例は, 薬剤投与前の膿尿が正常, 細菌尿陰性あるいは薬剤投与後の尿細菌培養未施行などの理由により, 薬効評価症例としては脱落症例であるが, 安全性の検討には含めた。したがって薬効評価の可能な例は 28 例であった。

### 2. 成績

#### 1) 臨床効果

総合臨床効果を Table 5 に示した。膿尿効果は正常化 17 例 (61%), 改善 2 例 (7%), 不変 9 例 (32%) で, 細菌尿効果は陰性化 24 例 (86%), 菌交代 1 例 (4%), 不変 3 例 (11%) であった。したがって著効は 17 例 61%, 有効 7 例, 無効 4 例で, 著効と有効とを合わせた総合有効率は 86% であった。

疾患病態群別の総合臨床効果を Table 6 に示した。第

Table 3 Mean urinary excretion of amoxicillin and clavulanic acid after single oral 375mg dose of BRL25000 to 3 volunteers in non fasting state

Urinary excretion		(n = 3)							
		0~2 hrs.		2~4 hrs.		4~6 hrs.		0~6 hrs.	
Drug		$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	%	
Amoxicillin	Mean	114.3	6.1	601.2	23.9	273.9	9.2	39.3	
	S.D.	29.33	2.44	346.32	8.35	211.50	2.06	10.35	
Clavulanic acid	Mean	8.0	0.8	30.5	2.3	11.9	0.7	3.7	
	S.D.	4.30	0.15	23.15	1.27	14.51	0.55	1.95	
AMPC : CVA		14 : 1		20 : 1		23 : 1			



Table 4-2 (Contin.)

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect		
			Underlying condition				Dose (mg x/day)	Route			Duration	Species	Count	MIC (10 <sup>6</sup> )		UTI	Dr.
13	79	M	C.C.C.	Post prostatectomy	—	G-6	375 x 3	p.o.	5	—	++ +++	<i>P.aeruginosa</i> <i>S.marcescens</i> <i>E.coliaceae</i> NF-GNR Y.L.O.	10 <sup>5</sup> >100 >100 100 10 <sup>3</sup>	>100 >100 >100 100	Poor Poor	—	
14	45	F	C.C.P.	Left hydronephrosis	—	G-3	375 x 3	p.o.	5	—	++ ±	<i>E.coli</i>	10 <sup>7</sup>	12.5	Moderate	Moderate	—
15	45	M	C.C.C.	Neurogenic bladder	—	G-4	375 x 3	p.o.	5	—	+	<i>K.pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>	100	Excellent	Excellent	—
16	77	M	C.C.C.	Post prostatectomy	—	G-4	375 x 3	p.o.	5	—	++	<i>K.pneumoniae</i>	10 <sup>6</sup>	25	Excellent	Excellent	—
17	76	M	C.C.C.	Neurogenic bladder	—	G-4	375 x 3	p.o.	5	—	± ±	<i>P.mirabilis</i>	10 <sup>4</sup>	25	Moderate	Moderate	—
18	71	M	C.C.C.	Post prostatectomy	—	G-2	375 x 3	p.o.	5	—	±	<i>S.faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	1.56	Moderate	Moderate	—
19	70	F	C.C.C.	Urethral stricture	—	G-4	375 x 3	p.o.	5	—	++	<i>E.coli</i>	10 <sup>7</sup>	25	Excellent	Excellent	—
20	28	F	C.C.P.	Left hydronephrosis	—	G-3	375 x 3	p.o.	5	—	++	<i>E.coli</i>	10 <sup>7</sup>	12.5	Excellent	Excellent	—
21	54	M	C.C.P.	Post ureterolithotomy	—	G-6	375 x 3	p.o.	5	—	+	<i>E.coli</i> <i>S.faecalis</i>	10 <sup>6</sup>	25 1.56	Excellent	Excellent	—
22	56	F	C.C.C.	Neurogenic bladder	—	G-4	375 x 3	p.o.	5	—	+	<i>Septidermidis</i>	10 <sup>5</sup>	—	Excellent	Excellent	—
23	66	M	C.C.C.	Bladder tumor	—	G-4	375 x 3	p.o.	5	—	+	<i>Septidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	1.56	Excellent	Excellent	—
24	55	F	C.C.P.	Blt. renal stone	—	G-3	375 x 3	p.o.	5	—	+	<i>E.coli</i>	10 <sup>4</sup>	12.5	Excellent	Excellent	—

Table 4-3 (Contin.)

