

泌尿器科領域における BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的・臨床的検討

藤村 宜夫・湯浅 健司・佐々木礼子・黒川 一男

徳島大学医学部泌尿器科学教室

徳島大学医学部泌尿器科外来を受診した尿路性器感染症患者 34 例に BRL25000 を投与し、臨床的な検討を行なった。

- 1) 投与方法は錠剤 (Amoxicillin 125 mg+Clavulanic acid 62.5 mg) として、1日8錠を4分服させ、投与日数は3~7日間とした。
- 2) 臨床効果は、34 例中、著効 23 例、有効 6 例、無効 4 例、不明 1 例で、有効率は 87.9% であった。
- 3) 細菌学的効果は、36 株中、陰性化 32 株 (88.9%)、不変 4 株であった。
- 4) 副作用は 2 例に胃腸症状が認められた。
- 5) 急性単純性膀胱炎患者から分離された *E. coli* 95 株に対して、BRL25000 と Ampicillin の抗菌力を比較したところ、BRL25000 の MIC 値は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示すが、Ampicillin は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  と 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の 2 峰性のピークを示し、BRL25000 の抗菌力が明らかに優れていた。

BRL25000 は英国ピーチャム研究所で研究、開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤の Potassium clavulanate (以下 CVA と略す) と Amoxicillin (以下 AMPC と略す) の合剤で、AMPC 耐性菌に対して強い抗菌力を発揮することから<sup>1)</sup>、ペニシリン耐性 *E. coli* の増加が著しい尿路感染症に対する有効性が大いに期待されるため<sup>2)</sup>、基礎的・臨床的な検討を行なったので、その成績を報告する。

CVA の構造式は Fig.1 に示すとおりである。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

急性単純性膀胱炎患者由来の *E. coli* 95 株に対する BRL25000 (AMPC : CVA=2 : 1) および ABPC の MIC を測定し比較した。測定方法は日本化学療法学会標準法に従った。

*E. coli* 95 株に対する BRL25000 の MIC は 10<sup>8</sup>/ml 接種では 6.25  $\mu\text{g/ml}$  にピーク (42 株) を示し、92 株 (96.8%) が 25  $\mu\text{g/ml}$  以下を占め、100  $\mu\text{g/ml}$  以上の株はわずか 3 株にすぎなかった。

Fig.1 Chemical structure of potassium clavulanate

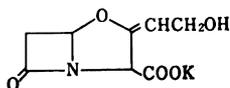


Fig.2 Sensitivity distribution of *E. coli* isolated from acute uncomplicated cystitis (95 strains)

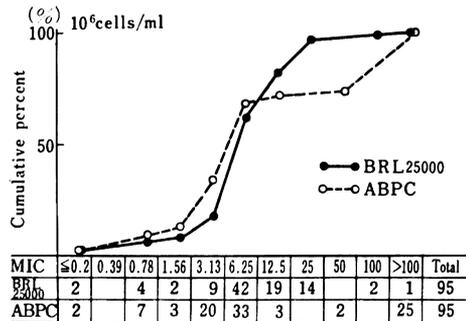


Fig.3 Sensitivity distribution of *E. coli* isolated from acute uncomplicated cystitis (95 strains)