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect	
						Dose (mg x/day)	Route			Duration	Species	Count	MIC (10 <sup>8</sup> )		UTI
25	29	F	C.C.P. Underlying condition Right ureteral stone	-	G-3	375 x 3	p.o.	5	- +++ +++	-	10 <sup>7</sup>	25	Moderate	Moderate	-
26	47	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	375 x 3	p.o.	5	- ±	-	10 <sup>6</sup>	25	Excellent	Excellent	-
27	81	M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	375 x 3	p.o.	5	- +	-	10 <sup>6</sup>	25	Excellent	Excellent	-
28	82	M	C.C.C. B P H	-	G-4	375 x 3	p.o.	5	++ -	+	10 <sup>6</sup>	6.25	Excellent	Excellent	-
29	75	M	C.C.C. Neurogenic bladder	-		375 x 3	p.o.	5	- ±	+	-	-		Moderate	-
30	64	M	C.C.C. Bladder stone	-		375 x 3	p.o.	5	- +	+	-	-		Moderate	-
31	91	M	C.C.C. Prostatic cancer	+		375 x 3	p.o.	5	- -	-	10 <sup>3</sup>	-		Moderate	-
32	68	M	C.C.P. Left hydronephrosis	-		375 x 3	p.o.	5	- ±	±	-	-		Moderate	Anorexia
33	30	M	C.C.P. Right renal stone	-		375 x 3	p.o.	5	- ±	±	-	-		Moderate	-
34	54	F	C.C.C. Post nephrectomy	-	G-4	375 x 3	p.o.	5	+	++	10 <sup>7</sup>	12.5	Moderate	Moderate	-
35	59	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	375 x 3	p.o.	5	- +	+	10 <sup>7</sup>	25		Poor	-
36	80	M	C.C.C. Bladder tumor	-	G-4	375 x 3	p.o.	5	+	++	10 <sup>3</sup>	25		Moderate	-

C. C. P. : chronic complicated pyelonephritis

C. C. C. : chronic complicated cystitis

B P H : benign prostatic hypertrophy

NF-GNR : non fermentative gram negative rod except for *P. aeruginosa*

Y. L. O. : yeast like organism

\* Before treatment

After treatment

\*\* UTI : Criteria by the UTI committee

Dr. : Doctor's evaluation

1群と第5群の症例は皆無であり、今回の検討症例はいずれもカテーテル非留置症例であった。各群別症例数は、第4群の症例が14例(50%)と比較的多いが、他の群では少数例にとどまった。単独感染例での総合有効率は88%、混合感染例での有効率は67%であった。特に各疾患群に著明な差異は認めず、いずれの群においても優れた臨床効果を示した。

細菌学的検討では、28症例から11菌種33株が分離された。*E. coli* 14株、*Streptococcus faecalis* 5株、

*K. pneumoniae* 3株が多く分離されたが、他菌種は2あるいは1株と少数であった。薬剤投与後存続したのは*E. coli*, *Proteus morganii*, *P. aeruginosa* 各1株、合計3株のみで細菌消失率は91%であった(Table 7)。

尿中分離菌に対するBRL25000のMICと細菌学的効果との関係をTable 8, Table 9に示した。Table 8は接種菌量 $10^8$  CFU/mlの場合であるが、*E. coli*は6.25  $\mu$ g/mlから25  $\mu$ g/mlに分布しており、25  $\mu$ g/mlの1株が消失しなかった。*K. pneumoniae* 3株は比較的高いMICを示したがいずれも消失した。*Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*の2株も100  $\mu$ g/ml

Table 5 Overall clinical efficacy of BRL25000 in complicated U.T.I. 375mg x 3/day, 5 days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	17	2	5	24 (86%)
Decreased				(0%)
Replaced			1	1 (4%)
Unchanged			3	3 (11%)
Effect on pyuria	17 (61%)	2 (7%)	9 (32%)	Patient total 28
 Excellent	17 (61%)		Overall effectiveness rate 24/28 (86%)	
 Moderate	7			
 Poor (including failure)	4			

Table 7 Bacteriological response to BRL25000 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated ( %)	Persisted*
<i>E. coli</i>	14	13 ( 93%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	0
<i>P. morganii</i>	1	0 ( 0%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 ( 50%)	1
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	0
NF-GNR**	1	1 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. faecalis</i>	5	5 (100%)	0
$\gamma$ - <i>Streptococcus</i>	1	1 (100%)	0
Total	33	30 ( 91%)	3

\* Persisted : regardless of bacterial count

\*\* NF-GNR : non fermentative gram negative rod except for *P. aeruginosa*

Table 6 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)	0	0	0	0	
	2nd group (Post prostatectomy)	4 ( 14%)	0	2	2	50
	3rd group (Upper UTI)	7 ( 25%)	4	2	1	86
	4th group (Lower UTI)	14 ( 50%)	11	3	0	100
	Sub total	25 ( 89%)	15	7	3	88
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	0	0	0	0	
	6th group (Catheter not indwelt)	3 ( 11%)	2	0	1	67
	Sub total	3 ( 11%)	2	0	1	67
Total		28 (100%)	17	7	4	86