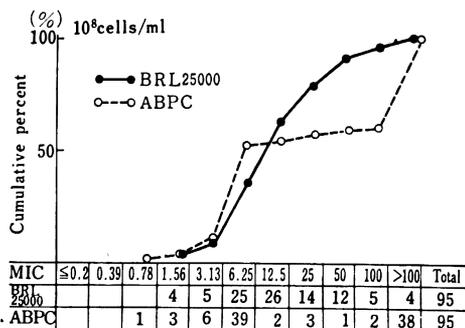


Fig. 4 Correlogram of MICs between BRL25000 and ABPC

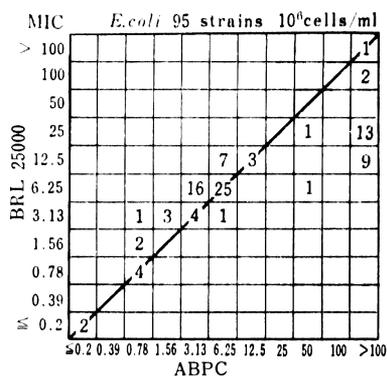


Fig. 5 Correlogram of MICs between BRL25000 and ABPC

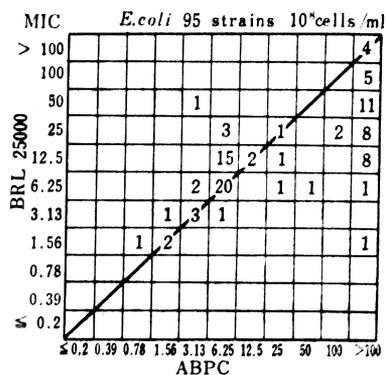


Table 1 Clinical summary of uncomplicated UTI with BRL25000

Case No.	Age · Sex	Diagnosis	Daily dose (mg × tab.) Duration (days)	Isolated organisms (/ml)	Urinary finding (WBC)	Symptom	Judgement by UTI criteria	Sensitivity MIC (10 <sup>6</sup> ) or disc			Side effect
								BRL	AMPC	CEX	
1	29 ♀	Acute cystitis	187.5 × 8 3	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> —	>100 0	Mict. pain + —	Excellent	0.39	0.39	— —	—
2	50 ♀	Acute cystitis	187.5 × 8 3	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> —	>100 0	Mict. pain + —	Excellent			— —	—
3	64 ♀	Acute cystitis	187.5 × 8 3	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup> —	20 ~ 29 1 ~ 2	Mict. pain + —	Excellent	6.25	6.25		Nausea
4	54 ♀	Acute cystitis	187.5 × 8 3	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> —	10 ~ 20 0 ~ 1	Mict. pain + —	Excellent	50	200	— —	—
5	57 ♀	Acute cystitis	187.5 × 8 3	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> —	50 ~ 60 0	Mict. pain + —	Excellent	0.39	0.78	— —	—
6	56 ♀	Acute cystitis	187.5 × 8 3	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup> —	30 ~ 40 0	Mict. pain + —	Excellent	12.5	800	— +	—
7	26 ♀	Acute cystitis	187.5 × 8 3	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> —	50 ~ 60 0 ~ 1	Mict. pain + —	Excellent	12.5	200	— +	—
8	32 ♀	Acute cystitis	187.5 × 8 3	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup> —	30 ~ 40 0 ~ 1	Mict. pain + —	Excellent	0.39	50	— ++	—
9	64 ♀	Acute cystitis	187.5 × 8 3	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> —	30 ~ 40 5 ~ 6	Mict. pain + —	Moderate	0.78	3.13	— ++ +++	—
10	47 ♀	Acute pyelonephritis	187.5 × 8 5	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>5</sup> —	40 ~ 50 0 ~ 1	Fever + —	Excellent	3.13	100	— +++	—
11	46 ♀	Acute pyelonephritis	187.5 × 8 5	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> —	30 ~ 40 3 ~ 5	Fever + —	Moderate			++ ++	—