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response to BRL25000 treatment (1)

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size $10^8$ CFU/ml												Not done	Total	
	$\leq 0.10$	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E.coli</i>							1/1	4/4	7/8					1/1	13/14
<i>K.pneumoniae</i>									1/1	1/1	1/1				3/3
<i>P.mirabilis</i>									1/1	1/1					2/2
<i>P.morganii</i>														0/1	0/1
<i>P.aeruginosa</i>													1/2		1/2
<i>S.marcescens</i>													1/1		1/1
<i>E.cloacae</i>													1/1		1/1
NF-GNR											1/1				1/1
<i>S.epidermidis</i>					1/1									1/1	2/2
<i>S.faecalis</i>				3/3	1/1									1/1	5/5
$\gamma$ -Streptococcus		1/1													1/1
Total		1/1		4/4	1/1	1/1	4/4	9/10	1/1	2/2	4/5			3/4	30/33

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 9 Relation between MIC and bacteriological response to BRL25000 treatment (2)

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size $10^6$ CFU/ml												Not done	Total	
	$\leq 0.10$	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E.coli</i>							4/4	6/7	2/2					1/1	13/14
<i>K.pneumoniae</i>								1/1	1/1			1/1			3/3
<i>P.mirabilis</i>				1/1				1/1							2/2
<i>P.morganii</i>														0/1	0/1
<i>P.aeruginosa</i>												1/2			1/2
<i>S.marcescens</i>											1/1				1/1
<i>E.cloacae</i>											1/1				1/1
NF-GNR											1/1				1/1
<i>S.epidermidis</i>			1/1											1/1	2/2
<i>S.faecalis</i>				2/2	2/2									1/1	5/5
$\gamma$ -Streptococcus	1/1														1/1
Total	1/1		1/1	2/2	3/3		4/4	8/9	3/3	3/3	2/3			3/4	30/33

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

を超える高度耐性菌であったが消失した。*S. epidermidis*, *S. faecalis* などのグラム陽性球菌は比較的低い MIC 値を示し全株消失した。Table 9 は  $10^6$  CFU/ml 接種時の MIC との関係を示したものであるが、MIC 分布はほぼ 1 管程度低くなっているほかは、 $10^8$  CFU/ml 時の関係と特に変化はなかった。

分離菌 33 株のうち株の保存が良好な 29 株について、BRL25000, AMPC および CVA の MIC を測定した結果を Table 10 に示した。また Nitrocefin, 87/312 (Glaxo Ltd., Greenford, Middlessex, England)<sup>8,9)</sup> を用いた分離菌の  $\beta$ -lactamase の産生能の検討結果も合

わせて示した。 $\beta$ -lactamase 産生能の判定は、Nitrocefin の 500  $\mu\text{g/ml}$  溶液 (0.05 M phosphate buffer pH 7.0) 0.1 ml に、Heart infusion agar 平板培地上に増殖させた colony を数個接種し、その溶液が黄色から赤色へ変化する程度により判定した。各薬剤の MIC 値の比較、 $\beta$ -lactamase 産生能の関係については考按の項で後述する。

BRL25000 投与後出現菌は NF-GNR, *S. epidermidis*, Yeast like organism 各 1 株合計 3 株で、症例 8 と症例 13 の 2 例から分離されたものであった (Table 11)。