Table 2 Clinical summary of complicated UTI with BRL25000

Case No.	Age · Sex	Diagnosis (underlying disease)	Daily dose (mg × tab.) Duration (days)	Isolated organisms (/ml)	Urinary finding (WBC)	Symptom	Judgement by UTI criteria	Sensitivity MIC (10 <sup>6</sup> ) or disc			Side effect	
								BRL	AMPC	CEX		
12	57 ♀	C.C.C. (Neurogenic bladder RU · 100ml)	187.5 × 8 5	<i>E.coli</i> 10 <sup>7</sup> -	>100 0	Mict. pain + -	Excellent	12.5	400 -	++	-	
13	58 ♀	C.C.C. (Neurogenic bladder RU · 20ml)	187.5 × 8 5	<i>K.pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup> -	20-30 0	Mict. pain + -	Excellent	6.25	50 +	++	-	
14	67 ♂	C.C.C. (B P H RU · 30ml)	187.5 × 8 5	<i>S.faecalis</i> 10 <sup>6</sup> -	>100 0		Excellent			++	++	-
15	65 ♂	C.C.C. (Urethral stenosis)	187.5 × 8 5	<i>K.oxytoca</i> 10 <sup>6</sup> -	10-20 0-1		Excellent	3.13	200 -	++	++	-
16	62 ♂	C.C.C. (B P H RU · 50ml)	187.5 × 8 5	<i>P.mirabilis</i> 10 <sup>5</sup> -	30-40 2-3	Mict. pain + -	Excellent	0.2	25 +	+	+	-
17	54 ♂	C.C.C. (Urethral stenosis)	187.5 × 8 5	<i>E.coli</i> 10 <sup>6</sup> <i>K.pneumoniae</i> 10 <sup>5</sup> -	>100 3-4	Mict. pain + -	Excellent	0.2 6.25	1.56 >800 +++	+++ +++	+++ +++	-
18	58 ♀	C.C.C. (Neurogenic bladder RU · 15ml)	187.5 × 8 5	<i>S.faecalis</i> 10 <sup>5</sup> <i>K.pneumoniae</i> 10 <sup>5</sup> -	10-20 0	Pollakisuria + -	Excellent	1.56 12.5	0.78 >800 ++	++ ++	++ ++	-
19	60 ♂	C.C.C. (B P H RU · 20ml)	187.5 × 8 5	<i>S.faecalis</i> 10 <sup>4</sup> -	30-40 5-10		Moderate	1.56	0.78 +++	+	+	-
20	41 ♀	C.C.C. (Neurogenic bladder RU · 70ml)	187.5 × 8 5	<i>P.mirabilis</i> 10 <sup>5</sup> <i>P.mirabilis</i> 10 <sup>4</sup>	20-25 10-15	Mict. pain + -	Poor		-	-	-	-
21	62 ♀	C.C.C. (Neurogenic bladder RU · 30ml)	187.5 × 8 5	<i>P.rettgeri</i> 10 <sup>6</sup> <i>P.rettgeri</i> 10 <sup>4</sup>	30-40 15-20		Poor		-	-	-	-
22	58 ♂	C.C.C. (Prostatic stone)	187.5 × 8 2times	<i>K.pneumoniae</i> 10 <sup>6</sup> Unknown	10-15 Unknown	Mict. pain + Unknown	Undecided		-	++	++	Vomiting
23	67 ♂	Infection in prostatic bed (After prosta-tectomy)	187.5 × 8 5	<i>Serratia</i> 10 <sup>7</sup> -	20-30 3-4	Pollakisuria + -	Excellent	200	>800 -	-	-	-
24	69 ♂	Infection in prostatic bed (After prosta-tectomy)	187.5 × 8 5	<i>Serratia</i> 10 <sup>6</sup> -	30-40 0-2	Mict. pain + -	Excellent		-	-	-	-
25	68 ♂	Infection in prostatic bed (After prosta-tectomy)	187.5 × 8 5	<i>E.cloacae</i> 10 <sup>5</sup> <i>E.aerogenes</i> 10 <sup>5</sup> -	30-50 2-3		Excellent		-	-	-	-
26	41 ♀	C.C.P. (l-Renal stone)	187.5 × 8 5	<i>P.mirabilis</i> 10 <sup>5</sup> -	10-25 0-1		Excellent	1.56	6.25			-
27	39 ♂	C.C.P. (r-Renal stone)	187.5 × 8 5	<i>P.mirabilis</i> 10 <sup>5</sup> -	20-30 5-8		Moderate	6.25	25 -	+	+	-
28	59 ♂	C.C.P. (r-Renal stone)	187.5 × 8 5	<i>Serratia</i> 10 <sup>5</sup> <i>Serratia</i> 10 <sup>4</sup>	30-50 20-30		Poor		-	-	-	-
29	56 ♀	C.C.P. (l-Renal stone)	187.5 × 8 5	<i>E.cloacae</i> 10 <sup>7</sup> <i>E.cloacae</i> 10 <sup>5</sup>	20-30 6-9		Poor	100	400 -	-	-	-

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

一方、ABPCもBRL25000と同様に6.25 µg/mlにピーク(33株)を示したが、100 µg/ml以上にも25株と2峰性の分布を示した(Fig. 2)。

なお、10<sup>8</sup>/ml接種でも、10<sup>8</sup>/mlと同じ傾向を示した(Fig. 3)。また、Fig. 4, 5にBRL25000とABPCの感受性相関を図示した。

## II. 臨床的検討

### 1. 投与対象と投与方法

対象は昭和55年6月から昭和55年12月までの間に徳島大学医学部泌尿器科外来を受診した尿路・生殖器感染症患者34例で、その内訳は単純性尿路感染症11例、複雑性尿路感染症18例、その他の感染症5例である。