薬剤投与による自覚的副作用としては、36 例中 1 例

Table 10 Correlation between MICs and bacteriological response

Patient No.	Isolate	BRL25000		AMPC		C V A		Eradicated	Persisted	$\beta$ -lactamase
		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>			
5	<i>E.coli</i>	25	12.5	25	12.5	100	25	0		±
7	<i>E.coli</i>	25	12.5	100<	100<	100<	25	0		+
8	<i>E.coli</i>	25	12.5	100<	100<	100<	25		0	+
9	<i>E.coli</i>	12.5	12.5	100<	100<	100	25	0		+
14	<i>E.coli</i>	12.5	6.25	12.5	6.25	25	25	0		+
19	<i>E.coli</i>	25	12.5	25	12.5	12.5	6.25	0		±
20	<i>E.coli</i>	12.5	6.25	12.5	6.25	100	25	0		+
21	<i>E.coli</i>	25	12.5	25	12.5	25	6.25	0		+
24	<i>E.coli</i>	12.5	6.25	12.5	6.25	50	25	0		-
25	<i>E.coli</i>	25	25	100<	100<	50	25	0		+
26	<i>E.coli</i>	25	25	100<	100<	50	50	0		+
27	<i>E.coli</i>	25	12.5	100<	100<	50	25	0		-
28	<i>E.coli</i>	6.25	6.25	12.5	6.25	50	25	0		-
12	<i>K.pneumoniae</i>	100<	100<	100<	100<	100<	100	0		±
15	<i>K.pneumoniae</i>	100	25	100<	100<	100<	50	0		±
16	<i>K.pneumoniae</i>	25	12.5	25	25	50	50	0		+
4	<i>P.mirabilis</i>	50	1.56	25	0.78	100<	100<	0		-
17	<i>P.mirabilis</i>	25	12.5	25	12.5	100<	100	0		-
6	<i>P.aeruginosa</i>	100<	100<	100<	100<	100<	100<		0	-
13	<i>P.aeruginosa</i>	100<	100<	100<	100<	100<	100<	0		-
13	<i>S.marcescens</i>	100<	100	100<	100<	100	100	0		+
13	<i>E.cloacae</i>	100<	100	100<	100<	100	50	0		+
13	NF-GNR*	100	100	100<	100	50	50	0		±
23	<i>S.epidermidis</i>	1.56	0.39	25	1.56	12.5	6.25	0		+
4	<i>S.faecalis</i>	1.56	1.56	1.56	0.78	100<	100<	0		-
10	<i>S.faecalis</i>	3.13	1.56	3.13	1.56	100<	100<	0		-
18	<i>S.faecalis</i>	1.56	0.78	0.78	0.78	100<	100<	0		-
21	<i>S.faecalis</i>	1.56	0.78	0.78	0.78	100<	100<	0		-
11	$\gamma$ -Streptococcus	0.20	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	25	25	0		-

\*NF-GNR : non fermentative gram negative rod except for *P.aeruginosa*

Table 11 Strains\* appearing after BRL25000 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains	(%)
NF-GNR	1	(33)
<i>S.epidermidis</i>	1	(33)
Yeast like organism	1	(33)
Total	3	(100)

\*Regardless of bacterial count

(No. 32) に軽度の食欲不振を認めたが、特に処置することなく薬剤投与終了とともに改善した。その他の自覚的副作用と思われるものは皆無であった。

薬剤投与前後の血液生化学的検査値の変化を Table

12 に示した。主治医判定により、5 症例において S-GOT, S-GPT, Total bilirubin, CRP, BSR 値に増悪を認めたが、変化はごく軽微で、明らかに薬剤との因果関係を示す症例は 1 例もなかった。症例 9 は本剤投与前から、S-GOT 72 U, S-GPT 58 U と異常を示し、投与後の値がそれぞれ 102 U, 91 U. と増悪したものであった。

### III. 考 按

#### 1. 基礎的検討

$\beta$ -lactam 系薬剤に対する耐性菌の問題は最近特に注目を集めているが、耐性の主な原因は菌の産生する  $\beta$ -lactamase にあるといわれている<sup>10)</sup>。そしてその対策としては、 $\beta$ -lactamase に分解されがたい新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

Table 12 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patients evaluated	Doctor's evaluation						Unchanged	Improved	
		Aggravated (Relation to the drug)				Probably not	Definitely not			Subtotal
		Definite	Probable	Possible	Subtotal					
R B C	17 (100%)							17 (100%)		
Hb	17 (100%)							17 (100%)		
Ht	17 (100%)							17 (100%)		
W B C	17 (100%)							17 (100%)		
Thrombocyte	18 (100%)							18 (100%)		
S-GOT	18 (100%)					1	1 (6%)	16 (89%)	1 (6%)	
S-GPT	18 (100%)					1	1 (11%)	16 (89%)		
Al-Pase	11 (100%)							11 (100%)		
Direct Bilirubin	16 (100%)							16 (100%)		
Total Bilirubin	17 (100%)						1 (6%)	16 (94%)		
B U N	18 (100%)							17 (94%)	1 (6%)	
S-Creatinine	18 (100%)							18 (100%)		
Na	18 (100%)							18 (100%)		
K	18 (100%)							18 (100%)		
Cl	18 (100%)							18 (100%)		
C R P	14 (100%)						2 (14%)	7 (50%)	5 (36%)	
B S R(1 hr.)	14 (100%)					1	1 (7%)	11 (79%)	2 (14%)	
No. of patients with aggravated laboratory test results			0				5			

抗菌力を復活させる方法が考えられる<sup>11)</sup>。BRL25000 は後者の考え方にそって、既存の AMPC に  $\beta$ -lactamase 阻害剤の 1 つである CVA を併用し合剤として開発されたものである。CVA はすべての  $\beta$ -lactamase に対し阻害作用を有するのではなく、RICHMOND type の II~V 型およびグラム陽性球菌の産生する  $\beta$ -lactamase を強く阻害することが認められている<sup>12)</sup>。