年齢は26歳から69歳(平均53.6歳)までで、性別は女性18例、男性16例であった。

投与方法は錠剤(1錠中AMPC 125 mg, CVA 62.5 mg含有)として1日量8錠を4分服させ、投与日数は3~7日間とした。

### 2. 効果判定基準

尿路感染症はUTI薬効評価基準<sup>3)</sup>に従い、その他の感染症は主治医の判定によった。

### 3. 臨床成績

#### 単純性尿路感染症 (Table 1)

症例1~9は急性単純性膀胱炎、症例10, 11は急性単純性腎盂腎炎で、11例中、著効9例、有効2例で有効率は100%であった。

起炎菌は*E. coli*が10例、*Klebsiella pneumoniae*が1例であったがすべて陰性化した。

#### 複雑性尿路感染症 (Table 2)

疾患の内訳は、膀胱炎11例、前立腺肥大症術後の前立腺床炎3例、腎盂腎炎4例の18例であったが、症例22は副作用(嘔吐)のため服用を中止したため、17例中、著効11例、有効2例、無効4例で、有効率は76.5%(13/17)であった。

#### その他の感染症 (Table 3)

5例の内訳は、尿道炎3例、副睾丸炎1例、前立腺炎1例であったが、著効3例、有効2例で有効率は100%であった。

以上をまとめると、副作用で中止した1例を除いた33例中、著効23例、有効6例、無効4例で、87.9%(29/33)の有効率を得た(Table 4)。

#### 細菌学効果 (Table 5)

36株中、*E. coli*が最も多く14株分離されたが、全株陰性化した。次いで、*Klebsiella pneumoniae*の5株もすべて陰性化し、全体では32株(88.9%)が消失、4株が不変であった。

#### 4. 副作用

34例中、胃腸症状を訴えたものが2例(5.8%)認められた。このうち1例は2回服用後に嘔吐をみたため、本剤の服用を中止したところ、一兩日中に自覚症状は消失した。もう1例は、症状が比較的軽度であったため服

Table 3 Clinical summary of other infections with BRL25000

Case No.	Age · Sex	Diagnosis	Daily dose (mg×tab.) Duration (days)	Isolated organisms	W B C in urine or secretion	Symptom	Judgement by doctor	Sensitivity MIC (10 <sup>6</sup> ) or disc			Side effect	
								BRL	AMPC	CEX		
30	58 ♂	Acute urethritis	187.5×8 7	<i>S.epidermidis</i> -	+ -	Secretion + -	Excellent		++	+++	-	
31	45 ♂	Chronic urethritis	187.5×8 7	<i>E.coli</i> -	+ -	Urethrolgia + - Secretion + -	Excellent	0.78	1.56	++	+++	-
32	58 ♂	Chronic urethritis	187.5×8 7	<i>S.epidermidis</i> -	+ -	Secretion + -	Moderate		++			-
33	62 ♂	Acute epididymitis	187.5×8 7	<i>E.coli</i> -	++ ±	Pain +++ + Fever + -	Moderate		++			-
34	34 ♂	Chronic prostatitis	187.5×8 7	<i>K.pneumoniae</i> -	+ -	Pain + -	Excellent	6.25	100	-	-	-

用を中止するにはいたらなかった。

なお、S-GOT, S-GPT, BUN などの血液生化学検査はわずか6例にしか検討することができなかったが、全例異常変動は認められなかった。

Table 4 Efficacy of BRL25000 classified by type of disease

	Number of cases	Excellent	Moderate	Poor	Effectiveness rate (%)
Uncomplicated U.T.I.	11	9	2		100
Complicated U.T.I.	17	11	2	4	76.5
Other infections	5	3	2		100
Total	33	23	6	4	87.9

Table 5 Bacteriological response

Isolates	Eradicated	Persisted
<i>E.coli</i>	14	
<i>K.pneumoniae</i>	5	
<i>P.mirabilis</i>	3	1
<i>S.faecalis</i>	3	
<i>S.marcescens</i>	2	1
<i>S.epidermidis</i>	2	
<i>E.cloacae</i>	1	1
<i>E.aerogenes</i>	1	
<i>K.aeroflavia</i>	1	
<i>P.reitteri</i>		1
Total	32 (88.9%)	4

### III. 考 察

細菌の耐性獲得の機序の主因が  $\beta$ -lactamase にあるため、細菌が産生するこの酵素により安定性の強い抗生物質の研究・開発が主流となっている昨今、既存の抗生物質と  $\beta$ -lactamase 阻害剤を配合することによって、抗菌力を増強させるという方法論は新しい試みとして、大変注目されている<sup>4)</sup>。

泌尿器科領域においても、ABPC 耐性の *E.coli* の分離率は年々増加の傾向にあり、Amoxicillin や Bacampicillin などの登場によっても penicillinase 産生菌に対する切れ味の悪さは多くの泌尿器科医が経験するところである。

この度、われわれは、泌尿器科外来患者を対象に BRL25000 の基礎的・臨床的な検討を行なった。

急性単純性膀胱炎患者から分離された *E.coli* 95 株に対する BRL25000 と ABPC の抗菌力 (MIC) を対比したところ、特に ABPC 高度耐性 *E.coli* に対して BRL25000 は低い MIC 値を示し、基礎的にも本剤の有用性を確認することができた。

次いで、臨床的には、単純性、複雑性尿路感染症およびその他の感染症に対して BRL25000 を投与した結果、単純性尿路感染症では 100%、複雑性尿路感染症では 76.5%、その他の感染症でも 100% と高い有効率が得られた。なかでも、複雑性尿路感染症では、カテーテル留置群には投与しなかったにしても、76.5% の有効率は本剤の有効性を実証するに十分な成績であった (Table 6)。

また、細菌学的効果でも、36 株中、32 株 (88.9%) と高い除菌率を示し、著効率 69.7% (23/33) の高さを裏付ける成績であった。

まず、急性単純性尿路感染症 11 例のうち、AMPC 耐性の *E.coli* 4 株 (MIC: 50, 200, 200, 800  $\mu$ g/ml) と

Table 6 Overall clinical efficacy of complicated U.T.I. classified by type of infection

Group		Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Single infection	1st (Catheter indwelt)				
	2nd (Post prostatectomy)	2			100
	3rd (Upper U.T.I.)	1	1	2	50
	4th (Lower U.T.I.)	5	1	2	75
	Subtotal	8	2	4	71.4
Mixed infection	5th (Catheter indwelt)				
	6th (No catheter indwelt)	3			100
	Subtotal	3	0	0	100
Total		11	2	4	76.5

*Klebsiella pneumoniae* 1株 (MIC: 100 µg/ml) の5株はいずれも消失した。また、複雑性尿路感染症、その他の感染症においても、症例 12 の *E. coli*, 症例 15, 17, 18, 34 の *Klebsiella* sp., 症例 23, 24 の *S. marcescens*, 症例 25 の *Enterobacter* sp. はいずれも AMPC に高い MIC 値を示す株であったがすべて消失し、BRL25000 の経口剤としての切れ味の良さが十分に感じられた。

なお、経口剤特有の胃腸障害も、34 例中、わずか 2 例に認めただけで他の経口剤と比べて遜色のない成績と思われる。

以上、われわれは、泌尿器科領域の各種感染症に対して、AMPC と CVA の配合剤である BRL25000 を使用した結果、本剤の有効性、安全性および有用性を確認するに十分な満足すべき成績が得られた。

## 文 献

- 1) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 852~857, 1977
- 2) 第 29 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL25000, 1981
- 3) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第二版). *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 4) SLOCOMBE, B.:  $\beta$ -lactamases: Occurrence and classification. In: *Augmentin: Clavulanate-potentiated amoxicillin: Proceedings of the First Symposium* (ROBINSON, G. N. & A. WATSON, ed.) *Excerpta Medica*, Amsterdam, pp. 8~18, 1980

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) IN UROLOGY

NOBUO FUJIMURA, KENJI YUASA, REIKO SASAKI and KAZUO KUROKAWA  
Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University

A new oral drug (BRL25000) was studied both fundamentally and clinically in the urological field, and the following results were obtained.

- 1) BRL25000 was administered to 34 out-patients at a daily dose of 1,500 mg.
- 2) A clinical response of 87.9% was obtained, with 23 cases (69.7%) showing excellent response, 6 (18.2%) moderate response and 4 (12.1%) poor response.

The effectiveness rates were 100% in uncomplicated UTI (acute cystitis and pyelonephritis), 76.5% in complicated UTI (chronic cystitis and pyelonephritis) and 100% in other infections (urethritis, epididymitis and prostatitis).

- 3) With regard to antibacterial activity, 32 of 36 clinical isolates (88.9%) were eradicated and 4 persisted.

4) Side effects observed were vomiting in 1 case and nausea in 1 case, and vomiting was so severe as to necessitate discontinuing the drug.

- 5) Minimum inhibitory concentrations of BRL25000 and ABPC were measured against 95 strains isolated from acute uncomplicated cystitis. BRL25000 showed excellent activity specially against ABPC resistant *E. coli*.