当教室保存の標準株 11 株について BRL25000, [AM PC, CVA の MIC を検討したところでは (Table 1), *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli* の標準株は AMPC 自体の抗菌力が優れているため、CVA との併用である本剤の特徴は認められていない。また *P. aeruginosa* に対しては、薬剤の耐性機構が、異なるためか本剤でも抗菌力は示さない。*K. pneumoniae* 標準株 2 株は AMPC

に対し 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性を示したが, BRL 25000 においては, 1.56~25  $\mu\text{g/ml}$  と明らかに感受性を示している。*K. pneumoniae* ATCC 29665 株は  $\beta$ -lactamase 産生菌であり, *K. pneumoniae* に対しては本剤の特色が良くあらわれていると思われる。

次に教室保存の尿路由来臨床分離株のうち Ampicillin 耐性大腸菌 100 株について 3 薬剤の MIC を測定し比較した結果をみると (Fig. 2), 100 株中 98 株が AMPC に対しても 100  $\mu\text{g/ml}$  を超える高度耐性を示している (比較は  $10^8$  CFU/ml 接種時, 以下同様)。ところが CVA 単独でも多少の抗菌力の増強が認められ, 100  $\mu\text{g/ml}$  を超える高度耐性株は 77 株に減少した。さらに BRL 25000 においては, その感受性分布は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  から >100  $\mu\text{g/ml}$  までの幅広い分布を示し, 明らかに AMPC の抗菌力が CVA の併用によって増強されたことがわかる。また, これらの AMPC 耐性大腸菌の中には多くの  $\beta$ -lactamase 産生菌が含まれていることも予想される。

同じく教室保存の *K. pneumoniae* 34 株を同様に検討したところ (Fig. 1), 34 株全部が AMPC に対しては 100  $\mu\text{g/ml}$  を超える高度耐性菌であった。しかし BRL 25000 では 6.25  $\mu\text{g/ml}$  から 100  $\mu\text{g/ml}$  までの幅広い MIC 分布を示し, ここでも CVA の併用効果が強く認められている。本来 AMPC は *K. pneumoniae* に対してはほとんど抗菌力は示さないが<sup>18-19)</sup>, 今回の検討結果をみると CVA の併用により AMPC の *K. pneumoniae* に対する抗菌力が増強されている。換言すれば, CVA と AMPC との併用により, 全く別の幅広い抗菌スペクトラムを有する新しい抗生物質が誕生したといえる。

尿路感染症において, 薬剤の臨床効果と原因菌に対する投与薬剤の MIC 値との間には通常相関がみとめられるが, 中には MIC が低いにもかかわらずその菌が消失しないという不一致が認められることが少なくない<sup>16,17)</sup>。この理由には, 薬剤の尿中排泄量や宿主の感染防御能といった問題も考えられているが<sup>18)</sup>,  $\beta$ -lactamase 産生菌の問題も 1 つ考えてよいと思われる。特に複数の原因菌からなる混合感染症において, この不一致現象が理論的に説明が容易である。そこで今回われわれは, Biophotometer を用いて混合培養実験を行なったのであるが, Fig. 3 においては, 25  $\mu\text{g/ml}$  (1 MIC) の濃度で 24 時間は増殖が抑制されるはずの *E. coli* ECSA-1 が,  $\beta$ -lactamase を産生する *S. epidermidis* A の存在下では AMPC の失活が原因で再増殖してしまう状態を示している。再増殖をした *E. coli* ECSA-1 に対する AMPC の MIC は, 増殖前と同じ MIC を示しており, この現象は *E. coli* ECSA-1 の耐性を示すものではない。 $\beta$ -

lactamase 産生菌との混合感染においては, 感受性菌であっても結果的には消失しないという現実が起こりうる状態を示す実験モデルといえる。Fig. 4 はこういった状態における CVA の併用効果を示したものである。AMPC にその半量の CVA を併用することにより, 混合培養においても *E. coli* ECSA-1, *S. epidermidis* A とともにその増殖を抑制することが可能となったことを示している。

実際臨床上, 難治性尿路感染症における混合感染症の頻度は高いが<sup>19)</sup>, 混合感染症において  $\beta$ -lactamase 産生菌がどの程度関与しているかは未知の段階である。尿路混合感染症に対する本剤の有用性について今後の検討が興味深いように感ずる。

尿路感染症の治療に際しては, 抗生剤の尿中排泄量または濃度が当然ある程度のレベルに達する必要がある。われわれは健康成人男子 3 名について, BRL25000 を 375 mg 服用以後 6 時間までに 2 時間ごとに採尿し, 尿中濃度ならびに尿中回収率を検討した。特に本剤の服用時期に関しては, 実際臨床上最も一般的投与方法と思われる食後 30 分服用という形に従った。結果は Table 3 に示したとおりであるが, 単純平均値でみると, AMPC に関しては 0~2 時間での尿中濃度は 114.3  $\mu\text{g/ml}$ , 2~4 時間では 601.2  $\mu\text{g/ml}$ , 4~6 時間では 273.9  $\mu\text{g/ml}$  であり, 6 時間までの尿中回収率は 39.3% であった。これは諸家の報告<sup>20)</sup>に比べて 0~2 時間, 4~6 時間での尿中濃度, 6 時間までの回収率においてかなり低い値を示している。また CVA の各時間帯での尿中濃度, 6 時間までの尿中回収率においても, AMPC と同様かなり低い値を示している。中川ら<sup>21)</sup>による空腹時投与と非空腹時投与の比較検討では, 非空腹時投与の方が, 尿中濃度, 回収率ともに低値を示している。したがって本剤の尿中への排泄は, 食事によってかなり影響を受けるものと考えられる。ただ, われわれの検討において CVA の尿中排泄が, 上記の中川らの非空腹時投与の値に比べても極端に低値である理由の 1 つは, おそらく食事の量, 内容, 服用時期の差によるものと推察する。すなわち, 中川らによる検討では軽い食事をとった直後の服用となっているが, われわれの検討ではごく日常の食事量をとった 30 分後に服用となっている。この点から食事の「量」も薬剤の尿中排泄に影響を与えるものと推察されるが, この問題はさらに十分な検討が必要と思われる。

群馬大学微生物学教室の検討成績<sup>22)</sup>では, *in vitro* では AMPC と CVA との配合比が 2:1 のとき最大の相乗効果が発揮される。臨床尿中における両薬剤の濃度比も当然この理想比に近いことが望まれる。食事による影響が特に CVA において著明である可能性が強いよう

なら、本剤の投与時期はむしろ空腹時にすべきものと思われる。

## 2. 臨床的検討

慢性複雑性尿路感染症 28 例に対する BRL 25000 の総合臨床効果は、著効 17 例 (61%)、有効 7 例 (25%)、無効 4 例 (14%) で、総合有効率は 86% という優れた成績を得た。これを病態群別にみると 1 群と 5 群が 1 例もないため、カテーテル非留置症例のみの成績ではあるが、混合感染症例 3 例中 2 例が著効という結果からみても、本剤は慢性症に対する経口剤としては有用性の高い薬剤といえる。複雑性尿路感染症に対する本剤の治療効果は、UTI 薬効評価基準による検討での全国集計の成績<sup>23)</sup>では、173 例中著効 73 例 (42.2%)、有効 49 例 (28.3%)、無効 51 例 (29.5%) で、総合有効率は 70.5% という結果が得られている。また病態群別総合有効率をみると、単独感染例 72%、混合感染例 66% と、われわれの検討とはほぼ同様の優れた成績を示している。カテーテル留置の有無を比較すると、留置群の総合有効率は 44.1%、非留置群は 77.0% という結果である。REEVES ら<sup>24)</sup>の複雑性尿路感染症に対する 5 日間投与の成績は 6 例中 6 例有効であり、LEIGH ら<sup>25)</sup>の 10 日間投与の成績では、104 例中 95 例 (91%) が有効であった。

次に BRL25000 から CVA をとり除いた薬剤すなわち AMPC の慢性尿路感染症に対する単独投与例の成績と比較する。河田ら<sup>26)</sup>の AMPC 250 mg 1 日 3 回 3 日間投与例では 7 例中 3 例 (43%)、鈴木ら<sup>27)</sup>の AMPC 1 日 1,000~2,000 mg 5~7 日間投与例では 4 例中 2 例 (50%)、石神ら<sup>28)</sup>の AMPC 1 日 750~1,500 mg 5~14 日間投与例では 8 例中 3 例 (38%)、近藤ら<sup>29)</sup>の AMPC 1 日 750 mg 7 日あるいは 14 日間投与例では 22 例中 11 例 (50%) が有効であった。以上はいずれも投与量、投与期間、効果判定基準が今回の検討とは異なるため、純粋な比較はできないものの、慢性尿路感染症に対する治療効果は明らかに AMPC より本剤の方が優れているように思われる。

28 例から分離された原因菌 33 株の菌種は、前述のように *E. coli*, *S. faecalis*, *K. pneumoniae* などが多く分離された。全国集計での分離頻度も大体この傾向が認められた。グラム陰性桿菌、グラム陽性球菌ともに細菌消失率は 70% を超えるものが多いが、*P.morganii*, *P.aeruginosa* が 33%, 41% と低値であった。当科で分離した原因菌のうち株の保存が良好であった 29 株について 3 薬剤の MIC 値を表にしたのが Table 10 である。*E. coli* 13 株について BRL 25000 と AMPC の MIC 値をみると、AMPC に対して 100  $\mu\text{g/ml}$  を超える MIC を示した 6 株が BRL25000 に対しては 25  $\mu\text{g/}$

ml 以下の低い値を示した。これらの 6 株中 5 株は  $\beta$ -lactamase 産生菌であり、臨床上也 4 株が消失している。*K. pneumoniae* 3 株も  $\beta$ -lactamase 産生能を有しているが、両薬剤間あまり目立つ差はない。LEIGH ら<sup>25)</sup>もわれわれと同様な検討を行なっているが、AMPC の MIC と BRL25000 の MIC の差は *Klebsiella* においてより *E. coli* において、より顕著であると述べている。その他のグラム陰性桿菌においては  $\beta$ -lactamase 産生能の有無にかかわらず、両薬剤の MIC 値に差はみられなかった。グラム陽性球菌についてみると、*S. epidermidis* の 1 株は  $\beta$ -lactamase 産生能を有しているため AMPC に対し 25  $\mu\text{g/ml}$  の MIC が BRL25000 に対しては 1.56  $\mu\text{g/ml}$  と著明に小さくなっているのがわかる。*S. faecalis* に対する MIC は両薬剤間に差はみられず、これは AMPC 本来の抗菌力が反映されているものと考えられる。

副作用の検討では、全投与症例 36 例中自覚的副作用を認めたものは、軽度の食欲不振 1 例のみで、発現率は 2.8% であった。全国集計 1,460 例中の副作用発現件数は 115 件で、発現率は 7.9% となっている<sup>30)</sup>。副作用の種類としては、皮膚過敏症状 0.8%、消化器症状 6.6%、その他 0.5% となっており、消化器症状が圧倒的に多いようである。中でも、下痢 1.8%、嘔気 1.5%、胃・腹部不快感 1.2% が他の副作用に比べてやや高頻度に認められている。本剤の臨床投与の際には十分な考慮が必要と思われる。

血液生化学的検査値の異常変動は 5 例に 7 件認められたが、本剤との因果関係があると思われる例は 1 例もなかった。全国集計での 350 例以上の検討では、本剤と因果関係がありと判定されたものは、GOT, GPT, LDH の上昇 1 例、BUN, S-Creatinine の上昇 1 例、RBC, Hb, Ht の減少 1 例、好酸球増多 4 例のみという非常に少ない発生頻度であった。以上の点から本剤の安全性は極めて高いものと思われる。

## 文 献

- 1) BROWN, A. G.; D. BUTTERWORTH, M. COLE, G. HANSCOMB, J. D. HOOD, C. READING & G. N. ROLINSON: Naturally-occurring  $\beta$ -lactamase inhibitors with antibacterial activity. J. Antibiot. 29(6): 668~669, 1976.
- 2) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid; a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11(5): 852~857, 1977
- 3) MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22(6): 1126~1128, 1974
- 4) 兼松 稔, 河田幸道, 西浦常雄: 尿路感染症にお

- ける混合感染の意義について。第1報：臨床における実態と薬効からみた考察，第26回日本化学療法学会一般講演(Ⅱ)。Chemotherapy 27: 348~349, 1979
- 5) 坂 義人：抗菌剤の投与方法に関する研究—投与形式の試験管内実験による検討—日泌尿会誌。69: 1467~1486, 1978
  - 6) 横田栄作，佐藤光行，恵林和夫，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, 1982
  - 7) 河田幸道，西浦常雄：尿路感染症における化学療法剤の薬効評価法について。第2報：複雑性尿路感染症における薬効評価基準。日泌尿会誌。70: 534~545, 1979
  - 8) O'CALLAGHAN, C. H.; A. MORRIS, S. M. KIRBY & A. H. SHINGLER: Novel method for detection of  $\beta$ -lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1(4): 283~288, 1972
  - 9) NEU, H. C.: Antibiotic inactivation enzyme and bacterial resistance. In: Antibiotics in Laboratory Medicine (LORIAN, V., ed.) Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 454~473, 1980
  - 10) 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
  - 11) 横田 健：ベータラクタマーゼ・インヒビター。医学のあゆみ 111(13): 931~937, 1979
  - 12) NEU, H. C. & K. P. FU: Clavulanic acid, a novel inhibitor of  $\beta$ -lactamases. Antimicrob. Agents & Chemoth. 14(5): 650~655, 1978
  - 13) 小酒井 望，小栗豊子：最近分離した各種病原細菌の Amoxicillin 感受性。Chemotherapy 21: 1359~1368, 1973
  - 14) 上田 泰，他：Amoxicillin に関する研究。Chemotherapy 21: 1446~1454, 1973
  - 15) 原 耕平，他：Amoxicillin に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用。Chemotherapy 21: 1522~1534, 1973
  - 16) 西浦常雄，他：尿路感染症における薬剤の感受性とその臨床効果(その1)。治療 47: 1309~1316, 1965
  - 17) 西浦常雄，他：尿路感染症における薬剤の感受性とその臨床効果(その2)。治療 47: 1495~1505, 1965
  - 18) 西浦常雄，土井達郎，河田幸道：抗菌剤の抗菌活性と臨床効果。Chemotherapy 27: 669~674, 1979
  - 19) 河田幸道，西浦常雄：複雑性尿路感染症における病態と薬効との関係について。日泌尿会誌 70: 523~533, 1979
  - 20) 斎藤 玲：第29回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム BRL25000。長崎，1981
  - 21) 中川圭一，渡辺健太郎，服部信之，横田栄作：BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) 臨床第一相試験。Chemotherapy 30(S-2): 98~110, 1982
  - 22) 三橋 進：第29回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム，BRL25000。1981
  - 23) 西浦常雄：第29回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム BRL25000。1981
  - 24) REEVES, D. S.; P. J. ELLIOT, H. A. HOLT, S. T. CHAPMAN & Z. MOJADDEDI: A clinical trial of Augmentin in urinary tract infection. In: Augmentin: Clavulanate-potentiated amoxicillin: Proceedings of the First Symposium (ROLINSON, G. N. & A. WATSON, ed.) Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 138~144, 1980
  - 25) REIGH, D. A.; M. FREETH, K. BRADNOCK, J. M. MARRINER & D. NISBET: Augmentin (amoxicillin and clavulanic acid) therapy in complicated urinary tract infections due to  $\beta$ -lactamase-producing bacteria. In: Augmentin: Clavulanate-potentiated amoxicillin: Proceedings of the First Symposium (ROLINSON, G. N. & A. WATSON, ed.) Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 145~153, 1980
  - 26) 河田幸道，塩味陽子，野村恭博，坂 義人，西浦常雄：泌尿器科領域における Amoxicillin の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 21: 1678~1686, 1973
  - 27) 鈴木恵三，名出頼男，大越正秋：泌尿器科領域における Amoxicillin の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 21: 1671~1677, 1973
  - 28) 石神襄次，三田俊彦，片岡頌雄，富岡 収，小林稔：尿路感染症に対する Amoxicillin の応用。Chemotherapy 21: 1687~1696, 1973
  - 29) 近藤捷嘉，天野正道，新島端夫：尿路感染症に対する Amoxicillin の検討。Chemotherapy 21: 1697~1703, 1973
  - 30) 武部和夫：第29回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム BRL25000。1981

BETA-LACTAMASE INHIBITOR IN THE TREATMENT  
OF URINARY TRACT INFECTION  
—EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BRL25000  
(CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN)—

MINORU KANEMATSU, SHUNSUKE SAKAI, YOSHIKAZU HASEGAWA,  
NAOKI KATO, YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA  
Department of Urology, Gifu University School of Medicine

A new oral antibiotic agent BRL25000, containing 250 mg of amoxicillin and 125 mg of clavulanic acid ( $\beta$ -lactamase inhibitor), was studied both experimentally and clinically, and the following results were obtained:

1) The antibacterial activity of BRL25000 was excellent against gram positive cocci and gram negative bacilli (except for *Pseudomonas aeruginosa*) especially against penicillin resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*.

2) The effect of BRL25000 on a mixed culture of *E. coli* and *Staphylococcus epidermidis* ( $\beta$ -lactamase producing strain) *in vitro* was studied. The growth of *E. coli* was suppressed when BRL25000 was administered, but when amoxicillin alone was administered, *E. coli* growth continued unchanged.

3) An oral 375 mg dose of BRL25000 was administered to 3 healthy non fasting volunteers, and mean urinary excretions of amoxicillin and clavulanic acid were studied. The peak urinary concentrations of amoxicillin and clavulanic acid were 601.2  $\mu\text{g/ml}$  and 30.5  $\mu\text{g/ml}$  respectively in specimens 2~4 hours after administration of the drugs. The urinary concentrations of amoxicillin were about ten times to twenty times higher than those of clavulanic acid up to 6 hours after dosing.

4) Twenty eight patients with chronic complicated urinary tract infections were treated with BRL 25000 at a daily dose of 1,125 mg for 5 days, and the therapeutic results were evaluated by the criteria proposed by the UTI committee, Japan. The overall clinical efficacies of treatment were excellent in 17 patients or 61%, moderate in 7 patients or 25% and poor in 4 patients or 14%. The overall effectiveness rate was thus 86%. A drug-related side effect, loss of appetite was observed in only one patient.